



<https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-3-23-30>

УДК (UDC) 616.12-008.331.1+616.24

ББК (LBC) 54.10

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Клиническое течение и прогноз пациентов с идиопатической легочной гипертензией после перенесенной COVID-19

*Шария А.М., Валиева З.С., Ен М.Ю., Мартынюк Т.В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Академика Чазова, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация

Аннотация

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) – инфекционное заболевание, вызываемое вирусом из семейства коронавирусов (SARS-CoV). Данный вирус имеет в своем патогенезе множество факторов, влияющих на функцию ПЖ и легочную гемодинамику, что может негативно отразиться на клиническом течении ИЛГ. По итогам нашего исследования факт перенесенной COVID-19 у пациентов с ИЛГ приводит к некоторым изменениям лабораторно-инструментальных показателей. Однако не выявлено значительного влияния COVID-19 на модификацию риска в течение года после перенесенной инфекции. Этот результат можно объяснить сочетанием патофизиологических особенностей основного заболевания и защитным эффектом постоянно принимаемой ЛАГ-специфической и антикоагулянтной терапии.

Ключевые слова: идиопатическая легочная гипертензия, легочная артериальная гипертензия, COVID-19, коронавирус, пневмония

Этические нормы. Проведение исследования было одобрено на заседании локального этического комитета ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (протокол № 288 от 27.03.2023 г.) и осуществлялось в соответствии с этическими положениями Хельсинской декларации. Все пациенты до включения в исследование подписали информированное согласие.

Конфликт интересов. Автор статьи Мартынюк Т.В. является членом редакционного совета журнала «Системные гипертензии», но она не имеет никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятию в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства согласно международным критериям ICMJE. Авторский вклад (по системе Credit): Шария А.М., Ен М.Ю., Валиева З.С.: формулирование исследовательских целей и задач, разработка и проектирование методологии исследования, деятельность по аннотированию (созданию метаданных), аккумулированию исследовательских данных как для первоначального использования, так и для последующего повторного использования, подготовка и создание рукописи, её комментирование или пересмотр, включая этапы до или после публикации рукописи, применение математических и статистических методов для анализа данных исследования. Мартынюк Т.В.: надзор и руководство за планированием и выполнением исследовательской деятельности, включая наставничество.

Информация об авторах:

***Автор, ответственный за связь с редакцией:** Шария Арчил Мерабович, лаборант-исследователь, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация, e-mail: achishar@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7904-6735

Валиева Зарина Солтановна, д.м.н., старший научный сотрудник, отдел легочной гипертензии и заболеваний сердца, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-9041-3604

Ен Маргарита Юрьевна, лаборант-исследователь, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-0292-0236

Мартынюк Тамила Витальевна, д.м.н., руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России; профессор кафедры кардиологии, ФДПО РММУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва, Российская Федерация, тел.: 8-495-414-64-50, e-mail: trukhiniv@mail.ru ORCID: 0000-0002-9022-8097

Для цитирования: Шария А.М., Валиева З.С., Ен М.Ю., Мартынюк Т.В. Клиническое течение и прогноз пациентов с идиопатической легочной гипертензией после перенесенной COVID-19. Системные гипертензии. 2024;21(3):23-30. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-3-23-30>

ORIGINAL ARTICLE

Clinical course and prognosis of patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension after COVID-19

*Archil M. Shariya, Zarina S. Valieva, Margarita Yu. En, Tamila V. Martynyuk

E.I. Chazov National Medical Research Center of cardiology, St. Academician Chazova, 15 a, Moscow 121552, Russian Federation

Abstract

The coronavirus disease of 2019 (COVID-19) is an infectious disease caused by severe acute respiratory coronavirus (SARS-CoV-2). This virus has many factors in its pathogenesis that affect the function of the right ventricle and pulmonary hemodynamics, which can negatively influence the clinical course of IPAH. According to the results of our study, the fact of getting over COVID-19 in patients with IPAH leads to some changes in laboratory and instrumental parameters. But no significant effect of COVID-19 on risk modification during the year was detected. This result can be explained by a combination of pathophysiological features of the pulmonary hypertension and the protective effect of constantly taken PAH-specific and anticoagulant therapy.

Keywords: idiopathic pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension, COVID-19, coronavirus, pneumonia

Ethic rules. The study was approved at a meeting of the local ethics committee of the E.I. Chazov National Medical Research Center of cardiology (protocol No. 288 dated March 27, 2023) and was carried out in accordance with the ethical provisions of the Declaration of Helsinki. All patients signed informed consent before inclusion in the study. All participants wrote the informed agreement before including in the trial.

Conflict of Interest and funding for the article. The author of the article Tamila V. Martynyuk is the member of the editorial board of the Journal "System Hypertension" but she has nothing to do with the decision to publish this article. The article passed the peer review procedure adopted in the journal. The authors did not declare any other conflicts of interest.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the study and publication of the article.

Authors' contributions. All authors confirm that their authorship complies with the international ICMJE criteria. Authors' contributions (according to the Credit system): Archil M. Shariya, Zarina S. Valieva, Margarita Y. En: formulation or evolution of overarching research goals and aims, development or design of methodology; management activities to annotate (produce metadata), scrub data and maintain research data (including software code, where it is necessary for, Preparation, creation and/or presentation of the published work by those from the original research group, preparation, creation and/or presentation of the published work, specifically visualization/ data presentation. Tamila V. Martynyuk: Oversight and leadership responsibility for the research activity planning and execution, including mentorship external to the core team.

