

*Резухина Е.А.¹, Коробкова И.З.¹, Данилов Н.М., Грамович В.В.¹, Мартынюк Т.В.¹

ВЫЗОВЫ ПАНДЕМИИ COVID-19: НА ПУТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ ТРУДНОСТЕЙ РЕАЛИЗАЦИИ ЦЕЛЕВОЙ СТРАТЕГИИ ЛАГ-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, 3-я Черепковская, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация

Сведения об авторах:

*Автор, ответственный за связь с редакцией: Резухина Елизавета Алексеевна, аспирант отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, 121552, 3-я Черепковская, д. 15 а, e-mail: rezuhina_elizaveta@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6227-2576

Коробкова Ирина Захаровна, к.м.н., заведующая рентгеновским кабинетом Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-0972-7030

Данилов Николай Михайлович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела гипертензии, сотрудник 2-го отделения рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-9853-9087

Грамович Владимир Владимирович, к.м.н., старший научный сотрудник отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-3292-0912

Мартынюк Тамила Витальевна, д.м.н., руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, профессор кафедры кардиологии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-9022-8097.

РЕЗЮМЕ

Представляем пациентку 40 лет с идиопатической легочной артериальной гипертензией, III функционального класса по классификации Всемирной организации здравоохранения, принимающей специфическую терапию риоцигуатом 7,5 мг в сутки, мацитентаном 10 мг в сутки и селексипагом 1600 мкг в сутки, которая повторно поступила в НМИЦ кардиологии в связи с ухудшением в виде усиления одышки при физической нагрузке и снижения толерантности к физической нагрузке после неоднократно перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19. По данным комплексного обследования обнаружены множественные факторы высокого риска летальности и неблагоприятного исхода. В связи с недостижением целей медикаментозной терапии и высоким риском выполнена эскалация ЛАГ-специфической терапии в виде отмены селексипага с заменой его на ингалиционный илопрост. В динамике у больной на фоне скорректированной терапии отмечалось улучшение состояния, снижение выраженности одышки, по-

вышения переносимости физической нагрузки. Современная стратегия применения ЛАГ-специфической терапии основана на регулярной оценке риска неблагоприятного исхода у больных ЛАГ. Во время пандемии COVID-19 воздействие новой коронавирусной инфекции может быть важной причиной клинического ухудшения таких пациентов. Механизм действия ЛАГ-специфических препаратов, направленный на вазодилатацию и антипролиферацию предположительно оказывает защитное воздействие у больных COVID-19. Однако вероятность клинического ухудшения, несмотря на прием ЛАГ-специфической терапии, требует более тщательного контроля за состоянием больных для своевременной коррекции проводимой ЛАГ-специфической терапии с целью достижения статуса низкого риска и улучшения прогноза пациентов с ЛАГ.

Ключевые слова: : COVID-19, легочная артериальная гипертензия, идиопатическая легочная гипертензия, ЛАГ-специфическая терапия

Вклад авторов. Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

Информация о конфликте интересов/финансировании. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Работа выполнена без задействования грантов и финансовой поддержки от обществен-

ных, некоммерческих и коммерческих организаций.

Информация и соблюдение этических норм. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации; одобрено независимым Этическим комитетом НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова НМИЦ кардиологии Минздрава России.

✉ : REZUHINA_ELIZAVETA@MAIL.RU

Для цитирования: Резухина Е.А., Коробкова И.З., Данилов Н.М., Грамович В.В., Мартынюк Т.В. Вызовы пандемии COVID-19: на пути преодоления трудностей реализации целевой стратегии ЛАГ-специфической терапии. Евразийский кардиологический журнал. 2021;(4):80-86, <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-4-80-86>

Рукопись получена: 20.09.2021 | **Принята к публикации:** 29.10.2021

© Резухина Е.А., Коробкова И.З., Данилов Н.М., Грамович В.В., Мартынюк Т.В.



