

ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ

Муминов Даврон Кадырович

Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт

Турсунов Даврон Илхомович

Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт

<https://doi.org/10.5281/zenodo.7191201>

Аннотация. Пандемия COVID-19 («Коронавирусная болезнь 2019») изменила рутинное ведение пациентов. Новая коронавирусная инфекция — малоизученное и очень опасное заболевание. Эта статья об этом.

Ключевые слова: COVID-19, патофизиологических процессов, коронавирусную инфекцию.

PULMONARY HYPERTENSION IN THE POST-COVID PERIOD

Abstract. The COVID-19 pandemic (“Coronavirus disease 2019”) has changed the routine management of patients. A new coronavirus infection is a little-studied and very dangerous disease. This article is about it.

Key words: COVID-19, pathophysiological processes, coronavirus infection.

ВВЕДЕНИЕ

COVID-19 ассоциированное поражение легочных сосудов представляет собой сложную совокупность взаимосвязанных патофизиологических процессов, связанных с дисфункцией эндотелия сосудистой стенки и сопровождающихся тромбозами различной локализации, вазомоторными нарушениями, тяжелой дыхательной недостаточностью, а также тромбозом легочной артерии (ТЭЛА) с исходом в хроническую тромбозную легочную гипертензию (ХТЭЛГ)[1]. Постковидный синдром — возникает у лиц после коронавирусной инфекции с подтвержденным заражением SARS-CoV-2, либо у лиц с подозрением на коронавирусную инфекцию, обычно через 3 месяца после начала COVID-19, с симптомами, которые длятся не менее 2 месяцев и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом. Определения этого нового состояния различаются, что затрудняет дальнейшие научные исследования и разработку клинических стратегий. В период пандемии были предложены различные термины, в том числе «длительный COVID», «затяжной COVID», либо рекомендованный ВОЗ термин «состояние после COVID-19». Несмотря на способность вируса SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2) поражать различные органы и системы, основными и наиболее серьезными осложнениями являются инфильтративные изменения легких, острый респираторный дистресс-синдром, острая дыхательная недостаточность и ТЭЛА, которая в ряде случаев становится пусковым механизмом развития ХТЭЛГ [1,2]. В обзоре литературы представлены данные об основных патоморфологических изменениях, развивающихся в органах-мишенях при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и играющих важную роль в повышении риска развития ХТЭЛГ.

МЕТОД И МЕТОДОЛОГИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Тщательно, целенаправленно собранный анамнез, оценка функции внешнего дыхания и эхокардиография с применением нагрузочных тестов при неоднозначной клинической ситуации будут играть ведущую роль, поскольку именно они позволяют выявить сердечно-легочную патологию и обеспечить врача базовой информацией для

дальнейшего планирования лечебно-диагностического процесса[3]. Патолофизиологические процессы, лежащие в основе лонг-ковида и постковидного синдрома. Выделяют несколько механизмов, оказывающих влияние на развитие лонг-ковида и пост-ковидного синдрома: иммунная дисрегуляция и аутоиммунные механизмы, синдром системного воспалительного ответа, нарушение гемостаза и васкулопатия; прямое цитотоксическое действие вируса на клетки и длительная вирусная персистенция; вегетативная, нервная, эндокринная и метаболическая дисфункция; дисбаланс в функционировании пептидов, образующихся в результате действия ACE1 и ACE2 рецепторов, а также последствия состояния пациента, находившегося в критическом состоянии[4].

Цель работы — акцентировать внимание на риск развития легочной гипертензии (ЛГ) у пациентов, постковидном синдроме.

