

УДК 616.98:578.834]-06:616.24-008.4+616.24-008.331.1

DOI:

Корсунов В.А., Скорик В.С.

Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

Можливості корекції легеневої гіпертензії у хворих із тяжким гострим респіраторним дистрес-синдромом, викликаним COVID-19

Резюме. *Актуальність.* Хвороба, викликана SARS-CoV-2, поширилась у світі з грудня 2019 р. й набула характеру пандемії. У більшості пацієнтів спостерігаються легкі симптоми COVID-19. Однак близько 5% хворих потребують лікування у відділеннях інтенсивної терапії через розвиток гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), що може супроводжуватися легеневою гіпертензією. На сьогодні питання інтенсивної терапії цих станів є невирішеним і потребує подальших досліджень. **Мета дослідження:** вивчення стану правих відділів серця, центральної гемодинаміки та впливу на них інфузії 4,2% розчину L-аргініну з 2% левокарнітином при корекції легеневої гіпертензії у хворих із тяжкою дихальною недостатністю, викликаною COVID-19. **Матеріали та методи.** Проведене одноцентрове проспективне непорівняльне дослідження, до якого протягом травня — серпня 2020 р. включені 39 пацієнтів із тяжким перебігом хвороби SARS-CoV-2 (COVID-19), розвитком двобічної пневмонії, ГРДС та легеневої гіпертензії. Проаналізований вплив інфузії 4,2% розчину L-аргініну з додаванням 2% левокарнітину на результати інтенсивної терапії. **Результати.** Використання в/в інфузії 100 мл 4,2% розчину L-аргініну з 2% левокарнітином у комбінації зі стандартним лікуванням згідно з наказами і протоколами МОЗ України дозволило знизити легеневу гіпертензію у хворих із тяжким перебігом COVID-19 із розвитком ГРДС. **Висновки.** Використання розчину 4,2% L-аргініну та 2% левокарнітину у хворих із тяжким перебігом COVID-19 можна розглядати як перспективний метод терапії правошлункової недостатності та легеневої гіпертензії.

Ключові слова: COVID-19; гострий респіраторний дистрес-синдром; легенева гіпертензія; правошлункова недостатність

Вступ

Хвороба, викликана вірусом SARS-CoV-2, сьогодні підтверджена у 75 479 471 особи у 220 країнах і стала причиною 1 686 267 смертей. Серед основних ускладнень, що призводять до летальних наслідків, виділяють гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) і фатальні серцево-судинні ускладнення (порушення ритму, кардіогенний шок, тромбоемболії легеневої артерії). Наявність супутніх серцево-судинних хвороб збільшує летальність від коронавірусної хвороби з 8,9 до 59,6% [1].

У дослідженні, результати якого опубліковані у квітні 2020 року, відмічена важлива роль правих відділів серця в прогнозуванні наслідків у хворих із тяжким перебігом COVID-19. У 150 хворих із ГРДС ретроспективно визна-

чені ознаки легеневої гіпертензії, хоча суттєвої різниці в розмірах серця не відзначено [2]. Ще в одній публікації продемонстровано, що наявність дилатації правого шлуночка (ПШ) і підвищеного середнього тиску в легеневій артерії (САТ ЛА) у хворих із відсутністю супутніх серцево-судинних захворювань негативно впливала на прогноз і загалом збільшувала летальність. Дисфункція правого шлуночка і наявність легеневої гіпертензії сприяє швидкому погіршенню показників гемодинаміки, аритміям та раптовій серцевій смерті в пацієнтів із COVID-19. Отже, дисфункція правих відділів серця повинна розглядатися як предиктор несприятливого наслідку [3].

