

Легочная гипертензия как фактор оценки риска неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19

Голухова Е. З.¹, Сливнева И. В.¹, Рыбка М. М.¹, Мамалыга М. Л.¹, Алехин М. Н.², Ключников И. В.¹, Антонова Д. Е.¹, Марапов Д. И.³

Цель. Выяснение прогностической роли расчетного систолического давления в легочной артерии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19).

Материал и методы. Проводилось ретроспективное исследование пациентов с подтвержденной COVID-19 (полимеразная цепная реакция, тест на антитела), находящихся на стационарном лечении. Максимальный срок наблюдения составил 63 дня. В исследование было включено 108 пациентов, из них 62 мужчины и 46 женщин, средний возраст составил 62,9±15,5 лет. При поступлении: средний балл по шкале NEWS — 6,0, насыщение крови кислородом 92%. Эхокардиографическое (ЭхоКГ) обследование проводилось по согласованному протоколу с применением стандартных доступов и их модифицированных позиций с использованием ультразвуковой системы Vivid E9 (GE Healthcare). Количественные измерения выполнялись согласно действующим рекомендациям ASE и EACVI. Статистический анализ проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик — IBM Corporation).

Результаты. С помощью метода CHAID разработано дерево классификации, определен наиболее сильный предиктор неблагоприятного исхода (расчетное систолическое давление в легочной артерии (рСДЛА)), установлены пороговые значения показателя рСДЛА, сопряженные с возрастанием рисков смертельного исхода — 42 мм рт.ст. и 50 мм рт.ст. Сформированы 3 группы пациентов на основании ключевого параметра ($\leq 41,0$ мм рт.ст., 42–49 мм рт.ст. и ≥ 50 мм рт.ст.). Увеличение риска летального исхода отмечено во 2 и 3 группах по сравнению с 1 группой пациентов и составило 31,8% и 70% vs 3,9%, соответственно. Также отмечена корреляция между тяжестью поражения легочной паренхимы по данным компьютерного томографического исследования и исследуемыми группами пациентов (36% [30–49] — 1 группа, 50% [36–76] — 2 группа и 84% [56–92] — 3 группа, $p=0,001$). Во 2 и 3 группах пациентов достоверно чаще наблюдались осложнения: острый респираторный дистресс-синдром, острая сердечная недостаточность, синдром полиорганной недостаточности, венозные тромбозы, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. В 3 группе достоверно чаще по сравнению с 1 группой пациентов развивалась острая почечная недостаточность и синдром системного воспалительного ответа.

Заключение. Комплексное ЭхоКГ исследование показало свою доступность и безопасность в оценке состояния пациентов с COVID-19, позволив получить релевантную информацию относительно состояния легочной гемодинамики. Трансторакальное ЭхоКГ исследование снизило риски осложнений от инвазивных методов оценки легочного русла и позволило отказаться от использования катетера Сван-Ганца у исследуемой группы пациентов. В результате полученных данных отмечена взаимосвязь между ростом рСДЛА и тяжестью клинической картины, выраженностью повреждения легочной ткани по данным инструментальных исследований, изменениями в лабораторных анализах крови, тяжестью коморбидного фона, возрастанием потребности в респираторной поддержке, что, в конечном счете, сопровождалось высоким уровнем осложнений и неблагоприятными исходами.

Ключевые слова: трансторакальное эхокардиографическое исследование, эхокардиография, расчетное систолическое давление в легочной артерии, COVID-19, предиктор неблагоприятного исхода, прогностическая модель, легочная гипертензия.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева Минздрава России, Москва; ²ФГБУ ДПО Центральная государственная медицинская академия УД Президента РФ, Москва; ³ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия.

Голухова Е. З. — академик РАН, д.м.н., профессор, исполняющая обязанности директора, зав. кафедрой кардиологии и функциональной диагностики Института подготовки кадров высшей квалификации профессионального образования, ORCID: 0000-0002-6252-0322, Сливнева И. В.* — к.м.н., н.с. группы экстренной ультразвуковой и функциональной диагностики, доцент кафедры кардиологии и функциональной диагностики Института подготовки кадров высшей квалификации профессионального образования, ORCID: 0000-0001-7935-7093, Рыбка М. М. — д.м.н., зам. директора по анестезиологии и реаниматологии, зав. отделением анестезиологии и реанимации, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом клинической лабораторной диагностики Института подготовки кадров высшей квалификации профессионального образования, ORCID: 0000-0003-2663-2236, Мамалыга М. Л. — д.м.н., с.н.с. отделения хирургического лечения ишемической болезни сердца, ORCID: 0000-0002-7444-9930, Алехин М. Н. — д.м.н., зав. отделением функциональной диагностики, вице-президент РАСУДМ, профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии, ORCID: 0000-0002-9725-7528, Ключников И. В. — д.м.н., профессор, г.н.с. отделения хирургического лечения ишемической болезни сердца и малоинвазивной коронарной хирургии, ORCID: 0000-0002-8652-9639, Антонова Д. Е. — врач-ординатор кафедры кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-4682-1440, Марапов Д. И. — к.м.н., преподаватель учебно-методического центра “Бережливые технологии в здравоохранении”, ORCID: 0000-0003-2583-0599.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): slivneva@mail.ru

ДЗЛК — давление заклинивания в легочных капиллярах, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, КТ — компьютерная томография, ЛА — легочная артерия, ЛГ — легочная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, ЛР — легочная регургитация, НПВ — нижняя полая вена, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, рСДЛА — расчетное систолическое давление в легочной артерии, срДЛА — среднее давление в легочной артерии, ТР — трикуспидальная регургитация, ЦМПКИ — Центр медицинской помощи пациентам с коронавирусной инфекцией, ЭхоКГ — эхокардиография, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, FAC RV — фракционное изменение площади правого желудочка, NEWS — шкала оценки тяжести состояния пациента, LS — продольная деформация, SpO₂ — насыщение крови кислородом, STE — спекл-трекинг эхокардиография, TAPSE — систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана.

Рукопись получена 06.10.2020

Рецензия получена 16.11.2020

Принята к публикации 19.11.2020



Для цитирования: Голухова Е. З., Сливнева И. В., Рыбка М. М., Мамалыга М. Л., Алехин М. Н., Ключников И. В., Антонова Д. Е., Марапов Д. И. Легочная гипертензия как фактор оценки риска неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):4136. doi:10.15829/1560-4071-2020-4136

Pulmonary hypertension as a risk assessment factor for unfavorable outcome in patients with COVID-19Golukhova E. Z.¹, Slivneva I. V.¹, Rybka M. M.¹, Mamalyga M. L.¹, Alekhin M. N.², Klyuchnikov I. V.¹, Antonova D. E.¹, Marapov D. I.³

Aim. To determine the predictive role of estimated pulmonary artery systolic pressure (ePASP) in COVID-19 patients.

Material and methods. A retrospective study of inpatients with documented COVID-19 infection was carried out. Maximal follow-up period was 63 days. The study included 108 patients (men, 62; women, 46; mean age, 62.9±15.5 years). At admission, mean NEWS score was 6.0, blood oxygen saturation — 92%. Echocardiography was performed according to standard protocol using Vivid E9 ultrasound system (GE Healthcare). Quantitative measurements were performed according to the current ASE and EACVI guidelines. Statistical analysis was performed using the IBM SPSS Statistics v.26 software (developed by IBM Corporation).

Results. Using the CHAID technique, a classification tree was developed and the strongest predictor of an unfavorable outcome was determined (ePASP). Threshold ePASP values, associated with an increased mortality risk were established (42 mm Hg and 50 mm Hg). Three groups of patients were selected based on the main predictor (≤ 41.0 mm Hg, 42-49 mm Hg and ≥ 50 mm Hg). The increased mortality risk was noted in groups 2 and 3 compared to group 1 of patients and amounted to 31.8% and 70% versus 3.9%, respectively. There was also a correlation between the severity of CT lung parenchymal lesions according to computed tomography and the study groups of patients (36% [30-49%] — group 1, 50% [36-76%] — group 2, and 84% [56-92%] — group 3, $p=0.001$). In groups 2 and 3, the following complications were significantly more frequent: acute respiratory distress syndrome, acute heart failure, multiple organ system failure, venous thrombosis, disseminated intravascular coagulation. In group 3, acute renal failure and systemic inflammatory response syndrome developed significantly more often than in group 1.

Conclusion. A comprehensive echocardiography has proven its availability and safety in assessing the condition of COVID-19 patients, allowing to obtain relevant information on pulmonary hemodynamics. Transthoracic echocardiography reduced the risk of complications from invasive diagnostic methods and allowed to abandon the use of the Swan-Ganz pulmonary artery catheter in the studied group

of patients. As a result, a relationship was noted between the increase of ePASP and the severity of clinical performance and lung tissue damage according to computed tomography, changes in laboratory blood tests, the severity of the comorbid profile, an increase in respiratory support need.

