

COVID-19 как причина хронической легочной гипертензии: патофизиологическое обоснование и возможности инструментальной диагностики

Кобелев Е.¹, Берген Т. А.¹, Таркова А. Р.¹, Васильцева О. Я.¹, Каменская О. В.¹, Усов В. Ю.², Чернявский А. М.¹

¹ФГБУ «НИИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина» Минздрава России. Новосибирск; ²НИИ кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН». Томск, Россия

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (COronaVirus Disease 2019) является малоизученным и достаточно опасным заболеванием. 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 тромбозомболическую легочную гипертензию (ХТЭЛГ). По данным компьютерно-томографической ангиографии легочных сосудов, частота ТЭЛА у пациентов с COVID-19 составляет от 23 до 30%. Целью работы являлось акцентировать внимание врачей на риск развития легочной гипертензии у пациентов, перенесших COVID-инфекцию.

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. 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. В работе описаны основные методы инструментальной диагностики ХТЭЛГ и алгоритм их использования у лиц, перенесших COVID-19.

Подводя итоги проведенного анализа, можно сделать вывод, что при отсутствии явных клинико-диагностических симптомов легочной гипертензии/ХТЭЛГ не исключается наличие изменений в кардиопульмональной системе. Поэтому представляется целесообразным активно наблюдать пациентов, перенесших COVID-19. 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.

Ключевые слова: легочная эмболия, хроническая тромбозомболическая легочная гипертензия, COVID-19, тесты с физической нагрузкой, сердечно-сосудистые заболевания.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 18/03-2021

Рецензия получена 13/04-2021

Принята к публикации 21/05-2021



Для цитирования: 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

COVID-19 as a cause of chronic pulmonary hypertension: pathophysiological rationale and potential of instrumental investigations

Kobelev E.¹, Bergen T. A.¹, Tarkova A. R.¹, Vasil'tseva O. Ya.¹, Kamenskaya O. V.¹, Usov V. Yu.², Chernyavsky A. M.¹

¹Meshalkin National Medical Research Center. Novosibirsk; ²Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center. Tomsk, Russia

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a poorly understood and dangerous medical problem. COVID-19-related pulmonary vessels involvement is a complex set of interrelated pathophysiological processes associated with vascular endothelial dysfunction and

accompanied by thrombosis of various localization, vasomotor disorders, severe respiratory failure, as well as pulmonary embolism (PE) resulting in chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). According to computed tomographic pulmonary angio-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: kobelev_e@meshalkin.ru

Тел.: +7 (962) 842-38-02

[Кобелев Е.* — м.н.с. научно-исследовательского отдела лучевой и инструментальной диагностики, врач-рентгенолог, ORCID: 0000-0002-5901-2271, Берген Т. А. — к.м.н., в.н.с., зав. научно-исследовательским отделом лучевой и инструментальной диагностики, врач-рентгенолог, ORCID: 0000-0003-1530-1327, Таркова А. Р. — к.м.н., н.с. научно-исследовательского отдела лучевой и инструментальной диагностики, врач функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-4291-6047, Васильцева О. Я. — д.м.н., в.н.с. центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий, ORCID: 0000-0002-2932-3159, Каменская О. В. — д.м.н., в.н.с. группы клинической физиологии центра анестезиологии и реаниматологии, врач функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-8488-0858, Усов В. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель отделения рентгеновских и томографических методов, ORCID: 0000-0002-0828-7718, Чернявский А. М. — д.м.н., профессор, директор, ORCID: 0000-0001-9818-8678].

graphy, the incidence of PE in patients with COVID-19 ranges from 23 to 30%. The aim of this work was to focus the doctors' attention on the risk of pulmonary hypertension in patients after COVID-19.

Despite the ability of severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) to infect various organs and systems, the main and most serious complications are pulmonary infiltration, acute respiratory distress syndrome, acute respiratory failure and PE, which in some cases becomes the triggering mechanism for CTEPH development. The literature review presents data on main pathological abnormalities developing in target organs during COVID-19 and playing an important role in increasing the CTEPH risk. The paper describes the main methods of instrumental investigations of CTEPH and an algorithm for its use in COVID-19 survivors.

The revealed data demonstrated that the absence of obvious signs of pulmonary hypertension/CTEPH, the cardiopulmonary system abnormalities cannot be ruled out. Therefore, it seems appropriate to actively follow up COVID-19 survivors. A thoroughly, purposefully collected anamnesis, pulmonary function tests and stress echocardiography in an ambiguous clinical situation will play a leading role as they identify cardiopulmonary disorders and provide the doctor with basic information for further planning of patient management.

Keywords: pulmonary embolism, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, COVID-19, exercise tests, cardiovascular disease.

Relationships and Activities: none.