Многочисленные наблюдательные исследования показали высокую частоту кардио-респираторных симптомов у пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции. Так в Китайском исследовании было показано, что через 6 месяцев после перенесенного COVID-19 5-29% пациентов сообщали о боли в грудной клетке, одышке или сердцебиениях [3]. В обзоре Mandeep Garg et al. 2021 показан значительный разброс частоты встречаемости различных кардио-респираторных жалоб в отдаленном периоде после перенесенной инфекции (3-4 недели и более) - одышка встречается у 7,7 - 89,5% пациентов, боль в грудной клетке - у 13,1-73,1% респондентов и сердцебиения в 11,2-54,9% случаев [4]. Кардио-респираторные жалобы, сердечно-сосудистые заболевания могут развиваться как у пациентов после перенесенного тяжелого и среднетяжелого COVID-19, так и у малосимптомных и бессимптомных лиц. Пациенты с манифестирующей сердечно-сосудистой патологией в остром периоде коронавирусной инфекции, как правило, находятся под наблюдением и в этой ситуации быстрее происходит корректировка терапевтических стратегий. Пациенты с дебютом кардио-респираторной симптоматики после COVID-19 требуют особого внимания и своевременной оценки для исключения/подтверждения сердечно-сосудистых осложнений [1,5].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В недавно опубликованной в журнале Ланцет исследовании на основе регистра Швеции показано увеличение риска развития инфаркта миокарда (ИМ) и нарушения мозгового кровообращения (НМК) через 1-4 недели после COVID19. Инциденты ИМ и НМК были изучены в когорте пациентов (86742 человек) в сравнении с контрольной группой, сопоставимой по полу, возрасту, социально экономическим факторам и клиническому статусу. При проведении когортного анализа показано увеличение более чем в 3 раза риска развития НМК и ИМ через 2 недели после COVID-19 в равнении с контрольной группой: ИМ - 3.41 (1.58–7.36), НМК - 3.63 (1.69–7.80). Таким образом, было сделано заключение - COVID-19 является независимым фактором риска развития инфаркта миокарда и инсульта и острые сердечно-сосудистые осложнения могут представлять собой существенное клиническое проявление COVID-19, и долгосрочные последствия могут стать проблемой для будущего [6].

Совокупное и в разной степени выраженное влияние этих механизмов и приводит к разнообразным клиническим проявлениям, отмечающимся у пациентов после перенесенного COVID-19. Повреждение респираторного тракта обусловлено

вирусозависимыми (включая поражение вирусом SARS-CoV-2 клеток альвеолярного эпителия и эндотелиальных клеток) и вирусо-независимые механизмами (такими как иммунологическое повреждение, включая периваскулярное воспаление), которые совместно способствуют разрушению эндотелиально-эпителиального барьера и экстравазации богатого белками экссудата в альвеолярное пространство [3]. Диффузное повреждение альвеол с последующей организацией и очаговым фибропролиферативным диффузным поражением ткани легких наблюдается в поздние сроки COVID-19. Нередко отмечаются очаги пролиферации миофибробластов и фиброзно-кистозного перерождения легких. Этот процесс может быть спровоцирован провоспалительными цитокинами - интерлейкином-6 (IL-6) и трансформирующим фактором роста- β (TGF- β) [6,7] и в дальнейшем предрасполагать к бактериальной колонизации и последующей вторичной инфекции [8]. Свой вклад в поражение легких при лонг-ковиде и постковидном синдроме вносят также последствия микротромбоза и макротромбоза легочных сосудов, эндотелиальная дисфункция и тромботическая микроангиопатия, наблюдающиеся у 20-30% пациентов с COVID-19 на фоне гипоксии, гипервоспаления и гиперкоагуляции, активации комплемента, тромбоцитов, взаимодействия тромбоцитов с лейкоцитами, высвобождения провоспалительных цитокинов [9, 10]. Риск тромботических осложнений в период лонг-ковида и постковидного синдрома вероятно обусловлен продолжительностью и тяжестью гипервоспалительного состояния[1].

