

Мартынюк Т.В.*, Алеевская А.М., Родненков 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

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ» Минздрава России, институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова
121552, Россия, г. Москва, 3-я Черепковская, д. 15 А

Сведения об авторах:

Алеевская Анна Магомедовна, лаборант-исследователь отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России Москва, Россия, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6899-3481>

Родненков Олег Владимирович, к.м.н., старший научный сотрудник отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России Москва, Россия, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9898-1665>

Зорин Андрей Владимирович, к.м.н., научный сотрудник отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России Москва, Россия, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7067-8392>

Каспарова Анна Михайловна, врач-кардиолог 2-го клинического отделения отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2935-418X>

Наконечников Сергей Николаевич, д.м.н., профессор кафедры кардиологии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, директор РМОАГ, Москва, Россия, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1564-7619>

Чазова Ирина Евгеньевна, академик РАН, профессор, д.м.н., заместитель генерального директора по научно-экспертной работе, руководитель отдела гипертензии института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России Москва, Россия, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5215-4894>

***Автор, ответственный за связь с редакцией:** Мартынюк Тамара Витальевна, доктор медицинских наук, руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России; профессор кафедры кардиологии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия, e-mail: trukhiniv@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9022-8097>

РЕЗЮМЕ

Пандемия новой коронавирусной инфекции – COVID-19 («Coronavirus disease 2019») изменила рутинную практику ведения пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ). Как и больные с другими хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями, пациенты с ЛАГ не подвержена большому риску заболеваемости новой коронавирусной инфекцией. Однако в текущей эпидемиологической ситуации остро обозначены проблемы ведения групп высокого риска, в которых чаще отмечается тяжелое течение COVID-19 с большей частотой наступления летальных исходов. Больные с разными формами легочной гипертензии без сомнений относятся к группе высокого риска, учитывая, как наличие тяжелой жизнеугрожающей сердечно-сосудистой патологии, так и фоновой патологии в случае ассоциированных форм заболевания.

Вместе с тем первый зарубежный опыт указывает на довольно низкую заболеваемость и относительно благоприятное течение COVID-19

при ЛАГ, что позволяет сформулировать ряд гипотез, которые будут подтверждены или отвергнуты в ближайшее время.

Уникальны проблемы ведения пациентов с ЛАГ, которые связаны с изменением общепринятых стандартов оказания медицинской помощи и маршрутизации больных, что особенно актуально для пациентов, получающих ЛАГ-специфические препараты. Проблемы сложной оценки риска возможного заражения в случае госпитализации или амбулаторного визита больных с одной стороны, а с другой – риск прогрессирования ЛАГ при отсрочке начала лечения – вот дилемма, которая требует индивидуального решения.

В этом обзоре на основании анализа современных данных суммированы основные подходы к ведению больных с ЛАГ в условиях текущей эпидемиологической ситуации.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), новая коронавирусная инфекция, COVID-19, ЛАГ-специфическая терапия

Отношения и деятельность: нет.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

✉ TRUKHINIV@MAIL.RU

Для цитирования: Мартынюк Т.В., Алеевская А.М., Родненков 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>

Рукопись получена: 20.04.2020 | Рецензия получена: 30.04.2020 | Принята к публикации: 03.05.2020

© Мартынюк Т.В., Алеевская А.М., Родненков О.В., Зорин А.В., Каспарова А.М., Наконечников С.Н., Чазова И.Е.

Martynyuk T.V.*, Aleevskaya A.M., Rodnenkov 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

FEDERAL STATE BUDGETARY INSTITUTION «NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTER OF CARDIOLOGY» OF THE
MINISTRY OF HEALTH, CLINICAL CARDIOLOGY INSTITUTE NAMED AFTER A.L. MYASNIKOV
3RD CHEREPKOVSKAYA ST., 15 A, MOSCOW, RUSSIA, 121552

Information about authors:

Anna M. Aleevskaya, laboratory assistant researcher at the Department of Pulmonary Hypertension and Heart Diseases at the Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Cardiology" of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6899-3481>

Oleg V. Rodnenkov, Cand. of Sci. (Med.), senior researcher of the department of pulmonary hypertension and heart diseases of the Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikova, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Cardiology" of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9898-1665>

Andrey V. Zorin, Cand. of Sci. (Med.), researcher at the department of pulmonary hypertension and heart diseases of the Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Cardiology" of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7067-8392>

Anna M. Kasparova, cardiologist of the 2nd clinical department, department of pulmonary hypertension and heart diseases of the Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Cardiology" of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2935-418X>

