

КАПИЛЯРОСКОПИЯ ПРИ COVID-19

Ж. Дончева-Дилова¹, Вл. Бояджиева², Н. Стоилов², С. Ламбова^{3,4}

¹УМБАЛ „Св. Ив. Рилски“, Катедра по професионални заболявания, МУ – София

²Катедра по ревматология, УМБАЛ „Св. Ив. Рилски“, Медицински университет – София

³Катедра по пропедевтика на вътрешните болести “Проф. д-р Антон Митов”, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

⁴Отделение по ревматология, МБАЛ “Свети Мина” – Пловдив

Резюме. Инфекциозното заболяване COVID-19, предизвикано от вируса SARS-CoV-2, се характеризира с широк спектър от клинични прояви (белодробни и извънбелодробни) и в част от случаите – с постинфекциозни прояви при лица, преживели инфекцията. Съдовият тропизъм на SARS-CoV-2 е основа за интереса към използването на капилляроскопията на нокътна гънка за оценка на микроциркулацията при деца и възрастни, преболели COVID-19. Най-често се наблюдават неспецифични промени, без сигурни прояви на микроангиопатия и без специфична комбинация от микроваскуларни находки, въз основа на които да се дефинира специфична капилляроскопска картина тип COVID-19. Възможността капилляроскопската картина в комбинация с други находки да се използва за персонализиран подход и определяне на прогнозата при пациенти с пост-COVID синдром се нуждае от допълнителни проучвания.

Ключови думи: капилляроскопия, COVID-19, пост-COVID синдром

ВЪВЕДЕНИЕ

Инфекциозното заболяване COVID-19, предизвикано от вируса SARS-CoV-2, се характеризира с широк спектър от клинични прояви (белодробни и извънбелодробни) и в част от случаите – с постинфекциозни прояви при лица, преживели инфекцията. Основните клинични изяви са от страна на дихателната система, но могат да бъдат засегнати и други органи и системи (нервна, ендокринна, сърдечно-съдова, отделителна, система, гастроинтестинален тракт, черен дроб, очи и др.). При някои пациенти част от симптомите могат да продължат седмици или месеци след началото на инфекцията (т.нар. „дълъг COVID“ и „пост-COVID“ синдром/PCS) [1, 2, 3]. Симптомите и признаците, асоциирани с интензивен имунен отговор, са разнообразни и могат да имитират някои автоимунни и възпалителни заболявания. Тежестта им варира от леки, самоограничаващи се, до системни, животозастрашаващи. Патогенезата на тези прояви е ненапълно изяснена, като някои се появяват до две седмици от началото на вирусната инфекция, а други се развиват в късната постинфекциозна фаза. Има данни за връзка между COVID-19 и развитие на системен васкулит, миозит, артрит, кожни прояви (макулопапулозни, уртикарни лезии, перниони, феномен на Raynaud – ФР, некрози) [4, 5, 6], неврологично засягане (синдром на Guillain-Barre, миелит,

оптичен неврит) [4, 7], хематологично, сърдечно-съдово ангажиране (миокардит, перикардит), гломерулонефрит, тиреоидит, остър панкреатит, очни прояви (преден увеит, конюнктивит) [4, 8, 9, 10], симптоми, характерни за системен лупус еритематозус, в т.ч. цитопении (лимфопения, тромбоцитопения, хемолитична анемия), артралгии, перниони, серозит, положителни антифосфолипидни антитела. При деца е описан мулти-системен възпалителен синдром (Multisystem Inflammatory Syndrome MIS-C), характеризиращ се с клинични и лабораторни прояви, подобни на болестта на Kawasaki [4].

СЪДОВА ПАТОЛОГИЯ ПРИ ИНФЕКЦИЯ СЪС SARS-CoV-2

Spike протеинът на SARS-CoV-2 се свързва с рецептора на ангиотензин-конвертиращия ензим-2/ACE-2, който е експресиран по повърхността на клетките в редица органи като бял дроб, сърце, бъбреци, неврони, а също и върху ендотелните клетки. В допълнение, отделените проинфламаторни цитокини, хипоксията и активираният комплемент водят до ендотелно увреждане и активиране на коагулационната каскада [11, 12, 13].