*Elizaveta A. Rezukhina¹, Irina Z. Korobkova¹, Nikolaj M. Danilov¹, Vladimir V. Gramovich¹, Tamila V. Martynyuk¹

COVID-19 PANDEMIC CHALLENGES: ON THE WAY TO OVERCOME OBSTACLES IN REALIZATION OF PAH-SPECIFIC THERAPY TREATMENT GOALS

¹ № National Medical Research Center of Cardiology,
3rd Cherepkovskaya St., 15 a,
Moscow 121552, Russian Federation

Author information:

*Corresponding author: **Elizaveta A. Rezukhina**, postgraduate student of department of pulmonary hypertension and heart disease of Scientific research institute of clinical cardiology named after A.L. Myasnikov of the National Medical Research Centre of cardiology of Ministry of Health, 121552, Russia, Moscow, 3rd Cherepkovskaya str., Building 15 a, e-mail: rezhuhina_elizaveta@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6227-2576

Irina Z. Korobkova, MD, PhD, Chief of X-ray Department of Scientific research institute of clinical cardiology named after A.L. Myasnikov of the National Medical Research Centre of cardiology of Ministry of Health, ORCID: 0000-0003-0972-7030

Nikolaj M. Danilov, MD, PhD, Leading Researcher of department of hypertension of scientific research institute of clinical cardiology named after A.L. Myasnikov of the National Medical Research Centre of cardiology of Ministry of Health, ORCID: 0000-0001-9853-9087

Vladimir V. Gramovich, MD, PhD, Senior Research Associate of department of pulmonary hypertension and heart disease of scientific research institute of clinical cardiology named after A.L. Myasnikov of the National Medical Research Centre of cardiology of Ministry of Health, ORCID: 0000-0003-3292-0912

Tamila V. Martynyuk, MD, PhD, Head of the Department, Professor of pulmonary hypertension and heart disease of Scientific research institute of clinical cardiology named after A.L. Myasnikov of the National Medical Research Centre of cardiology of Ministry of Health, 121552, Russia, Moscow, 3rd Cherepkovskaya str., Building 15 a, ORCID: 0000-0002-9022-8097.

SUMMARY

Our observation demonstrates a case of a 40-year-old female with idiopathic pulmonary arterial hypertension World Health Organization functional class III, who was admitted to NMRC of Cardiology repeatedly due to disease progression including dyspnea worsening and exercise tolerance decrease after previous COVID-19 infection on riociguat (7.5 mg daily), macitentan (10 mg daily) and selexipag (1600 mcg daily) therapy. Clinical examination demonstrated high-risk status according to the expected 1-year mortality. Due to unreleased treatment goals and high-risk status, we performed transition from selexipag to inhale iloprost. After therapy escalation the patient demonstrated a significant improvement in clinical condition, dyspnea reduction and exercise tolerance increase. The current treatment strategy for pulmonary arterial hypertension is

based on regular multiparametric risk stratification approach in PAH patients. The impact of COVID-19 may become an important cause of clinical worsening in PAH patients during COVID-19 pandemic. Directed on vasodilatation and antiproliferation mechanisms of action of PAH-specific drugs are supposed to be protective in COVID-19 patients. However, the probability of clinical worsening in PAH patients despite PAH-specific therapy intake needs to be closely monitored to perform timely treatment correction in order to achieve low-risk status and to improve the prognosis of PAH patients.

Keywords: COVID-19, pulmonary arterial hypertension, idiopathic pulmonary hypertension, PAH-specific therapy

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

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

Information about ethics. This research was made in terms of The Declaration of Helsinki, approved by the independent Ethics Committee of 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.

✉ : REZUHINA_ELIZAVETA@MAIL.RU

For citation: Elizaveta A. Rezukhina, Irina Z. Korobkova, Nikolaj M. Danilov, Vladimir V. Gramovich, Tamila V. Martynyuk. COVID-19 pandemic challenges: on the way to overcome obstacles in realization of PAH-specific therapy treatment goals. Eurasian heart journal. 2021;(4):80-86 (In Russ.)). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-4-80-86>

Received: 20.09.2021 | **Accepted:** 29.10.2021

© Elizaveta A. Rezukhina, Irina Z. Korobkova, Nikolaj M. Danilov, Vladimir V. Gramovich, Tamila V. Martynyuk

АННОТАЦИЯ

Представляем пациентку 40 лет с идиопатической легочной артериальной гипертензией, III функционального класса по классификации Всемирной организации здравоохранения, принимающей специфическую терапию риоцигуатом 7,5 мг в сутки, мацитентаном 10 мг в сутки и селексипагом 1600 мкг в сутки, которая повторно поступила в НМИЦ кардиологии в связи с ухудшением в виде усиления одышки при физической нагрузке и снижения толерантности к физической нагрузке после неоднократно перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19. По данным комплексного обследования обнаружены множественные факторы высокого риска летальности и неблагоприятного исхода. В связи с недостижением целей медикаментозной терапии и высоким риском выполнена эскалация ЛАГ-специфической терапии в виде отмены селексипага с заменой его на ингаляционный илопрост. В динамике у больной на фоне скорректированной терапии отмечалось улучшение состояния, снижение выраженности одышки, повышения переносимости физической нагрузки.