Sergey N. Nakonechnikov, Dr. of Sci. (Med.), professor, Department of Cardiology, Faculty of Continuing Professional Education, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Director RSH, Moscow, Russia, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1564-7619>

Irina Ye. Chazova, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director General for Research and expert work, Head of the Department of Hypertension of the Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5215-4894>

***Author responsible for communication with the editors: Tamila V. Martynyuk**, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pulmonary Hypertension and Heart Diseases, A.L. Clinical Cardiology Institute named after A.L. Myasnikov, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Cardiology" of the Ministry of Health of Russia, Professor, Department of Cardiology, Faculty of Continuing Professional Education, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia, e-mail: trukhiniv@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9022-8097>

SUMMARY

The pandemic of a new coronavirus infection – COVID-19 («Coronavirus disease 2019») has changed the routine management of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH). Like patients with other chronic cardiovascular diseases, PAH patients are not at higher risk of a new coronavirus infection. However, in the current epidemiological situation, the problems of managing high-risk groups are sharply indicated, in which the severe course of COVID-19 with a higher lethality is more often noted. Undoubtedly, patients with different forms of pulmonary hypertension belong to the high-risk group, considering both the presence of severe life-threatening cardiovascular pathology and background pathology in cases of the associated forms of the disease.

At the same time, the first foreign experience indicates a rather low incidence and relatively favorable course of COVID-19 in PAH, which allows to formulate a number of hypotheses that will be confirmed or

rejected in the near future. The unique problems of managing patients with PAH are those associated with changes in generally accepted standards of medical care and patient routing, which is especially important for patients receiving PAH-specific drugs. The problems of a complex assessment of the risk of possible infection in the event of hospitalization or an outpatient visit of patients on the one hand, and on the other, the risk of PAH progression with a delay in starting treatment, are a dilemma that requires an individual solution. Based on an analysis of current data, this review summarizes the main approaches to managing patients with PAH in the current epidemiological situation.

Keywords: pulmonary arterial hypertension, new coronavirus infection, COVID-19, PAH-specific therapy

Relations and activities: no.

Conflict of Interest: All authors declare that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

✉ TRUKHINIV@MAIL.RU

For quotation: Martynyuk T.V., Aleevskaya A.M., Rodnenkov 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>

Received: 20.04.2020 | **Revision Received:** 30.04.2020 | **Accepted:** 03.05.2020

© Martynyuk T.V., Aleevskaya A.M., Rodnenkov O.V., Zorin A.V., Kasparova A.M., Nakonechnikov S.N., Chazova I.E.

В текущей эпидемиологической ситуации, когда мир столкнулся с пандемией новой коронавирусной инфекции, остро обозначены проблемы ведения групп высокого риска, среди которых особое место занимают пациенты с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [1]. COVID-19 («Coronavirus disease 2019»), как Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) назвала новое вирусное заболевание 11.02.2020г., при наличии у больных сердечно-сосудистой патологии представляет большую опасность как в отношении декомпенсации хронических ССЗ, так и специфического поражения сердечно-сосудистой системы (ССС), особенно в случае тяжёлого течения; сопряжено с высоким риском неблагоприятных исходов и создаёт дополнительные сложности в диагностике и определении тактики лечения [1,2].

Легочная гипертензия (ЛГ) является тяжелой сердечно-сосудистой патологией, которая при отсутствии лечения имеет крайне неблагоприятный прогноз [3]. Медицинское сообщество всего мира при новой пандемии столкнулось с множеством уникальных проблем при ведении пациентов с различными формами ЛГ [4]. Этот обзор подготовлен с целью улучшения оказания медицинской помощи данной категории больных в текущей ситуации. В нем суммированы накопленные к настоящему времени немногочисленные данные по проблеме ведения пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) и COVID-19 на основании анализа множества источников информации. Это материалы ВОЗ и Временные рекомендации Минздрава РФ, руководства Российского кардиологического общества, мнения экспертов Европейского респираторного общества (ERS) и Европейского общества кардиологов (ESC), Американской ассоциации легочной гипертензии, а также доступная информация из ведущих медицинских журналов и онлайн-ресурсов [1-5].

