

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.24.98-036-07-08:578

Рекомендации по диагностике и лечению пациентов с легочной гипертензией в условиях пандемии COVID-19

**М. А. Симакова, Н. С. Гончарова, Д. В. Карпова,
Е. В. Карелкина, О. М. Моисеева**
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:
Симакова Мария Александровна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
Тел: 8(812)702-37-49, доб. 005927,
E-mail: simakova_ma@almazovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию
03.06.20 и принята к печати 11.06.20.*

Резюме

Пациенты с легочной гипертензией чрезвычайно чувствительны к интеркуррентным респираторным заболеваниям, которые могут вызвать прогрессирование заболевания и ускорить наступление неблагоприятного исхода. Кроме того, отсутствие специфических симптомов и типичных клинических проявлений заболевания может затруднить верификацию диагноза и своевременное назначение специфической терапии пациентам с легочной артериальной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. Данная проблема становится наиболее острой в условиях пандемии COVID-19. В настоящем обзоре представлены алгоритмы дифференциальной диагностики легочных гипертензий при госпитализации пациента с подозрением на коронавирусную инфекцию, при этом особое внимание уделяется компьютерной томографии органов грудной клетки. Разработана удобная для практического использования таблица дифференциально-диагностических критериев изменений по типу «матового стекла» при компьютерной томографии у пациентов с легочной артериальной гипертензией, хронической тромбоэмболической легочной гипертензией, тромбоэмболией легочной артерии и COVID-19. Помимо этого, в статье изложены принципы выбора оптимальной терапии легочной артериальной гипертензии с учетом межлекарственных взаимодействий и осложнений, возникающих у больных с коронавирусной пневмонией.

Ключевые слова: легочная гипертензия, пандемия COVID-19, дифференциальный диагноз, лечение, динамическое наблюдение

Для цитирования: Симакова М. А., Гончарова Н. С., Карпова Д. В., Карелкина Е. В., Моисеева О. М. Рекомендации по диагностике и лечению пациентов с легочной гипертензией в условиях пандемии COVID-19. Артериальная гипертензия. 2020;26(3):343–355. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-343-355

Recommendations on the diagnosis and management of pulmonary hypertension during COVID-19 pandemic

**M. A. Simakova, N. S. Goncharova, D. V. Karpova,
E. V. Karelkina, O. M. Moiseeva**
Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Maria A. Simakova,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
Phone: 8(812)702-37-49, ext. 005927;
E-mail: simakova_ma@almazovcentre.ru

*Received 3 June 2020;
accepted 11 June 2020.*

Abstract

Pulmonary hypertension patients are extremely sensitive to intercurrent respiratory infections which can cause disease progression and bring an adverse outcome closer. The absence of specific symptoms and typical clinical manifestations of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension makes it difficult to verify such diagnosis in time for early specific therapy prescription. This problem becomes more significant during the COVID-19 pandemic. This review presents diagnostic algorithms for differential diagnosis of pulmonary hypertension in a patient with suspected COVID-19 infection. In this term computed tomography (CT) of the chest deserves high attention. Differential diagnostic criteria for “frosted glass” type changes at CT-scan have been developed and can be used in everyday practice. Besides this, the article describes the principles of pulmonary arterial hypertension optimal therapy choice, taking into account drug interactions and complications occurring in COVID-19 patients.

Key words: pulmonary hypertension, COVID-19 pandemic, differential diagnosis, treatment, follow-up

For citation: Simakova MA, Goncharova NS, Karpova DV, Karelkina EV, Moiseeva OM. Recommendations on the diagnosis and management of pulmonary hypertension during COVID-19 pandemic. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(3):343–355. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-343-355

Пандемия COVID-19 предъявляет новые требования к организации работы с пациентами, имеющими верифицированный или предполагаемый диагноз легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ). Известно, что любая респираторная инфекция, в том числе COVID-19-ассоциированная пневмония, может привести к прогрессированию основного заболевания и ускорить наступление фатального исхода. Поэтому верификация диагноза ЛАГ и ХТЭЛГ в условиях пандемии COVID-19 имеет большое медико-социальное значение. Особенно это касается пациентов высокого функционального класса (ФК), так как решает про-

блему своевременного назначения специфической терапии и стабилизации состояния больного.

Учитывая отсутствие специфических симптомов и широкую распространенность симптомокомплекса легочной гипертензии (ЛГ) при различных заболеваниях, диагностика данного патофизиологического состояния требует не только мультидисциплинарного подхода, но и четкого соблюдения диагностического алгоритма с последовательным переходом от наиболее частых причин развития ЛГ к наиболее редким [1]. Вместе с тем в условиях пандемии COVID-19 мы вынуждены минимизировать объем диагностических тестов для снижения риска инфицирования медицинского персонала

и пациентов, но при этом важно сохранить максимальную их информативность.

Симптомы, вызванные вирусом SARS-CoV-2: повышение температуры, выраженная слабость, сухой кашель, одышка, кровохарканье в сочетании с низкой сатурацией кислородом периферической крови, во многом схожи с жалобами, которые предъявляют пациенты с ЛГ III–IV ФК [2]. Таким образом, пациент с ранее не верифицированным диагнозом ЛАГ или ХТЭЛГ, имеющий клинику ухудшения течения легочной гипертензии, может поступить в стационар в общем потоке пациентов с вероятным диагнозом «пневмония».

Согласно регламентирующим документам, *при поступлении в стационар* пациенту с подозрением на COVID-19 должны быть выполнены определенные диагностические тесты с последующим заполнением чек-листа и оценкой по шкале NEWS для определения дальнейшей маршрутизации больного [3].

При проведении дифференциального диагноза между состоянием, ассоциированным с прогрессированием ЛГ, и коронавирусной инфекцией следует обратить внимание на отсутствие повышения температуры и катаральных явлений у пациентов с ЛГ, а также зависимость одышки, уровня артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) от степени декомпенсации сердечной недостаточности. Наряду с клиническими проявлениями правожелудочковой недостаточности, у пациента с ЛГ могут присутствовать клинические проявления фонового заболевания. Например, телеангиоэктазии, язвенное поражение кончиков пальцев и склеродактилия указывают на системную склеродермию, сосудистые звездочки по типу «паутинки», тестикулярная атрофия и пальмарная эритема предполагают заболевание печени, а пальцы рук в форме «барабанных палочек» — врожденный порок сердца (ВПС) с цианозом или интерстициальные заболевания легких.

