



Легочная гипертензия и дисфункция правого желудочка — предикторы тяжелого течения коронавирусной инфекции

Подзолков В. И., Ишина Т. И., Медведев И. Д., Ветлужская М. В., Драгомирецкая Н. А., Яснева А. С.

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) — заболевание, протекающее с многообразными клиническими проявлениями, тяжесть которого может варьировать от малосимптомного и бессимптомного течения до крайне тяжелого. На данном этапе актуальной задачей является раннее выявление надежных маркеров тяжести течения процесса в остром периоде COVID-19 и возможных в постковидный период обуславливающих симптомы изменений. Тяжелое течение коронавирусной инфекции ассоциировано с обширным повреждением легких, сосудов легких и сердечно-сосудистой патологией. В связи с этим естественным представляется изучение проблемы формирования легочной гипертензии (ЛГ) и дисфункции правого желудочка (ДПЖ) у больных COVID-19, и их значимости для оценки тяжести состояния и прогноза. Немаловажным для практической деятельности является и доступность диагностики с применением неинвазивных методов исследования, и достоверность данных, полученных при их применении. В настоящем обзоре представлены данные о частоте встречаемости ЛГ и ДПЖ и их потенциальной значимости у больных с COVID-19. Нами проведен анализ литературных источников в научных библиотеках eLIBRARY, PubMed/MEDLINE, ScienceDirect, ProQuest.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, легочная гипертензия, дисфункция правого желудочка.

Отношения и деятельность: нет.

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия.

Подзолков В. И. — профессор, д.м.н., зав. кафедрой факультетской терапии № 2 Института клинической медицины, директор клиники факультетской терапии УКБ № 4, ORCID: 0000-0002-0758-5609, Ишина Т. И. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 2 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0001-7720-0770, Медведев И. Д.* — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 2 Института клинической медицины, ORCID: 0000-0003-4210-2841, Ветлужская М. В. — к.м.н., доцент

кафедры факультетской терапии № 2 Института клинической медицины, ORCID: 0000-0001-9733-4813, Драгомирецкая Н. А. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 2 Института клинической медицины, ORCID: 0000-0002-6531-6255, Яснева А. С. — студентка Института клинической медицины, ORCID: 0000-0003-3009-4143.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): medvedev_i_d@staff.sechenov.ru

АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ДИ — доверительный интервал, ДН — дыхательная недостаточность, ДПЖ — дисфункция правого желудочка, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ИЛ — интерлейкин, КТ — компьютерная томография, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛГ — легочная гипертензия, ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ПЖ — правый желудочек, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СРБ — С-реактивный белок, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ЭхоКГ — эхокардиография, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, NT-проBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, PVR — легочное сосудистое сопротивление, RV-GLS — показатель продольной глобальной деформации правого желудочка, TAPSE — систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца, WU — единицы Вуда.

Рукопись получена 04.06.2023

Рецензия получена 03.07.2023

Принята к публикации 07.07.2023



Для цитирования: Подзолков В. И., Ишина Т. И., Медведев И. Д., Ветлужская М. В., Драгомирецкая Н. А., Яснева А. С. Легочная гипертензия и дисфункция правого желудочка — предикторы тяжелого течения коронавирусной инфекции. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(7):5481. doi:10.15829/1560-4071-2023-5481. EDN ZFMYLI

Pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction as predictors of severe coronavirus infection

Podzolkov V. I., Ishina T. I., Medvedev I. D., Vetluzhskaya M. V., Dragomiretskaya N. A., Yasneva A. S.

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a disease characterized by diverse clinical manifestations, the severity of which can vary from asymptomatic to extremely severe. At this stage, the urgent task is the early detection of reliable markers of its severity in the acute period of infection and possible changes that cause symptoms in the post-COVID period. The severe COVID-19 is associated with extensive damage to the lungs, pulmonary vessels, and cardiovascular system. In this regard, it seems natural to study the problem of pulmonary hypertension (PH) and right ventricular dysfunction (RVD) in patients with COVID-19, and their significance for assessing the severity of the condition and prognosis. Also important is the availability of reliable non-invasive diagnostics. This review presents data on the incidence of PH and RVD and their potential significance in patients with COVID-19. We have analyzed literature sources in the eLIBRARY, PubMed/MEDLINE, ScienceDirect and ProQuest databases.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, pulmonary hypertension, right ventricular dysfunction.

Relationships and Activities: none.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Podzolkov V. I. ORCID: 0000-0002-0758-5609, Ishina T. I. ORCID: 0000-0001-7720-0770, Medvedev I. D.* ORCID: 0000-0003-4210-2841, Vetluzhskaya M. V. ORCID: 0000-0001-9733-4813, Dragomiretskaya N. A. ORCID: 0000-0002-6531-6255, Yasneva A. S. ORCID: 0000-0003-3009-4143.

*Corresponding author: medvedev_i_d@staff.sechenov.ru

Received: 04.06.2023 **Revision Received:** 03.07.2023 **Accepted:** 07.07.2023

For citation: Podzolkov V. I., Ishina T. I., Medvedev I. D., Vetluzhskaya M. V., Dragomiretskaya N. A., Yasneva A. S. Pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction as predictors of severe coronavirus infection. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(7):5481. doi:10.15829/1560-4071-2023-5481. EDN ZFMYLI

Ключевые моменты

- Новая коронавирусная инфекция, являясь мультисистемным заболеванием, приводит к разнообразным нарушениям в организме, и одними из типичных являются легочная гипертензия (ЛГ) и дисфункция правого желудочка (ДПЖ).
- Маркеры ЛГ и ДПЖ, выявленные с помощью инвазивных и неинвазивных методов исследования, как правило, свидетельствуют о более тяжелом течении коронавирусной инфекции и неблагоприятном прогнозе.
- Коморбидные состояния, приводящие к формированию ЛГ, обуславливают более тяжелое течение коронавирусной инфекции.