Уникалната патогенеза на инфекцията със SARS-CoV-2 продължава да поставя нови въпроси за изясняване. Сред тези въпроси е и възмож-

но ли е капиляроскопията да се използва като допълнителна методика за оценка на съдовата увреда при COVID-19. Индивидуалният отговор към инфекциозния агент и изявата на съдова патология с различна локализация са сред факторите, които определят COVID-19 като многолика инфекция с непредсказуема прогноза.

Водеща причина за тежестта на клиничното протичане и високата смъртност при COVID-19 са тромботичните усложнения при тежките форми, което води до универсалното приложение на антикоагуланти в профилактични и терапевтични дози при тези случаи [14]. Клинично при много от пациентите с COVID-19 се установяват повишени D-димери, както и кожни лезии по крайниците. Дисеминирана интраваскуларна коагулопатия и тромбози на големи съдове при COVID-19 се свързват с развитие на мултиорганна недостатъчност [15]. Наред с това засега е известно, че при пациенти с COVID-19 се развиват и микро-тромбози в капилярите на различни органи, в т.ч. бели дробове, сърце, бъбреци [14]. Хистологичен анализ на белодробна тъкан при пациенти, починали от COVID-19, показва наличието на тромбози на широка площ с микроангиопатия. Алвеоларните капилярни микротромбози са наблюдавани 9 пъти по-често в сравнение с пациенти, починали от остър респираторен дистрес синдром при грип ($p < 0.001$) [15]. Коагулопатията, която се установява при някои пациенти, се инициира от състоянието на интензивно системно възпаление, индуцирано от вируса. В отговор на вирусната репликация и лизирането на клетки се освобождават множество проинфламаторни цитокини като интерлевкини/IL (IL-1, IL-6, IL-7, IL-8 и др.), гликопротеини (G-CSF, GM-CSF, FGF, VEGF), острофазови молекули (прокалцитонин, С-реактивен протеин, фибриноген и др.) [14].

Капиляроскопия и феномен на RAYNAUD

ФР е често срещан съдов синдром в клиничната практика, характеризиращ се с трифазна промяна на цвета на пръстите на ръцете и стъпалата (побеляване, цианоза и хиперемия), дължаща се на абнормен вазоспазъм на малките артерии и артериоли, най-често при излагане на студ [16, 17, 18, 19]. Той бива първичен и вторичен. При вторичния ФР при ревматични заболявания исхемичните атаки са по-чести, по-болезнени и по-продължителни, а може да се развият и дигитални улцерации или некрози [16, 18, 20, 21].

Има наблюдения за поява на ФР след прекарана SARS-CoV-2 инфекция при пациенти от различен пол и възраст със засягане както на горните, така и на долните крайници [5, 6, 17, 18, 22]. Има съобщения и за случаи с дигитални некрози [18, 22]. Патогенетичните механизми на периферната съдова исхемия при COVID-19 могат да включват развитие на васкулит или тромбоза [22].

Видеокапиляроскопията е ценен неинвазивен диагностичен метод за оценка на капилярите в зоната на проксималната нокътна гънка и методиката е ключова за диференциране на първичен от вторичен ФР. Неинвазивният характер на методиката и високата честота на съдово ангажиране при инфекцията с вируса SARS-CoV-2 мотивират стартиране на капиляроскопски проучвания за оценка на микроциркулацията в хода на пандемията COVID-19 [16, 23, 24, 25, 26].