В исторической справке следует отметить, что вспышка новой коронавирусной инфекции случилась в декабре 2019г. в Китайской Народной Республике (КНР) с эпицентром в городе Ухани провинции Хубэй, тогда возбудителю было дано временное название 2019-nCoV [2]. 11 февраля 2020 г. Международный комитет по таксономии вирусов дал официальное название возбудителю этой инфекции – SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) [1]. 20.01.2020 г. ВОЗ назвала новую коронавирусную инфекцию международной чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, а 11.03.2020 г. объявила пандемию COVID-19. Согласно постановлению Правительства РФ N668 от 31.01.2020 г. инфекция SARS-CoV-2 включена в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих [5]. Минздравом РФ в соответствии с материалами ВОЗ обновляются Временные ме-

тодические рекомендации «Профилактике, диагностике и лечении новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», 24.04.2020г. подготовлена 6-я версия документа [5].

SARS-CoV-2 – это новый штамм коронавирусов семейства Coronaviridae (II группа патогенности), вызывающий опасное инфекционное заболевание – COVID-19 [1,2]. Одноцепочечный РНК-содержащий вирус, относится к линии Beta-CoV и предположительно является рекомбинантным вирусом между коронавирусом (CoV) летучих мышей и неизвестным по происхождению CoV. Генетическая последовательность SARSCoV-2 и SARS-CoV, который циркулировал в 2002-2003 гг. и вызывал развитие атипичной пневмонии, совпадает по меньшей мере на 79% [2,5].

Установлены основные пути передачи инфекции – воздушно-капельный, воздушно-пылевой, контактный. Инкубационный период составляет в среднем 5-7 дней (от 2 до 14) и может достигать 24 дней. У 97,5% пациентов симптомы развиваются через 11,5 дней от момента заражения [5]. Возможна передача, как от заболевших лиц, так и бессимптомных носителей. Входными воротами инфекции является эпителий верхних дыхательных путей (ВДП), желудка и кишечника. SARS-CoV-2 проникает в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензин-превращающего фермента II типа (АПФ2) (клетки дыхательного тракта, альвеолоциты II типа, миокарда, почек, пищевода, мочевого пузыря, подвздошной кишки, центральной нервной системы) [2,5].

Новая коронавирусная инфекция протекает у большинства пациентов в легкой форме (80%) в виде острой респираторной инфекции. Симптоматика включает лихорадку (>90%), кашель (80%), одышку (55%), утомляемость (44%), заложенность в груди (>20%) [2,5]. Среди первых симптомов могут наблюдаться миалгия (11%), спутанность сознания (9%), головные боли (8%), рвота, диарея (3%), першение в горле, заложенность носа, тошнота, рвота, сердцебиение, нарушение обоняния или вкуса. Тяжелое течение заболевания связано с развитием двусторонней пневмонии, у 5% пациентов – острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), сепсиса или шока [1].

Более высокому риску тяжелого течения COVID-19, основываясь на имеющихся данных и клиническом опыте, могут быть подвержены пожилые люди и люди любого возраста, имеющие тяжелые основные заболевания (табл. 1).

Известно, что данные зарубежных регистров указывают на повышение среднего возраста установления диагноза ЛАГ до 60 и даже 70 лет [6,7]. При анализе данных Российского национального регистра (NCT03707561), включившего около 500 пациентов из 52-х регионов РФ с впервые установленным диа-

Таблица 1. Группы риска тяжелого течения COVID-19
Table 1. Risk Groups for severe COVID-19

Лица в возрасте старше 65 лет

Лица всех возрастных групп, имеющих тяжелые заболевания, особенно при неадекватном контроле, в том числе:

- заболевания легких (ХОБЛ, астма, др.);
- ССЗ;
- иммунодефицит (онкологические, заболевания, *аутоиммунные заболевания*, Тх костного мозга или органов, *ВИЧ-инфекция/ СПИД, длительное использование кортикостероидов и других иммунодепрессантов*);
- ожирение (индекс массы тела [ИМТ] >40 кг/м²);
- сахарный диабет;
- хроническое заболевание почек, потребность в гемодиализе;
- тяжелое *заболевание печени*.

Примечание: курсивом выделены факторы отягощения риска при ассоциированных формах ЛАГ
Note: italicized risk factors for associated forms of PAH

гнозом ЛАГ, средний возраст составил $45,2 \pm 14,9$ лет (табл. 2). В спектре ЛАГ представлены ассоциированные формы патологии. Наличие системных заболеваний соединительной ткани (19,3% в спектре ЛАГ) с частой потребностью в назначении иммуносупрессивной терапии; портальная гипертензия, ЛАГ на фоне ВИЧ-инфекции вносят дополнительный вклад в повышение риска при заражении COVID-19.