В течение последнего года накапливаются данные наблюдательных исследований, показывающие высокую частоту кардио-респираторных симптомов и увеличение риска развития и декомпенсации сердечно-сосудистой патологии у пациентов в отдаленном периоде после перенесенной коронавирусной инфекции. Механизмы, обуславливающие сердечно-сосудистые осложнения при лонг-ковиде и постковидном синдроме, включают прямое воздействие вируса на клетки, снижение уровня активных ACE2 рецепторов, воспаление и иммунологический ответ, влияющий на структурную целостность миокарда, перикарда и проводящей системы сердца, гибель кардиомиоцитов и фиброножировые замещение десмосомных белков, играющих важную роль в межклеточном сцеплении [9]. Выздоровевшие пациенты могут испытывать устойчиво повышенную потребность в препаратах, улучшающих метаболизм миокарда. Это может быть связано со снижением сердечного резерва, применением кортикостероидов и нарушением регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Фиброз или рубцевание миокарда и возникающая в результате этого кардиомиопатия могут привести к суправентрикулярной тахикардии [10]. COVID-19 может также способствовать развитию аритмии из-за повышенного катехоламинергического состояния, связанного с провоспалительными цитокинами IL-6, IL-1 и фактором некроза опухоли- α , которые могут продлевать потенциалы действия желудочков путем модуляции экспрессии ионных каналов кардиомиоцитов. Кроме этого, любая вирусная инфекция сама по себе приводит к синдрому постуральной ортостатической тахикардии и синусовой тахикардии в результате адренергической модуляции [11].

Факторы риска развития и патогенез долгосрочных сердечно-сосудистых осложнений COVID-19 Среди предикторов долгого ковида традиционно обсуждаются следующие: возраст пациентов, тяжесть течения заболевания в острой фазе, степень отклонения лабораторных показателей, коморбидный фон и т.д. Обсуждаются следующие

патофизиологические механизмы поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19:

- Дисрегуляция иммунной системы (хроническое воспаление, аутоиммунные реакции);
- Дисрегуляция РААС;
- Сосудистое повреждение, эндотелиопатия
- Гиперкоагуляция с тромбообразованием в микрососудах.

ОБСУЖДЕНИЕ

Впервые продемонстрировано, что устойчивая эндотелиопатия сохраняется до 10 недель после острой инфекции SARS-CoV-2. Эти результаты представляют интерес, учитывая решающую роль, которую играет эндотелиопатия в патогенезе острого COVID-19. Однако потребуются дальнейшие клинические испытания с достаточной мощностью, чтобы определить, играет ли эта устойчивая активация эндотелиальных клеток и гиперкоагуляция роль в стратификации пациентов с повышенным риском тромботических событий после разрешения острой инфекции SARS-CoV-2, которые могут извлечь выгоду из тромбопрофилактики после выписки и/или патогенеза синдрома длительного COVID-19 [12]. Повреждение сердечно-сосудистой системы осуществляется посредством различных механизмов, которые могут быть причиной манифестации сердечно-сосудистой патологии в отдаленный период после перенесенной коронавирусной инфекции. Механизмы миокардиального повреждения: вирусный миокардит, повреждение кардиомиоцитов на фоне гипервоспалительного синдрома и цитокинового шторма; инфаркт миокарда 1 и 2 типа (Т1ИМ и Т2ИМ); микрососудистая дисфункция на фоне эндотелиопатии, микротромбоза; тромботические события (ТЭЛА с формированием острого и хронического легочного сердца) [12]. Подъем тропонина, отмечается примерно у 20–30% госпитализированных пациентов, сильно коррелирует со смертностью, увеличивая риск смерти в 2–5 раз в зависимости от степени повышения. По мере изучения сердечнососудистых расстройств при COVID-19 было показано, что миокардиальное повреждение в основном является инфарктом миокарда 2 типа (Т2МІ) в условиях повышенной потребности в кислороде из-за системного воспаления [13]. Острый коронарный синдром и миокардит как варианты повреждения миокарда встречаются реже. Обсуждаются следующие механизмы коронарной микрососудистой дисфункции при COVID-19, которые продолжают играть важную роль в прогрессировании и дебюте симптомов в отдаленном периоде после перенесенной инфекции: дисрегуляция РААС и ККС; системное гипервоспаление и протромботический статус; пневмония/ОРДС с системной гипоксией. Несмотря на последние достижения в лечении и профилактике, новая коронавирусная инфекция COVID-19, по-прежнему, остается достаточно опасным заболеванием не только для пожилых людей, но и для пациентов с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, респираторного тракта, иммунодефицитными состояниями и т.д. Способность коронавируса 2-го типа SARS-CoV-2) повреждать эндотелий сосудов с развитием острого респираторного синдрома, вызывать нарушения в системе гемостаза, провоцировать тромбообразование приводит к таким осложнениям, как тромбозы и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), создающие условия для развития хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ).