Основните капиляроскопски параметри, които се анализират, са брой и форма на капилярите [27, 28], подреждане, капилярни диаметри (на артериалното, венозното рамо и на апикалната капилярна бримка) [27, 29]. Оценява се наличието на дилатирани (диаметър на артериалното рамо над 15 μm или диаметър на венозното рамо над 20 μm) [30] и гигантски капиляри (диаметър над 50 μm) [30, 31], аваскуларни зони (дистанция между съседни капилярни бримки по-голяма от 500 μm за дисталната редица капиляри и над 300 μm за проксимална редица), наличие на хеморагии, неоангиогенеза (новосформирани съдове) [30]. При здрави лица подреждането е правилно, като капилярите са ориентирани един спрямо друг. Наблюдават се от 1 до 3 капилярни бримки във всяка дермална папила. Броят на капилярните бримки при здрави лица е от 7 до 16 за милиметър, като преобладаващият брой са с форма на фиба за коса с конвексна апикална част [30]. Хеморагиите могат да бъдат израз на локална травма, като в този случай не са асоциирани с гигантски капиляри или неоангиогенеза. При старо травматично увреждане е възможно да се наблюдават единични новосформирани съдове (неоангиогенеза) при непроменена капилярна плътност и подреждане на капилярите [27, 32]. Възможно е да се открият още дилатирани, удължени (дължина $\geq 300 \mu\text{m}$), къси капиляри (дължина $\leq 100 \mu\text{m}$) и единични разклонени капиляри с атипична форма като вариация на нормата при здрави индивиди [27, 32]. Субпапиларният плексус, от който произхождат капилярите на нокътната гънка, е видим при около 30% от здравите лица [27, 28]. Вариациите във формата на капилярите при

зdrави индивиди включват капиляри с нагънати рамена, които не се пресичат помежду си, и капиляри, чиито рамена се пресичат на едно или две места [33]. Сигурни признаци за микроангиопатия, които не се откриват при здрави лица, са гигантските капиляри и аваскуларните зони, както и неоангиогенеза в комбинация с ниска капилярна плътност [27, 32, 34].

Видеокапиляроскопията понастоящем е широко прилагана в диференциалната диагноза на първичен и вторичен ФР при ревматични заболявания [27, 28, 29, 30, 31]. Най-добре проучени са т. нар. „склеродермен“ и „склеродермоподобен“ тип капиляроскопски находки. „Склеродермният“ тип капиляроскопска картина се характеризира с наличието на гигантски капиляри, хеморагии, нарушение в подреждането, аваскуларни зони и неоангиогенеза. За началния стадий на „склеродермния“ тип микроангиопатия е характерна появата на гигантски капиляри и единични хеморагии при запазено подреждане на капилярите, без аваскуларни зони. В т. нар. „активна“ фаза са налице голям брой гигантски капиляри и хеморагии, умерена загуба на капиляри и нарушение в подреждането. В „късната“ фаза се установяват обширни аваскуларни зони и авансирало нарушение в подреждането, както и множество разклонени капиляри, които са израз на неоангиогенеза [35, 36]. „Склеродермоподобен“ тип капиляроскопска находка се наблюдава при част от пациентите с други системни заболявания на съединителната тъкан (недиференцирани коллагенози, синдроми на припокриване, дерматомиозит и др.) [27, 37, 38, 39, 40, 41].

Неспецифични промени се наблюдават основно при пациенти със системен лупус еритематозус, ревматоиден артрит, синдром на Sjögren. Тези промени включват наличие на дилатирани, удължени капиляри, проминиращ субпапиларен плексус, хеморагии, криволичеши капиляри с променена морфология [27, 33, 42, 43, 44].

КОЖНО СЪДОВО АНГАЖИРАНЕ И COVID-19

Нараства интересът за приложение на капиляроскопското изследване при COVID-19 с оглед наблюдение на периферна съдова исхемия и кожно ангажиране в част от случаите. Има съобщения за поява на перниони при COVID-19, както и за случаи на ФР след преживяна инфекция [5, 6, 17, 18, 22, 23, 45] и след ваксинация срещу COVID-19 [46, 47].

Lisy и съавт. (2023) съобщават за 19 случая с ФР, от които при 15 синдромът е новопоявил се след ваксинация, като първоначалните прояви на ФР са били след първата доза при 40% от случаите, след втората при 33% и след третата доза от ваксината при 27%. Трима от четирима пациенти с предшестваш ФР съобщават за влошаване на честотата и интензивността на симптомите [46].

КАПИЛЯРОСКОПСКИ ПРОУЧВАНИЯ ПРИ COVID-19

Съдовият тропизъм на SARS-CoV-2 е основа за използване на капиляроскопията на нокътна гънка за оценка на микроциркулацията при COVID-19. Различни авторски колективи провеждат капиляроскопско изследване при деца и възрастни, преболели COVID-19, като отчитат различни неспецифични находки, но без специфична капиляроскопска картина тип „COVID-19“ [24, 25, 26, 48, 49, 50, 51].