About the authors:

***Corresponding author: Archil M. Shariya**, laboratory research assistant, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, St. Academician Chazova, 15 a, Moscow 121552, Russian Federation, e-mail: achishar@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7904-6735

Zarina S. Valieva, Dr. Of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Pulmonary Hypertension and Heart Diseases, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov Institute of Clinical Cardiology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-9041-3604

Margarita Yu. En, laboratory research assistant, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-0292-0236

Tamila V. Martynyuk, Dr. Of Sci. (Med.), Head of the Department of Pulmonary Hypertension and Heart Diseases, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology; Professor, Department of Cardiology, Faculty of Continuing Professional Education, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation, tel.: 8-495-414-64-50, e-mail: trukhiniv@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9022-8097

For citation: Archil M. Shariya, Zarina S. Valieva, Margarita Yu. En, Tamila V. Martynyuk. Clinical course and prognosis of patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension after COVID-19. Systemic Hypertension. 2024;21(3):23-30 (in Russ.). <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-3-23-30>

Статья поступила в редакцию/ The article received: 13.08.2024

Статья принята к печати/ The article approved for publication: 04.10.2024

Введение

Идиопатическая легочная гипертензия (ИЛГ) является редкой патологией неустановленной этиологии, при которой ремоделирование прекапиллярного русла легких приводит к повышению сопротивления легочных сосудов (ЛСС) и, как следствие, повышению давления в легочной артерии (ДЛА), что способствует увеличению постнагрузки на правый желудочек (ПЖ), приводит к его дисфункции [1]. Госпитализации по причине прогрессирования заболевания и декомпенсации правожелудочковой недостаточности сопряжены с высоким риском смертности [2,3].

Одной из возможных причин госпитализации у этих пациентов становится развитие пневмонии. В регистре REVEAL именно пневмонии послужили поводом для госпитализации у 15,9% пациентов с впервые установленной легочной артериальной гипертензией (ЛАГ), а в 7% случаев стала причиной смерти для этой группы пациентов [3]. Несмотря на отсутствие данных рандомизированных клинических исследований, на основании мнения экспертов пациентам с ЛАГ рекомендовано проводить вакцинацию против вируса гриппа и пневмококковой инфекции для предотвращения этих заболеваний, тяжелого течения инфекции и снижения риска осложнений и смерти.

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) – инфекционное заболевание, вызываемое вирусом из семейства коронавирусов (SARS-CoV). В январе 2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила вспышку эпидемии, связанной с SARS-CoV-2, чрезвычайной ситуацией, а 11 марта 2020 года охарактеризовала принявшее всемирный масштаб распространение инфекции как пандемию [4].

SARS-CoV-2 – это новый штамм коронавирусов семейства Coronaviridae. Является одноцепочечным, РНК-содержащим вирусом генетическая последовательность которого совпадает с SARS-CoV, который циркулировал в 2002-2003 гг. и вызывал развитие атипичной пневмонии на 79% [6]. Основные пути передачи инфекции – воздушно-капельный, воздушно-пылевой и контактный. Инкубационный период составляет в среднем 5-7 дней и может длиться до 24 дней [6].

Распространенность повреждения миокарда, определяемого на основании повышения уровня сердечного тропонина, составляла порядка 20-40% среди первых госпитализированных пациентов с тяжелым COVID-19 [7]. По мере дальнейшего изучения SARS-CoV-2 было выявлено его взаимодействие с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ-2), широко представленным в кардиомиоцитах и клетках эндотелия. Вирус использует данный белок как рецептор для проникновения в клетку, что объясняет механизм прямого поражения сердца [8]. Кроме того, пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как ишемическая болезнь сердца (ИБС) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН), а также с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая артериальную гипертензию, сахарный диабет и ожирение, развивали более тяжелые формы инфекции с тяжелым поражением легких [4; 9].

В патогенезе COVID-19 имеется множество факторов, влияющих на функцию ПЖ и легочную гемодинамику, что может негативно отразиться на клиническом течении ИЛГ.

У большинства пациентов с тяжелым течением COVID-19 развивается пневмония и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Известно, о развитии у пациентов со средним и тяжелым ОРДС дисфункции ПЖ, что явля-

ется независимым предиктором смертности [10]. Недостаточность ПЖ при ОРДС, в основном, объясняется повышенным ЛСС из-за повышенного уровня вазоактивных медиаторов, гипоксической легочной вазоконстрикции, внутрисосудистого тромбоза и компрессия сосудов из-за ателектаза и отека [10].

Цитокиновый шторм часто встречается у пациентов с COVID-19 и обусловлен усиленным синтезом ряда воспалительных цитокинов, которые оказывают плейотропное действие на иммунную систему. Уровни одного из таких цитокинов интерлейкина 6 (IL-6) в сыворотке коррелируют с частотой дыхательной недостаточности, ОРДС и неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, что связано с отрицательным инотропным действием на миокард [11].

Сочетание дисфункции эндотелия и заинтересованности АПФ-II в патогенезе COVID-19 обуславливает повышенную частоту коагулопатии, а также подтвержденный биопсией лимфоцитарный миокардит или рассеянный некроз миоцитов без значительной лимфоцитарной инфильтрации в миокарде пациентов с COVID-19, в том числе миокарде ПЖ [12].

Однако, несмотря на вышеуказанные механизмы, примечательно, что в серии случаев неоднократно были описаны благоприятные исходы в этой популяции пациентов [13-15]. Таким образом, целью данной работы является изучение влияния COVID-19 на клиническое течение ИЛГ и изменение профиля риска после перенесенной инфекции.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ случаев заболевания COVID-19 среди 120 пациентов с ИЛГ, наблюдаемых в отделе легочной гипертензии и заболеваний сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России. Проведение исследования было одобрено на заседании локального этического комитета ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (протокол № 288 от 27.03.2023 г.) осуществлялось в соответствии с этическими положениями Хельсинской декларации.

Всего за период 2020-2023 гг. COVID-19 перенесли 50 пациентов. Факт перенесенной инфекции был подтвержден с помощью выявления вируса в отделяемом из носо- или ротоглотки полимеразной цепной реакцией (ПЦР) в период болезни или по наличию специфичных антител после перенесенного заболевания.