В настоящее время новая коронавирусная инфекция (COVID-19) оказывает беспрецедентное влияние на общественное здоровье, социальную и экономическую деятельность, продолжает оставаться одним из первостепенных объектов изучения для врачей и ученых [1]. Проводимая последние 3 года активная научно-исследовательская работа позволила получить большое количество данных о патологических процессах, происходящих в организме человека при COVID-19. Результаты проведенных исследований позволяют думать о том, что COVID-19 можно рассматривать как мультисистемное заболевание, при котором имеет место поражение не только респираторной системы (вирусная пневмония, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), в результате развития "цитокинового шторма"), но и достаточно часто выявляемые изменения сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, печени, почек, центральной нервной системы, системы свертывания крови, которые, в конечном итоге, часто приводят к развитию полиорганной недостаточности и смерти [2, 3]. При встрече с тяжелым пациентом врачу необходима оценка ближайшего и отдаленного прогноза, для которой используют предикторы, ассоциированные с выживаемостью и смертностью. Исследования показали, что пожилой и старческий возраст, коморбидный фон, ряд лабораторных показателей определяют тяжелое течение коронавирусной инфекции и неблагоприятный прогноз, а также возможные отдаленные последствия заболевания. Последнее время накапливается все больше данных, указывающих на развитие легочной гипертензии (ЛГ) у значительного количества госпитализированных пациентов с COVID-19, которая может служить одним из важных прогностических признаков неблагоприятного течения заболевания и выживаемости пациентов. Следует отме-

Key messages

- COVID-19, being a multisystemic disease, leads to a variety of disorders, and some of the typical ones are pulmonary hypertension (PH) and right ventricular dysfunction (RVD).
- Markers of PH and RVD identified using invasive and non-invasive research methods, as a rule, indicate a more severe course of coronavirus infection and a poor prognosis.
- Comorbidities leading to PH cause a more severe COVID-19 course.

тить, что вопрос о формировании ЛГ под влиянием коронавирусной инфекции продолжает обсуждаться. В то же время, как было показано в ряде работ, наличие ЛГ у пациентов до развития COVID-19 оказывает влияние на течение и тяжесть заболевания [4]. В представленном литературном обзоре мы провели анализ доступных на сегодняшний день данных о диагностике, клинических проявлениях и прогностическом значении ЛГ у пациентов с COVID-19. При написании обзора мы использовали электронные ресурсы eLIBRARY, PubMed/MEDLINE, ScienceDirect, ProQuest с использованием ключевых слов на основе терминов MeSH: "Covid-19", "SARS-CoV-2", "pulmonary hypertension", "легочная гипертензия", "right ventricular dysfunction", "дисфункция правого желудочка"

Определение

ЛГ определяется как патологическое состояние, при котором уровень среднего давления в легочной артерии, измеренного при катетеризации правых отделов сердца, составляет >20 мм рт.ст. Для оценки гемодинамического типа ЛГ рекомендуют оценивать показатели: уровень давления заклинивания легочной артерии и легочное сосудистое сопротивление (PVR) [5, 6].

"Золотой стандарт" в диагностике ЛГ — катетеризация правых отделов сердца, однако, являясь инвазивным методом, она имеет ряд ограничений. Наиболее информативный неинвазивный метод диагностики ЛГ — эхокардиография (ЭхоКГ). ЭхоКГ позволяет рассчитать давление в легочной артерии, определить степень его повышения и провести дифференциально-диагностический поиск [7]. В клинической практике при подозрении на ЛГ ЭхоКГ является диагностическим методом первой линии, а также используется при динамическом наблюдении за пациентами [8]. При подозрении на ЛГ, согласно рекомендациям, "исчерпывающее" комплексное ЭхоКГ обследование должно включать: оценку си-

столического давления в легочной артерии (СДЛА), размера правого желудочка (ПЖ), его перегрузки и дисфункции [5, 9].

Практически во всех анализируемых нами работах для оценки ЛГ авторы использовали показатель СДЛА, определенный с помощью трансторакальной ЭхоКГ, несмотря на то, что использование данного метода достоверно не позволяет диагностировать легкую бессимптомную ЛГ, и не всегда повышение СДЛА отражает прогрессирование заболевания, а снижение свидетельствует об улучшении состояния пациента [9, 10].

ЛГ сопровождается развитием дисфункции ПЖ (ДПЖ) — аномальным наполнением и/или сокращением ПЖ, что является предпосылкой для возникновения правожелудочковой сердечной недостаточности [11, 12]. Оценка функции ПЖ проводится на основании исследования таких ЭхоКГ параметров, как систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца (TAPSE), изменение фракционной площади ПЖ (RV-FAC), деформация свободной стенки ПЖ и пика систолической волны (S') фиброзного кольца трикуспидального клапана и ПЖ, фракция выброса (RVEF), полученная при помощи 3D-ЭхоКГ [5, 13].

В обзоре представлены данные исследований по изучению как развития ЛГ и ДПЖ у пациентов с COVID-19, так и влияния инфекционного процесса на состояние больных с предшествующей ЛГ.

ЛГ у пациентов с COVID-19

Работы, посвященные выявлению ЛГ у больных COVID-19, показали возможность ее развития при активном инфекционном процессе как тяжелого, так и нетяжелого течения, а также спустя несколько месяцев после завершения острого воспаления, т.е. в период так называемого "постковид" или "постковидного синдрома".

Объективное затруднение при написании данного обзора заключалось в использовании авторами анализируемых исследований разных методик ультразвуковой диагностики для выявления и оценки ЛГ и ДПЖ.