Перебіг ГРДС може супроводжуватися порушенням легеневої гемодинаміки через дисбаланс вазоконстрикторів і вазодилаторів. Діастолічна міжшлу-

ночкова взаємодія також впливає на перебіг хвороби. Близько 30–40 % діастолічного тиску в лівому шлуночку (ЛШ) викликається зовнішніми силами: тиском в правому шлуночку (ПШ) і перикарді. Тобто навіть незначне підвищення тиску в легеневій артерії призводить до зміщення міжшлуночкової перегородки ліворуч і порушення діастолічної рухливості ЛШ, зниження його заповнення, що викликається діастолічною міжшлуночковою взаємодією. Цей ефект присутній навіть при легкій і середній легеневій гіпертензії й може посилювати дихальну недостатність. Важливо, що ступінь діастолічної взаємодії шлуночків погіршується одночасно з ростом тиску в легеневій артерії. Тому збільшення тиску в легеневій артерії призводить до зростання трансмурального тиску в ЛШ та подальшого збільшення постнавантаження ПШ. Таким чином, легенева гіпертензія може зменшувати викид лівого шлуночка, підсилювати циркуляторну гіпоксію та бути важливою патогенетичною ланкою прогресування тяжкості стану при коронавірусній хворобі [4, 5].

Для боротьби з легеневою гіпертензією можна використовувати вазодилататори (нітрати, антагоністи кальцію, простагландини), проте їх застосування потребує обережності, зважаючи на можливі побічні ефекти (тахікардія, гіпотонія, посилення гіпоксії через збільшення внутрішньолегеневого шунтування) [6–9].

4,2% розчин L-аргініну з додаванням левокарнітину 2% (Тіворель) — донатор оксиду азоту (NO). Згідно з літературними даними, атеросклероз, гіперхолестеринемія та легенева гіпертензія супроводжуються суттєвим зниженням рівня NO [10]. L-аргінін використовується ендотелієм судин як попередник NO для пригнічення проліферації міоцитів, ремоделювання судин, зменшення опору судинних стінок, пригнічення агрегації лейкоцитів та тромбоцитів. Також L-аргінін може зменшувати рівень вільних радикалів і мінімізувати запалення в судинах, знижувати опір у малому колі кровообігу. Левокарнітин відіграє важливу роль у серцевому метаболізмі, оскільки окиснення жирних кислот залежить від наявності достатньої кількості цієї речовини. Експериментальні дослідження показали, що за умов гострої ішемії можливе зниження рівня левокарнітину в міокардіальній тканині. Проведені багато досліджень на тваринах, у яких підтверджена позитивна дія левокарнітину за наявності різних індукованих кардіальних розладів: гострої та хронічної ішемії, декомпенсації серцевої діяльності, серцевої недостатності в результаті міокардиту, медикаментозної кардіотоксичності [11, 12].

Отже, напрямки ефективної терапії легеневої гіпертензії в пацієнтів із ГРДС не мають загальноприйнятого вирішення. Як один із можливих варіантів інтенсивної терапії розглядається застосування парентеральної інфузії Тіворелю. За даними окремих досліджень, був продемонстрований позитивний ефект від його призначення у хворих при септичних станах із розвитком ГРДС [8, 9]. Проте дані щодо його використання при COVID-19 обмежені.

Тому метою цього дослідження було вивчення стану правих відділів серця, центральної гемодинаміки та впливу на них інфузії 4,2% розчину L-аргініну з лево-

карнітином 2% при корекції легеневої гіпертензії у хворих із тяжкою дихальною недостатністю, викликаною COVID-19.

Матеріали та методи

Було проведено одноцентрове проспективне непорівняльне дослідження, до якого протягом травня — серпня 2020 р. включені 39 пацієнтів із тяжким перебігом хвороби SARS-CoV-2 (COVID-19) із розвитком двобічної пневмонії та гострого респіраторного дистрес-синдрому. Дослідження проводилося на клінічній базі кафедри анестезіології, дитячої анестезіології та інтенсивної терапії Харківської медичної академії післядипломної освіти у відділенні інтенсивної терапії комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласна клінічна інфекційна лікарня».

Робота була проведена відповідно до Кодексу етики Всесвітньої медичної асоціації (Гельсінська декларація). Усі хворі, включені до дослідження, надали письмову інформовану згоду.