Гипоксемия как проявление микроциркуляторных нарушений в системе малого круга кровообращения и изменения вентиляционно-перфузионных соотношений чаще встречается у пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ВПС, и больных ХТЭЛГ. В обычных условиях эти пациенты хорошо адаптированы к гипоксемии и могут демонстрировать низкую сатурацию периферической крови при умеренной одышке и стабильной гемодинамике, что отличает эту группу больных от пациентов с COVID-19. Гипоксемия у пациентов с COVID-19 связана с прямым поражением легких вследствие развития пневмонии, при которой уровень сатурации по кислороду является одним из критериев, определяющих тяжесть состояния и дальнейшую лечебную тактику.

Всем пациентам с подозрением на COVID-19 рекомендована регистрация *электрокардиограммы*, прежде всего — для оценки продолжительности скорректированного интервала QT с учетом перспектив лечения азитромицином, хлорохином/гидроксихлорохином, лопинавиром/ритонавиром в дальнейшем [4]. Следует помнить, что одной из частых причин острой декомпенсации сердечной недостаточности у пациентов с ЛГ могут быть суправентрикулярные нарушения ритма [5]. В связи с этим при регистрации фибрилляции/трепетания предсердий у пациента с ЛГ, помимо назначения антикоагулянтной терапии, необходимо оценить перспективы и сроки восстановления синусового ритма [6].

Проведение *эхокардиографии* (ЭхоКГ) в условиях эпидемии COVID-19 рекомендовано всем пациентам с клиникой прогрессирующей сердечной недостаточности или при появлении ее *de novo*, а также для интерпретации неясных ЭКГ-изменений [7]. В условиях пандемии, ограниченных ресурсов (ультразвуковые диагностические аппараты, средства индивидуальной защиты и т.д.) и высокой опасности заражения медицинского персонала ЭхоКГ часто выполняется по ограниченным протоколам (Cardiac POCUS, CCE, Limited echo, уровень POCUS), где количественная оценка не является обязательной. В этих условиях ЛГ может быть заподозрена по косвенным признакам: дилатация правых отделов сердца, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки, регургитация на трикуспидальном клапане. Следует отметить, что ЭхоКГ, являясь основным скрининговым методом диагностики ЛГ, не может использоваться для верификации диагноза ЛАГ или ХТЭЛГ [8]. Для минимизации риска инфицирования медицинского персонала не рекомендовано рутинное выполнение чреспищеводной ЭхоКГ. Для исключения внутрисердечных шунтов может быть выполнена проба с контрастированием микропузырьками (bubble-test). При невозможности исключить диагноз ВПС это следует указать в протоколе исследования. В дальнейшем представление о больном следует формировать с учетом данных *компьютерной томографии* (КТ) органов грудной клетки (ОГК) с контрастным усилением, а окончательная верификация диагноза ВПС с оценкой его операбельности должна быть отложена во времени. В случае высокой вероятности ЛАГ для пациентов III–IV ФК, когда назначение ЛАГ-специфической терапии может существенно изменить прогноз, целесообразно обсудить выполнение катетеризации правых камер сердца (КПКС). Во всех остальных случаях рекомендовано проводить общие мероприятия и поддерживающую неспецифическую тера-

пию, отложив верификацию диагноза, в том числе и КПКС, до улучшения эпидемической обстановки.

Среди лучевых методов исследования, применяемых для диагностики коронавирусной инфекции, предпочтение отдается КТ ОГК. Все пациенты, которые по результатам первичной оценки тяжести состояния не нуждаются в переводе в реанимационное отделение, направляются на КТ ОГК из приемного покоя [3]. Пациентам с высокой предтестовой вероятностью тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) по шкалам Geneva или Wells, а также пациентам с промежуточной вероятностью ТЭЛА и повышенным уровнем D-димера сразу должна выполняться КТ ОГК с контрастным усилением [9]. Оценивая диаметр легочной артерии и соотношение правых/левых камер сердца по бесконтрастному исследованию, можно заподозрить наличие ЛГ, а использование контраста позволит идентифицировать причины ЛГ, такие как ХТЭЛГ, ВПС и веноокклюзионная болезнь легких (ВОБЛ). Показано, что такие признаки, как увеличение диаметра легочной артерии (≥ 29 мм), соотношение диаметров легочной артерии к восходящей аорте $\geq 1,0$ и соотношение диаметра сегментарной артерии к диаметру бронха более чем 1:1 в трех или четырех долях легких, имеют высокую специфичность для диагностики ЛГ [10, 11]. При этом интерстициальные изменения в виде центрилобулярных очагов по типу «матового стекла» и утолщения междольковых перегородок, характерные для ВОБЛ, или симптом «мозаичной перфузии», типичный для ХТЭЛГ, могут потребовать дифференциального диагноза с «матовым стеклом» при COVID-19. Термином «матовое стекло» обозначаются зоны нежного, «туманного» уплотнения легочной ткани с сохранением визуализации на их фоне структур легочной доли. Морфологически любое «матовое стекло» представляет собой частичное (но не полное, в отличие от консолидации) замещение воздушных пространств патологическим субстратом. Во избежание ложноположительных представлений о COVID-19-пневмонии трактовку выявленных КТ изменений у пациентов с известным анамнезом ЛГ следует проводить с учетом клинических данных и данных предыдущих КТ. В таблице 1 приведены дифференциально-диагностические признаки изменений по типу «матового стекла», встречающиеся при КТ у пациентов с ЛАГ, ХТЭЛГ, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и COVID-19.

На основании клинико-лабораторных данных и лучевых методов исследования дежурный врач приемного отделения принимает решение о дальнейшей тактике. Госпитализации подлежат пациенты с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19 [3], а также пациенты с признаками прогрессирующей

сердечной недостаточности. Уже на этом этапе с учетом нетипичных для COVID-19 изменений в клиническом анализе крови в сочетании с отсутствием лихорадки, возможной правограммы на ЭКГ, косвенных признаков ЛГ при КТ в сочетании с нехарактерными для COVID-19 интерстициальными изменениями легких врач должен принять решение о необходимости выполнения ЭхоКГ. Все пациенты до получения результатов мазков на SARS-CoV-2 должны рассматриваться как инфицированные.

Пациентам с промежуточной и высокой вероятностью ЛГ по данным ЭхоКГ показано дообследование, цель которого:

- 1) исключить из дальнейшего обследования в условиях эпидемии COVID-19 пациентов с ЛГ, ассоциированной с патологией левых камер сердца и легких (группы 2 и 3);
- 2) выявить пациентов с ЛАГ или ХТЭЛГ и при возможности уточнить нозологическую форму и провести стратификацию риска.