Современная стратегия применения ЛАГ-специфической терапии основана на регулярной оценке риска неблагоприятного исхода у больных ЛАГ. Во время пандемии COVID-19 воздействие новой коронавирусной инфекции может быть важной причиной клинического ухудшения таких пациентов. Механизм действия ЛАГ-специфических препаратов, направленный на вазодилатацию и антипролиферацию предположительно оказывает защитное воздействие у больных COVID-19. Однако вероятность клинического ухудшения, несмотря на прием ЛАГ-специфической терапии, требует более тщательного контроля за состоянием больных для своевременной коррекции проводимой ЛАГ-специфической терапии с целью достижения статуса низкого риска и улучшения прогноза пациентов с ЛАГ.

ВВЕДЕНИЕ

Идиопатическая легочная гипертензия (ИЛГ) – тяжелое орфанное заболевание прогрессирующего течения, прогноз которого в период пандемии COVID-19 скомпрометирован, а результаты лечения могут оказаться субоптимальными по ряду причин. Пациенты с ИЛГ часто находятся в зоне высокого риска неблагоприятного исхода, так как, несмотря на проводимую специфическую терапию легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), может произойти клиническое ухудшение после перенесенной новой коронавирусной инфекции.

В качестве примера, демонстрирующего ухудшение клинического статуса пациента с ИЛГ, находящегося на оптимальной трехкомпонентной ЛАГ-специфической терапии, представляется следующий клинический случай.

Пациентка В., 40 лет длительно наблюдается в отделе легочной гипертензии и заболеваний сердца Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова с диагнозом ИЛГ. Из анамнеза заболевания известно, что больная с декабря 2016 г. (после вторых родов) стала отмечать появление одышки при физической нагрузке, с марта 2017 г. по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) впервые обнаружено повышение систолического давления в легочной артерии (СДЛА) до 70 мм рт.ст. В мае 2017 г. пациентка госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, где верифицирован диагноз ИЛГ и инициирована терапия силденафилом 60 мг/сут. В сентябре 2017 г. в ходе повторной госпитализации в связи с клиническим ухудшением больной назначена двойная ЛАГ-специфическая терапия силденафилом 60 мг/сут. и мацитентаном 10 мг/сут. Несмотря на проводимую терапию, у больной сохранялась одышка при физической нагрузке с постепенным прогрессированием, в связи с чем в ноябре 2018 г. пациентка повторно госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, где выполнена эскалация ЛАГ-специфической терапии в виде замены силденафила на риоцигуат под контролем АД. На фоне скорректированной ЛАГ-специфической терапии в течение длительного времени пациентка отмечала улучшение самочувствия и увеличение переносимости физических нагрузок.

В сентябре 2020 г. пациентка впервые перенесла новую коронавирусную инфекцию COVID-19 легкого течения, проводилось амбулаторное лечение. Несмотря на проводимую адекватную ЛАГ-специфическую терапию больная стала отмечать усиление одышки при физической нагрузке, что послужило поводом к госпитализации в НМИЦ кардиологии. В связи с ухудшением состояния, наличием факторов высокого риска к проводимой двойной ЛАГ-специфической терапии был присоединен селексипаг в начальной дозе 200 мкг 2 раза/сут с последующей титрацией дозы до максимально переносимой 800 мкг 2 раза/сут.: дальнейшая титрация дозы не представлялась возможной в связи с побочными явлениями в виде диспепсии.