Діагноз коронавірусної хвороби був підтверджений виділенням RNA SARS-CoV-2 із носоглоткового змиву методом ПЛР. Верифікація пневмонії проводилася за результатами комп'ютерної томографії або рентгенографії органів грудної порожнини. Діагноз ГРДС встановлювався згідно з Берлінськими критеріями. Усім пацієнтам виконувалися клінічний аналіз крові, біохімічні дослідження, аналіз газового складу артеріальної крові і кислотно-основного стану (КОС), спрямовані на оцінку тяжкості перебігу COVID-19 та визначення стану життєво важливих органів та систем.

Індекс маси тіла (ІМТ) розраховувався за формулою:

$$IMT = \text{маса тіла} / \text{зріст}^2 \text{ (кг/м}^2\text{)}.$$

Рівень глюкози крові визначали глюкозооксидазним методом, загальний білірубін — із використанням ванадієвої кислоти, рівень аланінамінотрансферази — кінетичним методом (набори Corma, Польща). Креатинін у крові визначали методом Яффе. Концентрацію лактатдегідрогенази визначали кінетичним методом, концентрацію С-реактивного протеїну — турбидиметричним методом (набори Biosystems, Іспанія). Для контролю за станом системи гемостазу визначався D-димер методом ІФА (набори «Вектор-Бест», Україна). Рівень інтерлейкіну-6 визначали імуноферментним методом (набори eBioscience, США). Усі біохімічні дослідження проводили на біохімічному аналізаторі Chemray 120 Mindray (КНР). Газовий склад артеріальної і венозної крові, кислотно-основний стан і електrolіти вивчали з допомогою газоаналізатора EDAN (КНР). Оцінювались показники рН артеріальної крові, SB — стандартний бікарбонат, BE — залишок основ, BB — буферні системи, SaO₂ — сатурація артеріальної крові, pO₂ — парціальний тиск кисню в артеріальній крові, pCO₂ — парціальний тиск вуглекислого газу в артеріальній крові, C(a-v)O₂ — артеріовенозна різниця за киснем, DO₂ — доставка кисню.

Моніторне спостереження за хворими включало електрокардіографію з визначенням частоти серцевих скорочень (ЧСС), вимірювання середнього арте-

ріального тиску (САТ) осцилометричним методом та пульсоксиметрію (SpO_2 , %) (монітори Comen, Mindray іМЕС12, «Біомед 800», КНР).

Усім хворим проводилися щоденне приліжкове ультразвукове обстеження легень із визначенням профілів А, В, патологічного В та С та ехокардіоскопія в М-режимі за допомогою УЗ-сканера «Ultima PA» (Україна). Обстеження легень проводилося в 4 точках: 2 праворуч (2-й міжреберний проміжок В1, С1 і 6-й міжреберний проміжок В2, С2) і 2 ліворуч (2-й міжреберний проміжок В1, С1 і 6-й міжреберний проміжок В2, С2). Лінії А і В визначались в абсолютній кількості. Наявність консолидацій: С1 — мінімальні, С2 — до 1 см глибиною, С3 — понад 1 см.

Вимірювалися кінцево-діастолічний (КДР) та кінцево-систолічний (КСР) розміри лівого шлуночка, КДР правого шлуночка. На підставі отриманих даних за формулою L. Teichholz et al. (1976) проводився розрахунок кінцево-систолічного (КСО) та кінцево-діастолічного об'ємів (КДО) лівого шлуночка, ударного об'єму (УО), фракції викиду (ФВ).

Хвилинний об'єм серця (ХОС) розраховувався за формулою:

$$ХОС = УО \times ЧСС.$$

Серцевий індекс (СІ) розраховувався за формулою:

$$СІ = ХОС / ППТ,$$

де ППТ — це площа поверхні тіла за формулою Mostler.

За наявності ультразвукового вікна вимірювався САТ ЛА за А. Kitabatake et al. (1983).

