# Постковидный синдром и патология капиллярного ложа по данным видеокапилляроскопии

# Х.К.Нгуен 🖾, А.Г.Чучалин

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

#### Резюме

Постковидный синдром (ПКС) является актуальной проблемой клинической практики. Одышка – наиболее распространенный среди неврологических и сердечно-сосудистых симптомов, которые указывают на низкую толерантность к физической нагрузке (ТФН) и снижение качества жизни пациентов с ПКС. Целью исследования явилось изучение патогенеза одышки и факторов микрососудистого повреждения, выявленного с помощью видеокапилляроскопии (ВКС), для лучшего понимания их связи с общей клинической картиной у пациентов с ПКС. Материалы и методы. В исследование включены пациенты с ПКС (*n* = 60), страдающие одышкой, степень которой оценивалась по результатам 6-минутного шагового теста (6-МШТ). Пациенты были распределены на 2 группы: 1-я – больные, у которых выявлена десатурация; 2-я – лица без нарушения сатурации. Патология капиллярного ложа диагностировалась с помощью ВКС. Результаты. При выполнении 6-МШТ пациенты с ПКС проходили в среднем 79,5 % прогнозируемого расстояния. У них также отмечалось снижение показателей пульсоксиметрии. Значительные различия наблюдались у пациентов с десатурацией и без таковой, особенно в отношении пройденной дистанции при выполнении 6-МШТ, показателей пульсоксиметрии и одышки до и после 6-МШТ. У пациентов с десатурацией отмечены более высокие значения соотношения показателей десатурации и дистанции, пройденной при выполнении 6-МШТ (desaturation-distance ratio – DDR), индекса O2-GAP и уровня сердечных усилий (СУ), а также значительное снижение процента перфузируемых капилляров (ППК), средней плотности капилляров (ПК) и заметное повышение доли извилистых и разветвленных капилляров. Выявлена прямая корреляция между ППК и диффузионной способностью легких по монооксиду углерода (DL<sub>co</sub>) и коэффициентом переноса монооксида углерода (DL<sub>co</sub> / V<sub>a</sub>), дистанцией, пройденной при выполнении 6-МШТ, и процентом прогнозируемой дистанции, а также обратная корреляция между ППК и СУ. Показана прямая корреляция с долей (%) капиллярного восстановления, пройденной дистанции при выполнении 6-МШТ и прогнозируемой дистанции, а также обратная корреляция – с показателем DDR. Аналогичным образом показана прямая корреляция показателей средней ПК и  $DL_{co}$  /  $V_{a}$ , тогда как доля (%) извилистых капилляров обратно коррелировала с DL<sub>co</sub>, а доля (%) разветвленных капилляров – с DL<sub>co</sub> / V<sub>a</sub>. Заключение. Продемонстрирован многофакторный характер механизмов возникновения одышки у пациентов с ПКС, при этом отмечена важная роль васкулопатии. Непрерывный мониторинг пульсоксиметрии, частоты сердечных сокращений и ВКС являются эффективными метолами изучения и оценки состояния у пациентов с ПКС и олышкой.

Ключевые слова: COVID-19, постковидный синдром, васкулопатия, одышка, 6-минутный шаговый тест, видеокапилляроскопия. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации. Этическая экспертиза. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 215 от 21.02.22). От всех пациентов получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании и использование в научных целях их клинических и физиологических данных в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964, пересмотр 2013) Всеобщей декларации по биоэтике и правам человека (ЮНЕСКО, 2005).

Благодарности. Авторы выражают благодарность ординаторам кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации за помощь в вычислении плотности капилярной сети и подготовке списка литературы.

© Нгуен Х.К., Чучалин А.Г., 2023

Для цитирования: Нгуен Х.К., Чучалин А.Г. Постковидный синдром и патология капиллярного ложа по данным видеокапилляроскопии. *Пульмонология*. 2023; 33 (6): 760–771. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-760-771

# Post-COVID syndrome and capillary bed abnormalities detected by videocapillaroscopy

# Hoang C. Nguyen <sup>™</sup>, Alexander G. Chuchalin

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I.Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

#### Abstract

Post-COVID syndrome (PCS) is a pressing problem in clinical practice. Dyspnea, along with neurologic and cardiovascular symptoms, is the most common symptom indicating low exercise capacity (EC) that reduces quality of life. **The aim** of this study was to investigate shortness of breath and the capillary bed abnormalities detected video capillaroscopy (VCS) in patients with PCS. **Methods.** The study included patients with PCS (n = 60) suffering from shortness of breath. Dyspnea was assessed using the 6-minute walk test (6-MWT). The capillary bed abnormality was diagnosed using VCS. **Results.** Patients with ACL walked an average of 79.5% of the predicted distance in the 6-MWT. They also had a decrease in pulse oximetry readings. The patients were divided into 2 groups: 1<sup>st</sup> – patients with desaturation, 2<sup>nd</sup> – patients without desaturation. Significant differences were

observed between patients with and without desaturation, especially in the 6-MWT distance, pulse oximetry, and dyspnea before and after the 6-MWT. Patients with desaturation had a higher desaturation-to-distance ratio, a higher O2-GAP index, and higher cardiac effort levels, as well as a significant decrease in the proportion of perfused capillaries (PPC), mean capillary density, and a marked increase in the proportion of tortuous and branched capillaries. There was a direct correlation between PPC and diffusing lung capacity for carbon monoxide ( $DL_{co}$ ), and carbon monoxide transfer coefficient ( $DL_{co}/V_a$ ), distance traveled during the 6-MWT and percentage (%) of predicted distance, inverse correlation between PPC and cardiac effort. There was a direct correlation between the percentage (%) of capillary recovery and 6-MWT distance and the percentage (%) of predicted distance, as well as an inverse correlation with the ratio of desaturation indicators and walking distance. Similarly, there was a direct correlation between mean capillary density and  $DL_{co}/V_a$ , while the proportion (%) of tortuous capillaries was inversely correlated with  $DL_{co}/V_a$ . Conclusion. The multifactorial nature of the mechanisms of dyspnea in patients with PCS was demonstrated, with the important role of vasculopathy. Continuous monitoring of pulse oximetry, heart rate and VCS are effective methods to screen and assess the condition of patients with PCS and dyspnea.

Key words: COVID-19, post-COVID syndrome, vasculopathy, dyspnea, 6-minute walk test, videocapillaroscopy.

Conflict of interest. No conflict of interest is declared by the authors.

Funding. The authors declare that they did not receive any external funding for the study and preparation of the publication.

Ethical expertise. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I.Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol No.215 of 02.21.22). Written informed consent was obtained from all patients prior to inclusion in the study, to participate in the study and to use their clinical and physiological data for scientific purposes in accordance with the Declaration of Helsinki of the World Medical Association (1964, revision 2013) and the Universal Declaration on Bioethics and Human Rights (UNESCO, 2005).

Acknowledgments. The authors express their gratitude to the residents of the Department of Hospital Therapy of the Pediatric Faculty of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I.Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation for their assistance in calculating the density of the capillary network and preparing a list of references. © Nguyen H.C., Chuchalin A.G., 2023

For citation: Nguyen H.C., Chuchalin A.G. Post-COVID syndrome and capillary bed abnormalities detected by videocapillaroscopy. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (6): 760–771 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-760-771

Постковидный синдром (ПКС), или постковидное состояние, представляет собой актуальную проблему в современной клинической практике. По данным системного обзора и метаанализа, проведенного C. Chen et al., ПКС испытывают примерно 3-4 из 10 пациентов, перенесших COVID-19 (CoronaVIrus Disease 2019) [1]. Ключевую роль в клинической картине ПКС играет одышка, степень выраженности которой связана с толерантностью к физической нагрузке (ТФН). Вместе с неврологическими и сердечно-сосудистыми симптомами, свидетельствующими о низкой ТФН, одышка является одним из центральных механизмов снижения качества жизни. COVID-19 связан с мультисистемной дисфункцией, при этом убедительно доказано SARS-CoV-2-индуцированное повреждение эндотелия. Дисфункция сосудистой системы и ее последствия действительно могут играть ключевую роль в патогенезе инфекции SARS-CoV-2 и ее долгосрочных последствиях.