Key words: transthoracic echocardiography, echocardiography, estimated pulmonary artery systolic pressure, COVID-19, predictor of unfavorable outcome, prognostic model, pulmonary hypertension.

Relationships and Activities: none.

¹Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Moscow;

²Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow; ³Kazan State Medical University, Kazan, Russia.

Golukhova E. Z. ORCID: 0000-0002-6252-0322, Slivneva I. V.* ORCID: 0000-0001-7935-7093, Rybka M. M. ORCID: 0000-0003-2663-2236, Mamalyga M. L. ORCID: 0000-0002-7444-9930, Alekhin M. N. ORCID: 0000-0002-9725-7528, Klyuchnikov I. V. ORCID: 0000-0002-8652-9639, Antonova D. E. ORCID: 0000-0002-4682-1440, Marapov D. I. ORCID: 0000-0003-2583-0599.

*Corresponding author: slivneva@mail.ru

Received: 06.10.2020 **Revision Received:** 16.11.2020 **Accepted:** 19.11.2020

For citation: Golukhova E. Z., Slivneva I. V., Rybka M. M., Mamalyga M. L., Alekhin M. N., Klyuchnikov I. V., Antonova D. E., Marapov D. I. Pulmonary hypertension as a risk assessment factor for unfavorable outcome in patients with COVID-19. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):4136. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4136

Выяснение фундаментальных механизмов, запускающих изменения в легочных сосудах, сопровождающихся развитием легочной гипертензии (ЛГ), остается одной из актуальных проблем кардиологии и кардиохирургии. Согласно современной теории патогенеза ЛГ, эндотелиальная дисфункция [1] приводит к нарушению баланса между вазоконстриктивными и вазодилатирующими веществами, с дальнейшим преобладанием гипоксической вазоконстрикции малого круга кровообращения [2]. При этом формируется так называемый порочный круг, смысл которого заключается в повреждении эндотелия, выделении хемотаксинов, под действием которых происходит миграция гладкомышечных клеток в интиму сосуда, что вызывает его ремоделирование и, в конце концов, нарастание сосудистой обструкции и окклюзии [3]. Согласно данным разных авторов [4-6], первопричиной этих нарушений являются местные воспалительные тромботические или тромбоэмболические процессы. Например, предполагается, что тромбообразование в микроциркуляторном русле легких при новой коронаривирусной инфекции (COVID-19) возникает из-за блокады антитромботического пути ACE2/Ang-(1-7)/Mas-рецептора и уве-

личения прокоагулянтной активности, опосредованной через ангиотензин II [7]. Следует отметить, что использование положительного давления в конце выдоха при искусственной вентиляции легких (ИВЛ) также приводит к росту легочного давления [8].

Анализируя результаты трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) нами была выявлена взаимосвязь между прогрессированием коронаривирусной пневмонии по клинко-инструментальным данным и ЛГ.

Цель исследования: выяснение прогностической роли систолического давления в легочной артерии (ЛА) у пациентов с COVID-19.

Материал и методы

Ретроспективное исследование проводилось на базе Центра медицинской помощи пациентам с COVID-19 (ЦМПКИ). Локальный этический комитет при ЦМПКИ провел экспертизу клинического исследования и одобрил его проведение. В первичный анализ вошло 142 пациента с подтвержденной COVID-19 (полимеразная цепная реакция, тест на антитела), которым было выполнено ЭхоКГ. Критериями исключения из исследования являлись:

Таблица 1

Характеристика пациентов с COVID-19, включенных в исследование

Показатель	Всего (n=108)
Возраст, полных лет (M±SD)	62,9±15,5
Пол:	
— мужской, абс. (%)	62 (57,4)
— женский, абс. (%)	46 (42,6)
ППТ, м ² (Me [Q ₁ -Q ₃])	2,00 [1,84-2,13]
Систолическое давление, мм рт.ст. (Me [Q ₁ -Q ₃])	125 [117-130]
Диастолическое давление, мм рт.ст. (Me [Q ₁ -Q ₃])	78 [70-80]
Частота сердечных сокращений (Me [Q ₁ -Q ₃])	79 [69-88]
Характеристики ритма	
Синусовый, абс. (%)	89 (82,4)
Фибрилляция предсердий, абс. (%)	16 (14,8)
ЭКС, абс. (%)	3 (2,8)
NEWS (Me [Q ₁ -Q ₃])	6,0 [5,0-7,0]
SpO ₂ поступление ЦМПКИ, % (Me [Q ₁ -Q ₃])	92 [92-93]
Сахарный диабет, абс. (%)	19 (17,6)
Бронхиальная астма, абс. (%)	9 (8,3)
ХОБЛ, абс. (%)	12 (11,1)
Хроническая болезнь почек, абс. (%)	8 (7,4)
Артериальная гипертензия, абс. (%)	79 (73,1)
ОНМК, абс. (%)	14 (13,0)
Дисциркуляторная энцефалопатия, абс. (%)	15 (13,9)
Онкологические заболевания, абс. (%)	18 (16,7)
Ревматоидный артрит, абс. (%)	3 (2,8)
Курение, абс. (%)	4 (3,7)

Сокращения: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ППТ — площадь поверхности тела, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЦМПКИ — Центр медицинской помощи пациентам с коронавирусной инфекцией, ЭКС — электрокардиостимулятор, NEWS — шкала оценки тяжести состояния пациента, SpO₂ — насыщение крови кислородом.

систолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) (фракция выброса <50%, признаки асинергии миокарда, перенесенный инфаркт миокарда), операции на сердце в анамнезе, пороки митрального и/или аортального клапана, тромбоэмболия ЛА, стенозирование или признаки обструкции выводного тракта правого желудочка (ПЖ), тяжесть поражения легочной паренхимы <25% по данным компьютерной томографии (КТ), гемодинамический шок на момент исследования, отсутствие удовлетворительного акустического окна. В окончательный анализ было включено 108 пациентов за максимальный период наблюдения 63 дня. Медиана срока наблюдения составила 13 сут. [12-17]. Всем пациентам выполняли рентгенографию, компьютерное томографическое исследование грудной клетки и комплексное (ЭхоКГ) исследование, выполняли необходимый набор клинико-лабораторных анализов.

Средний возраст пациентов составлял 62,9±15,5 лет, 57,4% из которых были мужчины, основные характеристики пациентов приведены в таблице 1.

Медиана срока госпитализации пациентов от начала заболевания составляла 8 сут. [6-11]. Госпитальная летальность пациентов, включенных в исследование, составила 15,7% (17 случаев).

Пациентам проводили этиотропную терапию по схеме в зависимости от тяжести исходного состояния при поступлении, антибиотикопрофилактику с целью исключить присоединение бактериальной инфекции. При прогрессировании коронавирусной инфекции добавляли иммуносупрессивную терапию (тоцилизумаб, глюкокортикостероиды). Всем пациентам проводили базовую антикоагулянтную терапию низкофракционным гепарином, терапию коморбидных заболеваний.

Эхокардиографический протокол исследования. Комплексное трансторакальное ЭхоКГ исследование с акцентом на легочную гемодинамику выполняли по определенному согласованному протоколу с применением стандартных доступов и их модифицированных позиций с использованием ультразвуковой системы Vivid E9 (GE Healthcare). Количественные измерения выполняли в соответствии с действующими рекомендациям ASE и EACVI [9]. Кроме того, проводили запись изображений и кино-петель для последующего анализа и сокращения времени экспозиции.

Измерения сократительной функции ЛЖ выполняли с помощью бипланового алгоритма Симпсон. Для оценки сократительной функции ПЖ использовали показатели FAC RV (изменение фракционной площади ПЖ в двухмерном режиме из верхушечного доступа в позиции на 4 камеры) и TAPSE (систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана в M-режиме из верхушечного доступа в позиции на 4 камеры). Размеры и объемы правых и левых камер

сердца измеряли в позиции на 4 камеры из верхушечного доступа.

Для анализа продольной деформации свободной стенки ПЖ — LS RV 2D STE использовался двумерный недоплеровский стрейн, основанный на серошкальном В-модальном изображении (STE — спекл-трекинг эхокардиография). Запись кинопетель проводилась в режиме AFI (Automatic Functional Imaging) с частотой кадров 60 кадров/сек и более. Далее обводили границы эндокарда и эпикарда свободной стенки ПЖ и, соответственно, выбирали зону интереса с последующей корректировкой толщины стенки. После чего программа автоматически выделяла сегменты ПЖ. Согласно текущим рекомендациям ASE и EACVI [9, 10], при анализе использовали абсолютные величины LS RV, т. е. неотрицательные числа.

Степень трикуспидальной регургитации (TR) определяли как незначительную, умеренно-выраженную и тяжелую на основе комплексной доплерографической оценки, ширины vena contracta в ортогональных плоскостях, площади потока регургитации и радиуса PISA в режиме цветового доплера.