Розрахунок доставки кисню проводився за формулою:

$$DO_2 = СІ \times 1,39 \times Hb \times SpO_2 \text{ (мл/хв/м}^2\text{)}.$$

Інтенсивна терапія хворих проводилася за відповідними наказами МОЗ [13–19] та включала призначення антикоагулянтів, кортикостероїдів, інфузійну терапію за рестриктивним типом, антибактеріальні засоби за показаннями, використання симпатоміметиків і седативних препаратів за потребою, лікування супутніх захворювань (ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет та ін.), симптоматичну терапію. З метою корекції легеневої гіпертензії призначався 4,2% розчин L-аргініну з 2% левокарнітином 100 мл/добу шляхом подовженої інфузії зі швидкістю 5 мл/год впродовж трьох діб.

Усім хворим проводили неінвазивну вентиляцію легень (NIV) через щільно підігнану лицеву маску апаратами Newport E 360t, Resvent RS 300, Monnal 75t, Graph Net та Extend XT, Oricare 8600. Розраховувався індекс сатурації (OSI) за формулою:

$$OSI = (FiO_2 \times P_{mean} \times 100) / SpO_2,$$

де FiO_2 — фракція кисню в газовій суміші, P_{mean} — середній тиск в дихальних шляхах.

Статистичний аналіз результатів проведено за допомогою програми Statistica 10. Оцінювали медіану, стандартне відхилення. Вірогідність відмінностей показників оцінювали з використанням непараметричного критерію Вілкоксона. Результати вважалися вірогідними при значеннях $p < 0,05$. Дані наведені у вигляді М [25–75].

Результати дослідження

Медіана віку в досліджуваній групі становила 66,0 [57,0–73,0] року, а ІМТ — 30,0 [27,7–32,7] кг/м². Тобто більшість хворих із тяжким перебігом коронавірусної хвороби були людьми похилого віку з надлишковою масою тіла.

Згідно з показником індексу сатурації (OSI 9,6 [7,9–11,8]) всі обстежені хворі мали ГРДС середньотяжкого і тяжкого ступеня. Проте при аналізі газового складу артеріальної крові на момент госпіталізації у ВІТ коефіцієнт PO_2/FiO_2 становив 74,5 [44,0–119,0], що відповідає тяжкому перебігу ГРДС згідно з Берлінськими критеріями. На момент госпіталізації 39 хворих перебували на неінвазивній вентиляції легень через щільну лицеву маску. Усім хворим з моменту надходження до ВІТ проводилася неінвазивна вентиляція легень у режимі CPAP. Рівень РЕЕР обирався за клінічним ефектом і становив 10 [10–12] см водн.ст. з FiO_2 95 [85–100] %. Вимірювався середній тиск в дихальних шляхах $P_{mean} = 11$ [9,5–12,3] см водн.ст., максимальний тиск P_{max} 14,9 [13–16,1] см водн.ст. у дихальних шляхах. При погіршенні стану розпочиналася інвазивна штучна вентиляція легень (ШВЛ). На третю добу в досліджуваній групі інвазивної ШВЛ потребували 12 хворих.

Усім хворим було проведено дослідження маркерів запалення. Рівень С-реактивного білка становив 153,0 [61,3–200,0] мг/л, що більше ніж у 25 разів перевищував нормальні значення. Також визначали рівень прокальцитоніну, що становив 0,41 [0,26–0,7] нг/мл. Для підтвердження розвитку цитокинового шторму у хворих визначався рівень інтерлейкіну-6, що становив 75,7 [39,5–129,0] пг/мл та значно перевищував нормальні значення. Рівень D-димеру — 600,5 [317,0–1308,0] нг/мл.

При біохімічному обстеженні основні показники (загальний білок, сечовина, креатинін, амілаза, білірубін) були в межах норми. У той же час відмічене значне підвищення лактатдегідрогенази — 1060,0 [782,0–1341,0] Од/л.

Отже, отримані результати підтверджують тяжкий перебіг коронавірусної хвороби з розвитком ГРДС і цитокинового шторму, що, згідно з літературними даними, може супроводжуватися дисфункцією правого шлуночка й розвитком легеневої гіпертензії.

При виконанні УЗ-обстеження легень у хворих визначався патологічний В-профіль з консолидаціями > 1 см.