Целью исследования явилось изучение патогенеза одышки и факторов микрососудистого повреждения, выявленного с помощью видеокапилляроскопии (BKC), для лучшего понимания связи микрососудистого повреждения с общей клинической картиной у пациентов с ПКС.

#### Материалы и методы

Проведено открытое рандомизированное проспективное контролируемое интервенционное исследование, в рамках которого были обследованы пациенты (n = 60: 30 (50 %) мужчин, 30 (50 %) женщин; средний возраст –  $61 \pm 12,3$  года; средний индекс массы тела (ИМТ) –  $30,8 \pm 6,7$  кг / м<sup>2</sup>), получавшие лечение в отделении пульмонологии Государственного бюджетного учреждении здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени

Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы» в 2022–2023 гг. Время с момента дебюта COVID-19 до включения в исследование в среднем составило 8,4 мес. Демографические данные и основные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 215 от 21.02.22). От всех пациентов получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании и использование в научных целях их клинических и физиологических данных в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964, пересмотр 2013), Всеобщей декларации по биоэтике и правам человека (ЮНЕСКО, 2005).

В статье рассматриваются результаты исследований, проведенных до лечебных мероприятий.

Критерии включения пациентов в исследование:

- возраст старше 18 лет;
- COVID-19 в анамнезе и ПКС;
- положительный тест (мазок из носоглотки), подтверждающий инфекцию SARS-CoV-2 в анамнезе, выявленную с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой в режиме реального времени, независимо от ее тяжести;
- соответствие определению ПКС, принятого Всемирной организацией здравоохранения [2];
- наличие респираторных симптомов (одышка и снижение ТФН);
- возможность предоставить письменное добровольное информированное согласие, включая согласие на проведение необходимых процедур в рамках ис-

# Таблица 1

Демографические данные и основная характеристика пациентов

# Table 1 Demographic data and main characteristic

		-	••••••••••••••••••••••••••••••		
Показатель	<i>n</i> = 60	SaO <sub>2</sub> ≥ 95 % ( <i>n</i> = 38)	SaO <sub>2</sub> < 95 % ( <i>n</i> = 22)	р	
SaO <sub>2</sub> , %	96 (92–96)	96 (96–97)	90,3 (87–92)	-	
РаО <sub>2</sub> , мм рт. ст.	77,5 (68–88)	82 (78–90)	59,6 (51,5–71)	< 0,001	
Лактат, ммоль / л	1,45 (1,1–2,25)	1,4 (1,1–2)	1,8 (1,4–2,6)	0,269	
Средний возраст, годы	61,0 ± 12,3	61,0 ± 12	60,0 ± 13	0,718	
Пол, <i>п</i> :					
• мужской	30	17	13	0.007	
• женский	30	21	9	0,207	
ИМТ, кг / м²	31,8 ± 6,7	32,6 ± 6,4	30,4 ± 7,1	0,227	
Период с момента дебюта COVID-19, мес.	8,4 (5,4–13,5)	8,6 (5,6–13,5)	8,2 (4,2-13,5)	0,842	
Курящие, <i>п</i> (%)	9 (15 %)	4 (10,5 %)	5 (22,7 %)	0,202	
Артериальная гипертония, <i>п</i> (%)	14 (23,3 %)	8 (21,1 %)	6 (27,3 %)	0,583	
ФЖЕЛ, % <sub>долж.</sub>	86,5 (66–101)	89 (71–103)	78,5 (62,5–96,5)	0,124	
ОФВ <sub>1</sub> , % <sub>долж.</sub>	89 (70,8–105,3)	91 (77–105)	85 (62–102)	0,491	
ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ, % <sub>долж.</sub>	83 (78,9–87,6)	83,2 (80,1–87,5)	80,1 (77,4–86,3)	0,215	
DL <sub>co</sub> , % <sub>долж.</sub>	63 (46- 79)	69 (55- 87)	45 (34– 54)	< 0,001	
DL <sub>co</sub> / V <sub>a</sub> , % <sub>долж.</sub>	78 (61– 88)	85 (72– 92)	59 (46- 78)	< 0,001	
С-реактивный белок, мг / л	2,6 (1,23–6)	2,4 (1,2–5,4)	3,4 (1,3–9,4)	0,397	
D-димер, нг / мл	246 (202–332)	231 (224–397)	267 (190–320)	0,384	

Примечание: SaO<sub>2</sub> (arterial blood oxygen saturation) – сатурация артериальной крови кислородом; PaO<sub>2</sub> (partial pressure of oxygen in arterial blood) – парциальное давление кислорода в артериальной крови; ИМТ – индекс массы тела; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; DL<sub>CO</sub> (diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide) – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; DL<sub>CO</sub> / V<sub>a</sub> (diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide corrected for alveolar volume (carbon monoxide transfer coefficient)) – диффузионная способность легких по монооксиду углерода с поправкой на альвеолярный объем (коэффициент переноса монооксида углерода).

следования (6-минутный шаговый тест (6-МШТ), пункция лучевой артерии, ВКС и т. д.). *Критерии исключения* из исследования:

- клинически значимая почечная, сердечная или печеночная недостаточность;
- патология респираторной системы (туберкулез, рак легкого, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, интерстициальные заболевания легких и др.) в анамнезе;
- отсутствие способности выполнять процедуры, проводимые в рамках исследования (заболевания опорно-двигательного аппарата, стенокардия, которые могли нарушить выполнение 6-МШТ; факторы, способные вызывать повреждение капилляров и таким образом потенциально влиять на результаты ВКС (травматизация кожных покровов в области ногтевого ложа, маникюр, системный склероз, сахарный диабет, глаукома)).

Дизайн исследования. Общеклиническое обследование заключалось в опросе больного (жалобы, сбор анамнеза), получении физикальных данных (осмотр, аускультация). Одышка оценивалась по шкале Борга. Функция внешнего дыхания оценивалась с помощью анализа кривой «поток—объем» на компьютерном анализаторе Flowscreen (Erich Jaeger, Германия). Бодиплетизмография и определение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL<sub>co</sub>) проводились на аппарате Master Screen Body (Erich Jaeger, Германия). Газовый состав артериальной крови исследовался экспресс-методом на автоматическом анализаторе *RapidLab*.348 (*Bayer*, Германия).

6-МШТ проводился в соответствии со стандартным протоколом. Оценивались следующие показатели:

- артериальное давление;
- суррогатный показатель сатурации артериальной крови кислородом (SpO<sub>2</sub>), измеренный методом пульсоксиметрии;
- частота сердечных сокращений (ЧСС);
- одышка по шкале Борга.

При проведении 6-МШТ пройденное расстояние подсчитывалось в абсолютном значении (в метрах), а также рассчитывалось в процентах, в зависимости от прогнозируемого должного значения, с помощью уравнения Энрайта–Шерилла, в соответствии с критериями, установленными Американским торакальным обществом [3].

ЧСС и SpO<sub>2</sub> непрерывно измерялись в состоянии покоя (исходный уровень) и при проведении 6-МШТ с помощью прибора *Spirodoc*<sup>®</sup> (*MIR-Medical International Research-Srl*, Рим, Италия). При непрерывном измерении этих параметров рассчитывались соотношение показателей десатурации и дистанции, пройденной при выполнении 6-МШТ (*Desaturation-Distance Ratio* – DDR), индексы O2-GAP и сердечного усилия (CY) (*Cardiac effort*). DDR определялось как соотношение показателей площади десатурации (DA) и дистанции, пройденной при выполнении 6-МШТ, где DA – сумма разницы между 100%-ми

показателями и зарегистрированными значениями SpO<sub>2</sub>, отбираемыми каждые 2 с [4]. СУ – это термин, используемый для описания общего количества сердечных сокращений (соотношение показателей ЧСС и дистанции, пройденной при выполнении 6-МШТ, измеряемое в ударах на 1 м) [5].