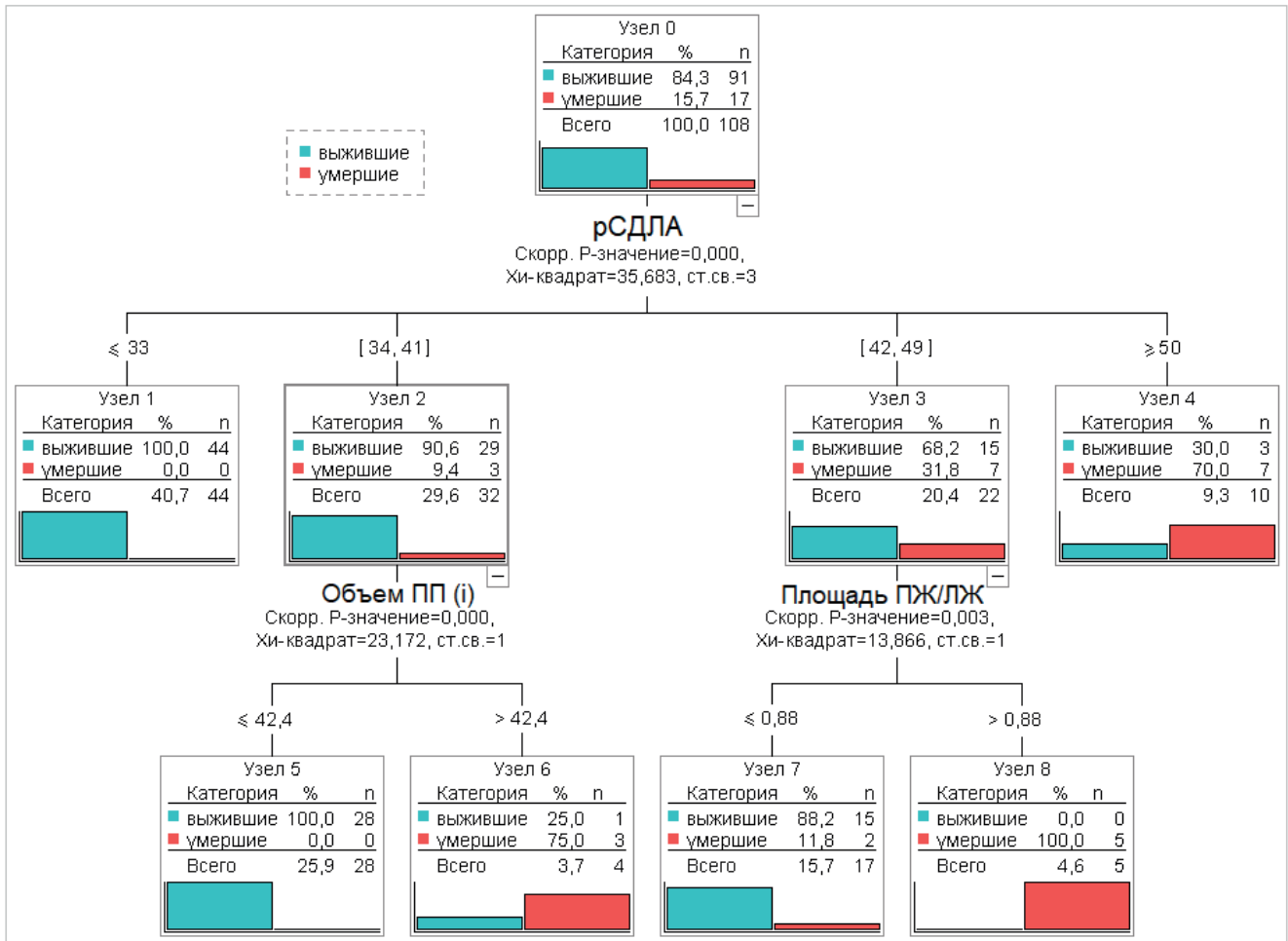


Рис. 1. Дерево классификации исследуемых по риску летального исхода в зависимости от значений предикторов, характеризующих состояние правых отделов сердца по данным ЭхоКГ.

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, рСДЛА — расчетное систолическое давление в легочной артерии.

ровского картирования, плотности и замкнутости спектрограммы потока ТР в непрерывно-волновом доплеровском режиме, а также характеристик антеградного трикуспидального потока в импульсно-волновом доплеровском режиме [11, 12].

Расчетное среднее систолическое давление в ЛА (рСДЛА) определяли с помощью непрерывно-волновой доплерографии по формуле: $рСДЛА = 4 \times V_{max} TR^2 + \text{давление в правом предсердии (ПП)}$, где $V_{max} TR$ — максимальная скорость трикуспидальной регургитации [13, 14]. Среднее давление в легочной артерии (срДЛА) рассчитывали по формуле: $срДЛА = 4 \times V_{max} ЛР^2 + \text{давление в ПП}$, где $V_{max} ЛР$ — максимальная скорость раннего диастолического пика ЛР в режиме непрерывно-волновой доплерографии [15]. Давление в ПП определяли путем измерения максимального диаметра нижней полой вены (НПВ) в конце выдоха, на 0,5–3,0 см выше устья [13] и степени ее инспираторного коллапса. При спаде-нии НПВ >50% и ее диаметре <2,0 см, давление

в ПП считалось нормальным (равным 5 мм рт.ст.), при спадении <50% или диаметре НПВ свыше 2,0 см — 15 мм рт.ст., при отсутствии реакции НПВ на вдох и выраженной дилатации НПВ (>2,5 см) — 20 мм рт.ст. [16]. Все показатели давления получали у пациентов в состоянии покоя.

Для расчета давления заклинивания в легочных капиллярах (ДЗЛК) использовали формулу: $ДЗЛК = 1,24 \times (E/e') + 1,9$, где E — максимальная скорость раннего пика антеградного трансмитрального кровотока в импульсно-волновом доплеровском режиме, e' — среднее значение скоростей движения септальной и латеральной сторон митрального кольца в раннюю диастолу в импульсно-волновом режиме тканевой доплерографии [17].

Выполнение ЭхоКГ исследования в условиях COVID-19. Весь медицинский персонал был обеспечен средствами индивидуальной защиты в соответствии с действующими стандартами Всемирной организации здравоохранения [18] и первоначальных инструкций [19]. Ультразвуковое исследование

Таблица 2

Характеристики терминальных узлов (групп), полученных в результате классификации исследуемых

Номер узла	Значения параметров	Доля узла в общей структуре, абс. (%)	Летальность, (%)	Индекс, (%)
1	рСДЛА ≤ 33 мм рт.ст.	44 (40,7)	0,0	0,0
5	рСДЛА 34-41 мм рт.ст., Объем ПП _{максимальный (i)} (2D) $\leq 42,4$ мл/м ²	28 (25,9)	0,0	0,0
7	рСДЛА 42-49 мм рт.ст., Площадь ПЖ/ЛЖ (2D) $\leq 0,88$	17 (15,7)	11,8	74,7
4	рСДЛА ≥ 50 мм рт.ст.	10 (9,3)	70,0	444,7
6	рСДЛА 34-41 мм рт.ст., Объем ПП _{максимальный (i)} (2D) $> 42,4$ мл/м ²	4 (3,7)	75,0	476,5
8	рСДЛА 42-49 мм рт.ст., Площадь ПЖ/ЛЖ (2D) $> 0,88$	5 (4,6)	100,0	635,3

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, рСДЛА — расчетное систолическое давление в легочной артерии, i — индексированный (индекс — отношение процента наблюдений в узле к проценту наблюдений по выборке в целом).

проводилось исключительно среди пациентов с подтвержденной COVID-19 во избежание потенциального распространения инфекции среди отрицательных случаев выявления [20]. Обработка ультразвукового аппарата проводилась согласно рекомендациям после каждого пациента [21, 22].

Статистическая обработка. Систематизация исходной информации была введена в электронную таблицу Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик — IBM Corporation).

Проверка количественных показателей на нормальность распределения выполнялась с помощью критерия Шапиро-Уилка, также анализировались гистограммы распределения данных. Нормально распределенные показатели описывались с помощью средних значений и стандартных отклонений ($M \pm SD$). При отсутствии нормального распределения данные представлялись с помощью медианы и интерквартильного размаха ($Me [Q_1-Q_3]$). Категориальные показатели описывались с помощью абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение нормально распределенных количественных показателей выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа (post-hoc анализ проводился с помощью критерия Тьюки при однородных дисперсиях или с помощью критерия Геймса-Хауэлла при неоднородных дисперсиях). При отсутствии нормального распределения сравнение количественных показателей выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса (post-hoc анализ — с помощью критерия Данна с поправкой Бонферрони). Сравнение категориальных показателей выполнялось с помощью точного критерия Фишера для многопольных таблиц с post-hoc анализом по методу хи-квадрат Пирсона с поправкой Бенджамини-Хохберга.

Для оценки влияния различных предикторов, характеризующих состояние правых отделов сердца

по данным ЭхоКГ исследования, на вероятность летального исхода у пациентов с COVID-19 было разработано дерево классификации с помощью метода CHAID (Chi Squared Automatic Interaction Detection) как одного из автоматизированных методов многомерного анализа, используемых для классификации или расщепления выборок на основе набора предикторов.