У першу добу з моменту госпіталізації проведена оцінка показників гемодинаміки. За результатами обстежень, медіани КСО, КДО, УО і ФВ були в межах норми, що свідчить про збереження нормальної скоротливої здатності серця та переднавантаження. Проте САТ ЛА становив 41,0 [27,0–56,0] мм рт.ст., а діаметр ПШ — 32,0 [30,0–34,0] мм, що відображає наявність легеневої гіпертензії у хворих обстеженої групи (табл. 1).

Після трьох діб терапії з використанням L-аргініну з додаванням левокарнітину показники центральної гемодинаміки вірогідно не змінилися, але простежується тенденція до зростання КДО з 89,4 [65,1–142,6] мл до 101,0 [80,8–139,0] мл, УО — із 63,2 [46,1–92,2] мл до

72,0 [61–92] мл, ФВ — із 66,6 [63,2–74,1] % до 72,0 [66,0–75,0] % і СІ з 2,9 [2,2–3,6] л/хв/м² до 3,0 [2,0–4,0] л/хв/м² ($p > 0,05$). Проте на третю добу отримано вірогідне зниження САТ ЛА із 41,0 [27,0–56,0] мм рт.ст. до 31,0 [28,0–34,0] мм рт.ст. ($p = 0,03$). При вимірюванні діаметра ПШ відмічалась тенденція до зниження розмірів із 32,0 [30,0–34,0] мм до 29,0 [25,0–29,0] мм ($p > 0,05$) (табл. 2).

Проаналізований стан водно-електролітного обміну, КОС та кисневого транспорту у хворих із наявністю легеневої гіпертензії до початку інтенсивної терапії L-аргініном із левокарнітином і через 3 доби. За електролітним складом крові і КОС показники в динаміці вірогідно не змінювалися і залишалися в межах

норми. Рівень глікемії при надходженні у ВІТ становив 8,6 [6,1–12,9] ммоль/л, а після 3 діб використання L-аргініну з левокарнітином — 6,1 [5,4–8,8] ммоль/л ($p < 0,01$), тобто його застосування сприяло нормалізації вуглеводного обміну. Епізоди гіпоглікемії не зафіксовані. Також на третю добу у хворих відмічена тенденція до зростання DO_2 з 404,2 [332,2–540,5] мл/хв/м² до 545,5 [463,7–716,3] мл/хв/м². Показники газообміну не мали вірогідних відмінностей в динаміці й відповідали перебігу ГРДС тяжкого ступеня (табл. 3).

Згідно з даними, опублікованими в журналі Lancet, летальність при COVID-19 в умовах інтенсивної терапії з респіраторною підтримкою становить 79–86 %, тому продовжуються пошуки ефективних методів впливу на

Таблиця 1. Ультразвуковий профіль легень на момент початку терапії

	V1 _{праворуч}	V2 _{праворуч}	S1 _{праворуч}	S2 _{праворуч}	V1 _{ліворуч}	V2 _{ліворуч}	S1 _{ліворуч}	S2 _{ліворуч}
Median	7 [7–9]	7 [7–9]	1 [1–2]	2 [2–3]	7 [7–9]	9 [7–9]	1 [1–2]	3 [2–3]

Таблиця 2. Динаміка показників центральної гемодинаміки у хворих в обстеженій групі

Показник, одиниці виміру	Норма	1-ша доба	3-тя доба	p
САТ, мм рт.ст.	70,0–110,0	114,0 [101,5–123,5]	106,0 [94,0–126,5]	> 0,05
ЧСС, уд/хв	60,0–90,0	92,0 [80,0–106,0]	98,0 [78,0–107,0]	> 0,05
КДО, мл	80,0–150,0	89,4 [65,1–142,6]	101,0 [80,8–139,0]	> 0,05
КСО, мл	30,0–40,0	30,4 [18,9–41,1]	28,8 [20,2–33,4]	> 0,05
УО, мл	70,0–100,0	63,2 [46,1–92,2]	72,0 [61–92]	> 0,05
ФВ, %	55,0–75,0	66,6 [63,2–74,1]	72,0 [66,0–75,0]	> 0,05
ХОС, л/хв	3,5–5,5	5,7 [4,6–7,3]	7,3 [4,8–7,7]	> 0,05
СІ, л/хв/м ²	3,0–4,0	2,9 [2,2–3,6]	3,0 [2,0–4,0]	> 0,05
САТ ЛА, мм рт.ст.	< 25	41,0 [27,0–56,0]	31,0 [28,0–44,0]	= 0,03
Діаметр ПШ, мм	До 30	32,0 [30,0–34,0]	29,0 [25,0–29,0]	> 0,05