Индекс O2-GAP рассчитывался с помощью уравнения, включающего показатели DA, SpO<sub>2</sub> в состоянии покоя, дистанции, пройденной при выполнении 6-МШТ (процент от прогнозируемого (возраст, пол, рост, масса тела)), время восстановления SpO<sub>2</sub> [6].

#### Методы исследования микроциркуляции

ВКС – это неинвазивный метод, используемый для исследования структурного и функционального состояния капиллярного русла кожи в области ногтевого валика. Этот метод основан на видеозаписи капилляров в сосочковом слое дермы с помощью автофокусного микроскопа (VIEWTY, 3R-MSBTVTY, AF *Scope*; Энити, Япония) с 250-кратным увеличением. Микроскоп оснащен 3,5-мегапиксельной цифровой камерой и подключен к портативному компьютеру (*Dell Latitude* D600: *Dell*; Остин, США).

Микрососудистые измерения проводились после ночного сна и 20-минутного отдыха в сидячем положении. Измерения осуществлялись в течение 1 ч, между 7 и 11 ч утра, в спокойной обстановке при комнатной температуре, поддерживаемой в диапазоне 21,5–22,5 °С. Пациенты оставались в сидячем положении, рука располагалась на уровне сердца. Для улучшения визуализации капилляров на дорсальную поверхность ногтевой фаланги исследуемого пальца наносилось специальное иммерсионное масло.

При оценке функционального состояния капилляров ВКС выполнялась в области ногтевого ложа и тыльной поверхности ногтевой фаланги IV (безымянного) пальца левой кисти. На плечо накладывалась манжета тонометра для проведения пробы реактивной гиперемии и пробы с венозной окклюзией методом ВКС, разработанным *C.Cheng et al.* [7]. При таком подходе оцениваются микрососудистая и эндотелиальная функции, обычно применяемые при исследовании сердечно-сосудистых заболеваний [7–9].

Плотность капилляров (ПК) определялась как количество капилляров на 1 мм<sup>2</sup> кожи ногтевой складки. Камера ВКС перемещалась по центру ногтевой фаланги (на рис. 1 зона выделена прямоугольником), где визуализируются только переходные отделы капилляров. ПК рассчитывалась как среднее значение 3 измерений, полученных из 3 наиболее четко сфокусированных изображений, наименее искаженных движением. Изображения анализировались посторонними исследователями.

Для количественной оценки ПК цифровые снимки производились каждые 3–5 с на каждом из 3 этапов (см. рис. 1):



Рис. 1. Видеокапилляроскопические изображения: А – в состоянии покоя; В – во время постокклюзивной реактивной гиперемии; С – во время венозной окклюзии

Figure 1. Videocapillaroscopic images: A, at rest; B, during post-occlusive reactive hyperemia; C, during venous occlusion

- исходно в состоянии покоя (ПК<sub>п</sub>);
- во время постокклюзионной реактивной гиперемии (ПК<sub>рг</sub>);
- во время венозной окклюзии (ПК<sub>во</sub>).

Исходно снимки производились в состоянии покоя в течение 3 мин с целью обнаружения капилляров, перфузированных в состоянии покоя (ПК<sub>п</sub>) (см. рис. 1А).

Во время постокклюзионной реактивной гиперемии снимки производились для количественной оценки функционально перфузированных капилляров (исходный уровень плюс резервные капилляры) следующим образом: сначала окклюзионная манжета на левом предплечье была надута до 40 мм рт. ст. выше систолического давления в течение 5 мин. Затем в течение 1-й минуты после высвобождения артериальной окклюзии производились снимки, на которых визуализировались все функционально перфузированные капилляры (ПК<sub>рг</sub>) (см. рис. 1В).

Во время венозной окклюзии снимки производились для количественной оценки максимальной ПК (ПК<sub>во</sub>), которая включает как перфузированные (с активным движением эритроцитов), так и неперфузированные (заполненные застойными, неподвижными эритроцитами) капилляры, следующим образом: через 10 мин после процедуры постокклюзионной реактивной гиперемии манжета на руке надувалась до 50 мм рт. ст. в течение 2 мин, кровь пассивно нагнеталась во все имеющиеся открытые капилляры; в течение этого времени также производились снимки (см. рис. 1С).

Кроме того, рассчитывались такие показатели, как процент капиллярного восстановления (ПКВ) и процент перфузируемых капилляров (ППК). ПКВ показывает, какая доля капилляров от их максимального количества дополнительно включается в работу после проведения функциональной пробы с реактивной гиперемией (рассчитывается как соотношение увеличения показателя ПК<sub>рг</sub> (ПК<sub>рг</sub> – ПК<sub>п</sub>) и ПК<sub>во</sub> (наблюдается при пассивной венозной окклюзии)). ППК определяется как процент капилляров от максимально возможного количества, включающихся в работу после пробы реактивной гиперемии (рассчитывается путем деления показателей ПК<sub>рг</sub> и ПК<sub>во</sub>) [8]. Количество функционирующих капилляров отражают как ПКВ, так и ППК. Более низкие значения для этих показателей указывают на функциональное разрежение капилляров.

Показатели ПКВ и ППК рассчитывались при помощи следующих формул:

 $\Pi KB = (\Pi K_{DT} - \Pi K_{D}) / \Pi K_{BO} \times 100 \%,$ 

 $\Pi\Pi K = (\Pi K_{n} / \Pi K_{n}) \times 100 \%,$ 

где ПКВ – процент капиллярного восстановления; ПК<sub>рг</sub> – плотность капилляров во время постокклюзионной реактивной гиперемии; ПК<sub>л</sub> – плотность капилляров исходно в состоянии покоя; ПК<sub>во</sub> – плотность капилляров во время венозной окклюзии; ППК – процент перфузируемых капилляров.

Для оценки морфологического состояния капилляров у каждого пациента исследовалась ногтевая складка II, III, IV и V пальцев. В области ногтевого ложа, где капилляры горизонтально ориентированы по отношению к поверхности кожи (рис. 2), оценивалось структурное строение капиллярного русла. Каждый ноготь был разделен на 4 сектора, для каждого сектора выбиралась фотография наивысшего качества (всего 32 изображения на каждого пациента) для использования в программе Capillary.io (система автоматического анализа изображений, при помощи которой можно распознавать капилляры на снимках, полученных с помощью любого микроскопа, автоматически измерять каждый капилляр и использовать эту информацию для создания отчета о морфологии капилляров) [10].

В ходе исследования учитывались следующие параметры ВКС:

- средняя ПК это среднее количество наиболее дистальных капиллярных петель на 1 мм. Средняя ПК определялась путем анализа 4 последовательных полей, каждое из которых охватывало 1 линейный миллиметр, для каждого пальца. Показатели по всем 8 пальцам усреднялись, полученная сумма делилась на 8 (количество пальцев);
- редукция капилляров в области ногтевого ложа это отклонение от нормы, которое выражается в уменьшении количества капилляров ниже уровня, установленного по данным литературы (нормальный диапазон – > 7 капилляров на 1 линейный миллиметр [11]);
- извилистые капилляры\* это капилляр закрученной формы [12];
- разветвленные капилляры\* это капилляры, образующие петли с ответвлениями, исходящими из мелких и множественных почек [12];
- расширенные капилляры\* это увеличение диаметра капилляра (однородного или неоднородного) более чем на 20 мкр [12];
- гигантские капилляры\* это петли равномерно увеличенного диаметра, превышающего 50 мкр [12].
- микрогеморрагии: это темные образования, вызванные отложением гемосидерина [12], в данном контексте оцениваются количественно путем подсчета общего числа этих темных образований.

Статистический анализ проводился с помощью программы SPSS версии 25.0. (SPSS Inc., США). Для проверки типа распределения данных использованы критерии Лиллиефорса и Шапиро—Уилка. В случае установления ненормального распределения показателей результаты были представлены в виде медианы с указанием 25-го и 75-го процентилей. В случае обнаружения нормального распределения показателей результаты представлялись в количественной форме

<sup>\*</sup> В данном случае извилистые, разветвленные, расширенные и гигантские капилляры оцениваются в процентах (соотношение количества таких капилляров и общего количества исследованных капилляров).