В одной из ранних работ по исследованию COVID-19 представлено исследование итальянских ученых Pagnesi M, et al. [14], которые провели наблюдение за 200 больными с COVID-19, изначально госпитализированными не в реанимационное отделение. Средний возраст больных составил 62 (IQR: 55-74) года, средний показатель PaO₂/FiO₂ — 243 (132-314). Всем лицам, включенным в исследование, была проведена ЭхоКГ с использованием тканевой доплерографии. Наличие ЛГ авторы оценивали по значению показателя СДЛА >35 мм рт.ст., а ДПЖ по значению показателей: TAPSE <17 мм, пиковой скорости волны S <9,5 см/с. ЛГ была выявлена у 24

(12%) из наблюдаемых больных, а признаки ДПЖ — у 29 (14,5%), 8 пациентов (4%) имели сочетание ЛГ и ДПЖ. Авторами было отмечено, что у пациентов с ЛГ возраст был достоверно выше — 76 лет (67-82) vs 62 года (54-72), и они чаще имели предшествующую хроническую патологию: фибрилляцию предсердий, хроническую сердечную недостаточность, кардиомиопатию, сахарный диабет, артериальную гипертензию, хроническую болезнь почек и хроническую обструктивную болезнь легких. В группе больных с выявленной ДПЖ также наблюдалась коморбидная сердечно-сосудистая патология. В исследовании было показано, что у пациентов с ЛГ острая COVID-19 имела более тяжелое течение, что проявлялось степенью поражения легких (по данным компьютерной томографии (КТ)), выраженными изменениями лабораторных параметров, таких как Д-димер, С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин-6 (ИЛ-6), тропонин, N-концевой промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP), уровень лейкоцитов, и более тяжелой степенью дыхательной недостаточности (ДН). Возможно, и до развития острой COVID-19 часть пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией имела нарушение легочной гемодинамики, однако эти изменения внесли свой вклад в тяжесть течения COVID-19. В то же время, и это важно отметить, проведенное сравнение групп пациентов с наличием и отсутствием признаков ДПЖ не выявило достоверной разницы в степени поражения легких.

КТ с внутривенным контрастированием была проведена 56 (28%) пациентам из 200 находившихся под наблюдением. У 77,8% пациентов с ЛГ была выявлена тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), у пациентов с ДПЖ частота встречаемости ТЭЛА не отличалась от группы больных, не имеющих ДПЖ.

Авторы также обратили внимание на взаимосвязь между выраженностью воспаления и поражением миокарда. У пациентов с ЛГ были отмечены более высокие уровни Д-димера, СРБ, ИЛ-6, тропонина, NT-proBNP, лейкоцитов и более низкое содержание лимфоцитов и тромбоцитов. При ДПЖ у пациентов показатель СРБ был более низким, однако уровни тропонина, креатинфосфокиназы и NT-proBNP — более высокими. Полученные данные могут свидетельствовать о развитии повреждения миокарда при более выраженном воспалительном процессе и, тем самым, о формировании риска развития ЛГ.

Из 200 наблюдаемых пациентов 19 — скончались, 7 — были переведены в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Таким образом, авторы показали: повышение давления в легочной артерии ассоциировалось как с более высокой летальностью (33,3% vs 6,3%), так и с совокупным риском летального исхода и переводом в ОРИТ (41,7% vs 8,5%), тогда как наличие ДПЖ не оказывало влияния на указан-

ные параметры (13,8% vs 8,8% и 17,2% vs 11,7% — значимые различия в группах с наличием дисфункции и без таковой отсутствуют).

Также среди первых работ о воздействии COVID-19 на организм человека можно отметить исследование Deng Q, et al. [15], в котором авторы оценили влияние COVID-19 на миокард. Целью данной работы было выявление повреждений миокарда и признаков, его подтверждающих, у больных с COVID-19. Согласно поставленной цели, была проведена оценка уровня тропонина, изменений на электрокардиограмме и ЭхоКГ. В ходе работы было проведено обследование 112 пациентов, средний возраст — 65,0 лет (IQR: 49,0-70,8). У 42 (37,5%) больных был повышен уровень тропонина, который был наиболее высоким за неделю до летального исхода. У больных с более тяжелым течением инфекционного процесса было отмечено повышение уровня NT-proBNP. При тяжелом течении COVID-19 у 15 (13,4%) пациентов при ЭхоКГ были выявлены признаки ЛГ. Однако в исследовании для определения ЛГ авторы использовали критерии ESC/ERS и ASE, и согласно указанным критериям, выявленные признаки отнесли к категории маловероятных. К сожалению, в данной работе подробная клиническая характеристика пациентов с признаками ЛГ не была представлена, однако авторы отметили прогностическую значимость ЛГ, которая развивалась у больных COVID-19 при тяжелом поражении легких и ОРДС.

В более позднем исследовании Wolters AEP, et al. [16] было продемонстрировано еще более частое развитие ЛГ у больных COVID-19. Под наблюдением находился 101 пациент, средний возраст — 66 лет (23-98). У 29,7% (30 пациентов) по данным ЭхоКГ была выявлена ЛГ. 30 из наблюдаемых пациентов были госпитализированы в ОРИТ, 16-ти — потребовалась искусственная вентиляция легких (ИВЛ). В группе пациентов с ЭхоКГ-признаками ЛГ смертность была значительно выше по сравнению с пациентами без нее (33% и 12,7%, соответственно).

В указанных выше исследованиях для выявления и оценки ЛГ применялись неинвазивные методы исследования. Поэтому, несмотря на небольшую выборку, интересно исследование Caravita S, et al. [17]. Для определения давления в легочной артерии проводилась катетеризация правых отделов сердца, являющаяся "золотым стандартом" диагностики ЛГ. Катетеризация была выполнена 21 пациенту. Пациенты были с тяжелым течением COVID-19 и находились на ИВЛ, они не имели предшествующей хронической кардиальной или легочной патологии. Средний возраст больных — 67 (60-70) лет. У 76% больных изучаемой группы была выявлена посткапиллярная ЛГ, а давление заклинивания легочной артерии было достоверно выше, чем в группе сравнения. В работе авторы провели сравнение больных

с COVID-19 с группой пациентов с ОРДС другой этиологии. Результаты работы позволили авторам предположить, что важную роль в патогенезе ЛГ у больных COVID-19 играет гипоксическая вазоконстрикция.