Kobelev E.* ORCID: 0000-0002-5901-2271, Bergen T.A. ORCID: 0000-0003-1530-1327, Tarkova A.R. ORCID: 0000-0002-4291-6047, Vasil'tseva O.Ya. ORCID: 0000-0002-2932-3159, Kamenskaya O.V. ORCID: 0000-0001-8488-0858, Usov V.Yu. ORCID: 0000-0002-0828-7718, Chernyavsky A.M. ORCID: 0000-0001-9818-8678.

*Corresponding author: kobelev_e@meshalkin.ru

Received: 18/03-2021

Revision Received: 13/04-2021

Accepted: 21/05-2021

For citation: Kobelev E., Bergen T.A., Tarkova A.R., Vasil'tseva O.Ya., Kamenskaya O.V., Usov V.Yu., Chernyavsky A.M. COVID-19 as a cause of chronic pulmonary hypertension: pathophysiological rationale and potential of instrumental investigations. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2844. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2844

АПФ2 — ангиотензинпревращающий фермент II типа, ВПСЛ — вентиляционно-перфузионная скintiграфия легких, ДЭКТ — двухэнергетическая компьютерная томография, КПНТ — кардиопульмональный нагрузочный тест, КТ — компьютерная томография, КТА — компьютерная томографическая ангиография, ЛА — легочная артерия, ЛГ — легочная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, ЛЭ — легочная эмболия, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром, ПЖ — правый желудочек, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, COVID-19 — CoRoNaVirus Disease 2019, SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2.

Несмотря на последние достижения в лечении и профилактике, новая коронавирусная инфекция COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019), 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 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 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).

Цель работы — акцентировать внимание врачей на риск развития легочной гипертензии (ЛГ) у пациентов, перенесших COVID-инфекцию.

Методологические подходы

Для выполнения поставленной цели были проанализированы как зарубежные (на английском языке), так и отечественные публикации. Изучены публикации по COVID-19 за 2020–2021 гг. Работы по ХТЭЛГ, лучевым и инструментальным методам диагностики анализировались преимущественно за последние пять лет. Поиск зарубежных работ проводили в электронной базе данных PubMed по ключевым словам: “Chronic thromboembolic pul-

monary hypertension”, “COVID-19”, “Coronavirus disease”, “Cardiovascular disease”, “Chronic thromboembolic disease”, “Computed tomography scanner”, “Ventilation–perfusion scintigraphy”, “Magnetic resonance imaging”. В настоящее время работ, в которых анализируются осложнения после перенесенной инфекции COVID-19, немного. В электронной базе данных PubMed было найдено ~50 англоязычных работ, в которых анализу были подвергнуты кардиоваскулярные осложнения перенесенной болезни. Поиск отечественных публикаций осуществляли в электронной базе данных e.LIBRARY.RU по ключевым словам “легочная гипертензия”, “коронавирусная инфекция” и “сердечно-сосудистые заболевания”. По ключевым словам на русском языке в электронной базе найдено 94 работы.

Результаты

Поражение легких и сердечно-сосудистой системы при COVID-19

Изменения в легких

На начальном этапе заражения вирус SARS-CoV-2 проникает в клетки-мишени, на поверхности которых имеются рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ2). 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 экспресси-

рованы 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 [1-4]. 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]. Как правило, это люди >65 лет, а также лица с высоким риском осложнений.

Активация системы комплемента, адаптивного и врожденного иммунитета приводит к повреждению и гибели эндотелиальных клеток с последующим обнажением базальной мембраны сосуда, активирует каскад свертывания крови. Эти изменения по своей сути являются вторичным васкулитом, характеризующимся микроангиопатией, — преимущественно легких, реже — других органов, а также активацией адгезивных процессов лейкоцитов, как между собой, так и в отношении активированного эндотелия легочного сосудистого русла, причем в ряде наблюдений развивается локальный легочный или системный продуктивно-деструктивный тромбоваскулит [7].

В лабораторном анализе крови пациентов с COVID-19 часто выявляется тромбоцитопения, удлинение протромбинового времени, высокий уровень D-димера, фибриногена, фактора VIII и фактора фон Виллебранда [8, 9].

При поражении микроциркуляторного русла легких отмечается выраженное полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок, а также ветвей ЛА и вен, со сладжами эритроцитов и повышенной эндотелиальной адгезией нейтрофилов и лейкоцитов в целом, свежие фибриновые и организуемые тромбы, внутрибронхиальные, внутрибронхиолярные и интраальвеолярные кровоиз-

лияния, вплоть до формирования геморрагических инфарктов. Все эти изменения могут приводить не только к тромбозу мелких дистальных артерий легких, но и к ТЭЛА. В последних опубликованных исследованиях утверждается, что частота ТЭЛА у пациентов с COVID-19, которым была проведена компьютерная томографическая ангиография (КТА) легочных сосудов, составляла от 23 до 30% [10-12]. Легочная эмболия (ЛЭ) встречается чаще в сегментарных и долевых ветвях, реже в ветвях большего диаметра [12]. Эти патологические процессы являются причиной смерти без присоединения бактериальной или микотической суперинфекции с частотой до 30-35%, преимущественно у больных при длительной искусственной вентиляции легких.