При капиляроскопско изследване на 15 болни с COVID-19 Gualtierotti и сътр. (2023) установяват повишена честота на микрокръвоизливите и тромбозите, без разлика в капилярната плътност в сравнение със здрави лица [48].

Çakmak и колектив провеждат проучване при 31 деца на възраст между 5 и 18 години, диагностицирани с COVID-19 (25 пациенти) и MIS-C (6 пациенти) и сравняват капиляроскопските находки с тези при здрави деца (n = 58), съответстващи по пол и възраст, без данни за хронично заболяване, тютюнопушене или травми на ръцете. Деца с хронични ревматични заболявания или ФР са били изключени от проучването. Анализирани са демографски данни и характеристики на заболяването (симптоми в началото на COVID-19, продължителност на инфекцията, клинични особености, лабораторни изследвания, терапевтичен подход, съпътстващи заболявания и усложнения). Инфекцията е доказана чрез PCR, образно изследване на гръдния кош или доказани антитела през последните три месеца. Сред пациентите, диагностицирани с COVID-19, 19 (76%) са имали температура, 14 (56%) – болки в гърлото, 28% – гадене и повръщане. Неврологично засягане е установено при седем случая, миалгии – при седем, артралгии – при трима (12%), главоболие при двама (8%), кашлица при двама, сърдечно засягане при двама болни и диария при един (4%). Средната продължителност на хоспитализацията е 5.5 дни (4-12), като 19 пациенти са проследени в

спешно отделение за едно денонощие. Три случая (12%) са лекувани с антивирусни средства, а двама (8%) са получили еноксапарин и всички са се възстановили без усложнения [25]. При всички, диагностицирани с MIS-C, е установено наличие на треска и сърдечно-съдови симптоми (тахикардия, хипотония и шок) при постъпването. Пет от тях (83.3%) са имали стомашно-чревни симптоми (гадене, повръщане, коремна болка), четири (16.7%) са били с хематологично засягане (лимфопения, тромбоцитопения) и двама (33.3%) с кашлица. Всички пациенти са получили кислородотерапия и инотропни средства, двама (33.3%) са лекувани с неинвазивна вентилация, пет (83.3%) са получили пулс с метилпреднизолон и двама с интравенозен имуноглобулин. Средната продължителност на хоспитализацията е 5 дни (4-7) и всички са се възстановили без усложнения. От лабораторните данни се установяват лимфопения при 15 пациенти с COVID-19 (60%) и 4 пациенти с MIS-C (66.7%), тромбоцитопения при 3 пациенти с MIS-C (50%), повишени нива на CRP при 11 болни с COVID-19 (44%) и 6 случая с MIS-C (100%), повишени нива на феритин при 4 пациенти с MIS-C (66.7%), повишени нива на прокалцитонин при 6 пациенти с MIS-C (100%), повишени нива на D-dimer при 4 пациенти с COVID-19 (16%) и 6 пациенти с MIS-C (100%), повишени нива на NT-pro-BNP при 1 пациент с COVID-19 (4%) и 6 случая с MIS-C (100%). Капиляроскопското изследване е извършено при стандартизирани условия, в рамките на средно 73 дни след диагнозата, като са направени по две изображения (общо 62 изображения на пациентите и 116 изображения на контролите) на осем пръста на двете ръце (изключени са палците). Анализирани са морфологията на капилярите, наличието на перикапилярен оток, микрохеморагии, аваскуларни зони и неоангиогенеза. Установена е сигнификантно по-ниска капилярна плътност, по-малка дължина на капилярите и по-голямо междуккапилярно разстояние при пациентите в сравнение със здравите доброволци. При болните има по-висока честота на капилярни разклонения и криволичеши капиляри, микрокръвоизливи и неоангиогенеза, без аваскуларни зони и гигантски капиляри. По-висока честота на капилярни разклонения и неоангиогенеза (стимулирана от хипоксията, възпалението и хиперкоагулацията в хода заболяването) се наблюдава при деца с MIS-C, докато дилатирани капиляри се срещат по-често при децата с COVID-19 [25].