К задачам, поставленным перед исследователями, при изучении новой коронавирусной инфекции относится и поиск параметров, позволяющих прогнозировать ближайший и отдаленный прогноз. Так, китайские ученые Li Y, et al. [18] предложили в качестве предиктора летального исхода у больных с COVID-19 использовать ЭхоКГ-показатель продольной глобальной деформации ПЖ (RV-GLS), свидетельствующий о ДПЖ. Под наблюдением находилась группа из 120 пациентов в возрасте 61 ± 14 лет, не имеющих ТЭЛА в анамнезе, что было особо подчеркнуто авторами. У 6 больных, из включенных в исследование, в анамнезе была хроническая обструктивная болезнь легких. Длительность периода наблюдения составила 51 день. В работе было показано, что пациенты с более низким значением RV-GLS имели более высокие уровни Д-димера и СРБ, более высокую частоту сердечных сокращений, у них чаще возникала потребность в проведении респираторной поддержки, была выше частота развития ОРДС, чаще выявлялись признаки повреждения миокарда, тромбоза глубоких вен и, соответственно, госпитальная летальность была выше. Летальный исход был зафиксирован у 18 из 120 пациентов, включенных в исследование. Эти пациенты имели более высокое СДЛА — 48 (40-55) мм рт.ст., увеличенные размеры правого предсердия и ПЖ, у них были более низкими значения RV-GLS и TAPSE, указывающие на ДПЖ. Однако, согласно данным, полученным в исследовании, более точным предиктором летального исхода оказался показатель RV-GLS.

В представленном Corica B, et al. [19] метаанализе и систематическом обзоре, включившем 29 исследований (3813 пациентов), распространенность ДПЖ составила 20,4% (95% доверительный интервал (ДИ): 17,1-24,3; 95% предиктивный интервал: 7,8-43,9) и была ассоциирована с более тяжелым течением инфекции. Было продемонстрировано, что наличие ДПЖ связано с повышенной вероятностью смерти от всех причин (отношение шансов 3,32, 95% ДИ: 1,94-5,70).

В более поздних работах было показано, что ЛГ и ДПЖ также играют важную роль и в патогенезе постковидного синдрома. Так, Rossi R, et al. [20] в своей работе провели исследование легочной гемодинамики у пациентов, ранее перенесших COVID-19 с поражением легких и развитием острой ДН, имеющих астению, повышенную утомляемость, тахикардию как непропорциональную физической нагрузке, так и в покое. У данных пациентов была проведена катетеризация правых отделов сердца, которая вы-

явила наличие слабо выраженной ЛГ. ЛГ уменьшалась с течением времени — проведенное через 6 мес. исследование показало снижение уровня среднего давления в легочной артерии с 23 ± 2 до 20 ± 4 мм рт.ст., а через год до 18 ± 5 мм рт.ст. Также в указанные сроки было отмечено улучшение функции ПЖ. Авторами было установлено, что с изменением гемодинамических показателей четко коррелировала переносимость физической нагрузки — в тесте с шестиминутной ходьбой пройденная дистанция в течение полугода увеличилась с 420 ± 45 м до 495 ± 40 , а через год до 520 ± 35 м. Полученные данные могут свидетельствовать о значении ЛГ в патогенезе "постковидного синдрома".

Также к изучению ЛГ и "постковидного синдрома" было обращено внимание в работе Tudoran C, et al. [21]. Диагностику и оценку ЛГ авторы проводили с использованием ЭхоКГ. В исследовании было показано, что у ряда больных даже в случае нетяжелого течения COVID-19 может развиваться ЛГ, которая сохраняется после купирования острой фазы инфекционного процесса. Под наблюдением находился 91 пациент. В исследование были включены госпитализированные больные с COVID-19, не имеющие в анамнезе ЛГ и какой-либо значимой кардиологической патологии, объем поражения легких у которых по данным КТ составлял $<40\%$, отсутствовали проявления тяжелой ДН и не требовалась ИВЛ. Отдельно стоит обратить внимание на средний возраст пациентов, который составил 46 (40–50) лет. Всем пациентам была выполнена трансторакальная ЭхоКГ с оценкой СДЛА, PVR и ДПЖ. Уровень СДЛА в покое >35 мм рт.ст. указывал на наличие ЛГ, а значение показателя PVR >2 WU (единица Вуда) расценивалось как повышенное, а >3 WU как значительно повышенное, величина TAPSE <17 мм и/или RV-GLS $<28\%$ указывали на наличие ДПЖ. Повторное исследование проводилось через 2 мес. после выписки из стационара.

Согласно результатам исследования, у 7 пациентов (7,69%) через 2 мес. после перенесенной COVID-19 сохранялась ЛГ, а у 6 (6,59%) из них повышение СДЛА >35 мм рт.ст. сочеталось с увеличением PVR >3 WU, у 11 пациентов (19,79%) СДЛА находилось на уровне "пограничных" значений: 30–35 мм рт.ст., а PVR составило 2–3 WU, 10 пациентов (10,28%) имели признаки ДПЖ, а еще у 12 (13,18%) были выявлены пограничные значения RV-GLS и TAPSE.

Наряду с изучением легочной гемодинамики авторами был проведен корреляционный анализ — установлена связь ЛГ и ДПЖ с объемом поражения легочной ткани (по данным КТ) и выраженностью воспалительного процесса (СРБ, ИЛ-6, фибриноген). Многофакторный линейный регрессионный анализ показал, что повышение СДЛА было в боль-

шей степени обусловлено объемом поражения легочной ткани, уровнем сатурации, Д-димера, фибриногена и ИЛ-6 в сыворотке крови.

Таким образом, полученные данные указывают, что нарушения легочной гемодинамики могут сохраняться в "постковидном" периоде.

Анализ представленных работ позволяет говорить о том, что развитие ЛГ и ДПЖ у пациентов с COVID-19 может являться одним из важных предикторов неблагоприятного течения заболевания, особенно, при большом объеме поражения легких и в случае необходимости лечения пациента в условиях ОРИТ. Часто ЛГ и ДПЖ сочетаются с высокими уровнями Д-димера, СРБ, ИЛ-6, являющимися индикаторами выраженности воспалительного процесса, а также с повышением тропонина и NT-proBNP, указывающих на поражение миокарда.