Изменения в миокарде

Воспалительные изменения в миокарде при COVID-19 приводят к развитию аритмий, нарушению сократительной способности сердца, эксудативным перикардитам. Возникающая на фоне вентиляционных нарушений гипоксия приводит к повреждению миокарда и питающих его сосудов [13]. В исследовании Abbasi SH, et al. показано, что атеросклеротические бляшки в артериях сердца на фоне лихорадки могут стать нестабильными с повышенным риском внутрибляшечных геморрагий, что, в свою очередь, приводит к эмболии сосудов сердца [14].

В процессе заболевания у достаточно большого количества пациентов на фоне сочетания легочного артериального васкулита и нарушений гемостаза в системе ЛА формируются тромботические массы с дальнейшей стойкой механической обструкцией просвета сосудов [15]. Повышается давление в ЛА, что сопровождается ремоделированием микроциркуляторного русла легких и прогрессированием ЛГ даже при отсутствии повторных тромбоэмболических событий. На фоне длительной перегрузки правых отделов сердца развивается хроническая сердечная недостаточность.

Несмотря на способность вируса SARS-CoV-2 поражать различные органы и системы, основными и наиболее серьезными осложнениями являются инфильтративные изменения легких, ОРДС, острая дыхательная недостаточность, ЛЭ, которая в ряде случаев является пусковым механизмом развития ХТЭЛГ [16]. С учетом доказанного факта вовлеченности в тромбоэмболические процессы легочных сосудов частота ХТЭЛГ в популяции, вероятно, возрастет. В связи с этим важно у лиц, перенесших COVID-пневмонию, в процессе её разрешения следить за динамикой одышки. При сохранении или усугублении одышки на фоне положительных изменений по данным компьютерной томографии (КТ), следует проводить поиск её причин, одной из которых является ЛГ.

Диагностика ХТЭЛГ

ХТЭЛГ — прекапиллярная форма ЛГ, при которой хроническая обструкция ветвей ЛА, а также вторичные изменения микроциркуляторного русла легких, приводят к прогрессирующему повышению легочного сосудистого сопротивления >3 ед. Вуда и давления в ЛА (среднее давление в ЛА ≥ 25 мм рт.ст.) с развитием тяжелой дисфункции правых отделов сердца и сердечной недостаточности [17, 18].

Стратегия диагностики ХТЭЛГ предполагает проведение комплексного обследования для установления диагноза ЛГ, подтверждения клинического класса IV, а также оценки функционального и гемодинамического статуса пациентов. Поскольку ХТЭЛГ при своевременном оперативном лечении является потенциально излечимой патологией, важно её своевременно диагностировать. Идеальным сроком установления диагноза является экспозиция ~ 3 мес. после острого эпизода тромбэмболии на фоне адекватной антикоагулянтной терапии. Однако, как правило, диагноз ХТЭЛГ устанавливается не ранее, чем через 1,5-1,7 года от дебюта симптомов, что связано с неспецифичностью клинических проявлений на начальных стадиях.

Согласно рекомендациям Европейских обществ кардиологов и пульмонологов (ESC/ERS) можно выделить четыре этапа дифференциально-диагностического процесса.

На первом (догоспитальном) этапе необходимо выявить симптомы, которые косвенно будут указывать на наличие ХТЭЛГ, прежде всего, у лиц с перенесенным эпизодом ТЭЛА. При сборе анамнеза необходимо обращать внимание на одышку, возникающую в покое или при физической нагрузке, повышенную утомляемость, чувство сердцебиения, пресинкопальные состояния, боли в грудной клетке, кашель, отеки нижних конечностей. При физикальном обследовании могут определяться признаки перегрузки правых отделов сердца (набухание шейных вен, акцент II тона над ЛА, пансистолический шум трикуспидальной недостаточности, шум Грэхема-Стилла, гепатомегалия, асцит, отеки нижних конечностей). Также на этом этапе диагностики рекомендуется проведение общего анализа крови, коагулограммы, определение уровня D-димера.

На втором этапе необходимо подтверждать наличие у пациентов признаков, указывающих на ХТЭЛГ. В этот период важно использовать инструментальные методы диагностики, такие как электрокардиография, рентгенография грудной клетки, трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ).

Электрокардиограмма (ЭКГ)

На ЭКГ выявляются отклонение электрической оси сердца вправо, признаки гипертрофии и перегрузки правого желудочка (ПЖ), перегрузки и дилатации правого предсердия. Чувствительность элек-

трокардиографии при ЛГ составляет лишь 55%, а специфичность — 70%, поэтому ЭКГ не может рассматриваться как скрининговый метод диагностики ЛГ [19].