После выписки из стационара состояние пациентки оставалось стабильным, однако в декабре 2020 г. и июне 2021 г. больная дважды была госпитализирована в стационар по месту жительства с двусторонней вирусной пневмонией (вероятно

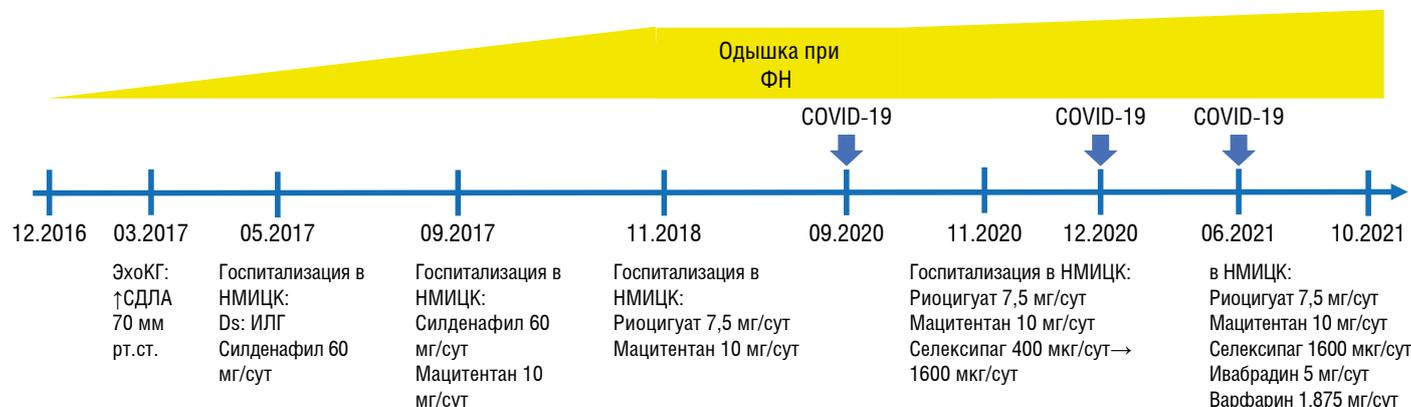


Рисунок 1. Анамнез заболевания пациентки В

Figure 1. Medical history of patient V

Примечания/ Notes: ИЛГ – идиопатическая легочная гипертензия (idiopathic pulmonary arterial hypertension); НМИЦК – ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России (Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Cardiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation); СДЛА – систолическое давление в легочной артерии (systolic pulmonary artery pressure); ФН – физическая нагрузка (physical activity); ЭхоКГ – эхокардиография (transthoracic echocardiography); COVID-19 – коронавирусная инфекция (Coronavirus disease)

COVID-19, вирус не был идентифицирован), уровень поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии (КТ) составил 15-25%, что привело к выраженному ухудшению клинического статуса больной, потребовавшего госпитализации в НМИЦ кардиологии (рис. 1).

При поступлении по данным физикального обследования состояние пациентки расценивалось как средней тяжести. Кожные покровы чистые, физиологической окраски, лимфатические узлы не пальпировались, видимой патологии костно-суставной и мышечной системы не отмечалось. Определялась пастозность стоп и голеней. Форма грудной клетки астеническая, обе половины грудной клетки участвовали в акте дыхания равномерно, пальпация грудной клетки была безболезненной, перкуторно определялся ясный лёгочный звук. Над лёгкими выслушивалось везикулярное дыхание, хрипов не было. Обращало на себя внимание снижение насыщения крови кислородом (SpO₂) по данным пульсоксиметрии до 91%, (на фоне инсуффляции увлажненного кислорода со скоростью 4 л/мин – увеличение сатурации до 95-97%). Расширения границ относительной тупости сердца не выявлено. При аускультации сердца тоны сердца ритмичные, выслушивался акцент второго тона над легочной артерией (P2), систолический шум над точкой аускультации трикуспидального клапана. Артериальное давление 90/60 мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 82 ударов в минуту. При исследовании органов желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы патологических изменений не выявлено. Нервно-психический статус без очаговой симптоматики, функция органов чувств не нарушена.

По данным лабораторного исследования обращало на себя внимание повышение уровня NT-proBNP до 2072 пг/мл, в остальном без существенных отклонений от нормальных значений.

В тесте 6-минутной ходьбы (Т6МХ) дистанция составила 368 метров, выраженность одышки по шкале Борга 5 баллов. На электрокардиограмме регистрировался синусовый ритм с ЧСС 82 ударов в минуту, отклонение электрической оси сердца вправо, изменение предсердного компонента с признаками P-pulmonale, признаки гипертрофии правого желудочка (ПЖ) (рис. 2).