Таблиця 3. Динаміка показників водно-електролітного складу, газообміну і КОС у хворих в обстеженій групі

Показник	1-ша доба	3-тя доба	p
Na ⁺ , ммоль/л	146,0 [144,0–151,0]	143,0 [138,0–144,0]	> 0,05
K ⁺ , ммоль/л	4,1 [3,6–8,2]	4,1 [4,1–5,2]	> 0,05
Cl ⁻ , ммоль/л	120,0 [112,0–122,0]	119,0 [109,3–124,8]	> 0,05
pH	7,4 [7,3–7,5]	7,5 [7,4–7,5]	> 0,05
SB, ммоль/л	25,0 [21,2–27,1]	25,9 [23,5–27,0]	> 0,05
BE, ммоль/л	0,6 [-4,0–3,0]	1,3 [-2–2,6]	> 0,05
BB, ммоль/л	48,9 [44,4–52,0]	50,4 [46,6–50,4]	> 0,05
SaO ₂ , %	94,0 [87,0–94,5]	95 [94–97]	> 0,05
pO ₂ , мм рт.ст.	68,0 [52,5–76,5]	80,5 [66,0–94,0]	> 0,05
pCO ₂ , мм рт.ст.	38,9 [34,2–42,3]	35,7 [34,9–41,6]	> 0,05
etCO ₂ , мм рт.ст.	25,0 [22,5–28,0]	33,1 [27,0–48,4]	> 0,05
C(a-v)O ₂ , мл/100 мл	2,7 [2,2–4,5]	2,6 [2,2–3,2]	> 0,05
DO ₂ , мл/хв/м ²	404,2 [332,2–540,5]	545,5 [463,7–716,3]	> 0,05

критичний перебіг коронавірусної хвороби [20]. Використання в/в інфузії 100 мл 4,2% розчину L-аргініну з 2% левокарнітином в комбінації зі стандартним лікуванням згідно з наказами і протоколами МОЗ України дозволило знизити легеневу гіпертензію у хворих із тяжким перебігом COVID-19 із розвитком ГРДС. У 13 (33,3 %) пацієнтів повністю регресувала дихальна недостатність, і вони були переведені в профільні відділення з подальшою випискою. Віддалених ускладнень у цих хворих не відмічалось. Через тяжкий перебіг і прогресування дихальної недостатності 26 (66,7 %) пацієнтів були переведені на інвазивну вентиляцію легень і померли від ускладнень. ТЕЛА була діагностована в 16 пацієнтів (41 %) і стала основною причиною смерті. Серед інших ускладнень у 7 хворих (17,9 %) відмічений септичний шок і у 3 (7,7 %) — гостре пошкодження нирок. Отже, летальність в досліджуваній групі становила 66,7%.

Згідно з отриманими даними, використання розчину 4,2% L-аргініну з 2% левокарнітином можна розглядати як засіб зниження тиску в легеневій артерії і зменшення частоти критичних подій у ВІТ, що потребує подальшого порівняльного дослідження із залученням більшої кількості пацієнтів.

Висновки

1. Хвороба, викликана вірусом SARS-CoV-2, із ГРДС супроводжується розвитком легеневої гіпертензії різного ступеня, що потребує медикаментозної корекції.

2. Використання 4,2% розчину L-аргініну з 2% левокарнітином 100 мл/добу сприяло зниженню легеневої гіпертензії, а саме САТ ЛА з 41,0 [27,0–56,0] до 31,0 [28,0–34,0] мм рт.ст. ($p = 0,03$) у хворих із тяжким перебігом COVID-19.