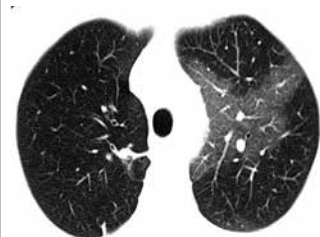
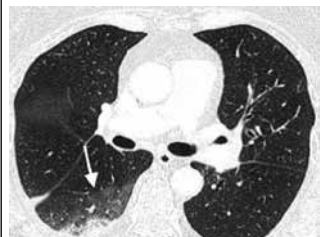
Пациентам, которые обследуются по алгоритму диагностики ЛГ, в качестве дополнительных лабораторных тестов рекомендовано:

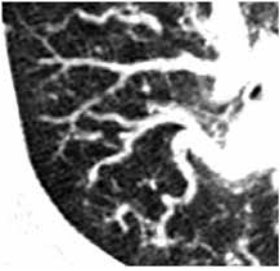
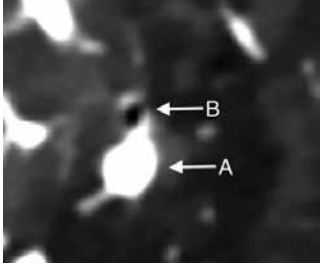
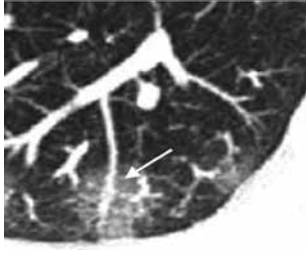
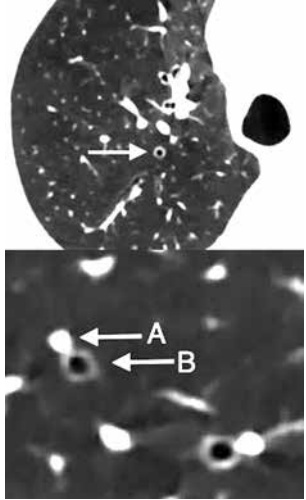
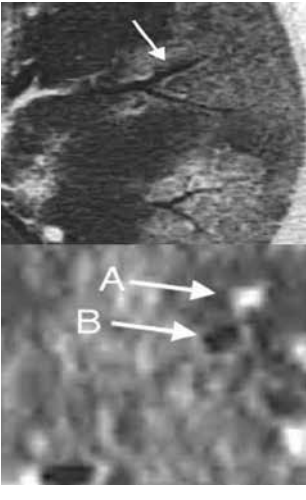
- оценить уровень ферритина или сывороточного железа для выявления латентного дефицита железа и решения вопроса о назначении заместительной терапии. В условиях пандемии COVID-19 наличие латентного дефицита железа может усугубить течение вирусной пневмонии за счет нарастания степени гипоксемии. С другой стороны, повышение уровня ферритина, указывающего на гиперпродукцию провоспалительных цитокинов, может служить дополнительным прогностическим критерием COVID-19-инфекции;
- провести серодиагностику хронических гепатитов В и С и определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека;
- определить уровень тиреотропного гормона для выявления патологии щитовидной железы, которая утяжеляет течение любого варианта ЛГ;
- оценить уровень N-терминального фрагмента натрийуретического мозгового пептида (NT-proBNP) для последующей стратификации риска пациентов. Важно отметить, что развитие сердечно-сосудистых осложнений при COVID-19 также сопровождается повышением NT-proBNP. В связи с этим крайне важно знать исходный уровень этого маркера миокардиального стресса для правильной интерпретации динамики в случае подтверждения COVID-19-инфекции.

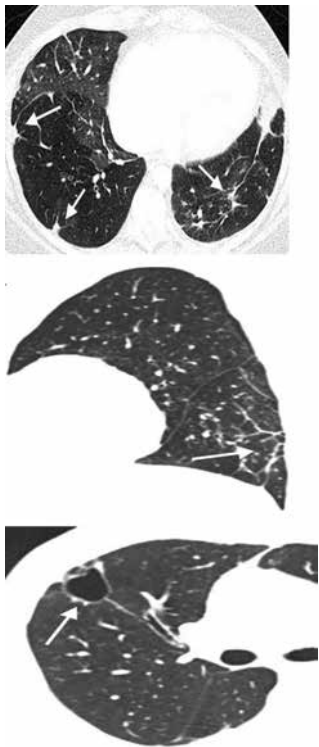
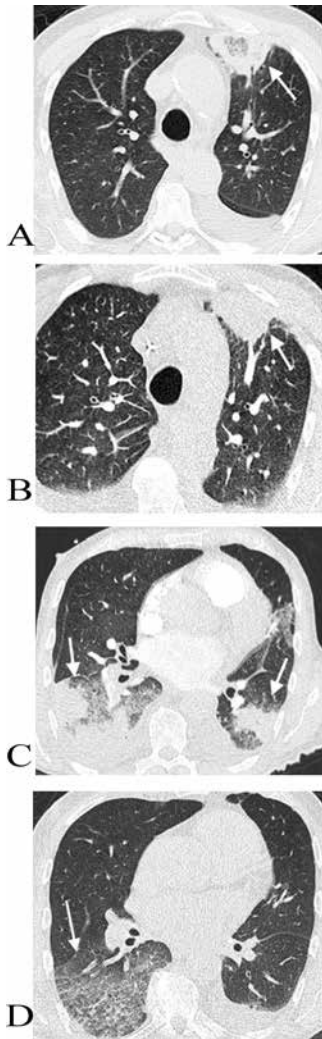
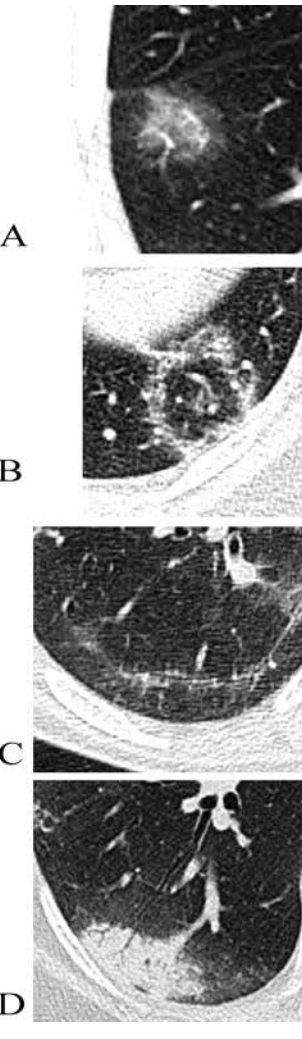
Проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости пациентам с ЛГ целесообразно выполнять для уточнения диагноза при наличии дополнительных показаний: повышение печеночных