Рентгенограмма органов грудной клетки

Обзорная рентгенография органов грудной клетки позволяет предположить причину ЛГ: интерстициальные заболевания легких, приобретенные и врожденные пороки сердца, венозный застой при патологии левых отделов сердца [20].

Трансторакальная ЭхоКГ

Трансторакальная ЭхоКГ играет важную роль как скрининговый метод диагностики ЛГ, а также позволяет исключить клапанную патологию, заболевания миокарда, врожденные пороки сердца с шунтированием крови, приводящие к развитию ЛГ [18]. При выполнении ЭхоКГ важно исследовать состояние правых отделов сердца, в т.ч. соотношение конечно-диастолических размеров ПЖ к левому желудочку (ЛЖ) (величина этого показателя, превышающая единицу, свидетельствует в пользу ЛГ), движение межпредсердной перегородки, фракционное измерение площади ПЖ, площадь правого предсердия, амплитуду систолического движения фиброзного кольца трикуспидального клапана (TAPSE), толщину стенки ПЖ, индекс эксцентричности ЛЖ, наличие и объем трикуспидальной регургитации, размер и коллабирование нижней полой вены, и расчетное систолическое и среднее давление в ЛА [21]. Чувствительность трансторакальной ЭхоКГ составляет 87%, а специфичность — 79%, поэтому этот метод одним из первых должен применяться для диагностики ЛГ [21, 22].

Функциональные нагрузочные пробы

Пациентам с подозрением на ХТЭЛГ необходимо провести функциональные нагрузочные пробы. Одним из наиболее простых проб является тест 6-минутной ходьбы, который позволяет оценить комплексную мультисистемную реакцию на физическую нагрузку у пациентов с сердечно-легочными заболеваниями. Доказано, что тест коррелирует с параметрами, отражающими тяжесть заболевания у пациентов с ХТЭЛГ, и тесно связан с изменениями гемодинамических параметров после лечения и хирургических вмешательств [23].

У пациентов с подозрением на ХТЭЛГ рекомендовано проведение кардиопульмонального нагрузочного теста (КПНТ), поскольку инструментальные методы визуализации, проводимые в покое, не могут обеспечить высокие уровни специфичности и достоверности результатов.

КПНТ

КПНТ подразумевает выполнение нагрузочного теста с использованием беговой дорожки или велоэргометра с измерением параметров легочной вентиляции и газообмена. КПНТ позволяет объек-

тивно оценить толерантность к физической нагрузке, определить механизм ограничения физической работоспособности, оценить работу и резервные возможности сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Основные диагностически значимые параметры КПНТ — пиковое потребление кислорода ($VO_2 \text{ peak}$) и соотношение минутной вентиляции к содержанию углекислого газа в выдыхаемом воздухе ($VE/VCO_2 \text{ slope}$) обладают высокой прогностической ценностью при различных нозологиях [24]. Патологические нарушения, происходящие при ХТЭЛГ, приводят к характерным отклонениям, наблюдаемым во время динамических упражнений, в виде снижения аэробной мощности, $VO_2 \text{ peak}$, повышению уровня $VE/VCO_2 \text{ slope}$. Нагрузочные пробы не имеют специфичности в диагностике ХТЭЛГ, но должны применяться для выявления и оценки выраженности функциональных нарушений сердечно-сосудистой и дыхательной систем, оценки эффективности проводимой терапии, а также прогноза заболевания [24, 25].

Исследование функции внешнего дыхания при ХТЭЛГ позволяет оценить состояние легочной вентиляции и газообмена, выявить сопутствующую бронхолегочную патологию. Наиболее целесообразно проведение комплексной оценки методами спирографии, бодиплетизмографии с определением диффузионной способности легких. Уменьшение перфузионной поверхности в результате эмболического поражения, изменение свойств альвеолярно-капиллярной мембраны, как результат сердечной недостаточности и легочного фиброза при ХТЭЛГ, приводит к снижению диффузионной способности легких [26].

Отсутствие явных клинико-диагностических симптомов ЛГ/ХТЭЛГ не исключает наличия изменений в кардиопульмональной системе. Поэтому представляется целесообразным активно наблюдать пациентов, перенесших COVID-19, и использовать функциональные методы диагностики в течение первых 1-1,5 лет после заболевания вне зависимости от тяжести болезни.

На третьем этапе дифференциально-диагностического процесса следует проводить вентиляционно-перфузионную скintiграфию легких (ВПСЛ).

ВПСЛ

Метод применяется уже не как скрининговый, а исключительно для уточнения диагноза ХТЭЛГ. Он рекомендуется тем пациентам, у которых в анамнезе имели место ТЭЛА или тромбоз глубоких вен. Чувствительность данного метода составляет 90-100%, а специфичность — 94-100% [27].