Важно подчеркнуть, что наличие патологии ССС, включая ЛАГ, не ассоциировано с более высоким риском заражения [1,2]. ССЗ ассоциируются с более высоким риском осложнений при присоединении инфекции [1,3]. Показано, что более высокая частота сопутствующих болезней ССС выявляется у пациентов с тяжелым течением заболевания и неблагоприятными исходами (потребность в искусственной вентиляции легких (ИВЛ), летальный исход). Китайский опыт показал, что при средней летальности 2,4% у пациентов с COVID-19 ($n=72314$), при наличии АГ она составила 6%, а ССЗ – 10,5% [1]. Механизмы таких ассоциаций в настоящее время изучаются, при этом обсуждаются более высокая распространенность ССЗ у пациентов пожилого и старческого возраста, функциональные нарушения иммунной системы, повышенные уровни АПФ2.

Известно, что для снижения риска заражения пациентам рекомендуется соблюдать режим социального дистанцирования и изоляции, мероприятия личной гигиены (тщательное мытье рук, их обработка дезинфицирующими средствами, соблюдение респираторной гигиены), применение лицевых масок. Повидимому, этим мерам пациенты с ЛАГ ответственно следуют. Интересны первые данные об опыте американских коллег, которые продемонстрировали как низкую заболеваемость COVID-19 у больных ЛАГ, так и достаточно легкое течение заболевания в большинстве случаев. В конце марта 2020 г. проведен первичный анализ работы 32 экспертных центров по проблеме ЛАГ в США, который позволил выявить только 13 случаев заболевания новой коронавирусной инфекцией. Примерно половина больных проходили лечение на дому, что указывает на легкое течение заболевания. 7 больным потребовалась госпитализация, 3-м – проведение ИЛВ, отмечался единственный летальный случай [8].

Horn E.M. и соавт. высказали несколько гипотез, которые могли бы объяснить подобную картину. В первую очередь можно подумать о том, что механизмы легочной васкулопатии при ЛАГ и/или применение ЛАГ-специфических препаратов оказывают протективное действие при заражении пациентов. Антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ), ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ5), ингаляционный оксид азота (iNO) и простаноиды обладают спектром эффектов, направленных на обратное ремоделирование легочных сосудов, при вирусной инфекции они могут снизить воспалительный ответ, относительную гипоксемию, возможно их влияние и на репликацию вируса. Указанные эффекты можно обсуждать и при применении препаратов, воздействующих на сигнальный путь оксида

азота/ циклического гуанозинмонофосфата или простаноидов, что усиливается наличием антиагрегантного эффекта. Частое использование антикоагулянтов у пациентов с ЛАГ – вот еще один потенциальный защитный механизм при COVID-19, учитывая высокий риск тромбозов *in situ* при COVID-19 [1,3].

В условиях цитокинового шторма эндотелиальные клетки легких участвуют в регуляции не только сосудистого тонуса и процессов свертывания крови, но также воспалительного и иммунного ответа [3]. Продукция цитокинов/ хемокинов происходит независимо от формирования воспалительных инфильтратов. Данные аутопсии пациента с COVID-19 при отсутствии ЛАГ показали наличие эндотелиита микрососудов легких, что напоминает картину капилляриита [9]. Возникает гипотеза о том, что изменения субтипов лимфоцитов указывают на то, что сосудистая сеть слишком «истощена» для развития картины эндотелиита и реализации продукции и высвобождения цитокинов [8].

АПФ2 представляет собой связанный с мембраной клеточный рецептор для SARS-CoV-2 [2,10]. Способствует ли увеличение уровня АПФ2 большему проникновению вируса в клетку *in vivo*, или возможно циркулирующий АПФ2 обладает способностью связывать вирус, пока не ясно. В ряде исследований показано протективное значение антагониста ангиотензина II лозартана при повреждении легких, что связывают с продукцией ангиотензинов 1-7. Известно, что АРЭ, подавляя активность эндотелина-1 (ЭТ-1), могут синергично ингибировать и эффекты ангиотензина II, оказывая влияние на продукцию последнего [11]. Существуют данные о том, что донор-специфические антитела к ЭТ-1 и ангиотензину II могут приводить к опосредованному антителами отторжению трансплантированных органов – почек, сердца и легких вследствие развития фульминантного капилляриита [12].

Пациенты с ЛАГ получают постоянную терапию ИФДЭ5 и/или простаноидами, что создает дополнительные преимущества при COVID-19. Интересно, что современные данные демонстрируют безопасное сочетание препаратов специфической терапии ЛАГ со средствами этиотропной и патогенетической терапии, которая применяется для лечения пациентов с COVID-19 [4]. Показано, что при назначении iNO и ингаляционного илопроста (off-label), могут достигаться позитивные эффекты при ОРДС с улучшением параметров газообмена даже при отсутствии ЛАГ [8].