Все пациенты получали ЛАГ-специфическую терапию, в течение как минимум 6 месяцев до момента заражения COVID-19. Больные были разделены на две подгруппы с исходно низким и промежуточным риском на момент заболевания COVID-19. Пациенты с высоким риском не включались в исследование, в связи с высокой вероятностью смерти в течение года, вне зависимости от факта инфицирования COVID-19, в связи с потребностью в эскалации специфической терапии.

Всем больным проведено комплексное клиничко-инструментальное обследование, включающее данные анамнеза и физикального осмотра, рентгенографию органов грудной клетки, эхокардиографию (ЭхоКГ), перфузионную сцинтиграфию легких, мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) легких с ангиопульмонографией, катетеризацию правых отделов сердца (КПОС). Оценивались демографические, клинические, функциональные, гемоди-

намические характеристики пациентов, коморбидные состояния, уровень биомаркеров крови (N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида – NT-proBNP), получаемая ЛАГ-специфическая и сопутствующая терапия исходно и через год после перенесенной COVID-19.

Оценка риска смертности в течение одного года проводилась по шкале, предложенной в Европейских рекомендациях ESC 2022, с помощью калькулятора <https://pahriskcalculatoreu.com>.

Статистическая обработка результатов выполнена на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel, программы для статистического анализа данных Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., USA). Полученные в результате анализа данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, медианы, а также 25% и 75% перцентилей. Достоверность полученных различий проверялась с помощью W-критерия Вилкоксона. Статистически значимыми считались различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты

В подгруппы пациентов низкого и промежуточного риска было включено 20 и 30 пациентов соответственно, с

верифицированным диагнозом ИЛГ. Пациенты низкого риска на момент включения в исследование имели, в среднем, более молодой возраст 40 (35,25–52,5) года, против 44 (37–52,25) года. Соотношение мужчин и женщин между подгруппами было схожим (табл. 1). На момент заражения COVID-19 пациенты низкого риска дольше страдали ИЛГ, среди них реже обращали на себя внимание при осмотре признаки сердечной недостаточности, а также среди них было большее количество пациентов с положительной острой фармакологической пробой (ОФП) в анамнезе – 20% ($n=4$), в то время как во второй подгруппе всего 3,3% ($n=1$) (табл. 1).

Среди пациентов из когорты промежуточного риска чаще имелись различные сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь – 40% ($n=12$), ожирение – 50,0% ($n=15$) и хронический холецистит 26,6% ($n=8$). В подгруппе низкого риска наиболее частой сопутствующей патологией также было ожирение 30% ($n=6$), а в 25% случаев ($n=5$) отмечалась «классическая» ЛАГ без коморбидности (табл. 1).

Сравнительная характеристика исходных лабораторных данных между подгруппами представлена в таблице 1.

Госпитализация потребовалась только 1 пациенту (5%) с исходно низким риском, также среди этой подгруппы не от-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика и профиль сопутствующей патологии в подгруппах ИЛГ низкого и промежуточного риска при обследовании до COVID-19 [собственные данные]

Table 1. Clinical and demographic characteristics and profile of comorbidities in the subgroups of low and intermediate risk IPAH when examined before COVID-19 [own data]

Показатель	Пациенты низкого риска ($n=20$)	Пациенты промежуточного риска ($n=30$)	p-value
Демография			
Мужчины	10,0% ($n=2$)	20,0% ($n=6$)	0,3
Женщины	90,0% ($n=18$)	80,0% ($n=24$)	0,3
Возраст, лет (медиана)	40 (35,25–52,5)	44 (37–52,25)	0,5
Срок диагноза ИЛГ, месяцев	85,5 (30,25–111,25)	53 (31,25–91,25)	0,2
ОФП + в анамнезе	20% ($n=4$)	3,3% ($n=1$)	0,05
Данные физикального обследования			
Отеки нижних конечностей	10% ($n=2$)	26,6% ($n=8$)	0,1
Гепатомегалия	5% ($n=1$)	13,3% ($n=4$)	0,3
SpO ₂ , %	98,1±0,98	95,6±3,63	0,86
Акцент 2 тона на ЛА	85% ($n=17$)	100% ($n=30$)	0,02
ИМТ	25,1 (20,85–31,7)	24,7 (21,8–31,5)	0,5
ЧСС, уд/мин	72,8±7,26	73,4±7,8	0,92
Лабораторные данные			
ЛПНП, ммоль/л	3,5 (3,2–3,7)	2,68 (2,04–3,5)	1,0
Гемоглобин, г/дл.	13,78 (12,6–14,47)	15,3 (12,05–15,9)	0,32
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	227,5 (186,75–297)	180,5 (166,25–217,5)	0,3
АЛТ, Ед/л	17 (14–20)	19,5 (14,5–27,75)	0,45
АСТ, Ед/л	19 (15,25–24,25)	22 (19,25–25)	0,47
Общий билирубин, мкмоль/л	14,3 (11,57–19)	18,45 (13,65–26,95)	0,06
СКФ мл/мин/1,73м ²	96 (81,5–102,75)	86,5 (9,5–92,5)	0,14
Д-димер, мкг/мл	0,245 (0,185–0,305)	0,26 (0,14–0,35)	1,0
Коморбидность			
Без коморбидности	25% ($n=5$)		0,003
Гипертоническая болезнь	15% ($n=3$)	40% ($n=12$)	0,05
Ожирение	30% ($n=6$)	50% ($n=15$)	0,16
Сахарный диабет 2 типа	0%	16,6% ($n=5$)	0,05
Периферический атеросклероз	5% ($n=1$)	13,3% ($n=4$)	0,33
Хронические заболевания легких	10% ($n=2$)	16,6% ($n=5$)	0,5
Анемия	15% ($n=3$)	20% ($n=6$)	0,6
Фибрилляция или трепетание предсердий	5% ($n=1$)	6,6% ($n=2$)	0,8
Хронический холецистит	25% ($n=5$)	26,6% ($n=8$)	0,89
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	20% ($n=4$)	13,3% ($n=4$)	0,5
Заболевания щитовидной железы	5% ($n=1$)	23,3% ($n=7$)	0,08

мечалось пациентов с поражением легочной паренхимы более 50% (КТ-3 и КТ-4) по данным КТ. В то время как в группе промежуточного риска 6 пациентов (20%) были госпитализированы, у двух из них отмечалось поражение легочной паренхимы более 50% по данным КТ (табл. 2). В лечении инфекции у пациентов промежуточного риска чаще применялись противовирусные, гормональные препараты и антикоагулянты (рис. 1).