Помимо высокой чувствительности ВПСЛ позволяет дифференцировать ХТЭЛГ от других форм ЛГ [28, 29]. По сравнению с КТА легочных сосудов, ВПСЛ имеет меньшую лучевую нагрузку, исключает осложнения, связанные с внутривенным введе-

нием контрастного вещества, и является более экономичным методом диагностики [30].

При выявлении одного сегментарного или двух субсегментарных дефектов перфузии, устанавливается средняя или высокая вероятность ХТЭЛГ, после чего таких пациентов уже рекомендуется направлять в специализированные лечебно-диагностические центры по лечению ЛГ/ХТЭЛГ.

Однако, несмотря на ряд преимуществ, ВПСЛ не всегда может диагностировать ХТЭЛГ со 100% чувствительностью. Это связано с ложноотрицательными результатами, наблюдаемыми у пациентов из-за реканализации хронических тромбов: образование каналов либо через эти тромбы, либо вокруг них позволяет введенному агенту достигать периферических отделов легкого, тем самым имитируя нормальную картину [31]. Напротив, ложноположительные результаты можно увидеть при саркоме ЛА [32], фиброзирующем медиастините [33] или других патологиях, сдавливающих сосуды легких извне. Важно помнить, что точность этого исследования напрямую зависит от применения специализированных ингаляционных систем, которые должны обеспечивать эффективную доставку радиофармацевтического препарата в дистальные отделы дыхательных путей методом деления радиофармацевтического препарата на мельчайшие однородные частицы [34, 35]. К сожалению, на территории Российской Федерации подобные ингаляционные системы не применяются, поэтому вопрос точности и воспроизводимости данного исследования в России остается открытым.

Двухэнергетическая компьютерная томография (ДЭКТ)

Перспективным методом лучевой диагностики является ДЭКТ. Визуализация объема перфузированной крови в легких при помощи построения йодных карт позволяет одновременно проводить оценку проходимости сосудов легких и легочной перфузии, сравнимой с скintiграфией. Согласно результатам исследования Nakazawa, чувствительность ДЭКТ в визуализации дефектов перфузии составляет 96%, специфичность — 76%. При этом возможность одновременной оценки сосудистого русла легких и перфузии легочной ткани с помощью ДЭКТ обладает большей точностью в диагностике ХТЭЛГ, чем скintiграфия легких, а также не требует специализированных ингаляционных систем [36, 37].

Ангиография легочных сосудов

На четвертом этапе проводят избирательную ангиографию ЛА, КТА легочных сосудов. Как метод выбора можно рассмотреть магнитно-резонансную ангиографию легких и магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца и сосудов легких. Эти методы должны применяться только с целью уточнения локализации и протяженности