Natalello и сътр. изследват капиляроскопските промени при 82 пациенти, на средна възраст 58.8 ± 13.2 години, преживели COVID-19. От тях 28 са били в остра фаза на заболяването и 54 – във фаза на възстановяване от COVID-19 пневмония. Диагнозата е поставена чрез лабораторен тест и образно изследване на гръдния кош. От изследваните пациенти 56 (68.3%) са мъже, 25 (30.5%) са имали артериална хипертония, 50 (61%) – наднормено тегло или затлъстяване, 9 (11%) – захарен диабет, 4 (4.9%) – ревматично заболяване (2 – ревматоиден артрит, 1 – кристално-индуцирана артропатия, 1 – грануломатоза с полиангиит), 11 (13.4%) са били пушачи. Осем пациенти (9.8%) съобщават за симптоми, засягащи акралните части, свързани с COVID-19 (ФР – 1, акроцианоза – 1, оточни ръце/„puffy hands“ – 1, дистална парестезия/дизестезия – 5) и трима пациенти съобщават за ФР с по-голяма продължителност, който не е свързан с други симптоми, характерни за системни заболявания на съединителната тъкан. В първата група пациенти капиляроскопията е извършена по време на хоспитализацията, а при втората група изследването е проведено след регистриране на клинично подобрение на пациентите и многократни отрицателни тестове. Анализирани са данни относно началните симптоми на инфекцията, продължителността на заболяването, клиничните и рентгенологичните характеристики на пневмонията, необходимостта от кислородотерапия, възпалителни и коагулационни лабораторни параметри, тромботични или други усложнения, съпътстващи заболявания, индекс на телесната маса, съпътстваща терапия и специфично лечение за COVID-19. При пациентите, оценени по време на хоспитализация, средното време от началото на симптомите до прегледа е 7.5 ± 5 дни. Седемнадесет пациенти (60.7%) са били на кислородотерапия, двама (7.1%) са имали данни за белодробна тромбоемболия (в единия случай, свързана с дълбока венозна тромбоза) и четирима (14.2%) са имали изолирана дълбока венозна тромбоза. 14 (50%) са били на терапия с хидроксихлорокин, 7 (25%) са получили антицитокינוва терапия, 24 (85.7%) са били на еноксапарин (в профилактична или терапевтична доза), четирима – на лечение с ацетилсалицилова киселина. При пациентите в остра фаза е по-висока честотата на активните пушачи и случаите със захарен диабет. При болните, изследвани след изписване от болницата, средното време от началото на симптомите до капиляроскопското изследване е 52.2 ± 7.1 дни. По време

на хоспитализацията 30 пациенти (55.6%) са имали нужда от кислородотерапия, а 5 (9.3%) са били лекувани с механична вентилация в интензивно отделение. Трима болни (5.6%) са имали белодробна тромбемболия, а при един е установена и дълбока венозна тромбоза. Осем пациенти съобщават за симптоми на акралните зони, свързани с COVID-19. Всички болни са получили антивирусни медикаменти и хидроксихлорохин, 14 са били на антицитокиново лечение, 15 – на еноксапарин (в профилактична и терапевтична доза). По време на капиляроскопското изследване 4 пациенти (7.4%) са били на антикоагуланти (варфарин, еноксапарин, едоксабан, аписабан), а 4 – на ацетилсалицилова киселина. От проучването са изключени случаи с анамнеза за микротравми на ръцете през последните две седмици. Изследвани са всички пръсти с изключение на палците, като за всеки пръст са записани четири различни изображения (общо 32 изображения на пациент). Оценено е наличието на дилатирани (диаметър $> 20 \mu\text{m}$ и < 50), гигантски капиляри (диаметър $\geq 50 \mu\text{m}$), микрохеморагии, капилярна плътност, подреждане на капилярите, капилярни разклонения и капиляри с атипична морфология, криволичещи капиляри с прекръстосване на рамената на повече от две места, sludge феномен, перикапилярен оток, видимост на субпапиларния плексус, аваскуларни зони, празни дермални папили. Ако липсват промени, скорът е 0, при $< 33\%$ променени капиляри = 1, при 33-66% променени капиляри = 2, над 66% променени капиляри = 3. Установена е висока честота на неспецифични капиляроскопски промени при 53 пациенти (64.6%), но не е наблюдавана "склеродермен" тип капиляроскопска картина. В групата на болните в остра фаза на инфекцията най-честите находки при капиляроскопско изследване са перикапилярен оток (100%), sludge феномен (78.6%) и нарушение в подреждането (50%). При 20 от пациентите (71.4%) се наблюдават микрохеморагии, като при 13 (46.4%) от тях тази промяна е на повече от един пръст, а броят им от 1 до 15 на пациент. В групата на дехоспитализираните пациенти, изследвани след възстановяване, неспецифични капиляроскопски промени са наблюдавани при 25 (46.3%). Най-често е установено наличието на дилатирани (85.2%), криволичещи капиляри (81.4%), перикапилярен оток (70.4%), капилярна плътност под 9 капиляра на милиметър (63%). Гигантските капиляри и аваскуларните зони са редки находки, като и двете са наблюдавани в 3 случая. При 17 случая (31.5%) са откри-