Результаты

На первом этапе, на основании полученных данных, было разработано следующее дерево классификации методом CHAID (рис. 1).

Из 108 пациентов с подтвержденной COVID-19, 91 пациент выжил и 17 пациентов скончались. Общая частота летальных исходов среди исследуемых составила 15,7%. В результате проведенного анализа были выделены 6 окончательных решений, характеристики которых представлены в таблице 2.

Терминальные узлы 1 и 5, в которых не было ни одного случая смерти пациента, были отнесены к категории низкого риска летального исхода, узлы 7, 4, 6 и 8 — к категории высокого риска летального исхода. Из последних, узел 4, отличающийся изменениями единственного параметра — рСДЛА ≥ 50 мм рт.ст., характеризовался уровнем летальности 70%. Узлы 6 и 8 отличались 75% и 100% уровнем летальности, соответственно. При рСДЛА 42-49 мм рт.ст. модулирующим предиктором летальности являлось отношение площади ПЖ/ЛЖ. Так, при отношении $< 0,88$ летальность составила 11,8% (7 узел). При отношении $> 0,88$ — летальность в исследуемой совокупности оказалась абсолютной (8 узел).

Чувствительность полученной модели составила 95,6%, специфичность — 88,2%. Общий процент верно предсказанных значений зависимой переменной составил $94,4 \pm 2,2\%$.

На основании проведенного многомерного анализа ЭхоКГ мы выделили 2 пороговых значения

рСДЛА в качестве маркера повышения уровня летальности (42 мм рт.ст. и 50 мм рт.ст.) и вторым этапом сформировали 3 группы пациентов согласно корневому параметру. В 1 группе пациентов показатель составлял ≤ 41 мм рт.ст., во 2 группе — 42-49 мм рт.ст. и в 3 группе — ≥ 50 мм рт.ст. В соответствии с деревом классификации летальность в 1 группе составляла 3,9%, во 2 группе — 31,8%, в 3 группе — 70,0%. Далее был проведен межгрупповой сравнительный анализ (табл. 3, 4).

Клиническая характеристика. Возраст пациентов статистически значимо отличался в сравниваемых группах с преобладанием во 2 и 3 группах по сравнению с 1 группой пациентов. Статистически значимых различий по полу и площади поверхности тела выявлено не было. Отмечена тенденция к увеличению показателя шкалы NEWS во 2 и 3 группе по сравнению с 1 группой. Медиана SpO₂ при поступлении была ниже в 3 группе и составила 90%, тем не менее при межгрупповом сравнении статически достоверных различий получено не было.

Сопутствующая патология. Среди сопутствующей патологии в 3 группе пациентов по сравнению с 1 группой статистически чаще встречалась артериальная гипертензия, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, перенесенные нарушения мозгового кровообращения в анамнезе. Дисциркуляторная энцефалопатия достоверно чаще встречалась во 2 и 3 группе и отмечалась у трети пациентов по сравнению с 1 группой.

Госпитальный период. Статистически значимая разница была выявлена по тяжести поражения легоч-

ной ткани (КТ-диагностика): 36% в 1 группе, 50% во 2 группе и 84% в 3 группе пациентов.

По данным лабораторной диагностики во 2 и 3 группах по сравнению с 1 группой имело место статистически значимое снижение показателей гемоглобина и эритроцитов крови, двукратное увеличение медианы показателя D-димера, увеличение C-реактивного белка (в 4,8 раз во 2 группе и в 12,7 раз в 3 группе), лактатдегидрогеназы (в 1,4 раза во 2 группе и в 2,1 раз в 3 группе). Снижение количества тромбоцитов во 2 группе оказалось статистически значимо ($p=0,028$) по сравнению с 1 группой пациентов.

Во 2 и 3 группах достоверно чаще, чем в 1 группе пациентов наблюдались респираторный дистресс-синдром, острая сердечная недостаточность, синдром полиорганной недостаточности, венозные тромбозы. Дополнительно в 3 группе статистически значимо по сравнению с 1 группой наблюдалась острая почечная недостаточность и синдром системного воспалительного ответа. Достоверная разница была выявлена между 2 и 3 группами по таким осложнениям, как острая сердечная недостаточность и синдром системного воспалительного ответа. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания чаще наблюдали во 2 группе по сравнению с 1 группой.

Потребность в ИВЛ была статистически значимо выше во 2 группе (36,4%) по сравнению с 1 группой (3,9%) и отмечалась у подавляющего большинства пациентов 3 группы (80,0%). Методы эфферентной терапии также достоверно чаще применялись во 2

Таблица 3

Характеристика пациентов с COVID-19 в зависимости от показателя рСДЛА

Показатель	1 группа ≤ 41 мм рт.ст. (n=76)	2 группа 42-49 мм рт.ст. (n=22)	3 группа ≥ 50 мм рт.ст. (n=10)	p
<i>Клиническая характеристика</i>				
Возраст, полных лет (M \pm SD)	59,6 \pm 14,7	70,6 \pm 16,8	71,2 \pm 8,2	0,001* p ₁₋₂ =0,024* p ₁₋₃ =0,004*
Пол:				0,378
— мужской, абс. (%)	47 (61,8)	10 (45,5)	5 (50,0)	
— женский, абс. (%)	29 (38,2)	12 (54,5)	5 (50,0)	
ППТ, м ² (Me [Q ₁ -Q ₃])	2,02 [1,87-2,13]	1,86 [1,73-2,03]	2,05 [1,96-2,20]	0,099
Систолическое давление, мм рт.ст. (Me [Q ₁ -Q ₃])	125 [120-130]	125 [116-135]	125 [119-130]	0,966
Диастолическое давление, мм рт.ст. (Me [Q ₁ -Q ₃])	80 [70-85]	75 [69-79]	74 [60-80]	0,071
Частота сердечных сокращений (Me [Q ₁ -Q ₃])	80 [70-89]	69 [63-89]	77 [70-86]	0,237
Характеристики ритма	Синусовый, абс. (%)	68 (89,5)	5 (50,0)	0,004* p ₁₋₃ =0,003*
	Фибрилляция предсердий, абс. (%)	7 (9,2)	5 (22,7)	0,018* p ₁₋₃ =0,018*
	ЭКС, абс. (%)	1 (1,3)	1 (4,5)	1 (10,0)
NEWS (Me [Q ₁ -Q ₃])	6,0 [5,5-7,0]	6,5 [5,0-7,0]	7,0 [6,0-8,0]	0,79
SpO ₂ поступление ЦМПКИ, % (Me [Q ₁ -Q ₃])	93 [92-93]	92 [90-93]	90 [86-93]	0,06