Важно отметить, что современные подходы к лечению ЛАГ, как заболевания с потенциально злокачественным характером течения, основаны на двух ключевых подходах – это применение высокоэффективных специфических препаратов и раннее применение рациональной комбинированной терапии [3]. Так, у пациентов с ЛАГ, включенных в регистр REVEAL, которые развивали клиническое ухудшение в течение 1-го года наблюдения, выживаемость в последующий год была достоверно хуже, чем у пациентов без клинического ухудшения [13]. Стабильное

Таблица 2. Демографическая характеристика групп ЛАГ по данным Российского регистра
Table 2. Demographic characteristics of PAH groups according to the Russian Registry

Показатель	ЛАГ	ИЛГ	ЛАГ-ВПС	ЛАГ-СЗСТ	портЛГ
Возраст на момент установления диагноза, лет	$45,2 \pm 14,9$	$41,0 \pm 12,8$	$41,2 \pm 13,4$	$51,4 \pm 13,5$ * [#]	$40,8 \pm 10,4$
Женщины %	81,3%	84,4% #	74,7%	89,4% #	55,6%
Период от дебюта симптомов до установления диагноза	16,9 [3,8; 34,4]	24,0 [8,4; 45,6] # ^а	14,2 [6,0; 33,8]	10,9 [4,8; 14,4] *	12,4 [4,7; 23,8]

* $p < 0,05$ – по сравнению с группой ИЛГ, # $p < 0,05$ – по сравнению с группой портЛГ, « $p < 0,05$ – по сравнению с группой ЛАГ-ВПС
* $p < 0,05$ – Vs IPAH group, # $p < 0,05$ – Vs portopulmonary hypertension group, « $p < 0,05$ – Vs PAH-CHD (congenital heart defects) group

течение ЛАГ можно рассматривать как исключение, а не правило. Среди дестабилизирующих факторов можно выделить такие, как наступление беременности, потребность в проведении хирургического вмешательства, назначение препаратов сопутствующей терапии или временное прекращение специфического лечения. Любой инфекционный процесс может спровоцировать клиническое ухудшение у этой категории больных. Поэтому в условиях пандемии воздействие инфекции и стрессовый фактор складываются в весьма опасный дуэт.

В этих условиях применение современных высоко эффективных препаратов является залогом того, что пандемия не окажет пагубного влияния на ход событий. Интенсивное лечение, направленное на скорейшее надежное достижение низкого риска при ЛАГ, позволяет улучшить прогноз и снизить риск наступления неблагоприятных клинических исходов, что подчеркивается в современных рекомендациях Евразийского кардиологического общества [3]. Эти данные получены в современных, наиболее масштабных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) SERAPHIN и GRIPHON у пациентов с ЛАГ [14]. Основной первичной конечной точкой в каждом исследовании было время до наступления первого события прогрессирования заболевания или смерти. Мацитантан в суточной дозе 10 мг в сравнении с плацебо при применении в режиме моно- и комбинированной терапии в РКИ SERAPHIN способствовал снижению риска прогрессирования заболевания на 45% (ОР 0,55 (97,5% ДИ, 0,39-0,76; $p=0,001$) [3,15]. Селексипаг – первый селективный пероральный агонист рецепторов простаглицина (IP) в крупном РКИ GRIPHON ($n=1156$) в качестве монотерапии или в комбинации с АРЭ и/или ИФДЗ5 снижал риск наступления первичной конечной точки (смерть от всех причин, госпитализация в связи с ухудшением ЛАГ, потребность в проведении трансплантации легких или предсердной септостомии, парентеральной терапии простаноидами или постоянной О2-терапии, клиническое ухудшение ЛАГ) на 40% (ОР 0,60; $p=0,0001$) [3,16]. События прогрессирования ЛАГ, а также госпитализации по причине ухудшения ЛАГ в раннем периоде от начала терапии (до 3 мес.) ассоциировались с более высоким риском смертности. В РКИ SERAPHIN отсутствие событий заболеваемости к 3-му, 6-му и 12-му месяцу от начала лечения указывало на снижение ОР летальности в 3,39; 1,84; 1,98 раза соответственно [14]. В РКИ GRIPHON частота событий прогрессирования заболевания и случаев госпитализации по причине ухудшения ЛАГ была также ассоциирована с повышенным риском смерти [14].