В процессе проникновения вируса в клетку принимает участие клеточная трансмембранная сериновая протеаза II типа (ТСП2), необходимая для активации S-протеина, который непосредственно связывает SARS-CoV-2 с АПФ2. АПФ2 и ТСП2 экспрессированы на поверхности различных клеток органов дыхания, пищевода, кишечника, сердца, надпочечников, мочевого пузыря, головного мозга, а также эндотелия и макрофагов. Основной достижимой мишенью SARS-CoV-2 являются пневмоциты II типа легких, что определяет развитие диффузного альвеолярного повреждения. Повреждение этих пневмоцитов приводит к чрезмерной неконтролируемой активности АПФ2, повышает выработку ангиотензина II, который, в свою очередь, активирует АТ1-рецептор (вазоконстрикторный рецептор первого типа к ангиотензину II), что, согласно ряду работ, является причиной развития цитокинового шторма при тяжелом течении заболевания [14,15]. Снижение выработки альвеолярного сурфактанта поврежденными пневмоцитами II типа приводит к снижению эластичности как легочной ткани, так и легочной артерии (ЛА) [4, 5]. Это в свою очередь приводит к нарушению газообмена и отложениям фибрина в легких [5]. В процессе болезни у 20-40% пациентов с тяжелыми симптомами развивается острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) — серьезное осложнение тяжелой формы COVID-19, которое наблюдается и обычно развивается в течение 6-8 сут. после появления одышки. До 12% пациентов с ОРДС нуждаются в продленной ингаляции кислорода или искусственной вентиляции легких [6]. При поражении микроциркуляторного русла легких отмечается выраженное полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок, а также ветвей ЛА и вен, свежие фибриновые и организующиеся тромбы, внутрибронхиальные, внутрибронхиолярные и интраальвеолярные кровоизлияния, вплоть до формирования геморрагических инфарктов. Все эти изменения могут приводить не только к тромбозу мелких дистальных артерий легких, но и к ТЭЛА. Медицинское сообщество всего мира при новой пандемии столкнулось с множеством уникальных проблем при ведении пациентов с различными формами ЛГ [4]. Легочная гипертензия (ЛГ) является тяжелой сердечно-сосудистой патологией, которая при отсутствии лечения имеет крайне неблагоприятный прогноз [3]. ЛГ классифицируют в соответствии с патофизиологией и клиническими данными на 5 групп: 1-легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), при которой патология ограничена легочными сосудами, 2-ЛГ на фоне левостороннего поражения сердца, 3-ЛГ вследствие патологии легких, 4-тромбоэмболическая-ЛГ и 5-мультифакториальная-ЛГ [16]. COVID-19-ассоциированное поражение легочных сосудов представляет собой сложную совокупность взаимосвязанных патофизиологических процессов, связанных с дисфункцией эндотелия сосудистой стенки и сопровождающихся тромбозами различной локализации, вазомоторными нарушениями, тяжелой дыхательной недостаточностью, а также ЛЭ с исходом в ХТЭЛГ. К настоящему времени немногочисленные данные по проблеме ведения пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) и COVID-19 на основании анализа множества источников информации. Заболевание COVID-19 от умеренной до тяжелой степени может рассматриваться как фактор риска развития ЛГ. Следовательно, чувствительные параметры, такие как эхокардиография, должны быть частью рутинной клинической оценки у этих пациентов для диагностики ранней ЛГ, вызванной COVID-19[1-3]. Тем не менее, необходимо провести дальнейшие исследования, чтобы найти более конкретные и точные меры для прогнозирования