При проведении ЭхоКГ обращала на себя внимание дилатация правых отделов сердца с выраженным ремоделированием сердца и уменьшением конечно-диастолического размера левого желудочка до 3,2 см. Определялась 2-3-я степень трикуспидальной регургитации, повышение СДЛА до 115 мм рт.ст., признаки повышения центрального венозного давления, следы жидкости в полости перикарда. Динамика показателей ЭхоКГ отображена в таблице 1. По данным рентгенографии органов грудной клетки сохранялись изменения, характерные для высокой легочной гипертензии: расширение и выбухание ствола легочной артерии, увеличение коэффициента Мура до 42%, высоты легочного сегмента до 9 мм, коэффициента Люпи до 38 %.

При проведении эргоспирометрии пиковое потребление кислорода составило 11 мл/мин/кг, вентиляционный эквивалент по углекислому газу 44.

По результатам катетеризации правых отделов сердца (КПОС) отмечалось повышение СДЛА до 78 мм рт.ст., снижение сердечного индекса (СИ) до 1,7 л/мин/м², снижение сатурации венозной крови (SvO₂) до 50% (табл. 2).

При сравнении результатов обследования с данными предыдущей госпитализации от ноября 2020 г. отмечалось увеличение количества факторов высокого риска летальности и прогрессирования заболевания в течение 1 года, а именно: III ФК (ВОЗ), признаки правожелудочковой сердечной недостаточности, повышенный уровень мозгового натрийуретического пептида, низкие значения сердечного индекса и сатурации венозной крови (табл. 3). Принимая во внимание не достижение целей меди-

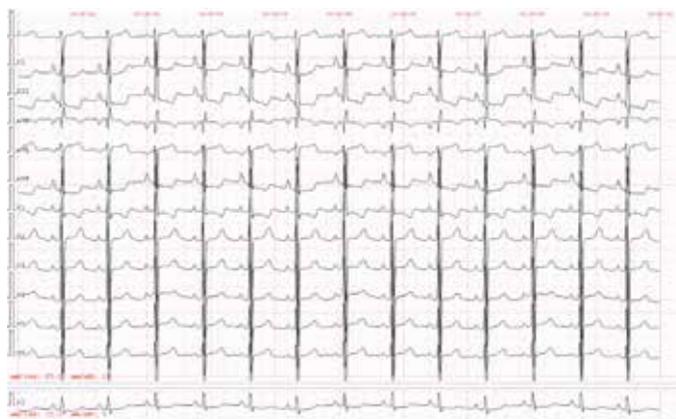


Рисунок 2. Электрокардиограмма пациентки В
Figure 2. Electrocardiogram of patient V

каментозной терапии и высокий риск, было принято решение об эскалации ЛАГ-специфической терапии: отмена селекспага с заменой его на ингаляционный илопрост в начальной дозе 1/2 ампулы 20 мкг 4-6 раз в сутки ингаляционно. На фоне скорректированной тройной ЛАГ-специфической терапии риоцигуатом 7,5 мг/сут, мацитаном 10 мг/сут и илопростом 10 мкг 6 раз в сутки в динамике у больной отмечалось улучшение состояния, снижение выраженности одышки, повышение толерантности к физической нагрузке.

ОБСУЖДЕНИЕ

Современные рекомендации указывают на обязательную оценку тяжести пациентов при верификации диагноза ЛАГ и в динамике каждые 3-6 месяцев с помощью панели параметров клинического, функционального, гемодинамического статуса, ЭхоКГ, уровня биомаркеров с установлением риска прогрессирования ЛАГ/летальности в течение одного года. В когортах пациентов ЛАГ с исходным низким риском смертность в течение года достигает 2,8%, у пациентов с промежуточным и высоким риском - 9,9% и 21,2%. Целями терапии является достижение низкого риска прогрессирования ЛАГ/летальности (<5% в течение года) по всему комплексу параметров оценки риска [1,2].

При оценке риска прогрессирования ЛАГ/летальности в европейских регистрах применялись адаптированные версии модели стратификации риска, предложенной в рекомендациях ESC/ERS 2015г. В результате применения сходного набора параметров у пациентов с впервые установленной ЛАГ, большинство из которых составили когорты ИЛГ, наследуемой ЛАГ; ЛАГ, индуцированной приемом лекарственных препаратов, доказан благоприятный прогноз у пациентов низкого риска по сравнению с другими категориями при исходной оценке и динамическом наблюдении [1,3].