Рис. 2. Видеокапилляроскопическое изображение ногтевого ложа Figure 2. Nailfold videocapillaroscopy images

как  $M \pm SD$ , где M – среднее арифметическое, а SD – стандартное отклонение. Для оценки статистической значимости различий в количественных показателях между 2 группами с ненормальным распределением использовался критерий Манна–Уитни (*U*-тест), а в случае нормального распределения – критерий Стьюдента (*t*-тест). Корреляционная зависимость между показателями определена с использованием метода Спирмена. Статистическая значимость различий считалась достоверной при значении p < 0,05.

# Результаты

Пациенты были стратифицированы на 2 группы по уровню SpO<sub>2</sub>, который определялся с помощью анализа газового состава артериальной крови, проводимого пульмонологом в покое при дыхании атмосферным воздухом:

- 1-я 22 (36,7 %) пациента с десатурацией (уровень SaO<sub>2</sub> < 95 %);</li>
- 2-я 38 (63,3 %) пациентов без десатурации (уровень SaO<sub>2</sub> ≥ 95 %) (рис. 3).

Существенных различий по возрасту, полу, времени с начала заболевания COVID-19, артериальной гипертензии, статусу курения или функции внешнего дыхания (p > 0,05) между пациентами обеих групп не выявлено. Однако уровень  $DL_{CO}$  и коэффициент переноса монооксида углерода ( $DL_{CO} / V_a$ ) были значительно ниже в группе пациентов с десатурацией (45 % (34–54)) по сравнению с таковыми у пациентов без десатурации (69 % (55–87)) (p < 0,001).

По результатам 6-МШТ показано, что пациенты с ПКС проходили < 79,5 % от прогнозируемой дистан-

ции, у них наблюдались снижение SpO, и тахикардия (табл. 2). У 23 (60 %) пациентов без десатурации, у которых не наблюдалось снижения SaO,  $\geqslant 95~\%$  при анализе газов крови, продемонстрирована десатурация, индуцированная физической нагрузкой (ФН), которая определялась как SpO<sub>2</sub> > 95 % в покое при дыхании атмосферным воздухом и снижении показателя > 4 % при выполнении 6-МШТ [13]. По результатам 6-МШТ также выявлены статистически значимые различия между пациентами с десатурацией и лицами без таковой, особенно в отношении средней дистанции при выполнении 6-МШТ (420 (370-480) и 372 (310-420) м соответственно) и медианных различий базального, среднего, максимального и минимального показателей SpO, при выполнении 6-МШТ. Показано, что одышка, оцененная по шкале Борга до и после 6-МШТ, значительно выше у пациентов с десатурацией по сравнению с лицами без таковой (см. табл. 2).

Более высокие значения DDR и индекса O2-GAP отмечены у пациентов с десатурацией по сравнению с лицами без таковой, что связано с большей десатурацией и более короткой дистанцией, пройденной при выполнении 6-МШТ, наблюдаемой у этих лиц (p < 0,05). Кроме того, показатели СУ были значительно выше у пациентов с десатурацией по сравнению с лицами без таковой (p < 0,001).

Параметры морфологического и структурно-функционального состояния капилляров продемонстрированы в табл. 3.

По результатам исследования капиллярного русла кожи пальцев кисти (см. табл. 3) показано статистически значимое снижение показателя ППК у пациентов с десатурацией (89,7 (86,5–92,1) %) по сравнению



Рис. 3. Группы пациентов в зависимости от сатурации артериальной крови кислородом

Примечание: ПКС – постковидный синдром; SaO<sub>2</sub> (*arterial blood oxygen saturation*) – сатурация артериальной крови кислородом. Figure 3. Patient groups according to arterial blood oxygen saturation

# Таблица 2 Результаты 6-минутного шагового теста Table 2

Results of the 6-minute walk test

Показатель	<i>n</i> = 60	SaO <sub>2</sub> ≥ 95 % ( <i>n</i> = 38)	SaO <sub>2</sub> < 95 % ( <i>n</i> = 22)	р
Пациенты с десатурацией, индуцированной ФН, <i>п</i> (%)	23 (38,3 %)	23 (60 %)	-	-
Дистанция 6-МШТ, м	403,5 (357–460)	420 (370–480)	372 (310–420)	0,009
Дистанция 6-МШТ, % <sub>долж.</sub>	79,5 (70,5–93)	88 (76–96)	73 (64–79)	0,001
Уровень SpO <sub>2</sub> при выполнении 6-МШТ, %:				
• до выполнения	94 (92,5–96)	95 (94–96)	93 (89–94)	< 0,001
• средний	91,2 (87,3–93,9)	91,7 (89,8–94,1)	87,9 (77,5–91,7)	0,001
• минимальный	85 (81–89)	87,5 (83–90)	82,7 (72–85)	0,001
• максимальный	96 (84,5–97)	96 (95–97)	94 (92–96)	0,001
ЧСС при выполнении 6-МШТ, в минуту				
• до выполнения	81,8 (73,7–90,6)	81 (71,3–88)	84,2 (79–101)	0,165
• в среднем	102,8 (92,1–111)	101 (92,2–108,1)	106,4 (92–114)	0,211
• минимальная	78 (67,5–87,5)	76 (65–84)	82 (73–93)	0,025
• максимальная	113,5 (101–127,5)	112 (104–125)	116 (101–131)	0,581
Одышка по шкале Борга, баллы:				
• до 6-МШТ	0 (0–1)	0 (0–1)	1 (0–2)	0,004
• после 6-МШТ	4 (3–5)	3 (2–5)	5 (3–8)	0,013
СУ, ударов на 1 м	1,5 (1,3–1,7)	1,4 (1,2–1,5)	1,67 (1,45–1,95)	< 0,001
DDR	3 (1,5–5,4)	2,2 (1,3–4,9)	5 (2–8,1)	0,014
Индекс O2-GAP, л / мин	0,1 (0–2,8)	0 (0–0,6)	2,9 (0,2-4,6)	0,001

Примечание: ФН – физическая нагрузка; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; SaO<sub>2</sub> (arterial blood oxygen saturation) – сатурация артериальной крови кислородом; СУ – сердечное усилие; DDR (desaturation-distance ratio) – соотношение показателей десатурации и дистанции, пройденной при выполнении 6-МШТ; O2-GAP (generate the algorithm determining an index predicting oxygen) – показатель, используемый для определения необходимости дополнительной подачи кислорода во время физической активности.

# Таблица З

Параметры структурно-функционального состояния капилляров Table 3

# Structural and functional parameters of capillaries

Показатель	<i>n</i> = 60	SaO <sub>2</sub> ≥ 95 % ( <i>n</i> = 38)	SaO <sub>2</sub> < 95 % ( <i>n</i> = 22)	р
ПК <sub>п</sub> , кап. / мм²	90,2 (78,7–110)	92 (80,5–110)	89,8 (82,3–99,7)	0,382
ПК <sub>рг</sub> , кап. / мм²	102 (90,3–116,3)	102 (90,5–123)	95,3 (89,7–106,7)	0,211
ПК <sub>во</sub> , кап. / мм²	112 (99–130)	110 (97,8–129,6)	103,7 (100–120,3)	0,513
ППК, %	92,6 (89,9–95,2)	93 (90,1–95,3)	89,7 (86,5–92,1)	0,001
ПКВ, %	7,8 (4,3–14,1)	7,2 (5–11,2)	6,6 (4,8–8,2)	0,342

Примечание: SaO<sub>2</sub> (arterial blood oxygen saturation) – сатурация артериальной крови кислородом; ПК<sub>1</sub> – плотность капилляров исходно в состоянии покоя; ПК<sub>2</sub> – плотность капилляров во время постокклюзионной реактивной гиперемии; ПК<sub>8</sub> – плотность капилляров во время венозной окклюзии; ППК – процент перфузируемых капилляров; ПКВ – процент капиллярного восстановления

с таковым у лиц без десатурации (93 (90,1–95,3) %) (p = 0,001). Однако статистически значимых различий других показателей структурно-функционального состояния капилляров между группами не выявлено.