3. Використання 4,2% розчину L-аргініну з 2% левокарнітином сприяло вірогідній нормалізації рівня глікемії з 8,6 [6,1–12,9] ммоль/л до 6,1 [5,4–8,8] ммоль/л ($p < 0,01$).

Таким чином, використання 4,2% розчину L-аргініну з 2% левокарнітином у хворих із тяжким перебігом COVID-19 можна розглядати як перспективний метод впливу на правошлуночкову недостатність і легеневу гіпертензію, що потребує подальшого вивчення.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

- Guo T., Fan Y., Chen M. et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020 March. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
- Li Y., Li H., Zhu S. et al. Prognostic Value of Right Ventricular Longitudinal Strain in Patients with COVID-19. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2020. doi:10.1016/j.jcmg.2020.04.014.
- Deng Q., Hu B., Zhang Y. et al. Suspected myocardial injury in patients with COVID-19: evidence from front-line clinical observation in Wuhan, China. *Int. J. Cardiol. Epubahead of print 8 April 2020.* doi: 10.1016/j.ijcard.2020.03.087.
- Panza J.A., Casino P.R., Badar D.M., Quyyumi A.A. Effect of increased availability of endothelium-derived nitric oxide precursor

on endothelium-dependent vascular relaxation in normal subjects and in patients with essential hypertension. *Circulation.* 1993 May. 87(5). 1475–81. doi: 10.1161/01.cir.87.5.1475.

5. Wu G., Meininger C.J., Knabe D.A., Bazer F.W., Rhoads J.M. Arginine nutrition in development, health and disease. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2000 Jan. 3(1). 59–66. doi: 10.1097/00075197-200001000-00010.

6. Ryan D., Frohlich S., McLoughlin P. et al. Pulmonary vascular dysfunction in ARDS. *Annals of Intensive Care.* 2014. 4–28. <http://www.annalsofintensivecare.com/content/4/1/28>

7. Price L., Wort S., Finney S. et al. Pulmonary vascular and right ventricular dysfunction in adult critical care: current and emerging options for management: a systematic literature review. *Critical Care.* 2010. 14. R169.

8. Galiè N., Manes A., Branzi A. The new clinical trials on pharmacological treatment in pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2002. 20. 1037–1049.

9. Георгіяниці М.А., Корсунов В.А., Столяров К.Є. Легенева гіпертензія при сепсисі в дітей та її корекція за допомогою донатора оксиду азоту L-аргініну. *Медицина невідкладних станів.* 2016. 1. 98–102.

10. Sim J.Y. Nitric oxide and pulmonary hypertension. *Korean J. Anesthesiol.* 2010 Jan. 58(1). 4–14. doi: 10.4097/kjae.2010.58.1.4. Epub 2010 Jan 31.

11. Cotton J.M., Kearney M.T., Shah A.M. Nitric oxide and myocardial function in heart failure: friend or foe? *Heart.* 2002 Dec. 88(6). 564–6. doi: 10.1136/heart.88.6.564.

12. Zamanian R.T., Pollack C.V. Jr, Gentile M.A. et al. Outpatient Inhaled Nitric Oxide in a Patient with Vasoreactive Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension and COVID-19 Infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020 Jul 1. 202(1). 130–132. doi: 10.1164/rccm.202004-0937LE.

13. Наказ МОЗ України від 28.03.2020 № 722 «Організація надання медичної допомоги хворим на коронавірусну хворобу (COVID-19)».

14. Наказ МОЗ України від 02.04.2020 № 762 «Про затвердження протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)».

15. Наказ МОЗ України від 10.04.2020 № 852 «Про внесення змін до протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)».

16. Наказ МОЗ України від 30.04.2020 № 994 «Про внесення змін до додатку 6 Стандартів медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)».

17. Наказ МОЗ України від 16.06.2020 № 1411 «Про внесення змін до Стандартів медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)».

18. Наказ МОЗ України від 17.09.2020 № 2116 «Про внесення змін до протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)».