Возможные патогенетические механизмы развития ЛГ у больных с COVID-19

Очевидно, что патогенез возникновения или прогрессирования ЛГ у пациентов с COVID-19 может включать большое количество патогенетических факторов, до конца не известных на данный момент. Однако гипотезы, рассматриваемые сейчас в научной литературе, довольно многогранно описывают патогенетические механизмы. Считаем нужным остановиться на основных из них. Вирус SARS-CoV-2 взаимодействует своим шиповым белком с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), блокируя его активность. Это может способствовать дисбалансу в ренин-ангиотензиновой системе (меняется соотношение АПФ/АПФ2) и, в свою очередь, приводит к вазоконстрикции, воспалению, оксидативному стрессу, апоптозу и эндотелиальной дисфункции, опосредованной ангиотензином II [22, 23]. Эндотелиальная дисфункция — один из ключевых факторов, запускающий каскад событий, в результате которого возникает несоответствие вентиляции и перфузии, гипоксия, патологическое ремоделирование легочных сосудов, приводящее к развитию и прогрессированию ЛГ [24]. В пользу данной гипотезы также свидетельствует и выявленная взаимосвязь между уровнем ангиотензина II в плазме крови и вирусной нагрузкой, а также тяжестью повреждения лёгких у пациентов с COVID-19 [25].

С другой стороны, известна и активно изучается роль воспаления в патогенезе ЛГ [26]. Для COVID-19 характерно образование в организме большого количества провоспалительных цитокинов с развитием "цитокинового шторма", что способно привести к развитию системного повреждения эндотелия [27, 28]. Возможно, участие схожих ИЛ в развитии системного воспаления при COVID-19 и воспалительном процессе при формировании ЛГ, оксидативный стресс, повреждение ДНК, митохондриальная

дисфункция могут потенцировать патологические процессы в сосудистом русле легких [29].

В то же время развитие эндотелиита и васкулита в различных органах возможно и вследствие прямого вирусного поражения и вторичной воспалительной реакции организма на инфицирование SARS-CoV-2. Развитие COVID-19-ассоциированного эндотелиита ведет к системному нарушению микроциркуляторной функции в различных сосудистых зонах и их клиническим последствиям у пациентов с COVID-19 [30]. Соответственно, вследствие повреждения эндотелиальных клеток из них высвобождается фактор Виллебранда, что способствует тромбообразованию [31]. Дополнительными факторами, повышающими риск тромбообразования, являются гипоксемия и иммобилизация пациентов [32]. Исходя из этого, в качестве одного из очевидных механизмов развития ЛГ представляется возможным рассматривать и тромбоэмболические изменения легочных сосудов. Так, по данным метаанализа, проведенного Tan BK, et al. [33], и включившего 102 исследования (64503 пациента), было показано, что ТЭЛА отмечалась у 7,8% пациентов. Образование тромбов в венозной системе, в т.ч. и ТЭЛА, и тромбоз глубоких вен были более характерны для пациентов реанимационных отделений с тяжелым течением COVID-19. Пациенты, имеющие тромботические осложнения, были старше, имели более высокий уровень Д-димера, и более низкий — протромбина [34]. Патогенез развития тромбоэмболических осложнений при COVID-19 сложен и на сегодняшний день не изучен в достаточной мере.

Также к значимым патологическим механизмам формирования ЛГ при COVID-19 можно отнести и развитие гипоксической легочной вазоконстрикции. Как было показано, для ОРДС, развивающегося у больных с COVID-19, характерна относительно сохранная легочная механика дыхания и высокая степень внутрилегочного шунтирования крови (Qs/Qt). Объяснением для развития тяжелой гипоксемии при сохранении механики дыхания является гипоксическая вазоконстрикция, которая может приводить к развитию ЛГ [35-37].

Механизм развития дилатации и ДПЖ является многофакторным и, вероятно, включает не только ЛГ, но и возможное развитие миокардита при тяжелом течении инфекции [29, 38].

COVID-19 при предшествующей ей ЛГ

На ранних стадиях пандемии имело место мнение об относительно низкой заболеваемости COVID-19 среди пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) и хронической тромбоэмболической ЛГ (ХТЭЛГ). В имеющихся наблюдениях за пациентами с COVID-19 и предшествующей ему ЛГ клинические исходы казались благоприятными [39-41].

В конце марта 2020г в США были представлены данные из более 32 экспертных центров здравоохранения. На тот момент времени COVID-19 была зарегистрирована лишь у 13 пациентов, находившихся под наблюдением с ЛАГ, трем из них потребовалась интубация, и один — умер [39]. В Италии сообщалось о 4 пациентах с ЛАГ и COVID-19, но, несмотря на умеренно повышенный риск смерти, развития острой правожелудочковой недостаточности, летального исхода ни у одного из этих пациентов зафиксировано не было. Эти неожиданно благоприятные исходы объяснили тем, что пациенты были приспособлены к хроническому гипоксическому состоянию, вероятно, использование антагонистов рецепторов эндотелина в лечении этих пациентов уменьшало риск развития ОРДС, а также наличием положительного эффекта от использования антикоагулянтной или антитромбоцитарной в терапии пациентов с COVID-19 [41].