Для оценки изменения профиля риска по шкале ESC 2022 после перенесенной COVID-19 в подгруппах пациентов с ИЛГ проводились лабораторные и инструментальные исследования.

Подавляющее большинство (19 из 20) пациентов низкого риска демонстрировали I или II функциональный класс (ФК) с медианой дистанции в тесте 6 минутной ходьбы (Т6МХ) – 532 м (431,25–568,25) с недостоверным уменьшением после перенесенной COVID-19 до 502,5 м (453,7–547,5) ($p=0,4$) (табл. 3).

Среди параметров, которые достоверно изменились в этой группе пациентов после перенесенной инфекции оказались рентгенометрические параметры – индекс Мура с

36,5% (31–43,25) до 38,5% (32–45) ($p=0,04$); индекс Люпи – с 35% (32–36,75) до 37% (34–40,75) ($p=0,03$); а также площадь правого предсердия (ППП) с 17 см² (15,25–19,8) до 19,4 см² (15–20,75) ($p=0,04$). Остальные параметры, включая уровень NT-proBNP и данные КПОС достоверно не изменялись (табл. 3).

У 7 больных в группе промежуточного риска в течение 3 мес до заболевания COVID-19 была проведена эскалация ЛАГ-специфической терапии (табл. 2). Большинство пациентов на момент включения в исследование находились во II ФК (16 чел.) и 3 ФК (10 чел.), а также имелось два пациента в IV ФК. Медиана дистанции Т6МХ составила 425 м (385–491,75) и достоверно не изменилась через год после COVID-19 – 411 м (335–451) ($p=0,2$) (табл. 4). Уровень NT-proBNP повысился с 741 пг/мл (221–2592) до 936 пг/мл (257–1859,5), однако это изменение не оказалось достоверным ($p=0,08$). Другие параметры, традиционно включаемые в различные калькуляторы по оценке прогноза включая СИП, сердечный индекс (СИ), сатурацию венозной крови (SvO₂), давление в правом предсердии (ДПП) значимо не изменились после перенесенной COVID-19.

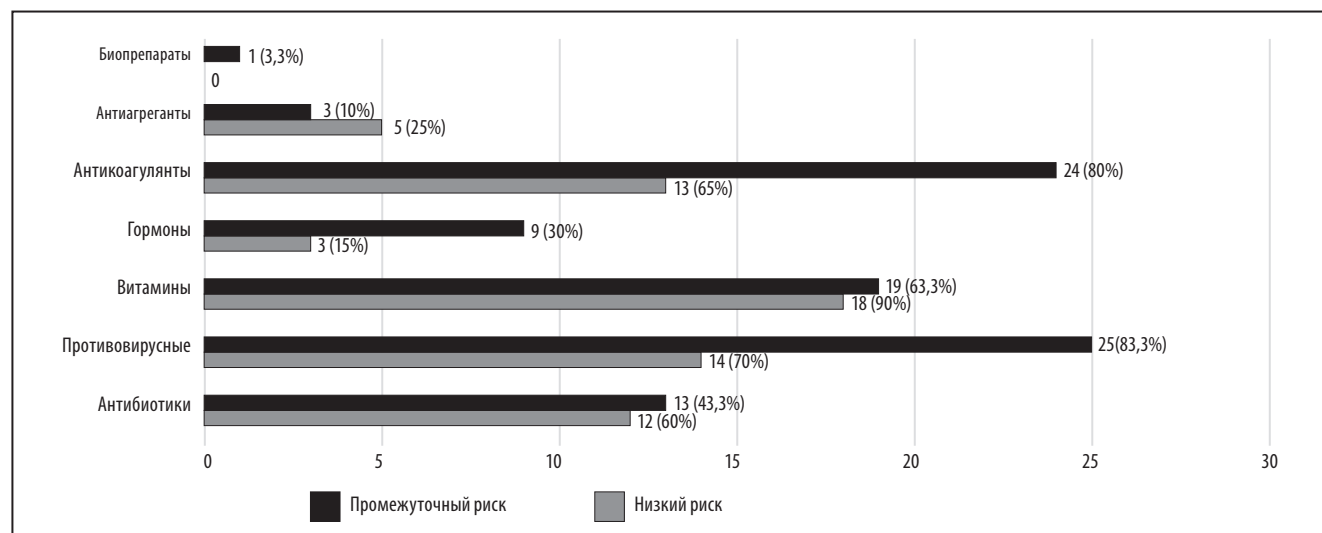


Рисунок 1. Препараты для лечения COVID-19 [собственные данные]

Figure 1. Drugs for the treatment of COVID-19 [own data]

Таблица 2. Особенности течения и исходы COVID-19 в подгруппах [собственные данные]

Table 2. Features of the course and outcomes of COVID-19 in subgroups [own data]

Показатель	Пациенты низкого риска (n=20)	Пациенты промежуточного риска (n=30)
ПЦР + антитела после болезни	40% (n=8) 60% (n=12)	56,6% (n=17) 43,3 (n=13)
МСКТ	n=10 (50%)	n=11 (36, 6%)
	КТ-0 – 2 чел.	КТ-0 – 1 чел.
	КТ-1 – 4 чел.	КТ-1 – 3 чел.
	КТ-2 – 4 чел.	КТ-2 – 5 чел.
	КТ-3 – 0 чел.	КТ-3 – 2 чел.
	КТ-4 – 0 чел.	КТ-4 – 0 чел.
Недавняя эскалация ЛАГ-специфической терапии	1 чел. (5%)	7 чел. (23,3%)
Госпитализированы	2 чел. (10%)	6 чел. (20%)
Смерть во время или в течение года после COVID-19	1 чел. (5%)	3 чел. (10%)

Единственным достоверно увеличившимся показателем оказалось систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) по данным КПОС ($p=0,01$) (табл. 4).