Таблица 3. Продолжение

Характеристика пациентов с COVID-19 в зависимости от показателя рСДЛА

Показатель	1 группа ≤41 мм рт.ст. (n=76)	2 группа 42-49 мм рт.ст. (n=22)	3 группа ≥50 мм рт.ст. (n=10)	p
Сопутствующая патология				
Сахарный диабет, абс. (%)	11 (14,5)	4 (18,2)	4 (40,0)	0,144
Бронхиальная астма, абс. (%)	5 (6,6)	0 (0,0)	4 (40,0)	0,005* p ₁₋₃ =0,001*
ХОБЛ, абс. (%)	4 (5,3)	4 (18,2)	4 (40,0)	0,003* p ₁₋₃ =0,001*
Хроническая болезнь почек, абс. (%)	3 (3,9)	3 (13,6)	2 (20,0)	0,05
Артериальная гипертензия, абс. (%)	51 (67,1)	18 (81,8)	10 (100)	0,043* p ₁₋₃ =0,031*
ОНМК, абс. (%)	6 (7,9)	4 (18,2)	4 (40,0)	0,011* p ₁₋₃ =0,009*
Дисциркуляторная энцефалопатия, абс. (%)	5 (6,6)	7 (31,8)	3 (30,0)	0,002* p ₁₋₂ =0,004* p ₁₋₃ =0,025*
Онкологические заболевания, абс. (%)	13 (17,1)	4 (18,2)	1 (10,0)	1,0
Ревматоидный артрит, абс. (%)	1 (1,3)	2 (9,1)	0 (0,0)	0,209
Курение, абс. (%)	4 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,417
Характеристика пребывания в стационаре				
Поступление в ОРИТ, абс. (%)	4 (5,3)	5 (22,7)	2 (20,0)	0,026* p ₁₋₂ =0,037*
Перевод в ОРИТ, абс. (%)	7 (9,2)	8 (36,4)	6 (60,0)	<0,001* p ₁₋₂ =0,003* p ₁₋₃ <0,001*
Количество койко-дней, сут. (Ме [Q ₁ -Q ₃])	13 [12-16]	14 [10-17]	15 [11-19]	0,854
Длительность нахождения в ОРИТ (среди пациентов в ОРИТ), сут.	7 [6,5-9,5]	9 [5-17]	12,5 [9-15,5]	0,193
Данные компьютерной томографии				
Объем поражения легочной ткани, % (Ме [Q ₁ -Q ₃])	36 [30-49]	50 [36-76]	84 [56-92]	0,001* p ₁₋₂ =0,041* p ₁₋₃ =0,003*
Лабораторные данные (анализ крови)				
Моноциты, *10 ⁹ /л (Ме [Q ₁ -Q ₃])	0,48 [0,31-0,62]	0,55 [0,39-0,76]	0,46 [0,35-0,56]	0,286
Нейтрофилы, *10 ⁹ /л (Ме [Q ₁ -Q ₃])	4,6 [3,2-6,1]	6,1 [3,0-8,2]	5,7 [3,5-7,8]	0,188
Лимфоциты, *10 ⁹ /л (Ме [Q ₁ -Q ₃])	1,11 [0,89-1,42]	1,15 [0,87-1,56]	0,88 [0,68-1,38]	0,271
D-димер, нг/л (Ме [Q ₁ -Q ₃])	461,5 [284,0-794,0]	1010,5 [311,0-2646,0]	823,5 [579,0-4065,0]	0,014* p ₁₋₂ =0,020* p ₁₋₃ =0,035*
Гемоглобин, г/л (Ме [Q ₁ -Q ₃])	128,6 [119,1-141,1]	115,6 [83,8-124,0]	98,0 [89,1-120,0]	<0,001* p ₁₋₂ =0,001* p ₁₋₃ =0,004*
Эритроциты, *10 ¹² /л (Ме [Q ₁ -Q ₃])	4,5 [4,1-4,8]	4,0 [3,1-4,4]	3,4 [3,1-3,9]	<0,001* p ₁₋₂ =0,009* p ₁₋₃ =0,003*
Лейкоциты, *10 ⁹ /л (Ме [Q ₁ -Q ₃])	6,9 [5,4-10,1]	7,4 [5,7-10,1]	10,1 [7,6-14,5]	0,283
C-реактивный белок, мг/л (Ме [Q ₁ -Q ₃])	6,1 [4,7-8,7]	29,1 [8,4-96,5]	77,3 [29,0-96,1]	<0,001* p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ <0,001*
Тромбоциты, *10 ⁹ /л (Ме [Q ₁ -Q ₃])	286,8 [212,4-333,2]	191,6 [90,9-304,0]	203,8 [142,0-257,4]	0,011* p ₁₋₂ =0,028*
Лактатдегидрогеназа, Ед/л (Ме [Q ₁ -Q ₃])	258,5 [221,0-331,5]	351,5 [288,0-576,0]	554,0 [404,0-651,0]	<0,001* p ₁₋₂ =0,007* p ₁₋₃ =0,003*
Оксигенотерапия				
Кислород (O ₂) до 15 л/мин	67 (88,2)	10 (45,5)	2 (20,0)	<0,001* p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ <0,001*

Таблица 3. Продолжение
Характеристика пациентов с COVID-19 в зависимости от показателя рСДЛА

Показатель	1 группа ≤41 мм рт.ст. (n=76)	2 группа 42-49 мм рт.ст. (n=22)	3 группа ≥50 мм рт.ст. (n=10)	p
AIRVO, абс. (%)	2 (2,6)	3 (13,6)	0 (0,0)	0,122
НИВЛ, абс. (%)	4 (5,3)	1 (4,5)	0 (0,0)	1,0
ИВЛ, абс. (%)	3 (3,9)	8 (36,4)	8 (80,0)	<0,001* p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ =0,022*
ЭКМО вено-венозный, абс. (%)	1 (1,3)	0 (0,0)	3 (30,0)	0,004* p ₁₋₃ =0,004* p ₂₋₃ =0,024*
Методы эфферентной терапии				
Плазмаферез, абс. (%)	0 (0,0)	4 (18,2)	1 (10,0)	0,002* p ₁₋₂ =0,002*
Гемосорбция, абс. (%)	0 (0,0)	3 (13,6)	2 (20,0)	0,001* p ₁₋₂ =0,01* p ₁₋₃ =0,013*
Осложнения				
Отек головного мозга, абс. (%)	1 (1,3)	2 (9,1)	0 (0,0)	0,209
Острое почечное повреждение, абс. (%)	0 (0,0)	2 (9,1)	3 (30,0)	0,001* p ₁₋₃ <0,001*
Острая сердечная недостаточность, абс. (%)	2 (2,6)	4 (18,2)	7 (70,0)	<0,001* p ₁₋₂ =0,007* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ =0,006*
Респираторный дистресс-синдром, абс. (%)	2 (2,6)	7 (31,8)	5 (50,0)	<0,001* p ₁₋₂ =0,001* p ₁₋₃ <0,001*
Полиорганная недостаточность, абс. (%)	2 (2,6)	5 (22,7)	3 (30,0)	0,001* p ₁₋₂ =0,002* p ₁₋₃ =0,002*
Венозный тромбоз, абс. (%)	3 (3,9)	5 (22,7)	3 (30,0)	0,003* p ₁₋₂ =0,007* p ₁₋₃ =0,007*
ДВС-синдром, абс. (%)	0 (0,0)	3 (13,6)	1 (10,0)	0,008* p ₁₋₂ =0,01*
ССВО, абс. (%)	4 (5,3)	4 (18,2)	6 (60,0)	<0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ =0,027*
Летальность, абс. (%)	3 (3,9)	7 (31,8)	7 (70,0)	<0,001* p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ <0,001*

Примечание: * — различия показателей статистически значимы.

Сокращения: ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, НИВЛ — неинвазивная вентиляция легких, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ППТ — площадь поверхности тела, ССВО — синдром системного воспалительного ответа, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЦМПКИ — Центр медицинской помощи пациентам с корона-вирусной инфекцией, ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация крови, ЭКС — электрокардиостимулятор, AIRVO — увлажнитель с интегрированным генератором потока воздуха, NEWS — шкала оценки тяжести состояния пациента, SpO₂ — насыщение крови кислородом.

и 3 группах. Метод экстракорпоральной мембранной оксигенации крови применялся в 4 случаях, из которых 3 случая были в 3 группе.

Эхокардиографический анализ. В таблице 4 сопоставлены значения ЭхоКГ анализа в зависимости от исследуемых выборок.

Статистически значимые различия были выявлены между 1 и 2 группами среди следующих по-

казателей: TAPSE, E/e', ДЗЛК, скорость ТР, диаметр НПВ и выраженность ТН. Медиана показателя TAPSE снизилась с 21,0 мм до 19,0 мм, p=0,049, остальные показатели продемонстрировали увеличение. Умеренно-выраженная и тяжелая ТР статистически значимо встречалась во 2 группе (у 42,9% пациентов) по сравнению с 1 группой (9,3%), p<0,001.