Таблица 1

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ИЗМЕНЕНИЙ ПО ТИПУ «МАТОВОГО СТЕКЛА» ПРИ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ, ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ И COVID-19

ЛАГ	ХТЭЛГ	ТЭЛА	COVID-19
▪ Могут не определяться или быть слабо выраженными ▪ Периваскулярно, равномерно, больше в нижних долях ▪ Редко «нежные» центрилобулярные очаги — продукты деградации сурфактанта, последствия рецидивирующих легочных кровоизлияний или очаги плексиформной артериопатии ▪ При ВОБЛ — центрилобулярные очаги по типу «матового стекла» и утолщение междольковых перегородок	▪ Могут не определяться или быть слабо выраженными ▪ Периваскулярно вокруг расширенных проходимых ветвей ЛА ▪ На фоне «матового стекла» соотношение сегментарных артерий и бронхов смещено в сторону артерий ($A > B$)	▪ На начальном этапе формирования инфаркта ▪ Субплевральное расположение, широкое прилегание к плевре ▪ Клиновидная форма	▪ Субплеврально, полисегментарно, билатерально ▪ В дебюте могут быть единичные округлые очаги, чаще в нижней доле правого легкого ▪ На начальной стадии изменения «нежные», низкой плотности ▪ Далее плотность повышается, может наблюдаться симптом «бульжной мостовой» (утолщение внутри- и междольковых перегородок на фоне зон «матового стекла»), консолидация
			
			

ЛАГ	ХТЭЛГ	ТЭЛА	COVID-19
Расширение ветвей легочной артерии на фоне «матового стекла»			
При ЛАГ давление в расширенных ветвях ЛА повышено, что может сопровождаться периваскулярным интерстициальным отеком. Может визуализироваться плексиформная артериопатия	Расширенные ветви ЛА проходимы, давление в них повышено, развивается периваскулярный интерстициальный отек, визуализирующийся как зона «матового стекла»	Расширенные ветви ЛА окклюзированы свежими рыхлыми тромбами	На фоне «матового стекла» артерия выглядит расширенной в результате повреждения и воспалительной инфильтрации сосудистой стенки
			
Наличие бронхоэктазов			
Не характерно	Никогда — на фоне «матового стекла» Цилиндрические, могут развиваться в сегментах, где облитерированы ветви ЛА, бронхо-сосудистое соотношение смещено в сторону бронхов, воздушность повышена	Не характерно	Симптом «воздушной бронхографии», небольшие цилиндрические бронхоэктазы могут развиваться в зоне воспалительных изменений на фоне «матового стекла», более выраженные, тракционные — на фоне консолидации и формирующихся фиброзных изменений
			

ЛАГ	ХТЭЛГ	ТЭЛА	COVID-19
<i>Сопутствующие изменения в легких</i>			
Не характерны	Фиброзные субплевральные изменения, редко — воздушные полости (последствия перенесенных инфарктов легких)	▪ Может встречаться симптом «гало», «обратного гало» (А) ▪ В процессе развития формируется консолидация без воздушной бронхографии (В, С), при присоединении инфекции возможны полости деструкции (D)	Ретикулярные изменения, симптом «гало» (А) и «обратного гало» (В), субплевральные криволинейные уплотнения (С), участки консолидации (чаще с воздушной бронхографией) (D), как исход — фиброзные изменения
			

Примечание: ЛАГ — легочная артериальная гипертензия; ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; ВОБЛ — веноокклюзионная болезнь легких; ЛА — легочная артерия.

трансаминаз ≥ 3 раз выше нормы или билирубина > 2 раз выше нормы, при уровне креатинина более 150 мкмоль/л и наличии положительных серологических тестов на вирусные гепатиты.

С учетом сложности дезинфекции оборудования в условиях эпидемии COVID-19 для оценки наличия и степени тяжести легочной патологии целесообразно ориентироваться на тщательно собранный анамнез, клиническую картину и данные КТ ОГК. Выполнение комплексной оценки функции внешнего дыхания необходимо отложить во времени.

Планарная вентилиционно-перфузионная сцинтиграфия легких остается основным скрининговым методом, позволяющим исключить тромбоэмболический генез ЛГ [12]. Однако главное ограничение данного метода — высокая доля неинформативных результатов, особенно у пациентов старше 75 лет при наличии значимой патологии легких. Этот факт в сочетании с длительностью исследования и повышенными рисками распространения инфекции COVID-19 делает его выполнение в условиях пандемии нецелесообразным.

КТ ОГК с контрастным усилением в венозную и артериальную фазы используется для диагностики ВПС, ХТЭЛГ и сосудистых мальформаций. В случае ХТЭЛГ данный метод визуализации позволяет оценить морфологию тромботического поражения русла легочной артерии, выявляя наличие окклюзий основных или долевого ветвей или превалирование сегментарного/субсегментарного уровня поражения с формированием внутрисосудистых тяжей, сетей или перетяжек ветвей легочной артерии, что помогает в определении операбельности пациентов [13]. Поэтому при подозрении на ХТЭЛГ в условиях COVID-19 целесообразно сразу выполнять КТ ОГК с контрастным усилением [14]. Такой относительно новый метод, как двухэнергетическая КТ, позволяет с помощью построения йодных карт оценить состояние перфузии легких без применения радионуклидных методов исследования и верифицировать так называемый неоперабельный вариант ХТЭЛГ.

В случае отрицательного результата или невозможности выполнения КТ-ангиопульмонографии у пациента с ЛГ и факторами риска развития ХТЭЛГ для подтверждения диагноза (тромботического поражения субсегментарных ветвей легочной артерии) возможно выполнение перфузионной сцинтиграфии легких.