Пандемия COVID-19 изменила общепринятые стандарты оказания медицинской помощи пациентам с ЛГ группы 1, которые

получают ЛАГ-специфические препараты [4]. В настоящее время чрезвычайно важной задачей является соблюдение индивидуального подхода к каждому больному с ЛАГ при обсуждении вопроса плановой госпитализации. У всех пациентов следует проводить оценку, с одной стороны, риска возможного заражения COVID-19 при поступлении в стационар или амбулаторном визите в поликлинику. С другой стороны, у пациентов с высокой вероятностью наличия ЛАГ следует принимать во внимание тот факт, что своевременное начало специфического лечения, направленное на снижение риска прогрессирования заболевания, является важным аргументом в пользу завершения обследования и тщательной оценки степени риска.

У **вновь выявленных пациентов** на амбулаторном этапе необходимо тщательно исключить наличие ЛГ групп 2 и 3, оценить необходимость направления пациентов с подозрением на ЛАГ в экспертные центры. Региональные программы ЛАГ в настоящее время можно рассматривать в качестве основной платформы для ведения этой категории пациентов, поскольку из-за ограничений, связанных с эпидемиологической ситуацией затруднены поездки пациентов в специализированные центры. Кроме того, следует учитывать изменения режима работы стационаров и экспертных центров во время пандемии COVID-19. Экспертным центрам необходимо расширить использование удаленного взаимодействия с региональными центрами с помощью телемедицинских технологий. Необходимо улучшить доступность специализированных аптек, обеспечивающих пациентов ЛАГ-специфическими препаратами.

У **стабильных пациентов с ЛАГ** рутинно клинические визиты должны проводиться каждые 3–6 месяцев [3]. В таблице 3 представлен перечень обязательного обследования пациентов с ЛАГ при установлении диагноза, а также при динамическом наблюдении через 3-6 и 6-12 мес., следует обратить внимание, что при подозрении на клиническое ухудшение пациентам с ЛАГ следует повторить весь первичный комплекс исследований, направленный на детальную оценку функционального и гемодинамического статуса [3].

В условиях пандемии рекомендуется активно применять телемедицинские технологии, поскольку с учетом потенциального риска заражения COVID-19 при посещении медицинских учреждений, пациентам рекомендуется избегать поездок на транспорте и практиковать социальное дистанцирование. Необходимо индивидуально принимать решение о потребности в проведении эхокардиографии, тестов 6-минутной ходьбы, лабораторных исследований (NT-proBNP), которые являются важными инструментами мониторинга и стратификации риска.

Таблица 3. Необходимые исследования у больных с ЛАГ

Tabl. 3. Necessary studies in patients with PAH

Исследование	Исходно	Каждые 3-6 мес.	Каждые 6-12 мес.	Через 3-4 мес. после изменения терапии	При клиническом ухудшении
Клиническое обследование с оценкой ФК (ВОЗ)	✓	✓	✓	✓	✓
ЭКГ	✓	✓	✓	✓	✓
Тест 6-минутной ходьбы с оценкой индекса одышки по Боргу	✓	✓	✓	✓	✓
Кардиопульмональный нагрузочный тест	✓		✓		✓
Эхокардиография	✓		✓	✓	✓
Основные лабораторные тесты	✓	✓	✓	✓	✓
Дополнительные лабораторные тесты	✓		✓		✓
Газовый состав крови	✓		✓	✓	✓
Катетеризация правых отделов сердца	✓		✓	✓	✓

У пациентов, получающих варфарин, при отсутствии контроля МНО следует обсудить замену на новые пероральные антикоагулянты или низкомолекулярные гепарины.

У пациентов ЛАГ с признаками клинического ухудшения (нестабильные больные) следует проводить диагностический поиск, направленный на оценку возможного прогрессирования основного заболевания, выявление декомпенсации правого желудочка (ПЖ), а также заподозрить наличие COVID-19, сепсиса, ишемии или комбинации ряда факторов. Во время текущей пандемии лихорадка у пациента с ЛАГ должна вызывать подозрение на COVID-19 [1]. При ухудшении респираторных симптомов, нарастании признаков сердечной недостаточности необходимо рассмотреть экстренную госпитализацию и проведение лабораторного тестирования.

