

# Механизмы развития легочной гипертензии при COVID-19

Н.А.Царева

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

## Резюме

Новая коронавирусная инфекция (НКИ), вызванная SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2*), представляет собой серьезное заболевание, часто связанное с сердечно-сосудистыми осложнениями. Сочетание острого респираторного дистресс-синдрома, инвазивной вентиляции легких, тромбоэмболических осложнений, а также прямого повреждения миокарда создает условия, при которых вероятно развитие дисфункции правого желудочка (ПЖ) вследствие легочной гипертензии (ЛГ). **Целью** работы явился поиск литературных источников в базах данных *PubMed*, *Google Scholar* и *eLibrary* и последующий их анализ для выяснения основных патофизиологических механизмов, которые играют роль в возникновении и прогрессировании ЛГ при COVID-19 (*COronaVirus Disease 2019*). Повреждение вирусом миокарда, а также эндотелия легочных сосудов у госпитализированных пациентов с COVID-19 может способствовать развитию ЛГ, связанной с признаками более тяжелого течения заболевания и развитием недостаточности ПЖ в дальнейшем. **Результаты.** Установлено, что рутинный протокол эхокардиографического исследования следует расширить дополнительными показателями, которые свидетельствовали бы о функции ПЖ, поскольку эти данные могут применяться в качестве прогностического фактора риска. **Заключение.** По результатам анализа данных литературы показано, что НКИ в ряде случаев может приводить к развитию клинически значимой ЛГ.

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

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов автором не заявлен.

**Финансирование.** Публикация осуществлена при поддержке Группы компаний «Фармасинтез». Мнение автора может не совпадать с позицией компании. Группа компаний «Фармасинтез» не несет ответственности за возможные нарушения авторских прав и иных прав третьих лиц в результате публикации и распространения данной информации.

© Царева Н.А., 2023

Для цитирования: Царева Н.А. Механизмы развития легочной гипертензии при COVID-19. *Пульмонология*. 2023; 33 (4): 525–532. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-525-532

# Mechanisms of pulmonary hypertension development in COVID-19

Natalia A. Tsareva

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119048, Russia

## Abstract

The novel coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2*) is a serious disease often associated with cardiovascular complications. The combination of acute respiratory distress syndrome, invasive ventilation, thromboembolic complications, and direct myocardial injury creates conditions that increase likelihood of right ventricular (RV) dysfunction due to pulmonary hypertension (PH). **The aim** of the work was to search for literature sources in the *PubMed*, *Google Scholar* and *eLibrary* databases and analyze these sources to elucidate the main pathophysiological mechanisms that underly the onset and progression of PH in COVID-19 (*COronaVirus Disease 2019*). Viral damage to the myocardium and pulmonary vascular endothelium in hospitalized patients with COVID-19 may contribute to the development of PH, which is associated with signs of a more severe course of the disease and the development of RV failure in the future. **Results.** It was concluded that the routine echocardiography protocol should be expanded with additional indicators of the right ventricular function, since these data can be used to predict course of the disease. **Conclusion.** Based on the literature data, COVID-19 can lead to the development of clinically significant PH in some cases.

**Key words:** COVID-19, pulmonary hypertension, right ventricular dysfunction, endothelial dysfunction, SARS-CoV-2 virus.

**Conflict of interests.** The authors report that there is no conflict of interest.

**Funding.** This publication has been produced with the support of JSC Pharmasyntez. The opinion of the author may not be the same as the position of the company. JSC Pharmasyntez is not responsible for potential violations of copyright and other rights of third parties as a result of the publication and dissemination of this information.

© Tsareva N.A., 2023

For citation: Tsareva N.A. Mechanisms of pulmonary hypertension development in COVID-19. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (4): 525–532 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-525-532

Легочная гипертензия (ЛГ) — гемодинамическое и патофизиологическое состояние, которое характеризуется повышением среднего давления в легочной артерии (ДЛА), измеренного при катетеризации правых отделов сердца,  $\geq 20$  мм рт. ст. в покое [1]. Данная патология может сопровождать течение многих острых

и хронических заболеваний легких, а также иногда наблюдается при поражении других органов и систем.

Поражение легочных сосудов, ассоциированное с COVID-19 (*COronaVirus Disease 2019*), представляет собой сложную совокупность патофизиологических процессов, связанных с эндотелиальной дисфунк-

цией (ЭД) сосудистой стенки, которое сопровождается тромбозами различной локализации, вазомоторными нарушениями, тяжелой дыхательной недостаточностью [2]. Данные литературы также свидетельствуют о том, что увеличение легочно-сосудистого сопротивления может быть напрямую связано с повреждающим эндотелием вирусом SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus 2*). Патопатология легочной васкулопатии, вызванной COVID-19, имеет много общих черт (пролиферация интимы, утолщение медиа, гипертрофия гладкомышечных клеток сосудистой стенки) с патологическими изменениями сосудистого русла легких при ЛГ [3]. Кроме того, наличие микротромбов в дистальных легочных сосудах при COVID-19 во время острой фазы может предрасполагать к развитию хронической тромбоэмболической ЛГ. У некоторых пациентов после перенесенного COVID-19 может развиться дисфункция правого желудочка (ПЖ), что, по всей вероятности, является следствием ЛГ.