Статистически значимое снижение ПК наблюдалось у пациентов с десатурацией по сравнению с таковым у лиц без десатурации (p = 0,046). При анализе морфологии капилляров в группе пациентов с десатурацией чаще определялись извилистые (p = 0,004) и разветвленные (p = 0,017) капилляры. Однако статистически значимых различий по расширенным капиллярам и микрогеморрагиям между двумя группами не выявлено. Ни в группе пациентов с десатурацией, ни в группе без десатурации при ВКС-исследовании ногтевого ложа редукции капилляров и гигантских капилляров не выявлено (табл. 4).

## Аномальная морфология капилляров и микрососудистая дисфункция: связь с легочной функцией и показателями 6-минутного шагового теста

Для изучения корреляции между легочной функцией, показателями 6-МШТ и состоянием капиллярного ложа проведен статистический анализ (табл. 5).

# Таблица 4 Параметры морфологического состояния капилляров Table 4

#### Morphological parameters of capillaries

Показатель	<i>n</i> = 60	SaO <sub>2</sub> ≥ 95 % ( <i>n</i> = 38)	SaO <sub>2</sub> < 95 % ( <i>n</i> = 22)	p
Средняя ПК, кап. / мм²	8,6 ± 0,9	8,8 ± 0,9	8,3 ± 1	0,046
Редукция капилляров	0	0	0	-
Морфологическое состояние капилляров, %:				
• извилистые	22,2 (17,8–26,4)	20 (17–24)	26 (21,5–29,1)	0,004
• разветвленные	0,8 (0-2,2)	0,6 (0-1,4)	1,65 (0,7–3)	0,017
• расширенные	33,8 (27,2-42,2)	35,5 (30–43,7)	30 (25,6-34)	0,112
• гигантские	0	0	0	-
Микрогеморрагии, п	1 (0–3)	1 (0–3)	2 (0–2)	0,924

Примечание: SaO, (arterial blood oxygen saturation) – сатурация артериальной крови кислородом; ПК – плотность капилляров.

#### Таблица 5

Корреляционная взаимосвязь между морфологическими и функциональными показателями капилляров, параметрами легочной функции и результатами 6-минутного шагового теста

#### Table 5

Correlation between morphological and functional parameters of capillaries, pulmonary function parameters, and the 6-minute walk test results

Показатель	Досто- верность	SaO <sub>2</sub>	ΟΦΒ	ФЖЕЛ	ОФВ, / ФЖЕЛ	DL <sub>co</sub>	DL <sub>co</sub> / V <sub>a</sub>	Дистанция 6-МШТ	Дистанция 6-МШТ, % <sub>долж.</sub>	СУ	DDR	Индекс О2-GAP
ппк	r	0,361	0,052	-00,059	0,257	0,286	0,379	0,294	0,311	-0,388	-0,212	-0,236
	р	0,005	0,716	0,668	0,078	0,042	0,006	0,025	0,018	0,003	0,301	0,077
пкв	r	0,076	-0,020	-0,007	-0,079	0,155	-0,01	0,278	0,271	-0,247	-0,260	-0,175
	р	0,569	0,890	0,956	0,592	0,278	0,944	0,034	0,039	0,061	0,049	0,193
Средняя ПК	r	0,245	0,095	-0,007	0,219	0,226	0,340	0,068	0,21	-0,072	-0,06	0,053
	р	0,059	0,497	0,959	0,061	0,103	0,013	0,607	0,108	0,585	0,647	0,693
Извилистые капилляры	r	-0,312	0,074	0,115	-0,108	-0,294	-0,239	-0,185	-0,109	0,151	0,081	0,075
	р	0,015	0,593	0,388	0,455	0,032	0,084	0,156	0,408	0,251	0,540	0,575
Разветвление капилляров	r	-0,268	0,073	0,045	-0,150	-0,206	-0,283	-0,036	-0,203	0,211	0,089	-0,058
	р	0,039	0,598	0,736	0,299	0,139	0,040	0,786	0,121	0,105	0,500	0,661
Расширенные капилляры	r	0,164	0,252	0,237	0,202	0,077	0,067	0,112	-0,008	-0,148	-0,015	-0,090
	р	0,211	0,066	0,073	0,063	0,582	0,636	0,395	0,952	0,259	0,908	0,498
Микрогеморрагии	r	-0,023	-0,060	-0,009	0,079	-0,068	-0,019	-0,104	-0,046	0,134	-0,034	0,007
	р	0,863	0,667	0,948	0,584	0,627	0,891	0,429	0,729	0,309	0,797	0,959

Примечание: *г* – коэффициент корреляции; *p* – статистическая значимость; SaO<sub>2</sub> (arterial blood oxygen saturation) – сатурация артериальной крови кислородом; OΦB, – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; DL<sub>co</sub> (diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide) – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; DL<sub>co</sub> / *V<sub>a</sub>* (diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide corrected for alveolar volume (carbon monoxide transfer coefficient)) – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; DL<sub>co</sub> / *V<sub>a</sub>* (diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide corrected for alveolar volume (carbon monoxide transfer coefficient)) – диффузионная способность легких по монооксиду углерода с поправкой на альвеолярный объем (коэффициент переноса монооксида углерода); 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; СУ – сердечное усилие; DDR (desaturation-distance ratio) – соотношение показателей десатурации и дистанции, пройденной при выполнении 6-МШТ; ППК – процент перефузируемых капилляров; O2-GAP (generate the algorithm determining an index predicting oxygen) – показатель, используемый для определения необходимости дополнительной подачи кислорода во время физической активности.

Показана прямая корреляция между ППК и DL<sub>CO</sub> (r = 0,286; p = 0,042) и DL<sub>CO</sub> / V<sub>a</sub> (r = 0,379; p = 0,006), а также дистанцией, пройденной при выполнении 6-МШТ (r = 0,294; p = 0,025). Умеренная прямая корреляция наблюдалась между ППК и процентом прогнозируемой дистанции (r = 0,311; p = 0,018). Кроме того, обнаружена обратная зависимость между показателями ППК и СУ (r = -0,327; p = 0,003). При статистическом исследовании корреляции показана слабая прямая зависимость между ПКВ и дистанцией, пройденной при выполнении 6-МШТ (r = 0,278; p = 0,034), а также процентом прогнозируемого расстояния (r = 0,271; p = 0,039); выявлена также слабая обратная зависимость между ПКВ и DDR (r = -0,260; p = 0,049).

Более того, наблюдалась умеренная положительная корреляция между средней ПК и  $DL_{CO} / V_a (r = 0,311; p = 0,013)$ . Напротив, наблюдалась обратная корреляция между извилистостью капилляров и  $DL_{CO} (r = -0,294; p = 0,032)$ , а также аналогичная обратная корреляция между разветвленностью капилляров и  $DL_{CO} / V_a (r = -0,283; p = 0,040)$ .

# Обсуждение

Одышка наблюдалась у 33,3 % госпитализированных и 19,1 % негоспитализированных пациентов, перенесших COVID-19 [14]. В когорте пациентов с ПКС, испытывающих одышку, у значительного числа выявлена стойкая гипоксемия. Однако аномальные значения SaO<sub>2</sub> в покое не являются надежным предиктором сохранения одышки после выздоровления от COVID-19. В рамках исследования у 38,3 % пациентов с нормальными показателями газов артериальной крови в покое наблюдалась значительная десатурация, вызванная ФН, что может являться основным фактором, способствующим сохранению одышки (см. табл. 2). Тем не менее в популяции выявлены пациенты с нормальным уровнем SaO<sub>2</sub> и отсутствием десатурации, вызванной ФН во время 6-МШТ, но продолжающие испытывать одышку. Аналогичные находки описаны A.Daher et al. [15] и G.Y.Lam et al. [16]. Так, выделен фенотип пациентов с ПКС и персистирующим диспноэ, при этом отмечено также уменьшение дистанции при проведении 6-МШТ и понижение качества жизни, отсутствие соответствующих нарушений легочной функции или усиление неврологических, мускулоскелетных симптомов, позволяющих объяснить диспноэ и снижение сердечно-легочной адаптации, что подчеркивает сложную этиологию стойкой одышки и непереносимости ФН у пациентов с ПКС и указывает на многогранность взаимодействия различных органов.