Аналогичные сообщения в апреле 2020г были получены и из Испании, где было проведено наблюдение за 10 пациентами с ЛАГ, у которых диагностировали COVID-19. Несмотря на высокий риск смертности от некардиоваскулярных процессов у пациентов с ЛАГ, половина пациентов имели только лёгкие симптомы, а у лиц с установленной пневмонией течение COVID-19 было благоприятным и не требовало проведения интенсивной терапии [40]. Авторы также указали возможные патофизиологические механизмы, объясняющие благоприятные исходы заболевания. Для пациентов с ЛАГ характерно снижение экспрессии АПФ2, которое может способствовать уменьшению вероятности проникновения и распространения вируса. Учитывая, что патогенез развития ЛАГ связывают с развитием хронического воспалительного процесса с участием лимфоцитов, макрофагов, нейтрофилов, дендритных и тучных клеток, то, вероятно, это тоже может препятствовать вирусной активности в легких. Уменьшению повреждения легких при коронавирусной инфекции может способствовать и прием определённых препаратов, используемых в лечении ЛАГ. Так, прием сосудорасширяющих препаратов, которые могут предотвращать легочную вазоконстрикцию и поддерживать вентиляционно-перфузионный баланс, антагонистов рецепторов эндотелина-1 (один из возможных медиаторов ОРДС у больных COVID-19), вероятно, способен уменьшить повреждение легочной паренхимы [40, 42]. Использование антикоагулянтов в лечении ХТЭЛГ может обеспечить некоторый защитный эффект от развития тромбообразования и гиперкоагуляции, вызванных COVID-19 [42].

Однако результаты более поздних и крупных исследований стали отрезвляющими. Согласно данным, полученным в эпидемиологическом исследовании 2020г, проведенном в США, в котором участвовали 58 комплексных центров по лечению ЛГ,

заболеваемость COVID-19 среди лиц с ЛАГ/ХТЭЛГ составила 2,9 случаев на 1 тыс., что было аналогично заболеваемости населения США в целом, 30% пациентов с ЛАГ/ХТЭЛГ с выявленной новой коронавирусной инфекцией были госпитализированы, 12% — умерли. Процент госпитализированных и умерших в этой группе оказался выше по сравнению с населением США в целом [43].

Одновременно было проведено международное исследование по изучению влияния COVID-19 на пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ с привлечением 47 центров здравоохранения из 28 стран [44]. В ходе исследования у COVID-положительных пациентов с ЛАГ/ХТЭЛГ проводился сбор данных о клиническом течении и исходах заболевания, проводимой терапии, госпитализациях, об оказании помощи в условиях ОРИТ. 19 из 47 участвовавших в исследовании центров сообщили о развитии COVID-19 у 70 пациентов с ЛАГ/ХТЭЛГ, в 28 центрах — случаев развития COVID-19 у этих пациентов зафиксировано не было. Согласно результатам исследования было установлено, что лишь немногие пациенты из этой группы нуждались в лечении в условиях ОРИТ, в инвазивной вентиляции легких, у них не было потребности в проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации, в отличие от пациентов, имеющих сопутствующие респираторные или сердечно-сосудистые заболевания. В то же время уровень летальности от COVID-19 у пациентов с ЛАГ или ХТЭЛГ составил 20% и 14%, соответственно, что было выше уровня показателя летальности среди населения в целом. По мнению авторов, небольшое количество случаев, о которых было сообщено в исследовании, может быть связано с самоизоляцией, а более благоприятное течение заболевания с возможным потенциальным защитным эффектом препаратов, используемых для лечения ЛАГ, в частности за счет комбинированной терапии антагонистами рецепторов эндотелина, ингибиторами фосфодиэстеразы-5 и/или простаноидами. Данных о применении антикоагулянтов в этой группе пациентов представлено не было. Тем не менее не было сообщено ни об одном случае венозной тромбоэмболии, несмотря на наличие повышенной распространенности тромбоэмболии/тромбоза лёгочной артерии и наличие микротромбов в лёгочных капиллярах в популяции больных COVID-19. Таким образом, в исследовании было показано, что число пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ, страдающих COVID-19, было небольшим, тогда как уровень летальности, связанный с COVID-19, был выше по сравнению с населением в целом. Однако авторами было отмечено, что необходимо дальнейшее проведение исследования, чтобы выяснить: является ли строгое соблюдение социального дистанцирования основным объяснением низкой распространенности COVID-19 в популяции больных

с ЛАГ/ХТЭЛГ или другие патофизиологические факторы могут предотвратить заражение COVID-19 в этой группе пациентов [44].

Позднее были представлены данные из центра ЛГ в Нью-Йорке [4]. Из 350 пациентов с ЛАГ/ХТЭЛГ у 10 было подтверждено инфицирование COVID-19 и 1 пациент с ЛАГ с подозрением на COVID-19, имеющий отрицательный результат ПЦР при соответствующей COVID-19 клинической картине и высоких значениях воспалительных маркеров. В данной группе был зафиксирован высокий уровень смертности — 36,6%. Причинами смерти были хорошо известные патофизиологические последствия COVID-19: острая гипоксическая ДН вследствие пневмонита/ОРДС, или острая почечная недостаточность, или развитие правожелудочковой недостаточности.

Представляет интерес относительно крупное по количеству участников исследование Montani D, et al. [45], в котором была проведена оценка тяжести течения и исходов COVID-19 с прекапиллярной ЛГ. Под наблюдением находилось 211 пациентов, из них 40,3% пациентов проходили амбулаторное лечение, из госпитализированных 27,5% — находились в ОРИТ. Общая смертность в данной группе составила 24,6%, тогда как среди госпитализированных — 41,3%. Авторы отметили, что умершие были более старшего возраста, имели коморбидную патологию (сахарный диабет, хронические респираторный заболевания, сердечно-сосудистая патология, почечная дисфункция), более тяжелую ЛГ, согласно последней предшествующей COVID-19 оценке. Терапия ЛАГ у выживших и умерших пациентов не различалась.

Недавно были опубликованы данные эпидемиологического исследования, проведенного в Польше [46]. В исследовании проанализировали заболеваемость и исходы для 1134 пациентов с ЛАГ и 570 пациентов с ХТЭЛГ за 2020г. Заболеваемость COVID-19 среди указанной группы пациентов составила 3,8% (4,1% — ЛАГ, 3,2% — для ХТЭЛГ), однако смертность достигала 28%. Авторы указали, что умершие были значительно старше, имели более тяжелый функциональный класс ЛГ по классификации Всемирной организации здравоохранения и большее количество сердечно-сосудистой коморбидной патологии.