ИЛГ, характеризующаяся выраженным повышением легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии, прогрессирующим течением с развитием декомпенсации правого желудочка, может ассоциироваться с более высоким риском осложнений при присоединении инфекции [1]. К настоящему времени отмечена довольно низкая заболеваемость COVID-19 при ЛАГ и в большинстве случаев относительно благоприятное течение инфекционного процесса. По данным 77 экспертных центров по ЛГ в США, заболеваемость COVID-19 среди пациентов с ЛАГ составила 2,1 случая на 1000 пациентов, что соответствует частоте инфицирования COVID-19 среди населения в целом. Причиной такой невысокой заболеваемости может служить то, что в самом начале пандемии пациенты с ЛАГ были предупреждены о необходимости самоизоляции, к чему они, возможно, привыкли больше, чем население в целом. Кроме того, ЛАГ является редким заболеванием, и поскольку тестирование не является универсальным, то возможна недооценка

Таблица 1. Динамика показателей эхокардиографии у пациентки В
Table 1. Echocardiography dynamics in patient V

	05.2017	09.2017	11.2018	11.2020	10.2021
ЛП, см	2,3	2,7	2,4	2,9	3,0
КДР, см	3,4	3,9	3,4	2,0	3,2
ФВ ЛЖ, %	60	60	60	75	60
ТЗСЛЖ, см	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
ТМЖП, см	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
S ПП, см ²	14	16	18,5	33	24
ПЗР ПЖ, см	3,5	3,5	3,3	4,2	3,6
ТПСПЖ, см	0,9	0,7	0,9	0,8	0,7
TAPSE, см	1,5	1,6	1,5	1,8	1,5
СДЛА, мм рт.ст.	90	110	105	91	115
ДЗЛА, мм рт.ст.	9	7-8	9	6	8
Ствол ЛА, см	3,2	3,6	3,4	3,7	3,6
ПЛА, см	1,8	2,1	2,2	2,5	2,2
ЛЛА, см	1,8	2,3	2,0	2,4	2,2
НПВ	1,4, коллабирует>50%	2,1/1,3, коллабирует<50%	1,4, коллабирует>50%	2,1/1,4, коллабирует>50%	2,2/1,1
ТР, степень	2-3	2	2	2	2-3
Перикардиальный выпот	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Следовое количество
Специфическая терапия	Отсутствует	Силденафил 60 мг/сут	Силденафил 60 мг/сут, мацитентан 10 мг/сут	Риоцигуат 7,5 мг/сут, мацитентан 10 мг/сут	Риоцигуат 7,5 мг/сут, мацитентан 10 мг/сут, селексилаг 1600 мкг/сут

Примечания/ Notes: ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии (pulmonary artery wedge pressure); КДР – конечно-диастолический размер левого желудочка (end diastolic volume); ЛЛА – левая легочная артерия (left pulmonary artery); ЛП – левое предсердие (left atrium); НПВ – нижняя полая вена (inferior vena cava); ПЗР ПЖ – передне-задний размер правого желудочка (basal right ventricular diameter); ПЛА – правая легочная артерия (right pulmonary artery); СДЛА – систолическое давление в легочной артерии (systolic pulmonary arterial pressure); Ствол ЛА – ствол легочной артерии (pulmonary trunk); ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка (posterior wall thickness); ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки (intraventricular septum thickness); ТПСЖ – толщина передней стенки правого желудочка (right ventricle free wall thickness); ТР – трикуспидальная регургитация (tricuspid regurgitation); ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка (left ventricle ejection fraction); S ПП – площадь правого предсердия (right atrial area); TAPSE – систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана (Tricuspid annular plane systolic excursion).

Таблица 2. Динамика показателей катетеризации правых отделов сердца у пациентки В
Table 2. Right heart catheterization dynamics in patient V

	05.2017	09.2017	11.2018	11.2020	10.2021
ДЛА (с/д/ср), мм рт.ст.	85/43/59	113/40/64	126/40/69	121/43/69	78/53/65
ДПП, мм рт.ст.	6/4/3	8/6/4	10/9/7	11/10/7	8/5/4
ДЗЛА, мм рт.ст.	6	7	5	5	8
СВ, л/мин	2,8	3	4,1	4,2	2,7
СИ, л/мин/м ²	1,7	1,8	2,5	2,6	1,7
УО, мл	33	37	55	68,1	39
ЛСС, дин×сек/см ⁵	1457	1520	1248	1219	1688
SvO ₂ ЛА, %	62	63	66	52	50
Специфическая терапия	Отсутствует	Силденафил 60 мг/сут	Силденафил 60 мг/сут, мацитентан 10 мг/сут	Риоцигуат 7,5 мг/сут, мацитентан 10 мг/сут	Риоцигуат 7,5 мг/сут, мацитентан 10 мг/сут, селексилаг 1600 мкг/сут