Целью работы явился поиск литературных источников в базах данных *PubMed*, *Google Scholar* и *eLibrary* и последующий их анализ для выяснения основных патофизиологических механизмов, играющих роль в возникновении и прогрессировании ЛГ при COVID-19.

### Влияние системного воспаления при COVID-19 на микроциркуляторное русло легких

Проникновение вируса SARS-CoV-2 в клетки респираторного эпителия происходит при участии клеточ-

ной трансмембранной сериновой протеазы 2-го типа (ТСП2). Данный фермент активирует S-протеин, который связывает SARS-CoV-2 с ангиотензин-превращающим ферментом 2-го типа (АПФ-2); расположенным на поверхности клеток-мишеней [4]. Поражение вирусом пневмоцитов 2-го типа инициирует развитие диффузного альвеолярного повреждения. Экспрессия АПФ-2 и ТСП2 также отмечена на поверхности макрофагов, клеток кишечника, сердца и эндотелия, надпочечников, мочевого пузыря, головного мозга [2, 4]. Чрезмерная активация АПФ-2 в результате повреждения пневмоцитов приводит к повышенной выработке ангиотензина II, который, в свою очередь, активирует вазоконстрикторный рецептор к ангиотензину II 1-го типа (AT<sub>1</sub>-рецептор), что способствует развитию «цитокинового шторма» при тяжелом течении заболевания [2, 4].

Активация системы комплемента, адаптивного и врожденного иммунитета приводит к повреждению и гибели эндотелиальных клеток с последующим обнажением базальной мембраны сосудов, инициации каскада свертывания крови [2, 5]. Таким образом развивается вторичный васкулит, характеризуемый не только микроангиопатией легких (реже – других органов), но и активацией адгезии лейкоцитов на активированном эндотелии легочного сосудистого русла с формированием локального легочного или системного продуктивно-деструктивного тромбоваскулита (рис. 1) [6, 7].

Воспаление, отек и микротромбы вызывают острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС).

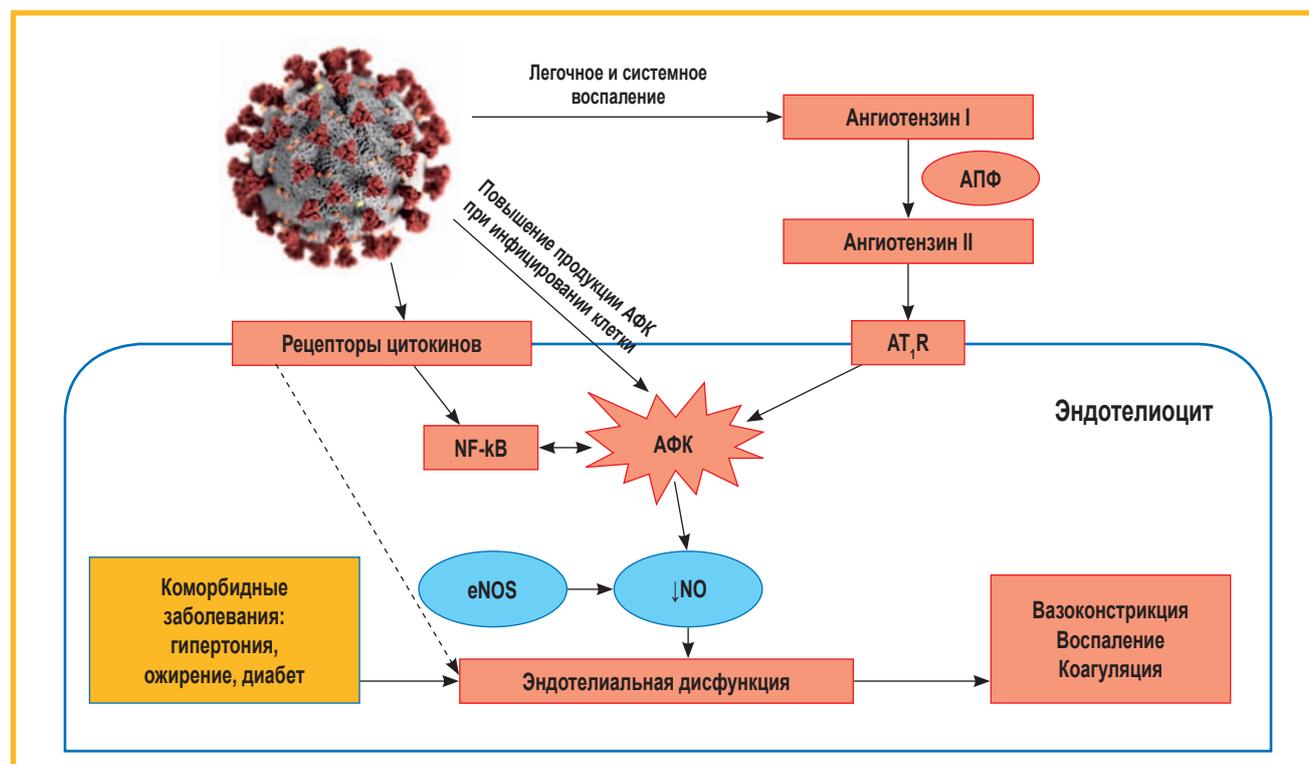


Рис. 1. Механизмы развития эндотелиальной дисфункции при COVID-19

Примечание: АПФ – ангиотензин-превращающий фермент; AT<sub>1</sub>R – рецептор к ангиотензину II 1-го типа; NF-κB – нуклеарный (ядерный) фактор каппа В; NO – оксид азота; АФК – активные формы кислорода; eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота.