У пациентов с ПКС с более выраженной гипоксемией наблюдаются большее снижение показателей  $DL_{co}$  и  $DL_{co}$  /  $V_a$  и более высокая оценка одышки по шкале Борга. Стойкое снижение  $DL_{co}$  является наиболее часто регистрируемым долгосрочным последствием влияния COVID-19 на легочную функцию, распространенность которого оценивается в 30–41 %. [17]. По результатам многочисленных исследований показано, что сохраняющаяся низкая DL<sub>со</sub> после выздоровления обусловлена диффузными изменениями в сосудистых и паренхиматозных структурах в дополнение к низкому альвеолярному объему [18, 19]. По данным компьютерной томографии высокого разрешения и магнитно-резонансной томографии проведена комплексная оценка как морфологических характеристик, так и функциональных аспектов легочной сосудистой системы и выявлены микрососудистые аномалии и нарушения перфузии легких [18-22]. Сосудистая дисфункция не ограничивается только легочной системой, а наблюдается во всем организме. Эта характерная особенность указывает на то, что COVID-19 является не только легочным, но и системным сосудистым заболеванием [23]. Показано, что существует значительная корреляция между аномалиями периферической микрососудистой системы и функцией легких.

При проведении исследования использовались параметры функции капилляров, широко применяемые в исследованиях сердечно-сосудистых заболеваний [8, 9]. Эти параметры, а именно ППК и ПКВ, являются признанными индикаторами эндотелиальной дисфункции [7, 8]. Выявлена взаимосвязь между ППК и DL<sub>co</sub>, а также DL<sub>co</sub> / V<sub>a</sub>. Это означает, что дисфункция периферических капилляров служит индикатором дисфункции капилляров в легочной системе и может иметь прогностическое значение в отношении легочной дисфункции.

Изменения морфологии капилляров у перенесших COVID-19 пациентов описаны по результатам многих исследований с использованием ВКС ногтевого ложа. [24]. В соответствии с результатами предыдущих исследований, в данной работе представлены распространенные аномалии, включая наличие расширенных, извилистых, разветвленных капилляров [25]. Кроме того, характерные для системного склероза признаки, включая наличие гигантских капилляров и потерю капилляров, также отсутствовали. Проведена количественная оценка этих изменений и установлена их корреляция с легочной функцией. По результатам исследования выявлена обратная корреляция между извилистостью капилляров и DL<sub>CO</sub>, разветвленностью капилляров и DL<sub>CO</sub> / V<sub>a</sub>, это свидетельствует о том, что у лиц с более выраженными морфологическими изменениями капилляров имеется тенденция к ухудшению легочной функции. Эти изменения морфологии капилляров свидетельствуют о процессе ангиогенеза [26]. Для COVID-19 характерной особенностью является интенсивное образование новых кровеносных сосудов за счет инвагинационного ангиогенеза, что приводит к значительным изменениям архитектурной конфигурации альвеолярного капиллярного сплетения [27]. Важно отметить, что ангиогенез обычно приводит к образованию «шунтов» для крови при микроциркуляции [28].

Помимо влияния на оксигенацию в легочном сосудистом русле, функциональность капилляров также оказывает влияние на оксигенацию тканей [23]. По данным *C.Baratto et al.* показано, что через 3 мес. после выписки из стационара причиной ограничения физической активности у выживших после перенесенного COVID-19 пациентов является снижение экстракции кислорода тканями [29]. В ходе данного исследования рассматривалась взаимосвязь между функциональными, морфологическими характеристиками капилляров и уровнем физической активности пациентов, определяемой по результатам 6-МШТ. Кроме классических параметров, для оценки 6-МШТ использовались еще 3 различных показателя:

- DDR;
- индекс O2-GAP;
- СУ.

DDR служит более надежным физиологическим инструментом для оценки легочных заболеваний, характеризуемых поражением альвеолярно-капиллярной мембраны [4], при этом установлена сильная корреляция показателя DDR с увеличением субъективного ощущения одышки [30].

Индекс O2-GAP используется для определения необходимости дополнительной подачи кислорода во время физической активности [5]. У пациентов с десатурацией и более высокими значениями коэффициента «десатурация / дистанция, пройденная при выполнении 6-МШТ» и индекса O2-GAP подтвержден значительно более высокий уровень клинической тяжести.

При использовании значения СУ повышается надежность результатов 6-МШТ как показателя сердечнососудистой функции. Продемонстрирована корреляция между СУ и функцией правого желудочка в контексте легочной артериальной гипертензии [6]. Таким образом, значение СУ предсказывает большее число сердечных нарушений у пациентов с десатурацией.

Также выявлена корреляция между ППК, ПКВ, способностью к физической активности и СУ (см. табл. 5). По данным многочисленных исследований у пациентов с ПКС продемонстрировано наличие эндотелиальной дисфункции [31-33], которая может служить потенциальным механизмом, составляющим основу многообразия клинических проявлений, наблюдаемых при ПКС. Так, N. Prasannan et al. установлена корреляция между одышкой, усталостью и снижением физической активности с эндотелиальной дисфункцией в патогенезе ПКС [34]. По результатам настоящего исследования также предполагается наличие эндотелиальной дисфункции микроциркуляции в капиллярном русле основных органов и мышц, приводящей к снижению доставки кислорода во время ФН и впоследствии вызывающей утомление и одышку.

Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о том, что у пациентов, перенесших COVID-19, могут наблюдаться распространенные изменения в структурно-функциональных свойствах сосудов, что может играть определенную роль в развитии ПКС.

### Заключение

Клиническая картина одышки у пациентов с ПКС весьма разнообразна, а составляющие ее основу ме-

ханизмы остаются в значительной степени неизвестными. Важную роль в общей клинической картине играет микрососудистое повреждение, однако при этом требуются дальнейшие исследования и разработка соответствующих стратегий лечения. Эффективными методами изучения и оценки ТФН и микрососудистого повреждения у пациентов с ПКС, испытывающих одышку, являются непрерывные пульсоксиметрия и измерение ЧСС при выполнении 6-МШТ, а также оценка структуры и функции капилляров с помощью ВКС.

## Литература

- Chen C., Haupert S.R., Zimmermann L. et al. Global prevalence of post-Coronavirus disease 2019 (COVID-19) condition or long COVID: a meta-analysis and systematic review. *J. Infect. Dis.* 2022; 226 (9): 1593–1607. DOI: 10.1093/infdis/jiac136.
- World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post\_COVID-19\_condition-Clinical\_case\_definition-2021.1 [Accessed: July 01, 2023].
- ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (1): 111–117. DOI: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102.
- Pimenta S.P., Rocha R.B., Baldi B.G. et al. Desaturation distance ratio: a new concept for a functional assessment of interstitial lung diseases. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010; 65 (9): 841–846. DOI: 10.1590/ s1807-59322010000900005.
- Ora J., Calzetta L., Pezzuto G. et al. A 6MWT index to predict O<sub>2</sub> flow correcting exercise induced SpO<sub>2</sub> desaturation in ILD. *Respir. Med.* 2013; 107 (12): 2014–2021. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.10.002.
- Lachant D., Kennedy E., Derenze B. et al. Cardiac effort to compare clinic and remote 6-minute walk testing in pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2022; 162 (6): 1340–1348. DOI: 10.1016/j. chest.2022.06.025.
- Cheng C., Daskalakis C., Falkner B. Non-invasive assessment of microvascular and endothelial function. *J. Vis. Exp.* 2013; (71): e50008. DOI: 10.3791/50008.
- Пахтусов Н.Н., Юсупова А.О., Привалова Е.В. и др. Эндотелиальная дисфункция и воспаление у пациентов с ишемической болезнью сердца и необструктивным поражением коронарных артерий. *Кардиология*. 2021; 61 (1): 52–58. DOI: 10.18087/cardio.2021.1.n1423.
- Богатырева Ф.М., Каплунова В.Ю., Кожевникова М.В. и др. Оценка структурного и функционального состояния сосудов у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. *Кардиология*. 2021; 61 (12): 16–21. DOI: 10.18087/cardio.2021.12.n1718.
- Tello B.G., Ramos E., Simeón-Aznar C.P. et al. Pos0256 automated capillary detection and image analysis software in capillaroscopy: capillary.io. *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 80 (Suppl. 1): 350–351. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.4022.
- Smith V., Herrick A.L., Ingegnoli F. et al. Standardisation of nailfold capillaroscopy for the assessment of patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Autoimmun. Rev.* 2020; 19 (3): 102458. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102458.
- Bernardino V., Rodrigues A., Lladó A. et al. The impact of nailfold capillaroscopy in the approach of microcirculation. *Vascular Biology*. 2019. DOI: 10.5772/intechopen.90525.
- Carlucci A., Paneroni M., Carotenuto M. et al. Prevalence of exercise-induced oxygen desaturation after recovery from SARS-CoV-2 pneumonia and use of lung ultrasound to predict need for pulmonary rehabilitation. *Pulmonology*. 2021: S2531-0437(21)00117-3. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2021.05.008.
- Fernández-de-Las-Peñas C., Palacios-Ceña D., Gómez-Mayordomo V. et al. Prevalence of post-COVID-19 symptoms in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 survivors: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Intern. Med.* 2021; 92: 55–70. DOI: 10.1016/j. ejim.2021.06.009.