Увеличение уровня Д-димера, часто отмечаемое у пациентов во время COVID-19, не отмечалось после перенесенной инфекции ни в одной из подгрупп (табл. 3 и 4).

У 4 пациентов из группы низкого риска потребовалась эскалация терапии в течение полугода от перенесенной инфекции. У трех из них эскалация за счет присоединения селексипага ($n=2$) и илопроста ($n=1$), у одного пациента реализована стратегия переключения с силденафила на риоцигуат (рис. 2).

В группе промежуточного риска большинство пациентов до перенесенной COVID-19 получали комбинированную ЛАГ-специфическую терапию, а эскалация была проведена у 9 пациентов с преимущественным назначением тройной комбинированной терапии в 57,1% случаев (рис. 2).

После получения результатов обследования была проведена оценка динамики риска летальности и прогрессирования болезни с помощью шкалы ESC/ERS 2022. По результатам оценки средний процент 1-летнего риска смерти в группе низкого риска увеличился с 1,2% (1,1-1,4) до 1,4% (1,02-1,6) на грани достоверности ($p=0,05$). В течение года после COVID-19 умер 1 пациент. В группе пациентов исходного промежуточного риска неожиданно отмечено снижение риска с 2,0% (1,62-2,1) до 1,9% (1,55-2,3), которое, одна-

ко, не было достоверным ($p=0,75$). В данной подгруппе двое пациентов умерло во время COVID-19 и один в течение года после перенесенного заболевания.

Обсуждение

Пандемия COVID-19 оказала негативное влияние на клиническое течение сердечно-сосудистых заболеваний и внесла свои коррективы в систему оказания помощи этой категории пациентов. Поскольку в патофизиологии COVID-19 ключевую роль играет нарушения легочной микроциркуляции, инфицирование SARS-CoV-2 может явиться причиной клинического ухудшения пациентов с ИЛГ, а факт перенесенной инфекции влиять на их прогноз.

Клиническое течение COVID-19 у пациентов с ЛАГ было предметом нескольких обсервационных исследований. По данным многих из них клинические исходы у пациентов с ЛАГ и перенесенной COVID-19 были благоприятными или, по крайней мере, не хуже, чем в общей популяции [11;14;15].

По итогам нашего исследования факт перенесенной COVID-19 у пациентов с ИЛГ приводит к некоторым изменениям лабораторно-инструментальных показателей, что зачастую требует коррекции специфической терапии в течение года, однако эти изменения не оказывают достоверного влияния на модификацию риска и ухудшение прогноза пациентов. Парадоксально, но в группе пациентов с исходно