ти микрохеморагии или микротромбози поне на един пръст, а при 6 болни (11.1%) промените са наблюдавани на повече от един пръст, като броят им варира от 1 до 11 на пациент [26].

Sulli и сътр. провеждат капиляроскопско изследване при 61 възрастни, преболеждали COVID-19, като съпоставят находките с 31 пациенти с първичен ФР и с 30 контроли, съответстващи по пол и по възраст. Анализирани са данни относно индекс на телесна маса, тютюнопушене, придружаващи заболявания, съпътстваща медикаментозна терапия, белодробно засягане (оценено чрез конвенционална рентгенография), D-димери, C-реактивен протеин, PaO_2 и $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (чрез газов анализ на артериалната кръв). Пациентите са разделени на две подгрупи според тежестта на активната инфекция: 34 с леко и умерено по тежест протичане, без необходимост от кислородотерапия и 27 преболеждали с тежка форма. От проучването са изключени пациенти и контроли със скорошни травми на ръцете, както и пациенти с изява на перниони след COVID-19. Капиляроскопско изследване е проведено средно 126 ± 53 дни след диагностициране на инфекцията. Направени са по две снимки на нокътното ложе на пръстите (с изключение на палците). Оценено е наличието на дилатирани (диаметър 20-50 μm), гигантски капиляри (диаметър $\geq 50 \mu\text{m}$), микрохеморагии, капилярни разклонения (неоангиогенеза) и капилярен брой на милиметър (нормална плътност ≥ 7 капиляра). Отново е използвана полуколичествена скала за оценка на капиляроскопските находки: без промяна = 0; $< 33\%$ променени капиляри/намален брой = 1; 33 – 66% променени капиляри/намален брой = 2; $> 66\%$ променени капиляри/намален брой = 3. Извършен е допълнителен анализ при пациенти с тежък COVID-19 за оценка на въздействието на различни медикаменти върху капилярната плътност. Никой от пациентите не е имал прояви на ФР преди инфекцията с COVID-19. Средната капилярна плътност е значително по-ниска при пациенти с тежък или умерен COVID-19 в сравнение с пациентите с първичен ФР и контролите. Преживелите COVID-19 са показали неспецифични промени (разширени капиляри или изолирани капилярни разклонения), но те не са статистически по-чести отколкото при пациентите с първичен ФР и контролите. Гигантски капиляри не са открити в нито една група. Наблюдава се положителен ефект за запазване на броя на капилярите при прилагане на антивирусни средства и анти-IL-6 рецепторен антагонист, докато при лечение с не-

прекъснато положително налягане в дихателните пътища/*continuous positive airway pressure*/CPAP или механична вентилация, кортикостероиди, антикоагуланти и антибиотици не е установена такава тенденция. Резултатите от проучването сочат, че инфекцията с вируса SARS-CoV-2 не води до оформяне на специфичен вид капиляроскопска картина тип "COVID-19", но при случаите с тежко протичане се установява загуба на капиляри. Нужни са бъдещи проучвания със сравнение на данните преди и след преболевудване от COVID-19 за потвърждаване на тези резултати [24].