Таблица 4

ЭхоКГ характеристика пациентов с COVID-19 в зависимости от показателя рСДЛА

Показатель	1 группа (n=76)	2 группа (n=22)	3 группа (n=10)	p
КДИ ЛЖ, мл/м ² (2D) (Me [Q ₁ -Q ₃])	51,2 [43,8-58,0]	48,3 [38,7-56,4]	50,8 [46,4-74,7]	0,37
КСИ ЛЖ, мл/м ² (2D) (Me [Q ₁ -Q ₃])	16,7 [14,4-21,8]	17,1 [13,9-25,3]	20,1 [17,0-30,7]	0,401
УИ ЛЖ, мл/м ² (2D) (M±SD)	33,3±7,4	30,9±9,3	35,4±10,7	0,293
ФВ ЛЖ, % (2D) (Me [Q ₁ -Q ₃])	66,0 [60,0-69,0]	63,0 [58,0-67,0]	62,5 [59,0-65,0]	0,076
Отношение E/e'	7,3 [5,7-8,2]	8,9 [5,7-10,4]	12,0 [7,9-10,4]	<0,001* p ₁₋₂ =0,002* p ₁₋₃ <0,001*
Диаметр ЛП _{малый} , мм (2D) (Me [Q ₁ -Q ₃])	39,0 [36,0-42,0]	39,0 [36,0-43,0]	41,0 [40,0-44,0]	0,085
Диаметр ЛП _{большой} , мм (2D) (Me [Q ₁ -Q ₃])	52,0 [49,0-58,0]	54,0 [48,0-56,0]	53,0 [49,0-60,0]	0,786
Объем ЛП _{максимальный (i)} , мм (2D) (Me [Q ₁ -Q ₃])	22,1 [18,9-29,1]	21,3 [19,1-28,3]	25,6 [22,3-36,7]	0,155
Диаметр ПП _{малый} , мм (2D) (M±SD)	42,2±6,5	43,5±6,6	44,8±7,4	0,428
Диаметр ПП _{большой} , мм (2D) (M±SD)	51,6±6,9	53,0±8,4	54,4±6,7	0,415
Объем ПП _{максимальный (i)} , мм (2D) (Me [Q ₁ -Q ₃])	24,7 [19,3-34,6]	27,0 [23,6-33,7]	30,8 [23,2-34,0]	0,247
КДР ПЖ _{базальный} , мм (2D) (Me [Q ₁ -Q ₃])	40,0 [37,0-43,0]	42,0 [39,0-45,0]	42,0 [39,0-46,0]	0,126
КДР ПЖ _{средний} , мм (2D) (Me [Q ₁ -Q ₃])	34,0 [29,5-38,5]	36,0 [32,0-41,0]	32,0 [27,0-42,0]	0,534
Продольный размер ПЖ, мм (2D) (Me [Q ₁ -Q ₃])	60,0 [58,0-66,5]	60,0 [54,0-67,0]	64,0 [60,0-66,0]	0,322
ФК ТК, мм (2D) (M±SD)	38,2±4,8	38,5±4,9	42,1±6,7	0,113
FAC RV, % (M±SD)	53,5±9,9	47,8±11,5	45,0±7,0	0,008* p ₁₋₃ =0,036*
TAPSE, мм (Me [Q ₁ -Q ₃])	21,0 [19,0-22,0]	19,0 [16,5-20,5]	16,5 [15,0-19,0]	0,001* p ₁₋₂ =0,049* p ₁₋₃ =0,002*
LS RV базальный (STE) (Me [Q ₁ -Q ₃])	24,0 [17,0-29,0]	22,0 [12,0-26,0]	14,5 [14,0-18,0]	0,003* p ₁₋₃ =0,004*
LS RV средний (STE) (Me [Q ₁ -Q ₃])	21,0 [15,5-26,0]	20,5 [13,5-24,5]	15,0 [13,0-19,0]	0,048 p ₁₋₃ =0,049*
LS RV апикальный (STE) (Me [Q ₁ -Q ₃])	17,5 [12,0-24,0]	18,5 [13,5-22,0]	12,5 [8,0-23,0]	0,250
LS RV глобальный (STE) (Me [Q ₁ -Q ₃])	21,7 [16,2-25,2]	21,0 [16,0-23,0]	14,3 [12,7-17,0]	0,016* p ₁₋₃ =0,016*
Площадь ПЖ/ЛЖ (2D) (M±SD)	0,66±0,14	0,73±0,24	0,66±0,14	0,2
Диаметр НПВ (Me [Q ₁ -Q ₃])	21,0 [19,0-24,0]	23,0 [21,5-25,0]	24,0 [22,5-26,0]	0,04* p ₁₋₂ =0,047*
срДЛА, мм рт.ст. (Me [Q ₁ -Q ₃])	15,0 [10,0-20,3]	19,7 [15,0-22,0]	30,0 [25,5-33,0]	<0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ =0,008*
ДЗЛК, мм рт.ст. (Me [Q ₁ -Q ₃])	10,9 [9,0-12,0]	12,9 [12,0-14,6]	16,8 [13,7-19,3]	<0,001* p ₁₋₂ =0,002* p ₁₋₃ <0,001*
Скорость ТР, м/сек (Me [Q ₁ -Q ₃])	2,22 [1,87-2,38]	2,68 [2,58-2,82]	2,80 [2,35-2,94]	<0,001* p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ =0,005*
ТН умеренно-выраженная и выраженная, абс. (%)	7 (9,3)	9 (42,9)	5 (50,0)	<0,001* p ₁₋₂ <0,001* p ₁₋₃ =0,001*

Примечание: * — различия показателей статистически значимы.

Сокращения: ДЗЛК — давление заклинивания в легочных капиллярах, КДИ — конечный диастолический индекс, КДР — конечный диастолический размер, КСИ — конечный систолический индекс, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, НПВ — нижняя полая вена, ПЖ (RV) — правый желудочек, ПП — правое предсердие, срДЛА — среднее давление в легочной артерии, ТН — трикуспидальная недостаточность, ТР — трикуспидальная регургитация, УИ — ударный индекс, ФВ — фракция выброса, ФК ТК — фиброзное кольцо трикуспидального клапана, FAC — фракционное изменение площади, LS — продольная деформация, TAPSE — систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана, i — индексированный.

Сравнительный анализ 1 и 3 групп показал статистически значимую разницу для параметров FAC RV, TAPSE, E/e', срДЛА, ДЗЛК, скорости ТР и выраженности ТР. А именно, снижение параметра

FAC RV с 53,5±9,9% до 45,0±7,0%, p=0,036; медианы показателя TAPSE с 21,0 мм до 16,5 мм, p=0,002. Межгрупповые различия были отмечены среди показателей глобальной продольной деформации сво-

бодной стенки ПЖ (LS RV), а также LS RV на базальном и среднем уровнях. Отмечалось увеличение медианы параметров E/e' , срДЛА, ДЗЛК, скорости ТР. Умеренно-выраженная и тяжелая ТР встречалась достоверно чаще в 3 группе (50%) по сравнению с 1 группой (9,3%), $p=0,001$.

Межгрупповой анализ 2 и 3 когорты пациентов выявил различия только в одном показателе — срДЛА, с увеличением медианы показателя до 30,0 мм рт.ст. в 3 группе по сравнению с 19,7 мм рт.ст. во 2 группе, $p=0,008$. Помимо этого, отмечался двукратный прирост срДЛА в 3 группе пациентов по сравнению в 1 группой (15,0 мм рт.ст.).

Обсуждение

Стремительное развитие ЛГ во время и после пневмонии у пациентов с COVID-19 обусловлено поражением паренхимы легких и изменениями легочной гемодинамики.

По данным крупнейшего ретроспективного исследования с включением 15596 здоровых лиц выявлено, что 95-процентная верхняя граница нормы для срДЛА составляет 37 мм рт.ст. [23]. Согласительный документ Американского колледжа кардиологии и Американской ассоциации сердца (ACCF/АНА) от 2009г рекомендует срДЛА равный 40 мм рт.ст. и более в качестве порогового значения ЛГ [24]. Согласно Европейским рекомендациям, предполагается, что ЛГ маловероятна при срДЛА <36 мм рт.ст., возможна — при расчетных показателях 37–50 мм рт.ст., и с большой степенью вероятна при ЛГ выше 50 мм рт.ст. [25]. Во время пандемии COVID-19, вызывающей в короткие сроки значительные изменения в легочной паренхиме, вопрос изучения ЛГ стал еще более актуален. Однако, несмотря на обилие научных исследований, нет определенных значений показателей ЛГ у пациентов с COVID-19.

Результатом проведенного нами многомерного анализа ЭхоКГ-предикторов летального исхода явился алгоритм построения дерева классификации. В основе модели автоматически определяется наиболее значимый показатель, который представляет всю выборку. В соответствии с разработанным деревом классификации, ключевым предиктором риска летального исхода среди пациентов с COVID-19 оказался показатель срДЛА, для которого были определены соответствующие пороговые значения. Первое пороговое значение срДЛА, позволяющее использовать данный показатель в качестве маркера повышения уровня летальности, составило 42 мм рт.ст. При достижении и превышении этого значения летальность в процентном соотношении возрастала в 8 раз. Второй порог срДЛА составил 50 мм рт.ст., у пациентов с показателем равным или выше указанного значения летальность в процентном соотношении увеличивается более чем в 2 раза по сравнению

с группой срДЛА 42–49 мм рт.ст. ($p<0,001$) и почти в 18 раз по сравнению с группой срДЛА ниже 42 мм рт.ст. ($p<0,001$).

Примечательно, что предиктор срДЛА ≥ 50 мм рт.ст. (узел 4) без какой-либо комбинации с другими параметрами ЭхоКГ исследования сопровождался 70% летальностью в структуре исследуемой совокупности.

Прогностическое значение параметра срДЛА подтверждается разработанной многофакторной моделью комплексного ЭхоКГ подхода к оценке пациентов с COVID-19, характеризующейся чувствительностью 95,6%, специфичностью 88,2% и общей диагностической значимостью модели $94,4 \pm 2,2\%$.

Тем не менее, ни один показатель не может обладать полноценной диагностической и прогностической информацией, поэтому сочетание с клинико-инструментальными данными предоставляет дополнительные сведения относительно состояния больного, а представленная многомерная модель у пациентов с COVID-19 является первой ступенью в поиске информации. С целью идентификации наиболее значимых клинических и диагностических предикторов летального исхода был проведен сравнительный межгрупповой анализ согласно предиктору срДЛА.

По данным Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского общества пульмонологов (ERS) от 2015 [26], возраст является предиктором неблагоприятного исхода пациентов с ЛГ [27]. В соответствии с полученными данными, средний возраст пациентов в генеральной совокупности составил 63 года, а пациенты с срДЛА равным или более 42 мм рт.ст. относились к более старшей возрастной группе (70 лет). Это соответствует выводам, полученным в исследовании Huang C, et al. (2020), согласно которым возраст пациентов с COVID-19 >60 лет является фактором риска быстрого ухудшения состояния, тяжелого течения и летального исхода [28].