Figure 1. Mechanisms of endothelial dysfunction in COVID-19

При попадании микротромбов в кровоток повышается риск образования тромбоза глубоких вен, что в дальнейшем может вызвать тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) и инсульт [8].

У пациентов с COVID-19 ЭД сопровождается характерными изменениями показателей лабораторного анализа крови. Часто выявляется тромбоцитопения, увеличение протромбинового времени, высокий уровень D-димера, фибриногена, фактора VIII и фактора фон Виллебранда [9, 10].

### Механизмы развития эндотелиальной дисфункции при COVID-19

Активация ренин-ангиотензиновой системы на фоне системной воспалительной реакции при COVID-19 происходит либо напрямую, за счет повышения уровня ангиотензина I, либо косвенно, за счет снижения поверхностной экспрессии АПФ-2. При активации рецептора ангиотензина I наряду с прямым заражением эндотелиальных клеток вирусом увеличивается количество активных форм кислорода (АФК) и активируется нуклеарный (ядерный) фактор каппа В (NF- $\kappa$ B) [11] (см. рис. 1).

Данные события приводят к избыточному образованию оксидантных соединений, которые обуславливают развитие окислительного стресса [12], при котором повышается уровень окисленных биомолекул и связанное с этим повреждение тканей. Все больше данных указывает на то, что окислительный стресс играет важную роль в развитии ЭД [8]. Основу опосредованной окислительным стрессом ЭД могут составлять ряд механизмов, но преобладающий механизм, вероятно, связан со снижением биодоступности оксида азота (NO). Это, в свою очередь, обусловлено снижением экспрессии и инактивацией эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), отсутствием субстратов для eNOS и ускоренной деградацией NO [13]. Другим важным источником окислительного стресса являются АФК, происходящие из митохондрий. Физиологическая генерация АФК в сосудистой системе происходит при участии никотинамидадениндинуклеотидфосфата водорода оксидазы (NOX) и дифференцированной экспрессии eNOS. Среди этих систем NOX, по-видимому, играет решающую роль в управлении активацией и дисфункцией других ферментов. Этот процесс считается основным источником АФК в эндотелии сосудов. Острое воспаление во многом способствует патогенезу COVID-19 [14]. Однако избыточная продукция АФК может вызывать окисление макромолекул, способствуя клеточному апоптозу, опосредованному цитохромом С [8]. АФК также способны активировать сигнальные пути кальция и передачу сигналов NF- $\kappa$ B, увеличивая продукцию молекул адгезии и провоспалительных цитокинов, которые могут повышать проницаемость сосудов и способствовать адгезии лейкоцитов [15, 16]. Вероятно, окислительный стресс, вызванный активацией NOX2, также способствует патогенезу COVID-19 и связан с тромботическими событиями у пациентов с COVID-19 [17].

### Макро- и микрососудистые изменения легочных сосудов при COVID-19

Характерными признаками поражения микроциркуляторного русла легких у пациентов с COVID-19 являются внутривнутрибронхиальные, внутривнутрибронхиоллярные и интраальвеолярные кровоизлияния, вплоть до формирования геморрагических инфарктов, выраженное полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок, а также ветвей легочных артерий (ЛА) и вен с активацией эндотелиальной адгезии лейкоцитов, свежими фибриновыми и организующимися тромбами.

Согласно последним опубликованным данным, частота ТЭЛА у пациентов с COVID-19, выявленная по результатам компьютерно-томографической ангиографии легочных сосудов, составляет 23–30 % [18–20]. При этом ТЭЛА чаще встречается в сегментарных и долевых ветвях, реже – в ветвях большего диаметра (рис. 2) [18].

*B. Perez-Mies et al.* охарактеризована сосудистая пролиферация, часто обнаруживаемая в легких у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [21]. Изменения были неравномерно распределены по всем долям легкого с тенденцией к преобладанию в нижних отделах. Выраженность пролиферации варьировалась от микроскопических гломерулоидных до сливающихся участков размером  $> 2$  см. В этих наблюдениях пролиферация эндотелиальных клеток продемонстрирована по результатам иммуногистохимического исследования Ki67 (маркер пролиферативной активности тканей). Также для изучения состояния сосудов в микропрепаратах легких исследованы CD34 (маркер стволовых клеток), кадгерин (маркер межклеточной адгезии), тромбоцитарный фактор роста- $\beta$  и актина гладкой мускулатуры [21].