Проведение *катетеризации правых камер сердца* (КПКС) пациентам с подозрением на наличие ЛАГ и ХТЭЛГ целесообразно для подтверждения диагноза и определения тактики лечения в соответствии с существующими рекомендациями [8]. Учитывая длительность исследования, увеличивающую риск инфици-

рования персонала, и небольшой процент больных, потенциально отвечающих на терапию блокаторами кальциевых каналов, от выполнения вазореактивного теста в условиях пандемии COVID-19 целесообразно воздержаться. Кроме того, госпитализации будут подлежать гемодинамически нестабильные пациенты с ЛАГ, для стабилизации которых предпочтение следует отдавать ЛАГ-специфическим препаратам других классов. Проведение КПКС при патологии левых камер сердца (группа 2) или патологии легких (группа 3) в эпидемической обстановке может обсуждаться только для urgentных пациентов в случае постановки их в лист ожидания на трансплантацию сердца, легких или комплекса сердце-легкие.

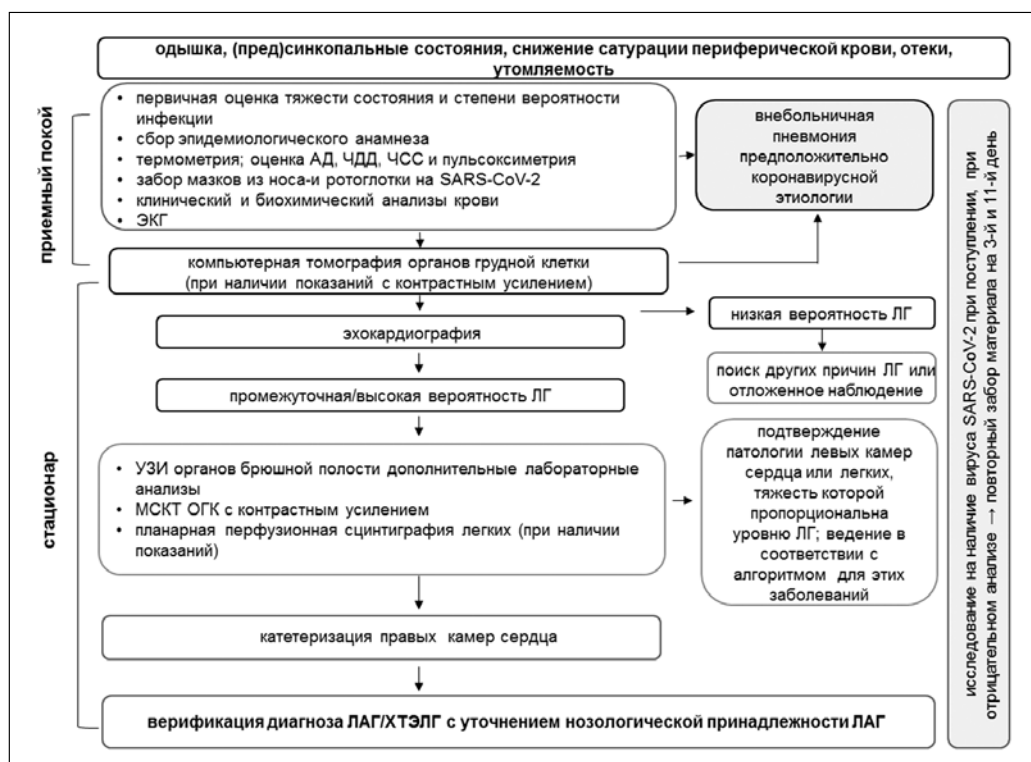
В связи с высокой вероятностью развития респираторных осложнений в послеоперационном периоде, риск плановых хирургических вмешательств в условиях пандемии крайне высок, поэтому оценка операбельности пациентов с ХТЭЛГ и ЛАГ, ассоциированных с ВПС, должна быть отложена.

Подводя итог вышеизложенному, мы пересмотрели диагностический алгоритм ранней диагностики ЛАГ и ХТЭЛГ, адаптировав его к условиям пандемии COVID-19 (рис. 1).

Медикаментозная терапия пациентов с легочной артериальной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией в условиях пандемии COVID-19

Основываясь на предыдущих публикациях о влиянии инфекционного процесса на развитие острой правожелудочковой недостаточности, следует предполагать, что сочетание ЛГ с COVID-19 приведет к высокому уровню летальности [15]. Большинство пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ в случае развития пневмонии будут нуждаться в кислородной поддержке с целевым уровнем сатурации по кислороду артериальной крови более 90%. У пациентов с синдромом Эйзенменгера определить целевой уровень сатурации крайне сложно, поэтому ориентироваться следует на исходные данные пульсоксиметрии до развития COVID-19. Около 20–30% пациентов, госпитализированных с COVID-19, будут нуждаться в респираторной поддержке в условиях отделения интенсивной терапии (ОИТ) [16]. Среди пациентов, находящихся в ОИТ, с различной частотой потребуются высокопоточная оксигенотерапия, неинвазивная вентиляция (BiPAP/CPAP), искусственная вентиляция легких (ИВЛ) с интубацией и в некоторых случаях экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО). Пациенты с ЛАГ/ХТЭЛГ и COVID-19-пневмонией имеют высокий риск развития острого респираторного дистресс-синдрома. Однако сама по себе интубация и ИВЛ у этих пациентов ассоции-

Рисунок 1. Диагностический алгоритм обследования пациента с легочной гипертензией в условиях эпидемии COVID-19



Примечание: АД — артериальное давление; ЧДД — частота дыхательных движений; ЧСС — частота сердечных сокращений; ЛГ — легочная гипертензия; УЗИ — ультразвуковое исследование; МСКТ ОГК — мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки; ЛАГ — легочная артериальная гипертензия; ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия.

рованы с увеличением летальности вследствие повышения внутригрудного давления и дальнейшего увеличения легочного сосудистого сопротивления [17]. Кроме того, в условиях нехватки аппаратов ИВЛ во время пандемии COVID-19 следует придерживаться общей рекомендации жесткого отбора пациентов с учетом системы стратификации риска летальности. По мнению ряда авторов, пациенты с баллами менее 9 по шкале риска REVEAL 2.0 или имеющие наибольшее число критериев низкого риска летальности согласно шкале Французского регистра могут рассматриваться в качестве кандидатов для рискованных экстренных вмешательств во время пандемии COVID-19 [18]. Однако при развитии системного воспалительного ответа с выраженной гипоксемией и полиорганной недостаточностью использовать шкалу стратификации риска, предложенную Европейским обществом кардиологов и Европейским респираторным обществом (ESC/ERS), а также другие варианты балльных шкал крайне сложно. Поэтому наибольшее значение приобретают немодифицируемые факторы риска шкалы REVEAL 2.0, включающие этиологию ЛАГ, возраст, пол и данные об исходной диффузионной способности легких по монооксиду углерода [19], а также наличие сопутствующей патологии, тяжесть пора-

жения легких по данным КТ ОГК, признаки полиорганного поражения и потенциальную возможность усиления ЛАГ-специфической терапии.

У пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ, имеющих низкий сердечный выброс, при острой декомпенсации сердечной недостаточности на фоне инфекционного процесса крайне сложно определить необходимый объем инфузионной терапии. Поэтому целесообразна постановка центрального венозного катетера для оценки волеимического статуса. При снижении сердечного выброса, системной гипотензии и нарушении перфузии тканей показано назначение инотропных препаратов и вазопрессоров [20]. У пациентов с нестабильным течением ЛАГ, получающих пероральный селекципэг в составе комбинированной терапии, оправдана его замена на ингаляционный илопрост. Кроме того, в условиях ОИТ в качестве дополнительной терапии может использоваться оксид азота. Применение ЭКМО у пациентов ЛГ, не имеющих реальных перспектив восстановления гемодинамики или трансплантации легких, нецелесообразно [8, 21].

С учетом морфологически документированных тромбозов мелких артерий легких при COVID-19, а также повышения уровня D-димера, выраженность которого была тесно связана с тяжестью системной

воспалительной реакции и риском развития фатального исхода, всем госпитализированным пациентам с ЛГ и пневмонией показано назначение гепаринов в лечебных дозировках [19, 22].

Что касается ЛАГ-специфической терапии, то сообщество экспертов рекомендует продолжать ее в том объеме, который был у пациентов на момент возникновения COVID-19. Замена ЛАГ-специфических препаратов может быть обоснована консилиумом с участием специалиста по ведению ЛАГ референтного центра при развитии клинически значимых побочных явлений. Усиление ЛАГ-специфической терапии или ее старт у не получавших ранее специфического лечения пациентов с ЛАГ на фоне COVID-19 может иметь свои особенности с учетом межлекарственных взаимодействий. Данные о лекарственном взаимодействии ЛАГ-специфических препаратов с ремдесивиром, гидроксихлорохином, тоцилизумабом, интерферонами альфа и бета на сегодняшний день отсутствуют, а клинически значимых побочных явлений не зарегистрировано.

Антагонисты эндотелиновых рецепторов (АЭР) известны несколькими потенциально клинически значимыми побочными эффектами: цитолитический синдром, анемия, задержка жидкости. Наиболее часто повышение уровня трансаминаз у пациентов с ЛАГ наблюдалось при использовании неселективного АЭР *бозентана*. Тогда как АЭР, реализующий свои эффекты на тканевом уровне и не имеющий существенного влияния на транспорт желчных солей, препарат *мацитентан* имеет наименьшую гепатотоксичность и даже апробирован у пациентов с портопульмональной ЛАГ на фоне цирротического поражения печени [23]. Повышение уровня АСТ/АЛТ более чем в 3 раза от верхней границы нормы требует отмены АЭР и возобновления терапии АЭР с меньшим гепатотоксическим эффектом только на фоне полной нормализации уровня печеночных трансаминаз. Особого контроля требует совместное применение лопинавира/ритонавира или дарунавир и бозентана, которое сопровождается увеличением концентрации бозентана в 48 раз в первые 10 дней приема. В связи с этим терапию бозентаном следует начинать с дозы 62,5 мг 1 раз в день с последующей титрацией, учитывая индивидуальную переносимость. Следует иметь в виду, что назначение бозентана, с другой стороны, может привести к снижению концентрации лопинавира/ритонавира или дарунавир, что, однако, не оказывало негативного влияния на эффективность высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) [24]. В метаболизме *амбризентана* в меньшей степени принимает участие цитохром CYP3A4, однако он является

субстратом для Р-гликопротеина и транспортного белка OATP1B1, который ингибирует лопинавир, что может привести к повышению уровня амбризентана в крови. Поэтому у пациентов, получающих лопинавир или дарунавир, рекомендуется начинать терапию амбризентаном с дозировки 5 мг в сутки, мониторируя его переносимость. При совместном применении амбризентана и ритонавира коррекции доз препаратов не требуется. Сочетание гидроксихлорохина и амбризентана не является клинически значимым. С учетом того, что мацитентан также метаболизируется с участием цитохрома CYP3A4, совместный прием с лопинавиром/ритонавиром или дарунавиром может привести к повышению его концентрации в крови. Однако мацитентан не является субстратом для OATP, поэтому выраженность межлекарственного взаимодействия будет слабее, чем у бозентана, и предварительной коррекции дозировок при начале терапии не потребуется.

Метаболизм *силденафила* осуществляется с участием цитохрома P450 изоэнзима CYP3A4 и в меньшей степени CYP2C9. Ритонавир и саквинавир, мощные ингибиторы CYP3A4, способны увеличивать площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) для силденафила в 11 раз и в 3,1 раза соответственно, а максимальную концентрацию — в 3,9 и 2,4 раза. Превышение максимальной концентрации силденафила в крови (C_{max}) более 500 пг/мл ассоциировано с появлением эпизодов нарушения зрения (на 40%), а также с системной гипотензией и синкопальными состояниями (на 25%) [25]. Поэтому совместное применение силденафила и ритонавира, а также других мощных ингибиторов CYP3A4 (дарунавир) не рекомендуется производителем ввиду возможного увеличения частоты и тяжести клинически значимых побочных эффектов. Однако в единичных работах показано отсутствие описанных побочных эффектов при совместном применении ритонавира/лопинавира и силденафила в стандартной дозировке в течение года терапии [26].

Известно, что *риоцигуат* метаболизируется с помощью цитохромов CYP1A1, CYP3A4, CYP2C8, CYP2J2 и элиминируется в неизменном виде с желчью и через почки. Риоцигуат является субстратом для Р-гликопротеина и белков устойчивости к раку молочной железы (BCRP). Предполагают, что совместный прием риоцигуата с лопинавиром/ритонавиром или дарунавиром приведет к повышению концентрации риоцигуата в крови. В Европе не рекомендуется совместное назначение риоцигуата и мощных ингибиторов цитохромов, Р-гликопротеинов и BCRP, тогда как в США разрешен прием риоцигуата в стартовой дозировке 0,5 мг три раза в день с тщательным мониторингом АД.

Аналогичная ситуация возникает и при совместном назначении азитромицина и риоцигуата, когда терапию риоцигуатом начинают с минимальных доз при тщательном контроле за АД и симптоматикой.