У пациентов с ЛГ лечение в блоке интенсивной терапии (БИТ) может быть обосновано по причине сопутствующей патологии, например, экстренного хирургического вмешательства или декомпенсации кровообращения по большому кругу. В серии 46 случаев ЛАГ и хронической тромбоэмболической ЛГ в исследовании, проведенном во Франции, смертность пациентов, поступивших в реанимацию, достигала 41,3% [17]. Наиболее частыми причинами перевода в БИТ были кризы по малому кругу и острая правожелудочковая сердечная недостаточность. Итальянский опыт показал, что в период пандемии COVID-19 у больных ЛАГ довольно редко отмечаются признаки декомпенсации ПЖ. В обзоре Ryan J.J. высказывается предположение, что наличие явлений правожелудочковой сердечной недостаточности при COVID-19 может повысить смертность пациентов с ЛАГ [4]. Системное артериальное давление следует поддерживать с помощью системных вазопрессоров, добутамин является препаратом выбора для лечения декомпенсации ПЖ, поскольку снижает величину легочного сосудистого сопротивления у больных ЛАГ [18]. Наиболее сложно при сочетании ЛАГ и COVID-19 осуществить коррекцию гипоксии и синдрома системного воспалительного ответа. Имеются данные о риске ОРДС при патологии легочных сосудов, что позволяет предположить, что пневмония COVID-19 в контексте ЛАГ может чаще приводить к развитию ОРДС [19]. Применение BiPAP/ CPAP затруднено из-за патофизиологии правожелудочковой сердечной недостаточности и по причине риска заражения в связи с аэрозольной вирусной [19,20].

ИВЛ у пациентов с тяжелой пневмонией при COVID-19 требует применения специальных респираторных подходов, предполагающих значимое повышение внутригрудного давления (положительное давление конца выдоха (ПДКВ), маневр мобилизации альвеол), что может оказывать неблагоприятное воздействие на гемодинамику у пациентов с сопутствующими ССЗ [1]. При исходной тяжелой дисфункции ПЖ (ЛАГ, некорригированные септальные дефекты, бивентрикулярная недостаточность) перевод на ИВЛ и назначение ПДКВ могут сопровождаться гемодинамической нестабильностью, требующей начала инотропной поддержки. В этих случаях рекомендуется контроль с помощью эхокардиографии (динамика размеров правых отделов сердца, степени выраженности трикуспидальной регургитации, СДЛА и TAPSE) [1,3].

Пациенты с ЛАГ, нуждающиеся в лечении в БИТ, по возможности, должны направляться в специализированные центры [3,4]. Базовый мониторинг включает контроль жизненно важных признаков (ЧСС, артериальное давление, температура тела и сатурация O_2), диурез, центральное венозное давление, центральное насыщение O_2 венозной крови, уровень лактата в крови). Сочетание низкого насыщения венозной крови O_2 (60%) с повышением

уровня лактата, сниженная продукция мочи или анурия указывают на тяжелую правожелудочковую ХСН [18,21]. В ряде случаев требуется катетеризация ПЖ для проведения тщательного гемодинамического мониторинга.

Вспомогательное кровообращение при ЛГ и тяжелой сердечной недостаточности представлено вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенацией (ЭКМО) при гипоксии или нарушениях гемодинамики, вено-венозной ЭКМО при гиперкапнии или гипоксемии. ЭКМО — метод экстракорпорального кровообращения, при котором кровь забирается центробежным насосом и поступает в мембранный оксигенатор, где происходит обмен углекислого газа на кислород [3,21]. При веноартериальной ЭКМО кровь забирается из бедренной вены и возвращается в бедренную артерию. Этот метод позволяет насыщать кровь кислородом при выраженной дыхательной недостаточности и осуществлять гемодинамическую разгрузку ПЖ.

При ЭКМО необходима системная антикоагулянтная терапия, кроме того, могут значительно повреждаться компоненты крови. Вено-венозная ЭКМО может успешно применяться у больных с острой декомпенсацией ПЖ с помощью катетера, позволяющего использовать одну локализацию для канюлирования [21,22]. Кровь забирается из легочной артерии и после насыщения O_2 возвращается в левое предсердие, что уменьшает постнагрузку ПЖ.