Примечания/ Notes: ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии (pulmonary artery wedge pressure); ДЛА – давление в легочной артерии (pulmonary arterial pressure); ДПП – давление в правом предсердии (right atrial pressure); ЛСС – легочное сосудистое сопротивление (pulmonary vascular resistance); СВ – сердечный выброс (cardiac output); СИ – сердечный индекс (cardiac index); УО – ударный объем (stroke volume); SvO₂ – сатурация венозной крови (mixed venous oxygen saturation)/

количества случаев. Другими гипотетическими факторами, которые следует учитывать, являются основополагающая патофизиология ЛАГ и препаратов, используемых для лечения ЛАГ, и их значение при COVID-19 [3].

Коронавирусы представляют собой большое семейство вирусов, которые варьируются от простуды до тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV). Из различных исследованных путей развития путь аргинин-оксид азота (NO) и ренин-ангиотензиновый представляют наибольший интерес как при ЛАГ, так и при коронавирусных инфекциях. Ангиотензин-превращающий фермент-2 (АПФ-2), входящий в ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), является функциональным рецептором коронавируса SARS-CoV-2 на эпителиальных клетках. Кроме того, АПФ-2 катализирует превращение ангиотензина II в ангиотензин (1-7), и имеется множество доказательств, подтверждающих защитную роль АПФ-2 при различных заболеваниях легких. При COVID-19 отмечается снижение уровня подавления ангиотензина II, а также низкий уровень ангиотензина, что приводит к увеличению легочной вазоконстрикции и нарушению регуляции гипоксических вазоконстрикторных механизмов [4]. Хорошо известно, что активация РААС участвует в развитии ЛАГ с пониженными уровнями АПФ2

у таких пациентов. Было показано, что рекомбинантный АПФ2, легочная сверхэкспрессия АПФ2 и использование низкомолекулярных активаторов АПФ2 снижают ЛГ за счет увеличения продукции ангиотензина (1-7) и биодоступности эндотелиального NO. Антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ) могут ингибировать и эффекты ангиотензина II, оказывая влияние на его продукцию [1,4].

Оксид азота играет важную роль в патогенезе ЛАГ, и методы лечения, нацеленные на путь NO, успешно используются при лечении ЛАГ [1]. Во время эпидемии SARS 2003 г. было показано, что ингаляционный NO обладает противовирусной активностью в отношении SARS-CoV. Ингаляционный NO снижает ДЛА, улучшает тяжелую гипоксию и сокращает время искусственной вентиляции легких в сравнении с контрольной группой у пациентов с SARS-CoV. Пациенты с ЛАГ также постоянно принимают ингибиторы ФДЭ-5 (ИФДЭ-5), простаноиды. Предполагается, что эти ЛАГ-специфические препараты, которые опосредуют легочную вазодилатацию, антипролиферацию и обладают антитромботическим действием, могут оказывать защитное действие у больных COVID-19 [5,6].

Представленный выше клинический случай демонстрирует возникновение пациентки с ИЛГ клинического ухудшения после

Таблица 3. Факторы риска прогрессирования ЛАГ/ летальности и специфическая терапия у пациентки V*
Table 3. Risk assessment and specific treatment in patient V*

Параметр	05.2017	09.2017	11.2018	11.2020	10.2021
ЧСС уд/мин	82	75	86	72	82
АД мм рт.ст.	100/70	100/60	100/70	90/60	90/60
Признаки ПЖ сердечной недостаточности	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют	Присутствуют
Синкопальные состояния	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Прогрессирование заболевания	Медленное	Медленное	Медленное	Медленное	Медленное
срДПП мм рт.ст.	3	4	7	7	4
СИ л/мин/м ²	1,7	1,8	2,5	2,6	1,7
ЛСС ед. Вуда	18	21	15,6	15	21,1
SvO ₂ %	62	63	66	52	50
S ПП см ²	14	16	18,5	33	24
Перикардальный выпот	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Следы
ФК ВОЗ	III	III	II	III	III
Д6МХ	421	396	505	370	368
Пиковое потребление кислорода, мл/мин/кг	13	12	17	12	11
Вентиляционный эквивалент	37	39	35	40	44
NT-proBNP пг/мл	1390	1100	785	1795	2072
Специфическая терапия	Отсутствует	Силденафил 60 мг/сут	Силденафил 60 мг/сут, мацитентан 10 мг/сут	Риоцигуат 7,5 мг/сут, мацитентан 10 мг/сут	Риоцигуат 7,5 мг/сут, мацитентан 10 мг/сут, селексипаг 1600 мкг/сут