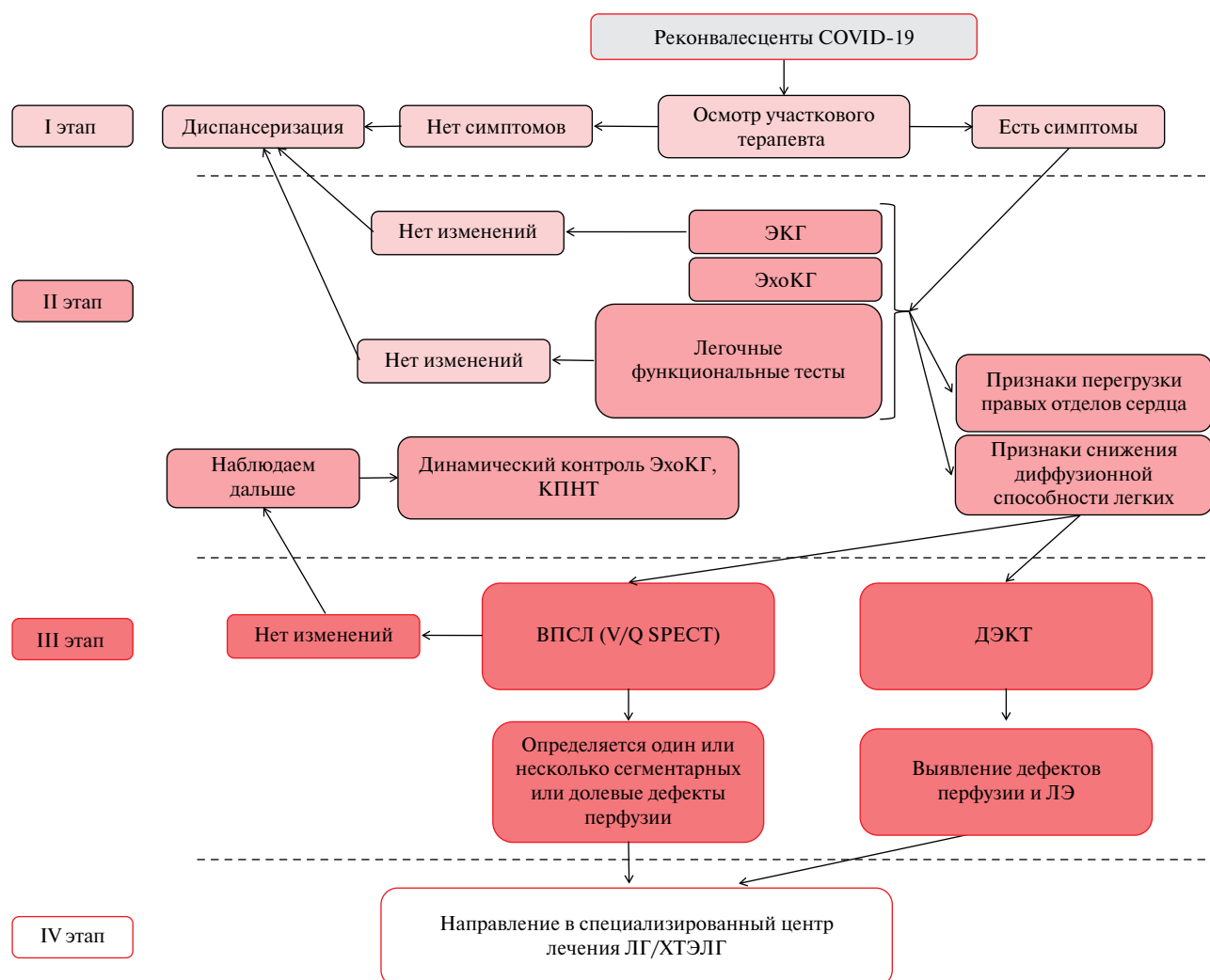


Рис. 1 Клинико-диагностический алгоритм ХТЭЛГ, как возможный исход COVID-19 в отдаленном периоде. Примечание: ВПСЛ — вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких, КПНТ — кардиопульмональный нагрузочный тест, ДЭКТ — двухэнергетическая компьютерная томография, ЛГ — легочная гипертензия, ЛЭ — легочная эмболия, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, COVID-19 — COronaVIrus Disease 2019.

тромботически измененных сосудов, решения возможности оперативного лечения, а также с целью исключения иных патологий, которые могут давать ложноположительные или ложноотрицательные результаты при ВПСЛ.

Традиционная избирательная ангиография ЛА необходима в большинстве случаев при обследовании для того, чтобы выявить пациентов, которым необходимо проведение легочной эндартерэктомии. Ангиография полезна в определении локализации и протяженности тромбированного участка, однако КТА легочных сосудов обладает схожей или даже более высокой точностью в диагностике этих изменений и является менее инвазивным методом исследования. В связи с этим весьма вероятной видится перспектива смещения в ближайшие годы “золотого стандарта” от избирательной ангиографии ЛА на КТА ЛА.

КТА ЛА играет важную роль в дифференциальной диагностике ХТЭЛГ. Любой пациент с дефектами перфузии или неоднозначными результатами по ВПСЛ должен пройти это обследование. КТ-картина характеризуется наличием участков резкого сужения сосудов, полной или частичной обструкцией сосудов организованными тромбами, неравномерной толщиной стенок сосудов в результате реканализации тромбов, нарушением строения легочного рисунка, участками уплотнения легочной ткани из-за инфаркта легкого. Эти данные позволяют не только подтвердить диагноз, но и определить протяженность поражения, относительно которого в дальнейшем планируется тактика лечения. КТА легочных сосудов рекомендуется проводить с использованием не менее чем 16-спирального томографа, с минимальным шагом (не >3 мм) и толщиной среза (не >1 мм) [38]. При со-

блюденнии этих условий чувствительность метода составляет 82-96%, а специфичность достигает 96% [28, 39].

МРТ

Перспективным методом диагностики также является магнитно-резонансная ангиография легких и МРТ сердца, она позволяет диагностировать как острые, так и хронические тромбоэмболии, оценивая при этом наличие и тяжесть ЛГ и дисфункции ПЖ. Главным преимуществом МРТ является отсутствие воздействия на пациента рентгеновского излучения и нефротоксического контрастного препарата. МРТ позволяет оценить объемы обоих желудочков сердца (конечно-диастолический объем, конечно-систолический объем), что позволяет рассчитать ударные объемы, фракции выброса ПЖ/ЛЖ, оценить жесткость ЛА. Несмотря на преимущества, использование МРТ при обследовании пациентов с подозрением на ХТЭЛГ не является обязательным. Это направление диагностики по-прежнему развивается, а точность и специфичность методики недостаточно изучены, поэтому в ближайшие годы речи о широком использовании МРТ в диагностике ХТЭЛГ не идет. Однако возможности МРТ в выявлении не только гемодинамических проявлений ХТЭЛГ, но и состояния сосудистой стенки ЛА и ее ветвей, процессов диффузии и стаза в легочном капиллярном русле требуют настойчивого исследования возможностей этого метода, которое в настоящее время ведется, в частности, в ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина» Минздрава России.