Итак, необходимость принятия сложных решений при ведении пациентов с ЛАГ, включая изменение их маршрутизации, обозначают вспышку COVID-19 как уникальное время, когда эксперты должны с большой ответственностью рассматривать риски и преимущества диагностического обследования: принимать во внимание потенциальный риск заражения в сравнении с мощным потенциальным эффектом начала ЛАГ-специфической терапии. Современные данные лэндмарк-анализов PKI SERAPHIN и GRIPHON убедительно доказали, что частота связанных с ЛАГ событий прогрессирования заболевания является важнейшим прогностическим фактором выживаемости. Следовательно, выбор стратегий терапии ЛАГ, направленных на предотвращение прогрессирования заболевания и случаев госпитализации, имеет первостепенное значение, поэтому такой интенсивный подход к лечению особенно востребован в текущей эпидемиологической ситуации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения (БСК) в контексте пандемии COVID-19. <https://scardio.ru/content/Guidelines/COVID-19.pdf> [Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory system diseases (BSC) in the context of the COVID-19 pandemic (in Russ.)]
2. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/whodirector-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
3. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Евразийский кардиологический журнал. 2020. 1: 78-122. [Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eurasian heart journal. 2020;(1):78-122. (In Russ.)] doi:10.24411/2076-4766-2020-10002.
4. Ryan J.J., Melendres L., Zamanian R.T., et al. Care of patients with Pulmonary Arterial Hypertension during the Coronavirus (COVID-19) Pandemic. DOI: 10.1177/2045894020920153.
5. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия 6. [Temporary guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)" Version 6. (In Russ.)] https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/986/original/09042020_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_v5.pdf
6. Ling Y, Johnson MK, Kiely DG, et al. Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension:

- results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 186(8): 790-6.
7. Hoeper M.M., McLaughlin V.V., et al. Treatment of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med*, 2016; 4: 323-36.
 8. Horn E.M., Rosenzweig E.B. Could pulmonary arterial hypertension (PAH) patients be at a lower risk from severe COVID-19? Mar 5; [e-pub]. DOI: 10.1177/2045894020922799.
 9. Teijaro J.R., Walsh K.B., Cahalan S., et al. Endothelial cells are central orchestrators of cytokine amplification during influenza virus infection. *Cell*. 2011; 146 (6):980-91.
 10. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020 Mar 5; [e-pub].
 11. Wenzel R.R., Ruethemann J., Bruck H., et al. Endothelin-A receptor antagonist inhibits angiotensin II and noradrenaline in man. *Br J Clin Pharmacol*, 2001. 52: 151-157.
 12. Cozzi E., Calabrese F., et al. Immediate and catastrophic antibody-mediated rejection in a lung transplant recipient with anti-angiotensin II receptor type 1 and Anti-endothelin-1 Receptor type A antibodies. *Am J of Transplantation* 2017; 17: 557-564.
 13. Frost A.E., Badesch D.B., Miller D.P., et al. Evaluation of a predictive value of a clinical worsening definition using 2-Year outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension. A REVEAL Registry Analysis. *Chest* 2013; 144(5):1521-9.
 14. McLaughlin V.V., Hoeper M.M., Channick R.N., et al. Pulmonary Arterial Hypertension-Related Morbidity Is Prognostic for Mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71(7):752-63.
 15. Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Мацитентан: эволюция класса антагонистов рецепторов эндотелина для повышения эффективности и безопасности лечения легочной артериальной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал*. 2013; 2: 15-26. [Martynuk T.V., Nakonechnikov S.N., Chazova I.Ye. Macitentan: the evolution of the class endothelin receptor antagonists to improve efficacy and safety of PAH treatment. *Eurasian heart journal*. 2013;(2):15-26. (In Russ.)]
 16. Ильин Н.В., Иванов К.И., Мартынюк Т.В. Новые возможности терапии легочной артериальной гипертензии – первый селективный агонист IP-рецепторов простаглицлина селексипаг. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2019; 18 (6): 80-87 [Ilyin N.V., Ivanov K.I., Martynuk T.V. New treatment options for pulmonary arterial hypertension – the first selective ip-receptor agonist selexipag. *Cardiovascular therapy and prevention* 2019; 18 (6): 80-87 (In Russ.)].
 17. Sztrymf B, Souza R, Bertoletti I, et al. Prognostic factors of acute heart failure in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010; 35: 1286–1293.
 18. Zamanian R.T., Haddad F., Doyle R.L., Weinacker A.B. Management strategies for patients with pulmonary hypertension in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2007; 35:2037–2050.
 19. Price LC, Wort SJ. Pulmonary hypertension in ARDS: inflammation matters! *Thorax* 2017; 72(5):396-7.
 20. Ryan J.J., Butrous G., Maron BA. The heterogeneity of clinical practice patterns among an international cohort of pulmonary arterial hypertension experts. *Pulm Circ*. 2014 4(3):441-51.
 21. Hoeper M.M., Benza R.L., Corris P., et al. Intensive care, right ventricular support and lung transplantation in patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019; 53(1):1-12.
 22. Rosenzweig E.B., Brodie D., Abrams D.C., et al. Extracorporeal membrane oxygenation as a novel bridging strategy for acute right heart failure in group 1 pulmonary arterial hypertension. *ASAIO J* 2014; 60: 129–133.