### Изменения миокарда при COVID-19

Повреждение миокарда, сопряженного с сердечно-сосудистыми осложнениями, отмечено у значительного числа инфицированных SARS-CoV-2 пациентов [22]. При предшествующих SARS-инфекциях у пациентов также отмечено развитие систолической и диастолической дисфункций с последующей сердечной недостаточностью, аритмиями и внезапной смертью из-за фатального повреждения миокарда [23, 24]. Наблюдались эхокардиографические признаки нарушения работы левого желудочка у пациентов, перенесших острую фазу инфекции SARS, тахикардия и гипотензия при разрешении заболевания. Таким образом, продемонстрирована тенденция подсемейства коронавирусов SARS инфицировать и ремоделировать сердечную ткань [24].

*C. W. Chen et al.* определены маркеры повреждения миокарда и воспаления (NT-proBNP, высокочувствительный тропонин I (вч-сTnI), высокочувствительный С-реактивный белок). Показатели значительно коррелировали с тяжестью заболевания. Также отмечено, что возраст, мужской пол, повышенный уровень креатинина в сыворотке крови, артериальная

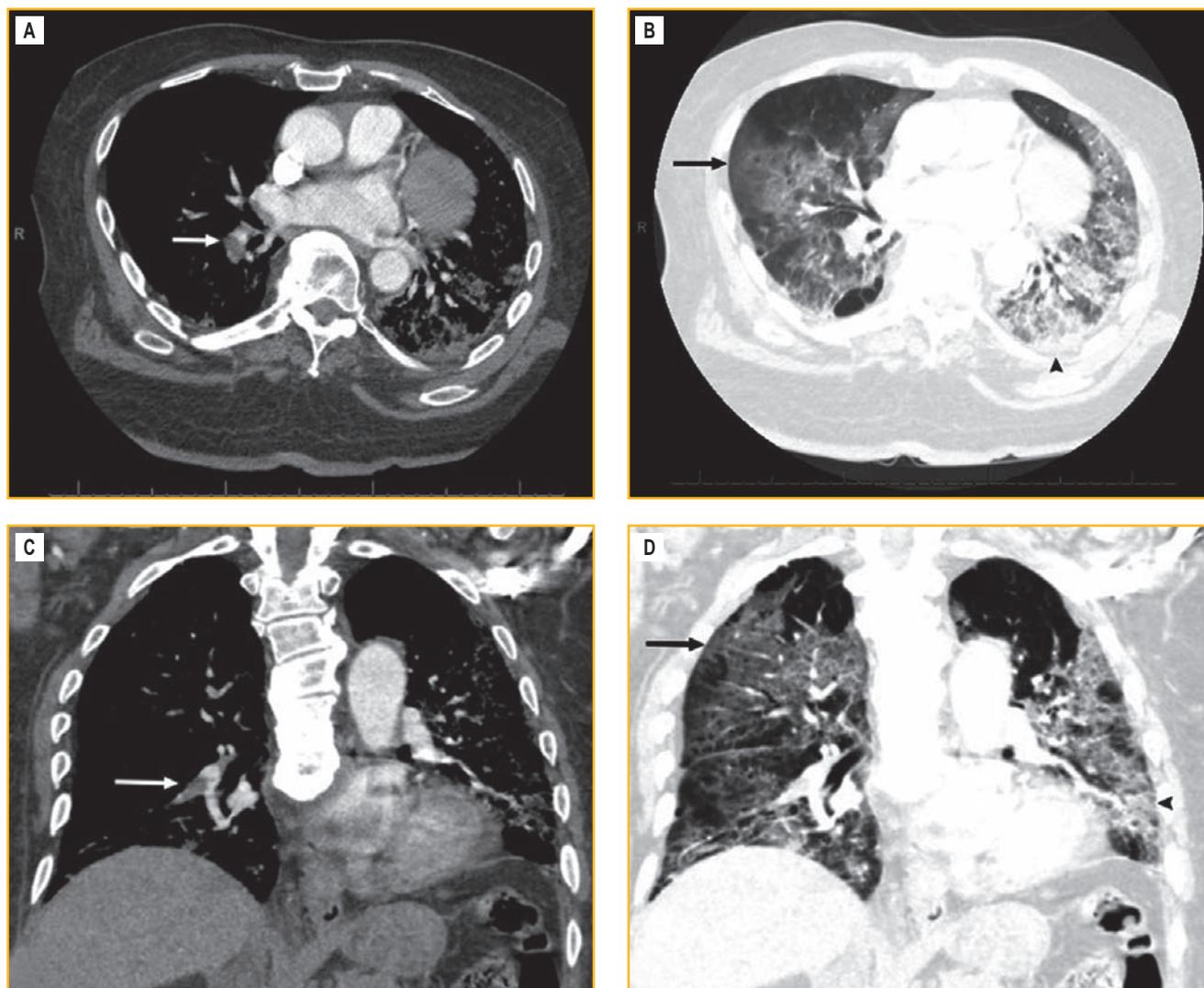


Рис. 2. Легочная тромбоземболия у пациента с коронавирусной пневмонией: А, В, – аксиальная; С, D – коронарная компьютерно-томографическая ангиография легких, выполненная у пациента 76 лет с индексом массы тела  $37 \text{ kg/m}^2$ , который нуждался в госпитализации в отделение интенсивной терапии по поводу острой дыхательной недостаточности, вторичной по отношению к COVID-19-пневмонии (подтверждена по результатам исследования, выполненного при помощи полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой). Компьютерно-томографическая ангиография легких выполнена через 4 дня после поступления. Острая легочная тромбоземболия в правой нижней доле легочной артерии (белые стрелки), двустороннее затемнение по типу «матового стекла» (черные стрелки) и консолидация (указатели)