пациентов с более высоким риском развития легочной гипертензии после COVID-19 и подчеркнуть возможную роль блокаторов эндотелина в предотвращении или уменьшении легочной гипертензии у этих восприимчивых пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, патологическое воздействие вируса SARS-CoV2 на организм человека многогранно и отражается на его функционировании даже после перенесенного острого COVID-19. У одних пациентов проявления лонг ковида и пост ковидного синдрома практически не выражены, у других, даже перенесших инфекцию в легкой форме, отмечаются долговременные последствия, влияющие на трудоспособность и качество жизни. Подход к лечению лонг-ковида и постковидного синдрома должен включать комплексные методы воздействия на организм, ориентированные на снижение выраженности или устранение органной дисфункции и реабилитационные мероприятия, основанные на понимании патофизиологии этих состояний.

REFERENCES

1. Кобелев Е., Берген Т. А., Таркова А. Р., Васильцева О. Я., Каменская О. В., Усов В. Ю., Чернявский А. М. COVID-19 как причина хронической легочной гипертензии: патофизиологическое обоснование и возможности инструментальной диагностики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2844. doi:10.15829/1728-8800-2021-2844
2. 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>
3. Bernstein KE, Khan Z, Giani JF, et al. Angiotensin-converting enzyme in innate and adaptive immunity. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(5):325-36. doi:10.1038/nrneph.2018.15.
4. Yamamoto S, Yancey PG, Zuo Y, et al. Macrophage polarization by angiotensin II-type 1 receptor aggravates renal injury acceleration of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(12):2856-64. doi:10.1161/ATVBAHA.111.237198.
5. Ayoubkhani D., Khunti K., Nafilyan V. et al. Thomas Maddox, Ben Humberstone, Sir Ian Diamond, Amitava Banerjee Epidemiology of post-COVID syndrome following hospitalisation with coronavirus: a retrospective cohort study doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.15.21249885>
6. Katsoularis I, Fonseca-Rodríguez O, Farrington P. et al. Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study. Published Online July 29, 2021 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00896-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00896-5).
7. Корякин Е.С., Брацун А.Д. Эндотелиальная дисфункция при COVID-19 // *Аллея науки*. 2020. Т. 2. № 11 (50). С. 197-200.
8. McElvaney O.J. Characterization of the inflammatory response to severe COVID-19 Illness. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2020; 202, 812–821.
9. Inoue S. Post-intensive care syndrome: its pathophysiology, prevention, and future directions. *Acute Med*. 2020; Surg. 6, 233–246.

10. Ramlall V. Immune complement and coagulation dysfunction in adverse outcomes of SARS-CoV-2 infection. *Nat. Med.* 2020;26, 1609–1615.
11. Skendros P. Complement and tissue factor-enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis. *J. Clin. Invest.* 2020; 130, 6151–6157.
12. Agarwal A.K., Garg R., Ritch A. et al. Postural orthostatic tachycardia syndrome. *Postgrad. Med. J.* 2007; 83, 478–480.
13. Bortolato B., Carvalho A.F., Soczynska J.K. et al. The involvement of TNF- α in cognitive dysfunction associated with major depressive disorder: an opportunity for domain specific treatments. *Curr. Neuropharmacol.* 2015; 13, 558–576.
14. Inoue S. Post-intensive care syndrome: its pathophysiology, prevention, and future directions. *Acute Med.* 2020; *Surg.* 6, 233–246.
15. Cooper S.L.; Boyle E.;Jefferson S.R. et al. Role of the Renin–Angiotensin–Aldosterone and Kinin–KallikreinSystems in the Cardiovascular Complications of COVID-19 and Long COVID. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 8255. <https://doi.org/10.3390/ijms22158255>
16. Fogarty H., Townsend L., Morrin H. Persistent Endotheliopathy in the Pathogenesis of Long COVID Syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 10 August 2021. doi:10.1111/jth.15490
17. Neal M., Dixit, Austin Churchill et al. Post-Acute COVID-19 Syndrome and the cardiovascular system: What is known? *American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice* 5 (2021) 10002524 June 2021 <https://doi.org/10.1016/j.ahjo.2021.100025>