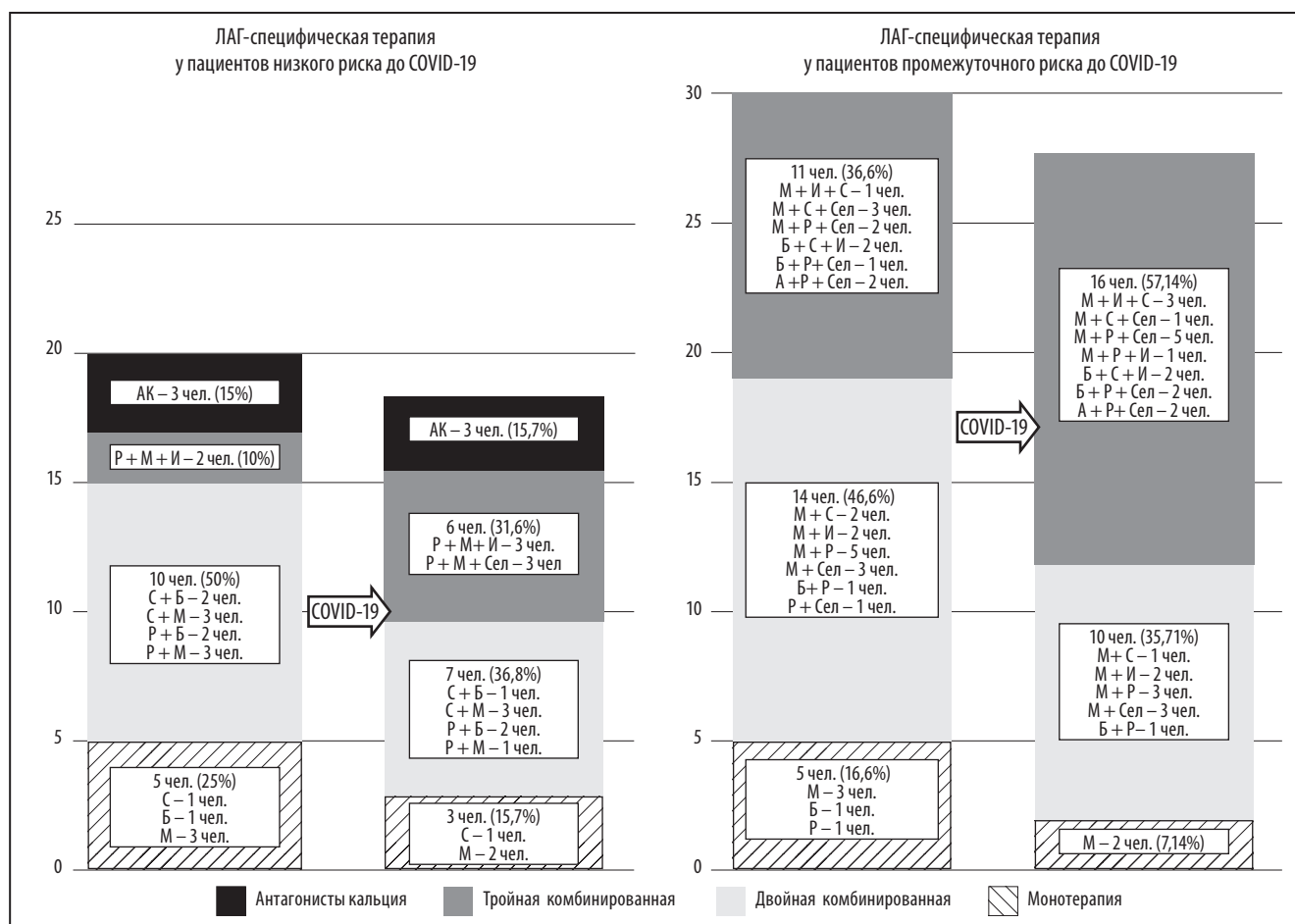


Рисунок 2. Схемы ЛАГ-специфической терапии у пациентов до перенесенной COVID-19 [собственные данные]

Figure 2. LAH-specific therapy regimens in patients before COVID-19 [own data]

Примечание/ Note: АК – антагонисты кальция (calcium antagonists); С – силденафил (sildenafil), P – риоцигуат (riociguat), М – мацитентан (macitentan); Б – бозентан (bosentan); И – илопрост (iloprost); Сел – селексипаг (selexipag)

Таблица 3. Динамика лабораторно-инструментальных параметров у пациентов из группы низкого риска [собственные данные]
Table 3. Dynamics of laboratory and instrumental parameters in patients from the low-risk group [own data]

Группа пациентов с исходно низким риском			
Параметр	До COVID-19 (n=20)	После COVID-19 (n=19)	p-value
Лабораторные данные			
NT-proBNP, пг/мл	132 (78,5-274,85)	138(47,25-196,25)	0,38
Д-димер, мкг/мл	0,25 (0,2–0,32)	0,26 (0,18–0,4)	0,36
Рентгенометрические параметры			
Ширина правого корня, мм	18 (17-19)	19 (16,75-22,25)	0,62
Индекс Мура, %	36,5 (31-43,25)	38,5 (32-45)	0,04
Индекс Люпи, %	35 (32-36,75)	37 (34-40,75)	0,03
КТИ, %	46 (43,25-52,25)	46 (43-52,5)	0,94
Эхо-КГ			
ПЗР ПЖ, см	3,2 (3-3,52)	3,25 (3,02-3,57)	0,13
4АС ПЖ, см	4,15 (3,65-4,4)	4,35 (3,6-4,6)	0,55
СПП, см ²	17 (15,25-19,8)	19,4 (15-20,75)	0,04
ИЭ ЛЖ	1,2 (1,1-1,4)	1,28 (1,1-1,45)	0,87
TAPSE, см	1,85(1,7-2,15)	1,7(1,6-2,0)	0,38
СДЛА, мм рт. ст.	65 (53-72)	64 (48-80)	0,94
Ствол ЛА, см	3,55 (3-4,12)	3,6 (3,2-4,12)	0,13
Катетеризация правых отделов сердца			
ДПП, мм рт. ст.	1 (0-5)	1,2 (0,5-6,5)	0,4
СДЛА, мм рт. ст.	72 (57-115)	77 (58-85)	0,7
срДЛА, мм рт. ст.	44 (40,5-71)	48 (39-52,5)	0,89
СИ, л/мин/м ²	2,8 (2,5-3,5)	2,75 (2,25-3,4)	0,07
ЛСС, динхсек/см ⁵	702 (465,5-1035)	638 (477,5-802)	0,88
SvO ₂ , %	71 (67-74)	70 (66-74,5)	0,2
Тест 6 минутной ходьбы			
Дистанция, м	532 (431,25–568,25)	502,5 (453,7–547,5)	0,4
Средний балл по шкале Борга	3 (2,25–4,5)	3,5 (2–5)	0,53
Функциональный класс	ФК-1 – 10 чел. ФК-2 – 9 чел. ФК-3 – 1 чел. ФК-4 – 0 чел.	ФК-1 – 7 чел. ФК-2 – 12 чел. ФК-3 – 1 чел. ФК-4 – 0 чел.	

Таблица 4. Динамика лабораторно-инструментальных параметров у пациентов из группы промежуточного риска [собственные данные]
Table 4. Dynamics of laboratory and instrumental parameters in patients from the intermediate risk group [own data]