Figure 2. Pulmonary thromboembolism in a patient with coronavirus pneumonia: A, B, – axial; C, D – coronary computed tomography angiography of the lungs of a 76-year-old patient with a body mass index of  $37 \text{ kg/m}^2$ , who was admitted to the intensive care unit for acute respiratory failure secondary to COVID-19 pneumonia (confirmed by reverse transcriptase polymerase chain reaction). Computed tomography angiography of the lungs was performed 4 days after admission and showed acute pulmonary thromboembolism in the right inferior lobar pulmonary artery (white arrows), bilateral ground-glass opacity (black arrows), and consolidation (pointers).

гипертензия и ишемическая болезнь сердца являются дополнительными факторами, которые оказывают влияние на тяжесть заболевания [24]. *C. Huang et al.* и *Y. Wang et al.* сообщалось о повышении у пациентов с COVID-19 уровня вч-сTnI ( $> 28 \text{ пг / мл}$ ), что было ассоциировано с повышенной частотой госпитализаций в отделение интенсивной терапии [25, 26]. Продемонстрировано, что повышенный уровень тропонина у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями был связан с более высокой смертностью по сравнению с таковым у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний. Однако даже у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний повышенный уровень тропонина был связан с более высокой смертностью [23]. При этом

частота аритмий была выше у пациентов с повышенным TnT, а в случае летального исхода уровни TnT и NT-proBNP повышались непосредственно во время госпитализации [27].

Предполагается, что взаимодействие между SARS-CoV и сердечными АПФ-2 рецепторами способствует опосредованному SARS воспалению и повреждению миокарда. Согласно опубликованным данным, вирусная РНК SARS-CoV обнаружена в аутопсийных образцах человеческого сердца, что свидетельствует о прямой инвазии вируса в кардиомиоциты. Также выявлено снижение регуляции АПФ-2 и уровня белка АПФ-2 в образцах сердца, а также значительная макрофагальная инфильтрация миокарда в посмертных образцах сердца [28].

Снижение уровня АПФ-2, в свою очередь, будет препятствовать реализации кардиопротективных свойств ангиотензина-1–7, что приводит к увеличению продукции фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) [29, 30]. Провоспалительные эффекты TNF- $\alpha$  несут ответственность за повреждение миокарда. В дополнение к TNF- $\alpha$  вирус SARS активирует передачу сигналов трансформирующего фактора роста- $\beta$  посредством ядерных регуляторов транскрипции *Smad*, вызывая фиброз легких. Это также распространенный путь развития интерстициального фиброза в миокарде и потенциально может рассматриваться как механизм повреждения сердечной мышцы [31].

У пациентов с пневмонией интерферон (IFN)-опосредованные реакции могут способствовать развитию миокардиальной дисфункции. В частности, в этих процессах могут принимать участие IFN, осуществляющие переключение с гиперактивного врожденного иммунитета на защитный адаптивный иммунитет [32, 33]. Другим предполагаемым механизмом повреждения кардиомиоцитов является интенсивный цитокиновый ответ хелперных Т-клеток 1-го типа с гиперпродукцией интерлейкинов (IL)-1 $\beta$ , IL-6 и IL-12 и IFN- $\gamma$  [34].

Таким образом, возможными механизмами повреждения миокарда при COVID-19 могут быть прямое повреждение кардиомиоцитов, системное воспаление, интерстициальный фиброз миокарда, IFN-опосредованное иммунное повреждение, избыточный цитокиновый ответ Т-клеток 1-го типа, а также дестабилизация коронарных бляшек и гипоксия (рис. 3) [22].

Прогрессирующая гипоксемическая дыхательная недостаточность также приводит к повреждению миокарда и коронарных сосудов [35, 36]. В условиях повышенного внутрисосудистого свертывания создаются предпосылки для повышения давления в системе ЛА, что сопровождается ремоделированием микроциркуляторного русла легких и прогрессированием ЛГ [2]. Длительная перегрузка правых отделов сердца обуславливает развитие хронической сердечной недостаточности.

### Систолическая дисфункция правого желудочка при COVID-19

Дисфункция ПЖ при COVID-19 имеет многофакторный характер и выявляется в большинстве случаев. Поражение легких вирусом SARS-CoV-2 с последующим каскадом описанных патологических механизмов приводит в итоге к перерастяжению альвеол, сдавлению альвеолярных капилляров и повышению сопротивления легочных сосудов [37, 38]. При тромбозе микроциркуляторного русла в легких и гипоксемической вазоконстрикции также увеличивается постнагрузка на ПЖ [39, 40]. *E.García-Cruz et al.* показано, что повышенное систолическое ДЛА (СДЛА), зарегистрированное у 69,5 % обследованных пациентов, госпитализированных с подтвержденной инфекцией COVID-19 в отделение интенсивной терапии ( $n = 82$ ), было связано с более высокой госпитальной летальностью [41].