19. Наказ МОЗ України від 11.11.2020 № 2583 «Про внесення змін до протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)».

20. Namendys-Silva S.A. Respiratory support for patients with COVID-19 infection. *Lancet Respir. Med.* 2020 Apr. 8(4). e18. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30110-7.

Отримано/Received 07.12.2020

Рецензовано/Revised 20.12.2020

Прийнято до друку/Accepted 24.12.2020 ■

V.A. Korsunov, V.S. Skoryk
 Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

Possibilities of managing pulmonary hypertension in patients with severe acute respiratory distress syndrome caused by COVID-19

Abstract. Background. The disease caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) has spread around the world since December 2019 and has become a pandemic. Most patients have mild symptoms of COVID-19. However, about 5 % of individuals need intensive care due to the development of acute respiratory distress syndrome (ARDS), which may be accompanied by pulmonary hypertension. Today, the issues of intensive care for these conditions are unresolved and need further researches. The purpose was to study the state of the right heart, central hemodynamics and the effect of infusion of 4.2% L-arginine solution with 2% levocarnitine on them for the correction of pulmonary hypertension in patients with severe respiratory failure caused by COVID-19. **Materials and methods.** A single-center, prospective, non-comparative study was conducted in May-August 2020. It in-

cluded 39 patients with severe SARS-CoV-2 (COVID-19), bilateral pneumonia, ARDS and pulmonary hypertension. The effect of the infusion of 4.2% L-arginine solution with 2% levocarnitine on the results of intensive care was analyzed. **Results.** The use of intravenous infusion of 100 ml of 4.2% L-arginine solution and 2% levocarnitine combined with standard treatment in accordance with the orders and protocols of the Ministry of Health of Ukraine has reduced pulmonary hypertension in patients with severe COVID-19 and ARDS. **Conclusions.** The use of a solution of 4.2% L-arginine and 2% levocarnitine in patients with severe COVID-19 can be considered as a promising method for the treatment of right ventricular failure and pulmonary hypertension.

Keywords: COVID-19; acute respiratory distress syndrome; pulmonary hypertension; right ventricular failure

Корсунов В.А., Скорик В.С.
 Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

Возможности коррекции легочной гипертензии у больных с тяжелым острым респираторным дистресс-синдромом, вызванным COVID-19

Резюме. Актуальность. Болезнь, вызванная SARS-CoV-2, распространилась в мире с декабря 2019 года и приобрела характер пандемии. У большинства пациентов наблюдаются легкие симптомы COVID-19. Однако около 5 % больных нуждаются в лечении в отделениях интенсивной терапии из-за развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), который может сопровождаться легочной гипертензией. Сегодня вопрос интенсивной терапии этих состояний является нерешенным и требует дальнейших исследований. **Цель исследования:** изучение состояния правых отделов сердца, центральной гемодинамики и влияния на них инфузии 4,2% раствора L-аргинина с 2% левокарнитином при коррекции легочной гипертензии у больных с тяжелой дыхательной недостаточностью, вызванной COVID-19. **Материалы и методы.** Проведено одноцентровое проспективное несравнительное исследование, в которое в течение мая — августа 2020 г. включены 39 пациентов с тяжелым течением

болезни SARS-CoV-2 (COVID-19), развитием двусторонней пневмонии, ОРДС и легочной гипертензией. Проанализировано влияние инфузии 4,2% раствора L-аргинина с добавлением 2% левокарнитина на результаты интенсивной терапии. **Результаты.** Использование в/в инфузии 100 мл 4,2% раствора L-аргинина с 2% левокарнитином в сочетании со стандартным лечением в соответствии с приказами и протоколами МЗ Украины позволило снизить легочную гипертензию у больных с тяжелым течением COVID-19 с развитием ОРДС. **Выводы.** Использование раствора 4,2% L-аргинина и 2% левокарнитина у больных с тяжелым течением COVID-19 можно рассматривать как перспективный метод терапии правожелудочковой недостаточности и легочной гипертензии.

Ключевые слова: COVID-19; острый респираторный дистресс-синдром; легочная гипертензия; правожелудочковая недостаточность