Группа пациентов с исходно промежуточным риском			
Параметр	До COVID-19 (n=30)	После COVID-19 (n=27)	p-value
Лабораторные данные			
NT-proBNP, пг/мл	741 (221–2592)	936 (257-1859,5)	0,08
Д-димер, мкг/мл	0,26 (0,14–0,35)	0,26 (0,13–0,4)	0,85
Рентгенометрические параметры			
Ширина правого корня, мм	20,5 (19-23,25)	20 (19-23)	0,81
Индекс Мура, %	37,5 (31,75-43)	38 (36-43)	0,9
Индекс Люпи, %	35 (34-38)	37,5 (34,5-40)	0,09
КТИ, %	52 (48,5-57,5)	52,5 (48-62)	0,78
Эхо-КГ			
ПЗР ПЖ, см	3,6 (3,12-4,5)	3,8 (3,0-4,4)	0,42
4АС ПЖ, см	4,9 (4,5-5,6)	5,1 (4,4-5,7)	0,76
СПП, см ²	26 (21-29)	28,5 (22,25-31,25)	0,15
ИЭ ЛЖ	1,6 (1,32-1,9)	1,6 (1,4-1,8)	0,7
TAPSE, см	1,6 (1,22-1,8)	1,4 (1,2-1,87)	0,71
СДЛА, мм рт. ст.	90 (80-105)	99 (72,25-108,25)	0,56
Ствол ЛА, см	3,2 (3,1-3,6)	3,4 (3,07-3,6)	0,8
Катетеризация правых отделов сердца			
ДПП, мм рт. ст.	6 (4-10)	8 (7-10)	0,3
СДЛА, мм рт. ст.	88 (78-106,5)	101 (85-113)	0,01
срДЛА, мм рт. ст.	59 (53-69)	61 (47,5-69)	0,2
СИ, л/мин/м ²	2,1 (1,8-2,7)	1,75 (1,5-2,9)	0,06
ЛСС, динхсек/см ⁵	935,6 (916-1306)	1004 (767,5-1698,5)	0,7
SvO ₂ , %	59 (54-67)	57 (51-67,5)	0,55
Тест 6 минутной ходьбы			
Дистанция, м	425 (385-491,75)	411 (335-451)	0,2
Средний балл по шкале Борга	4 (3,5-6)	5 (3-6,75)	0,3
Функциональный класс	ФК-1 – 2 чел. ФК-2 – 16 чел. ФК-3 – 10 чел. ФК-4 – 2 чел.	ФК-1 – 3 чел. ФК-2 – 12 чел. ФК-3 – 11 чел. ФК-4 – 4 чел.	

низким риском отмечается более значительное изменение некоторых инструментальных параметров, а также увеличение риска на грани достоверности. Такое незначительное влияние можно объяснить несколькими факторами.

Одной из основных причин того, что COVID-19 может не оказывать значительного влияния на клиническое течение ИЛГ, является сниженная экспрессия в крови и легких пациентов с ЛАГ АПФ-2. Действительно, рекомбинантный АПФ-2 был предложен в качестве перспективной терапии ЛАГ, позволяющей обратить вспять вазоконстрикцию, пролиферацию и воспаление [16]. Экспериментальные исследования SARS-CoV показали, что у мышей с нокаутом гена АПФ-2 можно выделить лишь очень небольшое количество инфекционного вируса. Таким образом, низкие уровни АПФ-2 у пациентов с ЛАГ могут действовать как защитный фактор [17].

Хроническое воспаление с формированием инфильтратов, включающих лимфоциты, макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки и тучные клетки, типично для пациентов с ИЛГ [18]. Следовательно, так называемая третичная лимфоидная ткань, расположенная вблизи бронхиол, может ограничивать инфекцию и ее распространение.

Среди пациентов с COVID-19 была описана атипичная форма ОРДС. Сообщалось о необычной диссоциации между механическими свойствами легких (с почти нормальной податливостью) и тяжелой гипоксемией, что позволяет предположить аномальную чрезмерную перфузию невентилируемых зон как следствие нарушения регуляции гипоксической вазоконстрикции [19]. Аномальная перфузия легких, присутствующая у пациентов с ЛАГ, изначально может ограничивать этот резкий дисбаланс перфузии в невентилируемых областях. Кроме того, постоянное лечение легочными вазодилататорами может предотвратить тяжелую гипоксическую вазоконстрикцию. В связи с этим ингибиторы фосфодиэстеразы-5 и даже блокаторы кальциевых каналов были предложены в качестве потенциального средства лечения COVID-19 на основании их сосудорасширяющих

свойств. ОРДС вызывается тяжелой воспалительной реакцией, опосредованной несколькими провоспалительными агентами. Эндотелин-1 участвует в патогенезе как ОРДС, так и ЛАГ [18]. Постоянная блокада эффектов эндотелина-1 у пациентов, принимающих препараты этой группы, вероятно, оказывает защитный эффект в плане развития ОРДС.

При изучении морфологической картины по данным аутопсии широко распространенные тромбозы и альвеоларно-капиллярные микротромбы как причины смерти пациентов с COVID-19 [10; 20].

К. Azad в своей работе показал, что динамика уровня сыровороточного воспалительного Д-димера связана с изменением потребности в кислороде у пациентов с COVID-19, а титрация дозы антикоагулянтов на основе значений Д-димера приводит к увеличению выживаемости пациентов [20]. Подавляющее большинство пациентов с ИЛГ принимают ту или иную антикоагулянтную терапию, либо, в случае наличия положительной пробы на вазореактивность, антиагрегантную терапию, что может оказывать протективный эффект у пациентов во время COVID-19.

Закключение

В нашем исследовании перенесенная COVID-19 приводит к изменению некоторых лабораторно-инструментальных параметров, что требовало эскалации терапии в течение года. Однако не выявлено влияния на модификацию риска в течение года после перенесенной инфекции. Этот результат можно объяснить сочетанием патофизиологических особенностей основного заболевания и защитным эффектом постоянно принимаемой ЛАГ-специфической и антикоагулянтной терапии. Для облегчения течения COVID-19 и минимизации возможных последствий необходим постоянный контроль за назначением оптимальной терапии и при необходимости осуществление ее эскалации.