На рисунке 1 представлен клинико-диагностический алгоритм ХТЭЛГ, как один из возможных исходов COVID-19 в отдаленном периоде.

Литература/References

- 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.
- Recinos A 3rd, LeJeune WS, Sun H, et al. Angiotensin II induces IL-6 expression and the Jak-STAT3 pathway in aortic adventitia of LDL receptor-deficient mice. *Atherosclerosis.* 2007;194(1):125-33. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2006.10.013.
- 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.
- Lee YB, Nagai A, Kim SU. Cytokines, chemokines, and cytokine receptors in human microglia. *J Neurosci Res.* 2002;69(1):94-103. doi:10.1002/jnr.10253.
- Rivellese F, Prediletto E. ACE2 at the centre of COVID-19 from paucisymptomatic infections to severe pneumonia. *Autoimmun Rev.* 2020;19(6):102536. doi:10.1016/j.autrev.2020.102536.
- Xiao AT, Tong YX, Zhang S. Profile of RT-PCR for SARS-CoV-2: A Preliminary Study From 56 COVID-19 Patients. *Clin Infect Dis.* 2020;71(16):2249-51. doi:10.1093/cid/ciaa460.
- Becker RC. COVID-19-associated vasculitis and vasculopathy. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50(3):499-511. doi:10.1007/s11239-020-02230-4.
- Iba T, Levy JH, Connors JM, et al. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care.* 2020;24(1):360. doi:10.1186/s13054-020-03077-0.
- Chan NC, Weitz JI. COVID-19 coagulopathy, thrombosis, and bleeding. *Blood.* 2020;136(4):381-3. doi:10.1182/blood.202007335.
- Grillet F, Behr J, Calame P, et al. Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected with Pulmonary CT Angiography. *Radiology.* 2020;296(3):E186-8. doi:10.1148/radiol.2020201544.
- Léonard-Lorant I, Delabranche X, Séverac F, et al. Acute Pulmonary Embolism in Patients with COVID-19 at CT Angiography and Relationship to d-Dimer Levels. *Radiology.* 2020;296(3):E189-91. doi:10.1148/radiol.2020201561.
- Poyiadji N, Cormier P, Patel PY, et al. Acute Pulmonary Embolism and COVID-19. *Radiology.* 2020;297(3):E335-E338. doi:10.1148/radiol.2020201955.

Заключение

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.

Диагностика ХТЭЛГ, в частности у пациентов, перенесших COVID-19, должна включать в себя подробное обследование, которое требует последовательного применения нескольких методов визуализации с последующей оценкой функциональных возможностей пациентов и их физической работоспособности. Поскольку на начальном этапе развития ХТЭЛГ явные симптомы заболевания могут отсутствовать, обследование пациентов не должно начинаться с исследований, сопровождающихся значительной лучевой нагрузкой. На начальном этапе дифференциально-диагностического поиска тщательный, целенаправленно собранный анамнез, ЭКГ, рентгенография грудной клетки и функциональные методы диагностики (оценка функции внешнего дыхания и ЭхоКГ) с применением нагрузочных тестов при неоднозначной клинической ситуации будут играть ключевую роль, поскольку именно они позволят выявить неявные нарушения сердечно-легочной системы и обеспечить врача базовой информацией для дальнейшего планирования лечебно-диагностического процесса.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