Друг авторски колектив (Mostmans и сътр.) провежда изследване за оценка на асоциирани с COVID-19 перниони, които се счита, че са интерферон тип I-индуцирана микроангиопатия. Целта на проучването е да се установи дали тази микроангиопатия на кожата съдове може да се идентифицира посредством измерването на серумните нива на съдово-ендотелния растежен фактор/*vascular endothelial growth factor*/VEGF, и посредством капиляроскопия на нокътна гънка. В проучването са включени 17 пациенти с перниони, вероятно индуцирани от COVID-19. Критерии за включване са: наличие на подобни на перниони лезии по време на COVID-19 пандемията; без анамнеза за предишна поява на перниони; без студова експозиция преди появата им; персистиране на лезиите над 48 часа; клинично и хистопатологично потвърждаване на пернионите; липса на системен лупус еритематозус, прогресивна системна склероза, фоточувствителен обрив или друг вид дерматоза в засегнатата област, антинуклеарни антитела (ANA) $\leq 1:160$. Капиляроскопско изследване е проведено при 14 пациенти, като количествените параметри са сравнени с 14 здрави контроли, сходни по пол и възраст. Установена е значително по-ниска капилярна плътност, сигнификантно по-висока честота на капиляри с патологична форма, капилярни разширения и микрокръвоизливи в сравнение с контролите. В двете изследвани групи е намерена положителна корелация между възрастта на пациентите и капилярната плътност. Серумните нива на VEGF при пациентите с перниони и здрави контроли не се различават сигнификантно. При пациентите с перниони нивата на VEGF корелират положително с възрастта и капилярната плътност и негативно с наличието на капилярни разширения, процента дилатирани капиляри и степента на видимост на субпапиларния плексус [49].

Наличието на микроваскуларни промени е потвърдено и при 22 пациенти с остра инфекция със SARS-CoV-2, при които е проведена капиляроскопия в зоната на нокътната гънка и по дорзалната повърхност на 4-ти пръст (Rosei и сътр). Наблюдавано е наличието на тромбози, микрокръвоизливи и неоангиогенеза по време на активната инфекция. Промените изчезват 3 месеца след дехоспитализация. Три месеца след острата инфекция е намерена сигнификантна редукция на капилярната плътност по дорзалната повърхност на пръстите. В острата фаза е установена негативна корелация между капилярната плътност и стойностите на С-реактивния протеин и лимфоцитите [50].

Karahan и сътр. (Турция) провеждат капиляроскопско проучване при пациенти с COVID-19, лекувани в интензивно отделение (32 болни, от които 20 мъже и 12 жени; средна възраст 61 ± 5 години). Капилярната плътност е била сигнификантно по-ниска при починалите (5.50 ± 0.19 за милиметър) в сравнение с оцелелите (6.71 ± 0.25) и лицата, които не са боледували от COVID-19 (8.55 ± 1.12), ($p < 0.001$) [51].

На таблица 1 са обобщени основните резултати относно капиляроскопските находки при пациенти с COVID-19.

На базата на представените резултати от актуалната литература, може да се изкаже мнение, че преобладават наблюденията за наличие на неспецифични капиляроскопски промени при пациенти, преживели инфекция със SARS-CoV-2, без оформяне на специфична капиляроскопска картина тип "COVID-19" [2, 24]. Налице е хетерогенност на проучванията по отношение на възраст на пациентите, време на провеждане на капиляроскопското изследване спрямо началото на заболяването. Неспецифичните капиляроскопски находки, наблюдавани по време и след COVID-19, може да са свързани с остри и късни постинфекциозни микроваскуларни увреждания. От друга страна, е необходима по-прецизна оценка относно наличието на динамика на микроваскуларните промени, което изисква проследяване на популации пациенти при лонгитудинални проучвания, като се има предвид и вариациите на нормата при капиляроскопия на нокътна гънка на здрави лица. Интерес представлява също изучаване на клиничните асоциации на микроваскуларните капиляроскопски промени при пациенти с PCS [13].