*D.Manzur-Sandoval et al.* проанализированы данные пациентов с установленной НКИ ( $n = 204$ ), по-

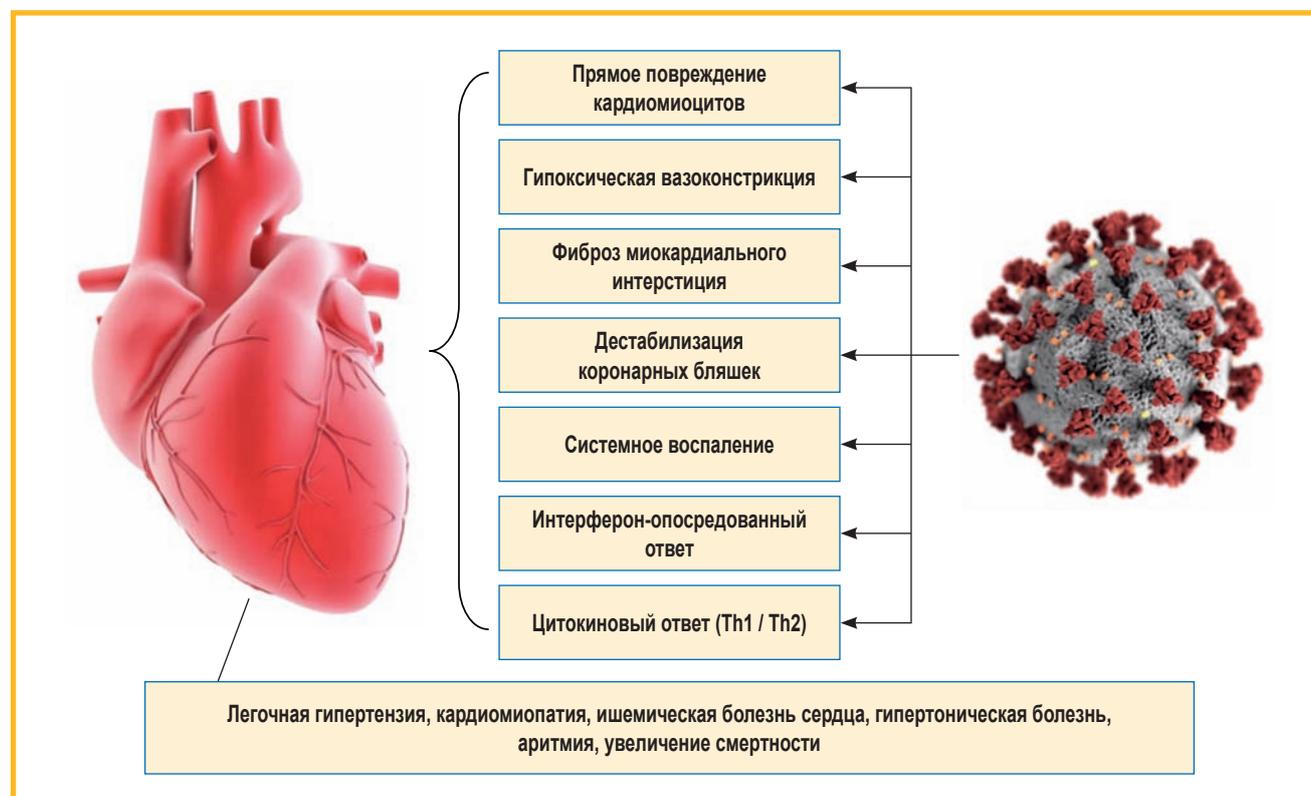


Рис. 3. Механизмы повреждения миокарда при инфекции SARS-CoV-2

Figure 3. Mechanisms of myocardial injury in SARS-CoV-2 infection

лучавших лечение в 3 клинических центрах. Госпитальная летальность составила 71 (37,6 %) случай. При множественном логистическом регрессионном моделировании показано, что СДЛА  $> 35$  мм рт. ст., фракция укорочения ПЖ  $< 35$  %, систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана (TAPSE)  $< 17$  мм, S-волна ПЖ  $< 9,5$ , соотношение TAPSE / СДЛА  $< 0,31$  мм / мм рт. ст. ассоциировались с плохим исходом. Сделан вывод о том, что наличие дисфункции ПЖ и, как следствие, ЛГ, а также изменения сопряжения (взаимодействия) ПЖ и ЛА свидетельствуют о повышенном риске внутрибольничной летальности, при этом определение данных параметров следует применять рутинно по причине их информативности, быстроты и безопасности [42].

По данным одноцентрового перекрестного обсервационного исследования с участием госпитализированных пациентов с COVID-19 ( $n = 200$ ) показано, что распространенность дисфункции ПЖ и, как следствие, ЛГ составила 14,5 и 12,0 % соответственно [43]. При этом у пациентов с ЛГ отмечены признаки более тяжелого течения НКИ, более высокая внутрибольничная смертность или случаи госпитализации / перевода в отделение интенсивной терапии (41,7 % vs 8,5 %;  $p < 0,001$ ). Соответственно, развитие ЛГ на фоне COVID-19 ассоциировано с худшим прогнозом [43].