Сходные эпидемиологические данные были получены и в Греции [47]. Согласно опубликованному Греческому регистру ЛГ с конца февраля 2020 по август 2021гг для 499 пациентов (372 с ЛАГ, 127 — с ХТЭЛГ) заболеваемость COVID-19 составила 3,6%, частота госпитализаций — 44,4%, а уровень смертности — 22,2%, что значительно больше, чем в общей популяции.

Исходя из приведенных данных, можно заключить, что COVID-19 представляет серьезную угрозу

для пациентов с ЛАГ, существенно повышая риск смертельного исхода, делая необходимым строгое соблюдение профилактических мероприятий для этой группы пациентов.

Заключение

ЛГ и ДПЖ весьма характерны для COVID-19 тяжелого течения, обусловлены сложным комплексом патогенетических механизмов и являются предикторами негативного прогноза и возможного летального исхода. Имеющиеся данные позволяют предполагать развитие ЛГ и у пациентов с умеренной степенью поражения легочной ткани и могут сохраняться на какое-то время, являясь одним из возможных патогенетических механизмов постковидного синдрома. Следует указать на то, что исследования, результаты которых были упомянуты в этом обзоре, не учитывали возможные особенности различных штаммов коронавируса, и на сегодняшний день нет информации о том насколько конкретный штамм способен приводить к формированию ЛГ и ДПЖ.

Причиной повышения СДЛА и возникновения ДПЖ может являться не только COVID-19, но и ко-

морбидная патология у пациентов. Тем не менее исследования достаточно убедительно демонстрируют более тяжелое течение инфекции и более неблагоприятный прогноз у больных с СДЛА и ДПЖ, чем бы они не были обусловлены изначально, особенно у лиц с сопутствующей сердечно-сосудистой и респираторной патологией.

При применении неинвазивной диагностики представляется необходимым применять широкий спектр рекомендованных диагностических параметров ЛГ, не ограничиваясь только СДЛА. Показатель СДЛА хоть и не является точным параметром, отражающим наличие и степень тяжести ЛГ, может быть использован для прогнозирования течения COVID-19.

Эпидемиологические данные о смертности от COVID-19 среди пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ подтвердили клиническое значение этих групп больных как прогностически неблагоприятных.

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

Литература/References

1. WHO. Novel Coronavirus. Situation Report — 205, 2020;205(6):1-19. <https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf>.
2. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
3. World Health Organization Press Conference. The World Health Organization (WHO) Has Officially Named the Disease Caused by the Novel Coronavirus as COVID-19. Available online: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it) (accessed on 11 March 2020).
4. Sulica R, Cefali F, Motschwiller C, et al. COVID-19 in Pulmonary Artery Hypertension (PAH) Patients: Observations from a Large PAH Center in New York City. *Diagnostics*. 2021;11(1):128. doi:10.3390/diagnostics11010128.
5. Humbert M, Kovacs G, Hoepfer M, et al. ESC/ERS Scientific Document Group, 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the 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 the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *European Heart Journal*. 2022;43(38):3618-731. doi:10.1093/eurheartj/ehac237.
6. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53:1801913. doi:10.1183/13993003.01913-2018.
7. Avdeev SN, Barbarash OL, Bautin AE, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4683. (In Russ.) Авдеев С.Н., Барбараш О.Л., Баутин А.Е. и др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4683 doi:10.15829/1560-4071-2021-4683.
8. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. ESC Scientific Document Group. 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. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PULMONARY HYPERTENSION. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(5):5-64. (In Russ.) Galiè N, Humbert M, Vachiery J, и др. Рекомендации ESC/ERS по диагностике и лечению легочной гипертензии 2015. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(5):5-64. doi:10.15829/1560-4071-2016-5-5-64.
10. Finkelhor RS, Lewis SA, Pillai D. Limitations and Strengths of Doppler/Echo Pulmonary Artery Systolic Pressure–Right Heart Catheterization Correlations: A Systematic Literature Review. *Echocardiography*. 2015;32:10-8. doi:10.1111/echo.12594.
11. Del Rio JM, Grecu L, Nicoara A. Right Ventricular Function in Left Heart Disease. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2019;23(1):88-107. doi:10.1177/1089253218799345.
12. Konstam MA, Kiernan MS, Bernstein D, et al. Evaluation and management of right-sided heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137:e578-e622. doi:10.1161/CIR.0000000000000560.
13. Tsiipis A, Petropoulou E. Echocardiography in the Evaluation of the Right Heart, *US Cardiology Review* 2022;16:e08. doi:10.15420/usc.2021.03.
14. Pagnesi M, Baldetti L, Beneduce A, et al. Pulmonary hypertension and right ventricular involvement in hospitalised patients with COVID-19. *Heart*. 2020;106(17):1324-31. doi:10.1136/heartjnl-2020-317355.
15. 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*. 2020;15(311):116-21. doi:10.1016/j.ijcard.2020.03.087.
16. Wolters AEP, Wolters AJP, van Kraaij TDA, et al. Echocardiographic estimation of pulmonary hypertension in COVID-19 patients. *Neth Heart J*. 2022;30:1-5. doi:10.1007/s12471-022-01702-x.
17. Caravita S, Baratto C, Di Marco F, et al. Haemodynamic characteristics of COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome requiring mechanical ventilation. An invasive assessment using right heart catheterization. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(12):2228-37. doi:10.1002/ejhf.2058.
18. Li Y, Li H, Zhu S, et al. Prognostic Value of Right Ventricular Longitudinal Strain in Patients With COVID-19. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(11):2287-99. doi:10.1016/j.jcmg.2020.04.014.
19. Corica B, Marra AM, Basili S, et al. Prevalence of right ventricular dysfunction and impact on all-cause death in hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):17774. doi:10.1038/s41598-021-96955-8.
20. Rossi R, Coppi F, Monopoli DE, et al. Pulmonary arterial hypertension and right ventricular systolic dysfunction in COVID-19 survivors. *Cardiol J*. 2022;29(1):163-5. doi:10.5603/CJ.a2021.0159.
21. Tudoran C, Tudoran M, Lazureanu VE, et al. Evidence of Pulmonary Hypertension after SARS-CoV-2 Infection in Subjects without Previous Significant Cardiovascular Pathology. *J Clin. Med*. 2021;10:199. doi:10.3390/jcm10020199.
22. Beyerstedt S, Casaro EB, Rangel ÉB, et al. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40:905-19. doi:10.1007/s10096-020-04138-6.
23. Gomolak JR, Didion SP. Angiotensin II-induced endothelial dysfunction is temporally linked with increases in interleukin-6 and vascular macrophage accumulation. *Front Physiol*. 2014;5:396. doi:10.3389/fphys.2014.00396.