- Daher A., Balfanz P., Cornelissen C. et al. Follow up of patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): pulmonary and extrapulmonary disease sequelae. *Respir. Med.* 2020; 174: 106197. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.106197.
- Lam G.Y., Befus A.D., Damant R.W. et al. Exertional intolerance and dyspnea with preserved lung function: an emerging long COVID phenotype? *Respir. Res.* 2021; 22 (1): 222. DOI: 10.1186/s12931-021-01814-9.
- Lee J.H., Yim J.J., Park J. Pulmonary function and chest computed tomography abnormalities 6–12 months after recovery from COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Respir. Res.* 2022; 23 (1): 233. DOI: 10.1186/s12931-022-02163-x.
- Wen H., Huapaya J.A., Kanth S.M. et al. Quantitative CT metrics associated with variability in the diffusion capacity of the lung of post-COVID-19 patients with minimal residual lung lesions. *J. Imaging.* 2023; 9 (8): 150. DOI: 10.3390/jimaging9080150.
- Price L.C., Garfield B., Bloom C. et al. Persistent isolated impairment of gas transfer following COVID-19 pneumonitis relates to perfusion defects on dual-energy computed tomography. *ERJ Open Res.* 2022; 8 (4): 00224. DOI: 10.1183/23120541.00224-2022.
- Grist J.T., Chen M., Collier G.J. et al. Hyperpolarized <sup>129</sup>Xe MRI abnormalities in Dyspneic patients 3 months after COVID-19 pneumonia: preliminary results. *Radiology*. 2021; 301 (1): E353–360. DOI: 10.1148/radiol.2021210033.
- Yu J.Z., Granberg T., Shams R. et al. Lung perfusion disturbances in nonhospitalized post-COVID with dyspnea – a magnetic resonance imaging feasibility study. *J. Intern. Med.* 2022; 292 (6): 941–956. DOI: 10.1111/joim.13558.
- Zhou I.Y., Mascia M., Alba G.A. et al. Dynamic contrast-enhanced MRI demonstrates pulmonary microvascular abnormalities months after SARS-CoV-2 infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2023; 207 (12): 1636–1639. DOI: 10.1164/rccm.202210-1884LE.
- Østergaard L. SARS CoV-2 related microvascular damage and symptoms during and after COVID-19: Consequences of capillary transit-time changes, tissue hypoxia and inflammation. *Physiol. Rep.* 2021; 9 (3): e14726. DOI: 10.14814/phy2.14726.
- Mondini L., Confalonieri P., Pozzan R. et al. Microvascular alteration in COVID-19 documented by nailfold capillaroscopy. *Diagnostics* (*Basel*). 2023; 13 (11): 1905. DOI: 10.3390/diagnostics13111905.
- Natalello G., De Luca G., Gigante L. et al. Nailfold capillaroscopy findings in patients with coronavirus disease 2019: Broadening the spectrum of COVID-19 microvascular involvement. *Microvasc. Res.* 2021; 133: 104071. DOI: 10.1016/j.mvr.2020.104071.
- Hansen-Smith F.M. Capillary network patterning during angiogenesis. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2000; 27 (10): 830–835. DOI: 10.1046/j.1440-1681.2000.03341.x.
- Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (2): 120–128. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.
- Pries A.R., Höpfner M., le Noble F. et al. The shunt problem: control of functional shunting in normal and tumour vasculature. *Nat. Rev. Cancer.* 2010; 10 (8): 587–593. DOI: 10.1038/nrc2895.
- Baratto C., Caravita S., Faini A. et al. Impact of COVID-19 on exercise pathophysiology: a combined cardiopulmonary and echocardiographic exercise study. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2021; 130 (5): 1470–1478. DOI: 10.1152/japplphysiol.00710.2020.
- Ijiri N., Kanazawa H., Yoshikawa T., Hirata K. Application of a new parameter in the 6-minute walk test for manifold analysis of exercise capacity in patients with COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9 (1): 1235–1240. DOI: 10.2147/copd.s71383.
- Ambrosino P., Calcaterra I., Molino A. et al. Persistent endothelial dysfunction in post-acute COVID-19 syndrome: a case-control study. *Biomedicines*. 2021; 9 (8): 957. DOI: 10.3390/biomedicines9080957.
- Willems L., Nagy M., ten Cate H. et al. Sustained inflammation, coagulation activation and elevated endothelin-1 levels without macrovascular dysfunction at 3 months after COVID-19. *Thromb. Res.* 2022; 209: 106–114. DOI: 10.1016/j.thromres.2021.11.027.
- von Meijenfeldt F.A., Havervall S., Adelmeijer J. et al. Persistent endotheliopathy in the pathogenesis of long COVID syndrome: comment from von Meijenfeldt et al. *J. Thromb. Haemost.* 2022; 20 (1): 267–269. DOI: 10.1111/jth.15580.
- Prasannan N., Heightman M., Hillman T. et al. Impaired exercise capacity in post-COVID-19 syndrome: the role of VWF-ADAMTS13

axis. *Blood Adv.* 2022; 6 (13): 4041–4048. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021006944.