13. Rizzo P, Vieceli Dalla Sega F, Fortini F, et al. COVID-19 in the heart and the lungs: could we “Notch” the inflammatory storm? *Basic Res Cardiol.* 2020;115(3):31. doi:10.1007/s00395-020-0791-5.
14. Abbasi SH, Boroumand MA. Expanded network of inflammatory markers of atherogenesis: where are we now? *Open Cardiovasc Med J.* 2010;4:38-44. doi:10.2174/1874192401004020038.
15. Guérin L, Couturaud F, Parent F, et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2014;112(3):598-605. doi:10.1160/TH13-07-0538.
16. Bompard F, Monnier H, Saab I, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia. *Eur Respir J.* 2020;56(1):2001365. doi:10.1183/13993003.01365-2020.
17. Chazova IE, Avdeev SN, Tsareva NA, et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Terapevticheskii arkhiv.* 2014;86(9):4-23. (In Russ.) Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевтический архив.* 2014;86(9):4-23.
18. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2016;37(1):67-119. doi:10.1093/eurheartj/ehv317.
19. Tsareva NA. Updated classification and diagnosis of pulmonary hypertension. *Consilium Medicum.* 2017;19(3):66-71. (In Russ.) Царева Н.А. Современная классификация и диагностика легочной гипертензии. *Consilium Medicum.* 2017;19(3):66-71.
20. Brown K, Gutierrez AJ, Mohammed TL, et al. Expert Panel on Thoracic Imaging. ACR Appropriateness Criteria® pulmonary hypertension. *J Thorac Imaging.* 2013;28(4):W57-60. doi:10.1097/RTI.0b013e31829191b5.
21. Chazova IE, Martynyuk TV, Valieva ZS, et al. Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eurasian heart journal.* 2020;(1):78-122. (In Russ.) Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал.* 2020;(1):78-122. doi:10.38109/2225-1685-2020-1-78-122.
22. Greiner S, Jud A, Aurich M, et al. Reliability of noninvasive assessment of systolic pulmonary artery pressure by Doppler echocardiography compared to right heart catheterization: analysis in a large patient population. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(4):e001103. doi:10.1161/JAHA.114.001103.
23. Reesink HJ, van der Plas MN, Verhey NE, et al. Six-minute walk distance as parameter of functional outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133(2):510-6. doi:10.1016/j.jtcvs.2006.10.020.
24. Guazzi M, Arena R, Halle M, et al. 2016 Focused Update: Clinical Recommendations for Cardiopulmonary Exercise Testing Data Assessment in Specific Patient Populations. *Circulation.* 2016;133(24):e694-711. doi:10.1161/CIR.0000000000000406.
25. Xi Q, Zhao Z, Liu Z, et al. The lowest VE/VCO₂ ratio best identifies chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Res.* 2014;134(6):1208-13. doi:10.1016/j.thromres.2014.09.025.
26. Loginova IYu, Kamenskaya OV, Chernyavskiy AM, et al. Chronic obstructive pulmonary disease as a predictor of poor outcome of surgery for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pulmonologiya.* 2016;26(6):694-700. (In Russ.) Логинова И.Ю., Каменская О.В., Чернявский А.М. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких как предиктор неблагоприятного прогноза за хирургического лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. *Пулмонология.* 2016;26(6):694-700. doi:10.18093/0869-0189-2016-26-6-694-700.
27. Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, 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.
28. Lisbona R, Kreisman H, Novales-Diaz J, et al. Perfusion lung scanning: differentiation of primary from thromboembolic pulmonary hypertension. *AJR Am J Roentgenol.* 1985;144(1):27-30. doi:10.2214/ajr.144.1.27.
29. Powe JE, Palevsky HI, McCarthy KE, et al. Pulmonary arterial hypertension: value of perfusion scintigraphy. *Radiology.* 1987;164(3):727-30. doi:10.1148/radiology.164.3.3615869.
30. Freeman LM. Don't bury the V/Q scan: it's as good as multidetector CT angiograms with a lot less radiation exposure. *J Nucl Med.* 2008;49(1):5-8. doi:10.2967/jnumed.107.048066.
31. Ryan KL, Fedullo PF, Davis GB, et al. Perfusion scan findings understate the severity of angiographic and hemodynamic compromise in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 1988;93(6):1180-5. doi:10.1378/chest.93.6.1180.
32. Kerr KM. Pulmonary artery sarcoma masquerading as chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2005;2(2):108-12; quiz 113. doi:10.1038/ncpcardio0118.
33. Rossi SE, McAdams HP, Rosado-de-Christenson ML, et al. Fibrosing mediastinitis. *Radiographics.* 2001;21(3):737-57. doi:10.1148/radiographics.21.3.g01ma17737.
34. Fazzi P, Borsò E, Albertelli R, et al. Comparative performance of two inhaler systems to assess distribution of convective ventilation by 99mTc-labeled aerosol scintigraphy in patients with airway obstruction. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;53(4):428-36.
35. Moradi F, Morris TA, Hoh CK. Perfusion Scintigraphy in Diagnosis and Management of Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Radiographics.* 2019;39(1):169-85. doi:10.1148/rg.2019180074.
36. Nakazawa T, Watanabe Y, Hori Y, et al. Lung perfused blood volume images with dual-energy computed tomography for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: correlation to scintigraphy with single-photon emission computed tomography. *J Comput Assist Tomogr.* 2011;35(5):590-5. doi:10.1097/RCT.0b013e318224e227.
37. Mershina EA, Sinitsyn VE. The role of radiation diagnostic techniques in the diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Aterotromboz = Atherothrombosis.* 2016;(1):16-25. (In Russ.) Мершина Е.А., Сеницын В.Е. Роль методов лучевой диагностики при постановке диагноза хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. *Атеротромбоз.* 2016;(1):16-25. doi:10.21518/2307-1109-2016-1-16-25.
38. Chazova IE, Martynyuk TV. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (Part 1). *Terapevticheskii arkhiv.* 2016;88(9):90-101. (In Russ.) Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (I часть). *Терапевтический архив.* 2016;88(9):90-101. doi:10.17116/terarkh201688990-101.
39. van Rossum AB, Pattynama PM, Ton ER, et al. Pulmonary embolism: validation of spiral CT angiography in 149 patients. *Radiology.* 1996;201(2):467-70. doi:10.1148/radiology.201.2.8888242.