24. Kadiyska T, Tourtourikov I, Dabchev K, et al. Role of endothelial dysfunction in the severity of COVID-19 infection (Review). *Mol Med Rep.* 2022;26:351. doi:10.3892/mmr.2022.12867.
25. Liu Y, Yang Y, Zhang C, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked. *Sci China Life Sci.* 2020;63(3):364-74. doi:10.1007/s11427-020-1643-8.
26. Kumar R, Graham B. How does inflammation contribute to pulmonary hypertension? *Eur Respir J.* 2018;51:1702403. doi:10.1183/13993003.02403-2017.
27. Sims JT, Krishnan V, Chang CY. Characterization of the cytokine storm reflects hyperinflammatory endothelial dysfunction in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(1):107-11. doi:10.1016/j.jaci.2020.08.031.
28. Ruhl L, Pin I, Kühne JF, et al. Endothelial dysfunction contributes to severe COVID-19 in combination with dysregulated lymphocyte responses and cytokine networks. *Sig Transduct Target Ther.* 2021;66:418. doi:10.1038/s41392-021-00819-6.
29. Potus F, Mai V, Lebreton M, et al. Novel insights on the pulmonary vascular consequences of COVID-19. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2020;319:L277-L288. doi:10.1152/ajplung.00195.2020.
30. Varga Z, Andreas JF, Peter S, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417-8. doi:10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
31. Tang N, Li D, Wang X, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18:844-7. doi:10.1111/jth.14768.
32. Mondal S, Quintil AL, Karamchandani K, et al. Thromboembolic disease in COVID-19 patients: A brief narrative review. *J Intensive Care.* 2020;8:70. doi:10.1186/s40560-020-00483-y.
33. Tan BK, Mainbourg S, Friggeri A, et al. Arterial and venous thromboembolism in COVID-19: a study-level meta-analysis. *Thorax.* 2021;76:970-9. doi:10.1136/thoraxjnl-2020-215383.
34. Purroy F, Arqué G. Influence of thromboembolic events in the prognosis of COVID-19 hospitalized patients. Results from a cross sectional study. *PLoS one.* 2021;16(6):e0252351. doi:10.1371/journal.pone.0252351.
35. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, et al. Covid-19 does not lead to a "typical" acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201:1299-300. doi:10.1164/rccm.202003-0817LE.
36. Lang M, Som A, Mendoza DP, et al. Hypoxaemia related to COVID-19: vascular and perfusion abnormalities on dual-energy CT. *Lancet Infect Dis.* 2020;20:1365-6. doi:10.1016/S1473-3099(20)30367-4.
37. Ryan D, Frohlich S, McLoughlin P. Pulmonary vascular dysfunction in ARDS. *Ann Intensive Care.* 2014;4:28. doi:10.1186/s13613-014-0028-6.
38. Bonnemain J, Ltaief Z, Liaudet L. The Right Ventricle in COVID-19. *J Clin Med.* 2021;8;10(12):2535. doi:10.3390/jcm10122535.
39. Horn EM, Chakinala M, Oudiz R, et al. Could pulmonary arterial hypertension patients be at a lower risk from severe COVID-19? *Pulm Circ.* 2020;10(2):2045894020922799. doi:10.1177/2045894020922799.
40. Nuche J, Pérez-Olivares C, Segura de la Cal T, et al. Clinical course of COVID-19 in pulmonary arterial hypertension patients. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2020;73(9):775-8. doi:10.1016/j.rec.2020.05.015.
41. Scuri P, Iacovoni A, Abete R, et al. An unexpected recovery of patients with pulmonary arterial hypertension and SARS-CoV-2 pneumonia: a case series. *Pulm Circ.* 2020;10(3):2045894020956581. doi:10.1177/2045894020956581.
42. Nuche J, Segura de la Cal T, Jiménez López Guarch C, et al. Effect of Coronavirus Disease 2019 in Pulmonary Circulation. The Particular Scenario of Precapillary Pulmonary Hypertension. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(8):548. doi:10.3390/diagnostics10080548.
43. Lee JD, Burger CD, Delossantos GB, et al. A Survey-based Estimate of COVID-19 Incidence and Outcomes among Patients with Pulmonary Arterial Hypertension or Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension and Impact on the Process of Care. *Ann Am Thorac Soc.* 2020;17(12):1576-82. doi:10.1513/AnnalsATS.202005-521OC.
44. Belge C, Quarck R, Godinas L, et al. COVID-19 in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a reference centre survey. *ERJ Open Res.* 2020;6(4):00520-2020. doi:10.1183/23120541.00520-2020.
45. Montani D, Certain M-C, Weatherald J, et al. COVID-19 in Patients with Pulmonary Hypertension: A National Prospective Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;206(5):573-83. doi:10.1164/rccm.202112-2761OC.
46. Mamzer A, Waligora M, Kopec G, et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on Pulmonary Hypertension Patients: Insights from the BNP-PL National Database. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19:8423. doi:10.3390/ijerph19148423.
47. Farmakis IT, Karyofyllis P, Frantzeskaki F, et al. Incidence and outcomes of COVID-19 in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Data from the Hellenic pulmonary hypertension registry (HOPE). *Hellenic J Cardiol.* 2022;64:93-6. doi:10.1016/j.hjc.2021.10.002.