Список литературы/ References:

- Galie N., Humbert M., Vachiery J.L., et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016; 37(1): 67-119. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317>
- Harder E.M., Small A.M., Fares W.H. Primary cardiac hospitalizations in pulmonary arterial hypertension: Trends and outcomes from 2001 to 2014. *Respir. Med*. 2020; 161:105850. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.105850>
- Burger CD, Long PK, Shah MR, McGoon MD, Miller DP, Romero AJ, Benton WW, Safford RE. Characterization of first-time hospitalizations in patients with newly diagnosed pulmonary arterial hypertension in the REVEAL registry. *Chest*. 2014 Nov;146(5):1263-1273. PMID: 24901386; PMCID: PMC4219341, ISSN 0012-3692, <https://doi.org/10.1378/chest.14-0193>
- World Health Organization WHO Director-General's Opening Remarks at the Media Briefing on COVID-19 – 11 March 2020. [accessed on 12 March 2020]; <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
- Грацианская С. Е., Демченкова А. Ю., Мартынюк Т. В., Веселова Т. Н., Терновой С. К. Клинический случай легкого течения новой коронавирусной инфекции у пациентки с идиопатической легочной гипертензией. *Кардиология*. 2021;61(10):108-112. <https://doi.org/10.1087/cv.2021.01405>
- [Gratsianskaya S.E., Demchenkova A.Yu., Martynuk T.V., Veselova T.N., Ternovoy S.K. Case report of mild form of a new coronavirus infection in patient with idiopathic pulmonary hypertension. *Kardiologia*. 2021;61(10):108-112. (In Russ.)] <https://doi.org/10.1087/cv.2021.01405>
- Мартынюк Т.В., Алеевская А.М., Роденков О.В., Зорин А.В., Каспарова А.М., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Ведение пациентов с легочной артериальной гипертензией в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции. *Евразийский кардиологический журнал*. 2020;(2):54-60. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-2-54-60>
- [Martynuk T.V., Aleevskaya A.M., Rodenkov O.V., Zorin A.V., Kasparova A.M., Nakonechnikov S.N., Chazova I.E. Management of patients with pulmonary arterial hypertension in the pandemic of a new coronavirus infection. *Eurasian heart journal*. 2020;(2):54-60. (In Russ.)] <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-2-54-60>
- Chapman AR, Bularga A, Mills NL. High-sensitivity cardiac troponin can be an ally in the fight against COVID-19. *Circulation*. 2020; 141(22):1733-5. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047008>
- Atri D, Siddiqi HK, Lang JP, Nauffal V, Morrow DA, Bohula EA. COVID-19 for the cardiologist: basic virology, epidemiology, cardiac manifestations, and potential therapeutic strategies. *JACC Basic Transl Sci*. 2020;5(5):518-36. <https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2020.04.002>
- Xie J, Tong Z, Guan X, Du B, Qiu H. Clinical characteristics of patients who died of coronavirus disease 2019 in China. *JAMA Netw Open*. 2020;3(4):e205619. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.5619>
- Armand Mekontso Dessap, Florence Boissier, Cyril Charron, Emmanuelle Bégot et. al. Acute cor pulmonale during protective ventilation for acute respiratory distress syndrome: prevalence, predictors, and clinical impact. *Intensive Care Med*. 2016 May;42(5):862-870. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4141-2>
- Moore BJB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science*. 2020 May 1;368(6490):473-474. <https://doi.org/10.1126/science.abb8925>
- Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, et al. Pulmonary and cardiac pathology in Covid-19: the first autopsy series from New Orleans. (2020). <https://doi.org/10.1101/2020.04.06.20050575>
- Nuche J, Pérez-Olivares C, Segura de la Cal T, Jiménez López-Guarch C, Arribas Ynsaurriaga F, Escobedo Subías P. Clinical course of COVID-19 in pulmonary arterial hypertension patients. *Rev. Esp. Cardiol.* (2020). <https://doi.org/10.1016/j.recresp.2020.05.028>
- Horn E.M., Chakinala M., Oudiz R., Joseloff E.E. Could pulmonary arterial hypertension patients be at a lower risk from severe COVID-19? *Pulm. Circ*. 2020;10. <https://doi.org/10.1177/2045894020922799>
- Cal T.S.d.I., Nuche J., López-Guarch C.J., Pérez-Olivares C., Velázquez M., Medrano F.L., Gude M.J.L., Charterina S.A., Ynsaurriaga F.A., Subías P.E. Unexpected favourable course of Coronavirus Disease 2019 in chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. *Arch. Bronconeumol*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.06.004>
- Fida Charif, Fatima Dakroub, Imad Bou Akl, Mithum Kularatne, David Montani. Pulmonary arterial hypertension and COVID-19: Piecing the puzzle. *Respiratory Medicine and Research Volume 84, November 2023*, 101053. <https://doi.org/10.1016/j.resmer.2023.101053>
- Nuche J, Segura de la Cal T, Jiménez López-Guarch C, López-Medrano F, Delgado CP-O, Ynsaurriaga FA, Delgado JF, Ibáñez B, Oliver E, Subías PE. Effect of Coronavirus Disease 2019 in Pulmonary Circulation. The Particular Scenario of Precapillary Pulmonary Hypertension. *Diagnostics*. 2020;10(8):548. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10080548>
- Hennes A.R., Rathinasabapathy A., Austin E.A. A potential therapeutic role for angiotensin-converting enzyme 2 in human pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2018;51:1702638. <https://doi.org/10.1183/13993003.02638-2017>
- Kuba K., Imai Y., Rao S. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. 2005;11:875-879. <https://doi.org/10.1038/nm1267>
- Araz O. Current Pharmacological Approach to ARDS: The Place of Bosentan. *Eurasian J Med*. 2020; 52:81-85. <https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2020.19218>
- Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 Respiratory Distress. *JAMA*. 2020 Jun 9;323(22):2329-2330. PMID: 32329799. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6825>
- Kabir AA. Anticoagulation is the answer in treating noncritical COVID-19 patients. *Open Med (Wars)*. 2021 Oct 5;16(1):1486-1492. PMID: 34703901; PMCID: PMC8494147. <https://doi.org/10.1515/med-2021-0354>