У пациентов с более высокими показателями ЛГ выявили корреляцию с отягощенным коморбидным фоном, у них чаще встречалась фибрилляция предсердий. Наиболее часто встречающимся анамнестическим фактором являлась артериальная гипертензия (81,8% во 2 группе и у всех пациентов 3 группы). Перенесенные нарушения мозгового кровообращения наблюдали у 18,2% во 2 группе и у 40,0% больных в 3 группе. Сахарный диабет 2 типа статистических межгрупповых различий не продемонстрировал, но эта нозология довольно часто встречалась в каждой когорте пациентов. Заболевания респираторной системы (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма) чаще наблюдали во 2 и 3 группах и достигали 40% в исследуемой совокупности. Как известно, наличие в анамнезе у пациентов с COVID-19 легочных и сердечно-сосудистых заболеваний увеличивает риск неблагоприятного

исхода [29] и результаты нашего исследования подтверждают опыт зарубежных коллег.

Артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа и онкологические заболевания довольно часто встречались во всех группах пациентов и были отмечены в ряде исследований в качестве факторов риска тяжелого заболевания и неблагоприятного исхода [28, 30].

Изменения лабораторных показателей также ассоциированы с ухудшением клинических исходов. По данным лабораторной диагностики во 2 и 3 группах отмечалось снижение показателей гемоглобина и эритроцитов крови. Так, во 2 и 3 группах гемоглобин снижался на 10% и 23,4% по сравнению с 1 группой пациентов. Аналогичная динамика изменений наблюдается при анализе количества тромбоцитов. Повышенный уровень С-реактивного белка, экспрессия которого стимулируется интерлейкином-6, является биомаркером тяжелой бета-коронавирусной инфекции [31]. Так, в 1 группе С-реактивный белок в большинстве случаев находился в пределах нормальных значений. Во 2 группе С-реактивный белок статистически значимо повышался в 4,8 раза, а в 3 — в 12,7 раза по сравнению с 1 группой. Прогрессирующее нарастание С-реактивного белка на фоне повышения давления в ЛА при COVID-19 отражает увеличение активности системного воспалительного процесса. Уровень концентрации лактатдегидрогеназы, являющийся неспецифическим маркером повреждения легочной ткани, оказался у пациентов 2 и 3 группы, соответственно, в 1,4 и 2,2 раза выше ($p < 0,05$), чем в 1 группе. Также отмечались нарушения коагуляции и у пациентов с давлением в ЛА 42 мм рт.ст. и выше, отмечается двукратное повышение уровня D-димера. Все это указывает на то, что при COVID-19 может формироваться порочный круг, когда повреждение легочной паренхимы сопровождается увеличением системной воспалительной реакции, которая, в свою очередь, провоцирует коагуляционные нарушения и, по всей видимости, усугубляет течение вирусной пневмонии.

ЭхоКГ-анализ продемонстрировал снижение фракции выброса ЛЖ во 2 и 3 группах, при этом сократительная способность ЛЖ оставалась сохранной. Статистически значимые различия при сравнении параметров систолической функции ПЖ в 1 и 2 группах были получены только по одному параметру — TAPSE. Увеличение давления в ЛА > 50 мм рт.ст. сопровождалось редукцией параметров FAC RV, TAPSE, продольной деформации свободной стенки ПЖ на базальном, среднем уровнях, а также ее глобальных значений. Несмотря на статистически значимые различия, показатели FAC RV и TAPSE в 3 группе превышали нормальные пороговые значения [13]. Большой диагностической ценностью в идентификации признаков систолической дис-

функции ПЖ обладает 2D спекл-трекинг эхокардиография (2D STE), поэтому изменения продольной деформации являются приоритетными по сравнению с другими ЭхоКГ параметрами [32]. Исходя из полученных данных, медиану глобального параметра LS RV — 21,0% в сочетании с рСДЛА ≥ 42 мм рт.ст. можно рассматривать в качестве фактора риска осложненного течения заболевания.

Известно, что катетеризация правых камер сердца обеспечивает точные измерения давления в ЛА [33]. Корреляция между доплерографическими данными и показателями при катетеризации правых отделов сердца [34–36] позволяет считать ЭхоКГ приемлемым в клинической практике методом оценки давления в ЛА. С целью сокращения необязательных процедур для оценки ЛГ пятый Всемирный симпозиум по ЛГ рекомендовал прибегать к катетеризации после получения подтверждающих ЭхоКГ данных повышения рСДЛА [25]. Однако мы предпочли отказаться от последующей катетеризации правых отделов сердца из-за высокого риска кровотечения на фоне антикоагулянтной терапии у пациентов с COVID-19, в связи с чем оценку состояния легочной гемодинамики проводили с помощью комплексного ЭхоКГ анализа.

Помимо расчетных показателей систолического давления возможно измерение срДЛА. Нормальные показатели срДЛА в покое составляют 14 ± 3 мм рт.ст., при верхней границе нормы примерно 20 мм рт.ст. [33, 37]. Полученные данные показали двукратный прирост медианы срДЛА в 3 группе (30,0 мм рт.ст.). Другим информативным показателем оценки ЛГ считается среднее ДЗЛК, валидированное при одновременном сравнении с прямыми измерениями Сван-Ганса [38]. Отношение E/e' , впервые описанное Naqeh SF в 1997г, было представлено в качестве суррогатного маркера ДЗЛК [38]. Отношение $E/e' < 8$ как правило регистрируется при нормальном давлении наполнения ЛЖ (ДЗЛК < 15 мм рт.ст.) [39], $E/e' > 15$ ассоциируется с повышенным давлением наполнения (ДЗЛК > 15 мм рт.ст.). При отсутствии левожелудочковой дисфункции повышение давления в малом круге кровообращения свидетельствует о развитии артериальной ЛГ [40]. Мы отмечали повышение ДЗЛК среди пациентов с рСДЛА ≥ 50 мм рт.ст. Недостатком применения ЭхоКГ эквивалента ДЗЛК является большая слепая зона между отношением E/e' от 8 до 15, и, вероятно по этой причине, в группе пациентов с рСДЛА 42–29 мм рт.ст. ДЗЛК осталось в пределах нормальных значений. Тем не менее, все комплементарные методы трансторакальной ЭхоКГ оценки легочной гемодинамики продемонстрировали рост ЛГ, при этом являясь неинвазивным инструментом оценки состояния легочного русла у пациентов с повреждением легочной паренхимы при COVID-19.

Респираторный дистресс-синдром — является ведущим в патогенезе тяжелой формы COVID-19 [41]. В ЦМПКИ респираторный дистресс-синдром наблюдался у 13% пациентов и явился одной из ведущих причин летального исхода пациентов от COVID-19 за истекший период наблюдения. Помимо респираторных осложнений, во 2 и 3 группе пациентов часто наблюдали: острую сердечную недостаточность, синдром полиорганной недостаточности, венозные тромбозы, острую почечную недостаточность, синдром системного воспалительного ответа, диссеминированное внутрисосудистое свертывание.

Высокий уровень летальности был обусловлен характером включения пациентов в исследование. В первую очередь ЭхоКГ исследование выполняли осложненным и тяжелым пациентам. Таким образом, летальность среди пациентов, включенных в исследование, составила 15,7%, при общей летальности в ЦМПКИ за аналогичный период наблюдения — 12,0%.

Рост рСДЛА связан с тяжестью клинической картины, выраженностью повреждения легочной ткани по данным томографии, лабораторными сдвигами в анализах крови, утяжелением коморбидности, потребности в ИВЛ, что, в конечном счете, сопровождается высоким уровнем осложнений и увеличением летальности. При этом параметр рСДЛА позволяет получать необходимую информацию относительно состояния легочной гемодинамики, а также прогнозировать вероятность летального исхода, что, в свою очередь, является важной составной частью тактики ведения пациентов и может иметь дополнительное значение при разработке алгоритма эффективного лечения пациентов с COVID-19 или другими острыми респираторными заболеваниями. Немаловажным является и то обстоятельство, что рСДЛА входит в стандартный протокол ЭхоКГ исследования.

Ограничения исследования. На первом этапе статистического анализа было разработано дерево классификаций параметров, исследуемых по риску летального исхода в зависимости от значений ЭхоКГ,

характеризующих состояние правых отделов сердца. В последующем был проведен сравнительный анализ демографических, клинических, лабораторных параметров, данных КТ-диагностики в исследуемых группах и оценено их влияние на прогноз. Для объективного анализа большего количества влияющих переменных необходимо значительно увеличить объем выборки. Соответственно, добавление других параметров в дерево классификаций может существенно изменить дизайн исследования, а также оказать влияние или нивелировать полученные данные.

В исследование были включены тяжелые пациенты, т. к. неосложненным пациентам с COVID-19 рутинно ЭхоКГ исследование не выполняется. Включение в исследование всех поступивших в стационар пациентов, без учета их тяжести состояния, требует разработки иной модели.