Таким образом, показатели эхокардиографии, свидетельствующие о дисфункции ПЖ и ЛЖ, являются независимыми предикторами смертности у госпитализированных пациентов с COVID-19. Установлено, что деформация свободной стенки ПЖ является более точным предиктором неблагоприятного исхода по сравнению с другими традиционными измерениями [44, 45].

### Возможные пути коррекции легочной гипертензии при COVID-19

С учетом описанных механизмов развития ЛГ при НКИ, вызванной SARS-CoV-2, особенно важна своевременная и адекватная терапия самой инфекции с применением соответствующих комбинированных схем противовирусных, биологических, системных противовоспалительных препаратов, а также антикоагулянтов в сочетании с респираторной поддержкой [46].

Закономерным является вопрос о том, возможно ли применение патогенетической терапии ЛГ, рекомендованной современными отечественными и зарубежными руководствами и клиническими рекомендациями для ЛГ при COVID-19. Однозначного ответа на этот вопрос пока не получено, однако имеются отдельные сообщения о попытках использования данной терапии.

Особый интерес представляют лекарственные средства для ингаляционного введения ввиду селективности действия и быстроты наступления желаемого (в данном случае вазодилатирующего) эффекта. В Российской Федерации зарегистрирован только один препарат — илопрост, являющийся синтетическим аналогом простаглицина. Известно, что эндогенный простаглицин,

воздействуя на специфические рецепторы, вызывает увеличение продукции внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата, который, в свою очередь, запускает внутриклеточные метаболические процессы, оказывающие вазодилатирующий эффект и ингибирующие агрегацию тромбоцитов. Простаглицин также обладает цитопротективной и антипролиферативной активностью, что, безусловно, представляется чрезвычайно полезным при терапии ЛГ, развивающейся вследствие COVID-19. Более того, ингаляционный илопрост показал свою эффективность по влиянию на снижение системного воспаления и улучшению газообмена у пациентов с тяжелым ОРДС на фоне COVID-19 [47]. Особый интерес представляет ингаляционный илопрост («Фармасинтез», Россия) — синтетический аналог простаглицина в виде раствора для ингаляций 10 мкг / 1 мл (регистрационный номер ЛП-007981 от 23.03.22). При таком пути введения препарат оказывает селективный прямой вазодилатирующий эффект на легочное артериальное русло, при этом значительно улучшаются давление в ЛА, легочно-сосудистое сопротивление, сердечный выброс и насыщение кислородом смешанной венозной крови [48].

### Заключение

Таким образом, по результатам анализа литературных источников показано, что при НКИ, вызванной вирусом SARS-CoV-2, в ряде случаев может развиваться клинически значимая ЛГ. Основными механизмами, составляющими основу данной патологии, являются системное воспаление, ЭД, микро- и макротромботические повреждения сосудистой стенки, а также прямое воздействие вируса на кардиомиоциты. В свою очередь, ЛГ приводит к дисфункции ПЖ, что, безусловно, является крайне неблагоприятным фактором, способствующим развитию сердечной недостаточности, при которой существенно ухудшается прогноз пациентов.

### Литература / References

1. Humbert M., Kovacs G., Hoeper M.M. et al. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur. Heart J.* 2022; 43 (38): 3618–3731. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac237.
2. Кобелев Е., Берген Т.А., Таркова А.Р. и др. COVID-19 как причина хронической легочной гипертензии: патофизиологическое обоснование и возможности инструментальной диагностики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021; 20 (5): 2844. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2844. / Kobelev E., Bergen T.A., Tarkova A.R. et al. [COVID-19 as a cause of chronic pulmonary hypertension: pathophysiological rationale and potential of instrumental investigations]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2021; 20 (5): 2844. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2844 (in Russian).
3. Halawa S., Pullamsetti S.S., Bangham C.R.M. et al. Potential long-term effects of SARS-CoV-2 infection on the pulmonary vasculature: a global perspective. *Nat. Rev. Cardiol.* 2022; 19 (5): 314–331. DOI: 10.1038/s41569-021-00640-2.
4. Bernstein K.E., Khan Z., Giani J.F. et al. Angiotensin-converting enzyme in innate and adaptive immunity. *Nat. Rev. Nephrol.* 2018; 14 (5): 325–336. DOI: 10.1038/nrneph.2018.15.
5. Regev T., Antebi M., Eytan D. et al. Pediatric inflammatory multisystem syndrome with central nervous system involvement and hypocomplementemia following SARS-CoV-2 infection.