В связи с отсутствием общности метаболических путей *илопрост* с лопинавиром/ритонавиром или дарунавиром клинически значимые взаимодействия маловероятны. Однако мощный дезагрегантный эффект препарата требует осторожности из-за риска развития кровотечений при совместном назначении с антикоагулянтами [27].

Селексипаг, пероральный агонист IP-рецепторов простаглицина, гидролизует до активного метаболита с помощью карбоксилэстеразы. Совместное назначение селексипага 400 мкг/сут и лопинавира/ритонавира в дозировке 400/100 мг дважды в день не влияло на концентрацию активного метаболита селексипага, поэтому можно предположить, что клинически значимое взаимодействие вышеперечисленных препаратов отсутствует.

Данные о межлекарственных взаимодействиях между ЛАГ-специфическими препаратами и лекарственными средствами суммированы в таблице 2.

Динамическое наблюдение пациентов с легочной артериальной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией

Согласно рекомендациям ESC/ERS 2015 года для мониторингирования эффективности терапии, стратификации риска летальности и принятия решения по тактике ведения, оценку клинического статуса

пациента с ЛАГ / неоперабельной или резидуальной ХТЭЛГ следует проводить каждые 3–6 месяца с анализом клинических данных, данных ЭхоКГ, теста с 6-минутной ходьбой, уровня NT-proBNP и пульсоксиметрии [8]. Необходимость подобного всестороннего и частого обследования обоснована крайне хрупкой природой пациентов с ЛАГ, отсутствием предсказуемого ответа на терапию и постоянно сохраняющимся риском быстрого прогрессирования заболевания даже у пациентов, получающих ЛАГ-специфическую терапию. В связи с высоким риском инфицирования SARS-CoV-2 стабильным пациентам с кардиопульмональной патологией рекомендуется соотнести возможный риск и пользу личных обращений в медицинские учреждения, а также ограничить поездки и социальные контакты [18]. Диагностические процедуры рутинного динамического наблюдения следует перенести на более поздний безопасный период после окончания пандемии. У пациентов, получающих пероральные антикоагулянты, целесообразно рассмотреть перевод на прямые оральные антикоагулянты или низкомолекулярные гепарины, чтобы избежать визитов в лабораторию для контроля уровня международного нормализованного отношения (МНО).

В условиях пандемии особую актуальность приобретают дистанционные программы, позволяющие оценить состояние больного с помощью телефонной связи или видеоконференции. При отсутствии возможности проведения физикального осмотра, лабораторных и инструментальных методов обследования,

Таблица 2

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТОВ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ С ЛЕКАРСТВАМИ, ПРИМЕНЯЕМЫМИ В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ COVID-19

ЛАГ-терапия	Амбризентан	Бозентан	Мацитентан	Силденафил	Риоцигуат	Илопрост	Селексипаг
Лопинавир		*					
Ритонавир		*					
Дарунавир		*					
Азитромицин							
Гидроксихлорохин							
Тоцилизумаб							
Рекомбинантный интерферон альфа							
Рекомбинантный интерферон бета							

Примечание: ЛАГ — легочная артериальная гипертензия; * — потенциально значимое повышение уровня ЛАГ-специфического препарата в крови, требующее коррекции дозировки и режима терапии.

- Совместное применение препаратов противопоказано
- Потенциально клинически значимое взаимодействие, требующее изменения дозировок, времени приема препаратов, мониторингирования состояния пациента
- Клинически значимое взаимодействие отсутствует
- Потенциально клиническое взаимодействие минимальное/незначительное; не требуется дополнительное мониторирование / изменение дозировок

большинство пациентов способны описать симптомы и, таким образом, способствовать принятию решения по тактике ведения. Кроме того, врачи, ведущие пациентов на местах, имеют возможность обсудить тактику лечения со специалистами ведущих центров ЛАГ в условиях телеконференций. В качестве основных мер, направленных на повышение качества оказания медицинской помощи больным ЛАГ и ХТЭЛГ в условиях пандемии COVID-19, предлагаем:

1. Предоставить пациентам с ЛГ, включенным в регистр, электронную почту или телефон для связи со специалистом в регионе.

2. Заблаговременно обеспечить пациентов лекарственными препаратами во избежание прекращения терапии и последующего ухудшения течения заболевания.

3. Широко использовать возможности телемедицинских консультаций со специалистами экспертных центров для выбора оптимальной тактики ведения.

4. Пациент с клиникой ухудшения течения ЛАГ/ХТЭЛГ, но без признаков инфекционного заболевания при необходимости госпитализации в стационар должен быть оповещен заблаговременно с подписанием информированного согласия о высоком риске инфицирования SARS-CoV-2 в условиях лечебного учреждения.

5. Пациенты с ЛАГ/ХТЭЛГ, имеющие симптомы COVID-19-инфекции, должны быть госпитализированы вне зависимости от исходной тяжести симптоматики в связи с высоким риском прогрессирования основного заболевания.

6. Применение базовой терапии для лечения COVID-19-инфекции не должно быть основанием для отмены или неназначения ЛАГ-специфических препаратов в объеме, рекомендуемом шкалой стратификации риска.

7. Выбор препарата/препаратов для инициации ЛАГ-специфической терапии должен осуществляться согласно текущей клинической ситуации с учетом профиля побочных эффектов и межлекарственных взаимодействий.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, Gopalan D, Khanna D, Manes A et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1). pii:1801904. doi:10.1183/13993003.01904-2018.
2. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) Outbreak. *J Autoimmun*. 2020;109:102433. doi:10.1016/j.jaut.2020.102433
3. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфек-

ции (COVID-19). Версия 6 от 28.04.2020. 164 с. [Temporary guidelines: prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 6 from 28.04.2020. 164 p. In Russian].

4. ESC Guidance for the diagnosis and management of CV disease during the COVID-19 Pandemic. [Ahead of print, published online 21 April 2020]. [Electronic resource]. URL: <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>

5. Mercurio V, Peloquin G, Bourji KI, Diab N, Sato T, Enobun B et al. Pulmonary arterial hypertension and atrial arrhythmias: incidence, risk factors, and clinical impact. *Pulm Circ*. 2018;8(2):2045894018769874. doi:10.1177/2045894018769874

6. Olsson KM, Nickel NP, Tongers J, Hoeper MM. Atrial flutter and fibrillation in patients with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2013;167(5):2300–2305. doi:10.1016/j.ijcard.2012.06.024

7. Шляхто Е. В., Конради А. О., Арутюнов Г. П., Арутюнов А. Г., Баутин А. Е., Бойцов С. А. и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3801. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3801. [Shlyakho EV, Konradi AO, Arutyunov GP, Arutyunov AG, Bautin AE, Boytsov SA et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3801. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3801. In Russian].

8. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A 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. doi:10.1093/eurheartj/ehv317

9. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geering GJ, Harjola VP et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2019;54(3):1901647. doi:10.1093/eurheartj/ehz405

10. Shen Y, Wan C, Tian P, Wu Y, Li X, Yang T et al. CT-base pulmonary artery measurement in the detection of pulmonary hypertension: a meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(27):e256. doi:10.1097/MD.0000000000000256

11. Rajaram S, Swift AJ, Condliffe R, Johns C, Elliot CA, Hill C et al. CT features of pulmonary arterial hypertension and its major subtypes: a systematic CT evaluation of 292 patients from the ASPIRE Registry. *Thorax*. 2015;70(4):382–387. doi:10.1136/thoraxjnl-2014-206088

12. Tunariu N, Gibbs SJR, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med*. 2007;48(5):680–4. doi:10.2967/jnumed.106.039438

13. Reichelt A, Hoeper MM, Galanski M, Keberle M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evaluation with 64-detector row CT versus digital subtraction angiography. *Eur J Radiol*. 2009 Jul;71(1):49–54. doi:10.1016/j.ejrad.2008.03.016

14. Zuckier LS, Moadel RM, Haramati LB, Freeman LM. Diagnostic evaluation of pulmonary embolism during the COVID-19 pandemic. *J Nucl Med*. 2020;61(5):630–631. doi:10.2967/jnumed.120.245571

15. Price LC, Wort SJ. Pulmonary hypertension in ARDS: inflammation matters! *Thorax*. 2017;72(5):396–397. doi:10.1136/thoraxjnl-2016-209199

16. Padang R, Chandrashekar N, Indrabhinduwat M, Scott CG, Luis SA, Chandrasekaran K, et al. Aetiology and outcomes of severe right ventricular dysfunction. *Eur Heart J*. 2020;41(12):1273–1282. doi:10.1093/eurheartj/ehaa037

17. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032

18. Sarkar MS, Desai PM. Pulmonary hypertension and cardiac anesthesia: Anesthesiologist's perspective. *Ann Card Anaesth* 2018;21(2):116–122. doi:10.4103/aca.ACA_123_17

19. Ryan J, Melendres-Groves L, Zamanian RT, Oudiz RJ, Chakinala M, Rosenzweig EB, Gombert-Maitland M. Care of patients with pulmonary arterial hypertension during the coronavirus (COVID-19) pandemic. *Pulm Circulation*. 2020;10(2):2045894020920153. doi:10.1177/2045894020920153

20. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, Farber HW, Foreman AJ, Frost AE et al. Predicting survival in patients with pulmonary arterial hypertension: the REVEAL Risk Score Calculator 2.0 and comparison with ESC/ERS-based risk assessment strategies. *Chest*. 2019;156(2):323–337. doi:10.1016/j.chest.2019.02.004

21. Hoeper MM, Benza RL, Corris P, de Perrot M, Fadel E, Keogh AM et al. Intensive care, right ventricular support and lung transplantation in patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801906. doi:10.1183/13993003.01906-2018

22. Гончарова Н. С., Симакова М. А., Моисеева О. М. Анти тромботическая терапия у пациентов с легочной артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2019;25(1):25–33. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-1-25-33 [Goncharova NS, Simakova MA, Moiseeva OM. Antithrombotic therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2019;25(1):25–33. In Russian].

23. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844–847. doi:10.1111/jth.14768

24. Sitbon O, Bosch J, Cottreel E, Csonka D, de Groote P, Hoeper MM, et al. Macitentan for the treatment of portopulmonary hypertension (PORTICO): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 4 trial. *Lancet Respir Med*. 2019;7(7):594–604. doi:10.1016/S2213-2600(19)30091-8

25. Degano B, Yaici A, Le Pavec J, Savale L, Jaïs X, Camara B et al. Long-term effects of bosentan in patients with HIV-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2009;33(1):92–98. doi:10.1183/09031936.00094808

26. Gupta M, Kovar A, Meibohm B. The clinical pharmacokinetics of phosphodiesterase-5 inhibitors for erectile dysfunction. *J Clin Pharmacol*. 2005;45(9):987–1003. doi:10.1177/0091270005276847

27. Chinello P, Cicalini S, Pichini S, Pacifici R, Tempestilli M, Cecini M et al. Sildenafil and bosentan plasma concentrations in a human immunodeficiency virus-infected patient with pulmonary arterial hypertension treated with ritonavir-boosted protease inhibitor. *Infect Dis Rep*. 2015;7(1):5822. doi:10.4081/idr.2015.5822

28. Ciraci R, Tirone G, Scaglione F. The impact of drug-drug interactions on pulmonary arterial hypertension therapy. *Pulm Pharmacol Ther*. 2014;28(1):1–8. doi:10.1016/j.pupt.2014.01.004.

Информация об авторах

Симакова Мария Александровна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела некоронарогенных заболеваний сердца ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: simakova_ma@almazovcentre.ru, ORCID: 0000-0001-9478-1941;

Гончарова Наталья Сергеевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела некоронарогенных заболеваний сердца ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Карпова Дарья Владимировна — врач-рентгенолог отделения компьютерной томографии ФГБУ «НМИЦ имени В. А. Алмазова» Минздрава России;

Карелкина Елена Викторовна — научный сотрудник научно-исследовательского отдела некоронарогенных заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ имени В. А. Алмазова» Минздрава России;

Моисеева Ольга Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая научно-исследовательским отделом некоронарогенных заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ имени В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information

Maria A. Simakova, MD, PhD, Senior Researcher, Research Department of Noncoronary Heart Disease, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: simakova_ma@almazovcentre.ru, ORCID: 0000-0001-9478-1941;

Natalya S. Goncharova, MD, PhD, Senior Researcher, Research Department of Noncoronary Heart Disease, Almazov National Medical Research Centre;

Darya V. Karpova, MD, Radiologist, Department of Computed Tomography, Almazov National Medical Research Centre;

Elena V. Karelkina, MD, Researcher, Research Department of Noncoronary Heart Disease, Almazov National Medical Research Centre;

Olga M. Moiseeva, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Research Department of Noncoronary Heart Disease, Almazov National Medical Research Centre.