Заключение

1. У пациентов с COVID-19, не имеющих систолической дисфункции ЛЖ сердца по данным ЭхоКГ исследования, значения рСДЛА 50 мм рт.ст. и более могут указывать на высокий риск летальных исходов, показатели рСДЛА 33 мм рт.ст. и менее ассоциированы с минимальным риском летальных исходов.

2. При значениях рСДЛА от 34 до 41 мм рт.ст. модулирующим предиктором увеличения летальности у больных с COVID-19 является индексированный к площади поверхности объем ПП $>42,4$ мл/м², при рСДЛА 42–49 мм рт.ст. — отношение площади ПЖ к площади ЛЖ $>0,88$.

3. Анализ результатов проведенного исследования свидетельствует о том, что коморбидный фон и преклонный возраст необходимо рассматривать в качестве предикторов развития осложненного течения COVID-19, а их комбинация с ростом рСДЛА ассоциирована с наихудшим госпитальным прогнозом.

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

Литература/References

- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395:1417-8. doi:10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
- Sylvester JT, Shimoda LA, Aaronson PI, et al. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Physiol Rev*. 2012;92:367-520. doi:10.1152/physrev.00041.2010.
- Chazova IE, Martynuk 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.
- Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc*. 2020;22(2):95-7.
- Ribes A, Vardon-Bouines F, Mémier V, et al. Thromboembolic events and Covid-19. *Advances in Biological Regulation*. 2020;77:100735. doi:10.1016/j.jbior.2020.100735.
- Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Translational Research*. 2020;220:1-13. doi:10.1016/j.trsl.2020.04.007.
- Fraga-Silva RA, Da Silva DG, Montecucco F, et al. The angiotensin-converting enzyme 2/angiotensin-(1-7)/Mas receptor axis: a potential target for treating thrombotic diseases. *Thrombosis and haemostasis*. 2012;108(6):1089. doi:10.1160/TH12-06-0396.
- Jardin F, Delorme G, Hardy A, et al. Reevaluation of hemodynamic consequences of positive pressure ventilation: emphasis on cyclic right ventricular afterloading by mechanical lung inflation. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 1990;72(6):966-70. doi:10.1097/0000542-199006000-00003.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:233-71. doi:10.1093/ehjci/jev014.
- Voigt J-U, Pedrizzetti G, Lysyansky P, et al. Definition for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:1-11. doi:10.1093/ehjci/jeu184.
- Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, et al. Recommendations for noninvasive evaluation of native valvular regurgitation: a report from the American Society of Echocardiography

- developed in collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2017;30(4):303-71. doi:10.1016/j.echo.2017.01.007.
12. Previtero M, Guta AC, Ochoa-Jimenez RC, et al. 38 Prognostic validation of partition values obtained with conventional two-dimensional and doppler echocardiography to grade tricuspid regurgitation severity. *European Heart Journal — Cardiovascular Imaging*, 21, Issue Supplement_1. 2020. jcz319. doi:10.1093/ehjci/jez319.
 13. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(7):685-713. doi:10.1016/j.echo.2010.05.010.
 14. Hatle L, Angelsen BA, Tromsdal A. Non-invasive estimation of pulmonary artery systolic pressure with Doppler ultrasound. *Br Heart J*. 1981;45:157-65. doi:10.1136/hrt.45.2.157.
 15. Masuyama T, Kodama K, Kitakabe A, et al. Continuous-wave Doppler echocardiographic detection of pulmonary regurgitation and its application to noninvasive estimation of pulmonary artery pressure. *Circulation*. 1986;74:484-92. doi:10.1161/01.CIR.74.3.484.
 16. Alekhin MN, Zateyshnikova AA, Kiselev DG, et al. The value of echocardiographic assessment of the inferior vena cava for calculating the mean pressure in the pulmonary artery in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Kremlin medicine. Clinical Bulletin*. 2010;(2):64-7. (In Russ.) Алехин М. Н., Затеишчикова А. А., Киселев Д. Г. и др. Значение эхокардиографической оценки нижней полой вены для расчета среднего давления в легочной артерии у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2010;(2):64-7.
 17. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):277-314. doi:10.1016/j.echo.2016.01.011.
 18. World Health Organization. Rational use of personal protective equipment (PPE) for coronavirus disease (COVID-19): interim guidance, 19 March 2020 (WHO/2019-nCoV/IPC_PPE_use/2020.2). <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331498>.
 19. Kirkpatrick JN, Mitchell C, Taub C, et al. ASE statement on protection of patients and echocardiography service providers during the 2019 novel coronavirus outbreak. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;33:648-53. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.002.
 20. Hung J, Abraham TP, Cohen MS, et al. ASE Statement on the Reintroduction of Echocardiographic Services during the COVID-19 Pandemic. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33(8):1034-9. doi:10.1016/j.echo.2020.05.019.
 21. Abramowicz JS, Basseal J. WFUMB Position Statement: How to perform a safe ultrasound examination and clean equipment in the context of COVID-19 On behalf of the WFUMB Safety Committee. https://wfumb.info/wp-content/uploads/2020/03/WFUMB-covid19-document_FINAL2.pdf.
 22. Mitchell C, Collins K, Hua L, et al. Specific Considerations for Sonographers When Performing Echocardiography during the 2019 Novel Coronavirus Outbreak: Supplement to the American Society of Echocardiography Statement. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33(6):654-7. doi:10.1016/j.echo.2020.04.014.
 23. McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, et al. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation*. 2001;104(23):2797-802. doi:10.1161/hc4801.100076.
 24. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation task force on expert consensus documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation*. 2009;119(16):2250-94. doi:10.1016/j.jacc.2009.01.004.
 25. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: 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 of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009;30(20):2493-537. doi:10.1093/eurheartj/ehp297.
 26. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 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) [published correction appears in *Eur Respir J*. 2015;46(6):1855-6.] *Eur Respir J*. 2015;46(4):903-75. doi:10.1183/13993003.01032-2015.
 27. Kanwar M, Raina A, Lohmueller L, et al. The Use of Risk Assessment Tools and Prognostic Scores in Managing Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2019;21(6):45. doi:10.1007/s11906-019-0950-y.
 28. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
 29. Li B, Yang J, Zhao F, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clinical Research in Cardiology*. 2020;109(5):531-8. doi:10.1007/s00392-020-01626-9.
 30. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
 31. Gusev DA, Vashukova MA, Fedunyak IP, et al. Experience with the use of a recombinant humanized monoclonal antibody to the human interleukin-6 receptor in patients with COVID-19. *Journal of Infectology*. 2020;12(3):28-33. (In Russ.) Гусев Д. А., Вашукова М. А., Федуняк И. П. и др. Опыт применения рекомбинантного гуманизированного моноклонального антитела к человеческому рецептору интерлейкина-6 у пациентов с COVID-19. *Журнал инфектологии*. 2020;12(3):28-33. doi:10.22625/2072-6732-2020-12-3-28-33.
 32. Li Y, Li H, Zhu S, et al. Prognostic Value of Right Ventricular Longitudinal Strain in Patients with COVID-19. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;S1936-878X(20)30342-9. doi:10.1016/j.jcmg.2020.04.014.
 33. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(25 Supplement):D42-D50. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.032.
 34. 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. *Journal of the American Heart Association*. 2014;3(4):e001103. doi:10.1161/JAHA.114.001103.
 35. Lanzarini L, Fontana A, Lucca E, et al. Noninvasive estimation of both systolic and diastolic pulmonary artery pressure from Doppler analysis of tricuspid regurgitant velocity spectrum in patients with chronic heart failure. *Am Heart J*. 2002;144(6):1087-94. doi:10.1067/mhj.2002.126350.
 36. Lindqvist P, Söderberg S, Gonzalez MC, et al. Echocardiography based estimation of pulmonary vascular resistance in patients with pulmonary hypertension: a simultaneous Doppler echocardiography and cardiac catheterization study. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12(12):961-6. doi:10.1093/ejehocardiography/er222.
 37. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *European Respiratory Journal*. 2009;34:888-94. doi:10.1183/09031936.00145608.
 38. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, et al. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(6):1527-33. doi:10.1016/s0735-1097(97)00344-6.
 39. Bossone E, D'Andrea A, D'Alto M, et al. Echocardiography in pulmonary arterial hypertension: from diagnosis to prognosis. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2013;26:1-14. doi:10.1016/j.echo.2012.10.009.
 40. Ryan JJ, Rich JD, Thiruvoipati T, et al. Current practice for determining pulmonary capillary wedge pressure predisposes to serious errors in the classification of patients with pulmonary hypertension. *Am Heart J*. 2012;163(4):589-94. doi:10.1016/j.ahj.2012.01.024.
 41. Which increases the risk of an adverse outcome in the case of COVID-19? 2020. (In Russ.) Что повышает риск неблагоприятного исхода при заболевании COVID-19? 2020. <https://bakulev.ru/news/glavnoe/chto-povyshaet-risk-neblagopriyatnogo-iskhoda-pri-zabolevanii-covid-19/>.