Продължение на табл. 1

Криволинейни капилляри	-	-	-	-	-	-	-	-	2 пациенти	1 пациент	0 пациенти	Няма	44 пациенти	-	-
Храстовидни капилляри	-	-	-	-	-	-	-	-	5 пациенти	3 пациенти	0 пациенти	-	-	-	-
Микрохеморагии	Нормални	16 пациенти	11 пациенти	23 пациенти	21 пациенти	6 пациенти	0 пациенти	0 пациенти	6 пациенти	1 пациент	0 пациенти	13 пациенти	6 пациенти	-	-
	< 33%	13 пациенти	19 пациенти	11 пациенти	6 пациенти	0 пациенти	0 пациенти	0 пациенти	0 пациенти	0 пациенти	0 пациенти	0 пациенти	0 пациенти	-	-
	34-66%	1 пациент	1 пациент	0 пациенти	0 пациенти	0 пациенти	0 пациенти	0 пациенти	0 пациенти	0 пациенти	0 пациенти	0 пациенти	0 пациенти	-	-
	> 66%	0 пациенти	0 пациенти	0 пациенти	0 пациенти	0 пациенти	0 пациенти	0 пациенти	0 пациенти	0 пациенти	0 пациенти	0 пациенти	0 пациенти	-	-
Микротромбози	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5 пациенти	1 пациент	-	-
Перикапиларен едем	-	-	-	-	-	-	-	-	1 пациент	1 пациент	0 пациенти	28 пациенти	38 пациенти	-	-
Sludge феномен	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	22 пациенти	22 пациенти	-	-
Празни дермални папили	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Няма	12 пациенти	-	-
Неоангиогенеза	-	-	-	-	-	-	-	-	5 пациенти	4 пациенти	0 пациенти	Няма	6 пациенти	-	-
Нагънати капилляри	< 50 %	-	-	-	-	-	-	-	3 пациенти	1 пациент	29 пациенти	-	-	-	-
	> 50%	-	-	-	-	-	-	-	4 пациенти	1 пациент	0 пациенти	-	-	-	-
	Няма	-	-	-	-	-	-	-	18 пациенти	4 пациенти	29 пациенти	-	-	-	-
Прекръстосани капилляри	< 50 %	-	-	-	-	-	-	-	11 пациенти	4 пациенти	26 пациенти	-	-	-	-
	> 50%	-	-	-	-	-	-	-	0 пациенти	1 пациент	0 пациенти	-	-	-	-
	Няма	-	-	-	-	-	-	-	14 пациенти	1 пациент	32 пациенти	-	-	-	-

*Данни, изразени като медиана (минимум-максимум)

В актуален обзор Cutolo и сътр. (2022) анализират резултатите от наличните капилляроскопски проучвания при пациенти с COVID-19 [13, 24, 25, 26, 50, 51]. На базата на проведенния анализ авторите излагат хипотеза за наличие на две фази неспецифични капилляроскопски промени като следствие от инфекцията със SARS-CoV-2 – „ранна“ и “късна” фаза. Cutolo и съавт. считат, че вероятно “ранната” фаза се появява при пациенти с остър COVID-19 и се характеризира главно с неоангиогенеза, капилярни разклонения, микрокръвоизливи и микротромбози, а „късната“ фаза неспецифични промени се характеризира със загуба на капилляри, като наблюденията са до три месеца след излекуване. Ранните и късните неспецифични промени при COVID-19 се свързват с вероятно развитие на остри и късни микроваскуларни промени. Предложена е аналогия с еволюция на специфичните капилляроскопски промени при прогресивната системна склероза, при която патологичните промени се свързват с начална ендотелна увреда, последвана от автоимунен отговор и възпаление и последваща деваскуларизация с намаляване на капилярния брой. Експертите правят заключението, че микроваскуларните промени при COVID-19, които понастоящем са частично изучени, може да са в основата на патогенетичните промени при дългия COVID [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острият респираторен вирус SARS-CoV-2, причинил пандемията от COVID-19, се свързва с широк спектър от клинични прояви, съдов тропизъм и потенциалните късни усложнения в контекста на PCS при деца и възрастни. В тази връзка има интерес към използване на капилляроскопското изследване за оценка на микроциркулацията при пациенти, преживели инфекция със SARS-CoV-2. Към момента е известно наличието на неспецифични капилляроскопски промени (капилярни разклонения, микрокръвоизливи и микротромбози), както и намалена капилярна плътност след пребоledуване до третия месец. Не са наблюдавани специфични комбинации от находки, които да дадат възможност за дефиниране на специфична капилляроскопска картина тип „COVID-19“. Липсват лонгитудинални проучвания, както и данни за капилляроскопската картина преди и след инфекцията, което изисква изясняване на възможностите на методиката в бъдещи проучвания.