* Зеленым цветом обозначены факторы низкого риска, желтым цветом – факторы промежуточного риска, красным цветом – факторы высокого риска

* Green is for low risk factors, yellow is for intermediate risk factors, red is for high risk factors

Примечание/Notes: АД – артериальное давление (blood pressure); Д6МХ – дистанция в тесте 6-минутной ходьбы (six-minute walking distance); ЛСС – легочное сосудистое сопротивление (pulmonary vascular resistance); ПЖ – правый желудочек (right ventricle); СИ – сердечный индекс (cardiac index); срДПП – среднее давление в правом предсердии (mean right atrial pressure); ФК (ВОЗ) – функциональный класс по классификации Всемирной организации здравоохранения (functional class (World Health Organization)); ЧСС – частота сердечных сокращений (beats per minute); NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида (N-terminal pro-brain natriuretic peptide); S ПП – площадь правого предсердия (right atrial area); SvO₂ – сатурация венозной крови (mixed venous oxygen saturation).

перенесенной инфекции COVID-19, появлению большего количества факторов высокого риска и неблагоприятного прогноза. Однако стабильный прием ЛАГ-специфических препаратов способствовал замедленному прогрессированию основного заболевания, относительной сохранности больной на момент поступления в стационар, а также более легкому течению инфекционного процесса. Возникают тревоги относительно возможной провоцирующей роли COVID-19, как в случае нашей пациентки, в плане прогрессирования ЛАГ, несмотря на проводимую терапию. В нашем случае это привело к потребности замены селексипага на ингаляционный илопрост при продолжении лечения мацитентаном и риоцигуатом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение пациентов с ЛАГ в настоящее время основано на применении высокоэффективных препаратов патогенетического действия и ранним назначением рациональных комбинаций. В текущей эпидемиологической ситуации важно помнить о том, что воздействие новой коронавирусной инфекции в сочетании со стрессовым фактором может быть причиной клинического ухудшения. Регулярная стратификация риска летальности способствует улучшению подходов к выбору оптимальной тактики лечения и своевременной коррекции терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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. 37:67–119. <https://doi.org/10.1183/13993003.01032-2015>
2. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., соавт. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал* 2020; 1: 78-122. [Chazova I.E., Martynyuk T.V., Valieva Z.S., et al. *Eurasian Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eurasian Heart Journal* 2020; 1: 78-122. (In Russ.)] <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-1-78-122>
3. Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. Легочная артериальная гипертензия: достижения и реалии современного лечения, взгляд в будущее. *Терапевтический архив*. 2021; 93 (9): 1009–1017. [Martynyuk T.V., Chazova I.E. *Pulmonary arterial hypertension: achievements and realities of modern treatment, a look into the future. Terapevticheskiy arkhiv*. 2021; 93 (9): 1009-1017 (in Russ.)] DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201013 <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.09.201013>
4. Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 12 (21.09.2021). [Temporary guidelines on COVID-19 prevention, diagnosis and treatment, version 12 (21.09.2021) (in Russ)]. https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/075/original/BMP_COVID-19_V12.pdf
5. Мартынюк Т.В., Алеевская А.М., Родненков О.В., соавт. Ведение пациентов с легочной артериальной гипертензией в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции. *Евразийский кардиологический журнал*. 2020;(2):54-60. [Martynyuk T.V., Aleevskaya A.M., Rodnenkov O.V., et al. *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>
6. Грацианская С.Е., Демченкова А.Ю., Мартынюк Т.В., и соавт. Клинический случай легкого течения новой коронавирусной инфекции у пациентки с идиопатической легочной гипертензией. *Кардиология*. 2021;61(10):108-112. [Gratsianskaya S.E., Demchenkova A.Yu., Martynyuk T.V., et al. *Case report of mild form of a new coronavirus infection in patient with idiopathic pulmonary hypertension. Kardiologiya*. 2021;61(10):108-112 (in Russ.)] <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.10.n1405>