Поступила: 04.07.23 Принята к печати: 30.10.23

# References

- Chen C., Haupert S.R., Zimmermann L. et al. Global prevalence of post-Coronavirus disease 2019 (COVID-19) condition or long COVID: a meta-analysis and systematic review. *J. Infect. Dis.* 2022; 226 (9): 1593–1607. DOI: 10.1093/infdis/jiac136.
- World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post\_COVID-19\_condition-Clinical\_case\_definition-2021.1 [Accessed: July 01, 2023].
- ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 166 (1): 111–117. DOI: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102.
- Pimenta S.P., Rocha R.B., Baldi B.G. et al. Desaturation distance ratio: a new concept for a functional assessment of interstitial lung diseases. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010; 65 (9): 841–846. DOI: 10.1590/ s1807-59322010000900005.
- Ora J., Calzetta L., Pezzuto G. et al. A 6MWT index to predict O<sub>2</sub> flow correcting exercise induced SpO<sub>2</sub> desaturation in ILD. *Respir*. *Med.* 2013; 107 (12): 2014–2021. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.10.002.
- Lachant D., Kennedy E., Derenze B. et al. Cardiac effort to compare clinic and remote 6-minute walk testing in pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2022; 162 (6): 1340–1348. DOI: 10.1016/j. chest.2022.06.025.
- Cheng C., Daskalakis C., Falkner B. Non-invasive assessment of microvascular and endothelial function. *J. Vis. Exp.* 2013; (71): e50008. DOI: 10.3791/50008.
- Pahtusov N.N., Jusupova A.O., Privalova E.V. et al. [Endothelial dysfunction and inflammation in patients with non-obstructive coronary arteries]. *Kardiologiya*. 2021; 61 (1): 52–58. DOI: 10.18087/ cardio.2021.1.n1423 (in Russian).
- Bogatyreva F.M., Kaplunova V.Yu., Kozhevnikova M.V. et al. [Assessment of the structural and functional state of blood vessels in patients with hypertrophic cardiomyopathy]. *Kardiologiya*. 2021; 61 (12): 16–21. DOI: 10.18087/cardio.2021.12.n1718 (in Russian).
- Tello B.G., Ramos E., Simeón-Aznar C.P. et al. Pos0256 automated capillary detection and image analysis software in capillaroscopy: capillary.io. *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 80 (Suppl. 1): 350–351. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.4022.
- Smith V., Herrick A.L., Ingegnoli F. et al. Standardisation of nailfold capillaroscopy for the assessment of patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Autoimmun. Rev.* 2020; 19 (3): 102458. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102458.
- Bernardino V., Rodrigues A., Lladó A. et al. The impact of nailfold capillaroscopy in the approach of microcirculation. *Vascular Biology*. 2019. DOI: 10.5772/intechopen.90525.
- Carlucci A., Paneroni M., Carotenuto M. et al. Prevalence of exercise-induced oxygen desaturation after recovery from SARS-CoV-2 pneumonia and use of lung ultrasound to predict need for pulmonary rehabilitation. *Pulmonology*. 2021: S2531-0437(21)00117-3. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2021.05.008.
- Fernández-de-Las-Peñas C., Palacios-Ceña D., Gómez-Mayordomo V. et al. Prevalence of post-COVID-19 symptoms in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 survivors: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Intern. Med.* 2021; 92: 55–70. DOI: 10.1016/j. ejim.2021.06.009.
- Daher A., Balfanz P., Cornelissen C. et al. Follow up of patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): pulmonary and extrapulmonary disease sequelae. *Respir. Med.* 2020; 174: 106197. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.106197.
- Lam G.Y., Befus A.D., Damant R.W. et al. Exertional intolerance and dyspnea with preserved lung function: an emerging long COVID phenotype? *Respir. Res.* 2021; 22 (1): 222. DOI: 10.1186/s12931-021-01814-9.
- 17. Lee J.H., Yim J.J., Park J. Pulmonary function and chest computed tomography abnormalities 6–12 months after recovery from

COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Respir. Res.* 2022; 23 (1): 233. DOI: 10.1186/s12931-022-02163-x.

- Wen H., Huapaya J.A., Kanth S.M. et al. Quantitative CT metrics associated with variability in the diffusion capacity of the lung of post-COVID-19 patients with minimal residual lung lesions. *J. Imaging.* 2023; 9 (8): 150. DOI: 10.3390/jimaging9080150.
- Price L.C., Garfield B., Bloom C. et al. Persistent isolated impairment of gas transfer following COVID-19 pneumonitis relates to perfusion defects on dual-energy computed tomography. *ERJ Open Res.* 2022; 8 (4): 00224. DOI: 10.1183/23120541.00224-2022.
- Grist J.T., Chen M., Collier G.J. et al. Hyperpolarized <sup>129</sup>Xe MRI abnormalities in Dyspneic patients 3 months after COVID-19 pneumonia: preliminary results. *Radiology*. 2021; 301 (1): E353–360. DOI: 10.1148/radiol.2021210033.
- Yu J.Z., Granberg T., Shams R. et al. Lung perfusion disturbances in nonhospitalized post-COVID with dyspnea – a magnetic resonance imaging feasibility study. J. Intern. Med. 2022; 292 (6): 941–956. DOI: 10.1111/joim.13558.
- Zhou I.Y., Mascia M., Alba G.A. et al. Dynamic contrast-enhanced MRI demonstrates pulmonary microvascular abnormalities months after SARS-CoV-2 infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2023; 207 (12): 1636–1639. DOI: 10.1164/rccm.202210-1884LE.
- Østergaard L. SARS CoV-2 related microvascular damage and symptoms during and after COVID-19: Consequences of capillary transit-time changes, tissue hypoxia and inflammation. *Physiol. Rep.* 2021; 9 (3): e14726. DOI: 10.14814/phy2.14726.
- Mondini L., Confalonieri P., Pozzan R. et al. Microvascular alteration in COVID-19 documented by nailfold capillaroscopy. *Diagnostics* (*Basel*). 2023; 13 (11): 1905. DOI: 10.3390/diagnostics13111905.
- Natalello G., De Luca G., Gigante L. et al. Nailfold capillaroscopy findings in patients with coronavirus disease 2019: Broadening the spectrum of COVID-19 microvascular involvement. *Microvasc. Res.* 2021; 133: 104071. DOI: 10.1016/j.mvr.2020.104071.

- Hansen-Smith F.M. Capillary network patterning during angiogenesis. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2000; 27 (10): 830–835. DOI: 10.1046/i.1440-1681.2000.03341.x.
- Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (2): 120–128. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.
- Pries A.R., Höpfner M., le Noble F. et al. The shunt problem: control of functional shunting in normal and tumour vasculature. *Nat. Rev. Cancer.* 2010; 10 (8): 587–593. DOI: 10.1038/nrc2895.
- Baratto C., Caravita S., Faini A. et al. Impact of COVID-19 on exercise pathophysiology: a combined cardiopulmonary and echocardiographic exercise study. J. Appl. Physiol. (1985). 2021; 130 (5): 1470–1478. DOI: 10.1152/japplphysiol.00710.2020.
- Ijiri N., Kanazawa H., Yoshikawa T., Hirata K. Application of a new parameter in the 6-minute walk test for manifold analysis of exercise capacity in patients with COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9 (1): 1235–1240. DOI: 10.2147/copd.s71383.
- Ambrosino P., Calcaterra I., Molino A. et al. Persistent endothelial dysfunction in post-acute COVID-19 syndrome: a case-control study. *Biomedicines*. 2021; 9 (8): 957. DOI: 10.3390/biomedicines9080957.
- Willems L., Nagy M., ten Cate H. et al. Sustained inflammation, coagulation activation and elevated endothelin-1 levels without macrovascular dysfunction at 3 months after COVID-19. *Thromb. Res.* 2022; 209: 106–114. DOI: 10.1016/j.thromres.2021.11.027.
- von Meijenfeldt F.A., Havervall S., Adelmeijer J. et al. Persistent endotheliopathy in the pathogenesis of long COVID syndrome: comment from von Meijenfeldt et al. *J. Thromb. Haemost.* 2022; 20 (1): 267–269. DOI: 10.1111/jth.15580.
- Prasannan N., Heightman M., Hillman T. et al. Impaired exercise capacity in post-COVID-19 syndrome: the role of VWF-ADAMTS13 axis. *Blood Adv*. 2022; 6 (13): 4041–4048. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021006944.

#### Received: July 04, 2023 Accepted for publication: October 30, 2023

#### Информация об авторах / Authors Information

Нгуен Хоант Кыонг – аспирант кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (967) 203-42-77; е-mail: drcuong@mail.ru (ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3353-0537) Hoang Cuong Nguyen, Postgraduate student, Department of Hospital Therapy, Pediatric Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I.Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (967) 203-42-77; e-mail: drcuong@mail.ru (ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3353-0537)

**Чучалин Александр Григорьевич** – д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель правления Российского респираторного общества; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (ORCID: https://orcid. org/0000-0002-5070-5450)

Alexander G. Chuchalin, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; Chairman of the Executive Board of Russian Respiratory Society; tel.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@ mail.ru (ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5070-5450)

#### Участие авторов

**Нгуен Х.К.** – идея написания статьи, сбор и обработка материала, написание текста

Чучалин А.Г. – написание и редактирование текста

Оба автора внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы при подготовке статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

#### **Authors Contribution**

**Nguyen H.C.** – idea of the article, collecting and processing the material, writing the text

Chuchalin A.G. - writing and editing the text

Both authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.