- Pediatr. Infect. Dis. J.* 2020; 39 (8): e206–207. DOI: 10.1097/INF.0000000000002804.
6. Ouldali N., Pouletty M., Mariani P. et al. Emergence of Kawasaki disease related to SARS-CoV-2 infection in an epicentre of the french COVID-19 epidemic: a time-series analysis. *Lancet Child Adolesc. Health.* 2020; 4 (9): 662–668. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30175-9.
  7. Becker R.C. COVID-19-associated vasculitis and vasculopathy. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2020; 50 (3): 499–511. DOI: 10.1007/s11239-020-02230-4.
  8. Jin Y., Ji W., Yang H. et al. Endothelial activation and dysfunction in COVID-19: from basic mechanisms to potential therapeutic approaches. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2020; 5 (1): 293. DOI: 10.1038/s41392-020-00454-7.
  9. Iba T., Levy J.H., Connors J.M. et al. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit. Care.* 2020; 24 (1): 360. DOI: 10.1186/s13054-020-03077-0.
  10. Chan N.C., Weitz J.I. COVID-19 coagulopathy, thrombosis, and bleeding. *Blood.* 2020; 136 (4): 381–383. DOI: 10.1182/blood.2020007335.
  11. Nägele M.P., Haubner B., Tanner F.C. et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: current findings and therapeutic implications. *Atherosclerosis.* 2020; 314: 58–62. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.014.
  12. Pennathur S., Heinecke J.W. Oxidative stress and endothelial dysfunction in vascular disease. *Curr. Diab. Rep.* 2007; 7 (4): 257–264. DOI: 10.1007/s11892-007-0041-3.
  13. Green S.J. COVID-19 accelerates endothelial dysfunction and nitric oxide deficiency. *Microbes Infect.* 2020; 22 (4-5): 149–150. DOI: 10.1016/j.micinf.2020.05.006.
  14. Vabret N., Britton G.J., Gruber C. et al. Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity.* 2020; 52 (6): 910–941. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.05.002.
  15. Di A., Mehta D., Malik A.B. ROS-activated calcium signaling mechanisms regulating endothelial barrier function. *Cell Calcium.* 2016; 60 (3): 163–171. DOI: 10.1016/j.ceca.2016.02.002.
  16. Sciole M.G., Storti G., D'Amico F. et al. Oxidative stress and new pathogenic mechanisms in endothelial dysfunction: potential diagnostic biomarkers and therapeutic targets. *J. Clin. Med.* 2020; 9 (6): 1995. DOI: 10.3390/jcm9061995.
  17. Violi F., Oliva A., Cangemi R. et al. NOX2 activation in COVID-19. *Redox Biol.* 2020; 36: 101655. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101655.
  18. Poyiadji N., Cormier P., Patel P.Y. et al. Acute pulmonary embolism and COVID-19. *Radiology.* 2020; 297 (3): E335–338. DOI: 10.1148/radiol.2020201955.
  19. Grillet F., Behr J., Calame P. et al. Acute pulmonary embolism associated with COVID-19 pneumonia detected with pulmonary CT angiography. *Radiology.* 2020; 296 (3): E186–188. DOI: 10.1148/radiol.2020201544.
  20. Léonard-Lorant I., Delabranche X., Séverac F. et al. Acute pulmonary embolism in patients with COVID-19 at CT angiography and relationship to D-dimer levels. *Radiology.* 2020; 296 (3): E189–191. DOI: 10.1148/radiol.2020201561.
  21. Perez-Mies B., Gomez-Rojo M., Carretero-Barrio I. et al. Pulmonary vascular proliferation in patients with severe COVID-19: an autopsy study. *Thorax.* 2021; 76 (10): 1044–1046. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-216714.
  22. Babapoor-Farrokhran S., Gill D., Walker J. et al. Myocardial injury and COVID-19: possible mechanisms. *Life Sci.* 2020; 253: 117723. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117723.
  23. Li S.S., Cheng C.W., Fu C.L. et al. Left ventricular performance in patients with severe acute respiratory syndrome: a 30-day echocardiographic follow-up study. *Circulation.* 2003; 108 (15): 1798–1803. DOI: 10.1161/01.CIR.0000094737.21775.32.
  24. Yu C.M., Wong R.S., Wu E.B. et al. Cardiovascular complications of severe acute respiratory syndrome. *Postgrad. Med. J.* 2006; 82 (964): 140–144. DOI: 10.1136/pgmj.2005.037515.
  25. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395 (10223): 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
  26. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020; 323 (11): 1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
  27. Guo T., Fan Y., Chen M. et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020; 5 (7): 811–818. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
  28. Oudit G.Y., Kassiri Z., Jiang C. et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur. J. Clin. Invest.* 2009; 39 (7): 618–625. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x.
  29. Crackower M.A., Sarao R., Oudit G.Y. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature.* 2002; 417 (6891): 822–828. DOI: 10.1038/nature00786.
  30. Oudit G.Y., Kassiri Z., Patel M.P. et al. Angiotensin II-mediated oxidative stress and inflammation mediate the age-dependent cardiomyopathy in ACE2 null mice. *Cardiovasc. Res.* 2007; 75 (1): 29–39. DOI: 10.1016/j.cardiores.2007.04.007.
  31. Zhao X., Nicholls J.M., Chen Y.G. Severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus nucleocapsid protein interacts with Smad3 and modulates transforming growth factor- $\beta$  signaling. *J. Biol. Chem.* 2008; 283 (6): 3272–3280. DOI: 10.1074/jbc.M708033200.
  32. Cameron M.J., Ran L., Xu L. et al. Interferon-mediated immunopathological events are associated with atypical innate and adaptive immune responses in patients with severe acute respiratory syndrome. *J. Virol.* 2007; 81 (16): 8692–8706. DOI: 10.1128/JVI.00527-07.
  33. Cameron M.J., Bermejo-Martin J.F., Danesh A. et al. Human immunopathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Virus Res.* 2008; 133 (1): 13–19. DOI: 10.1016/j.virusres.2007.02.014.
  34. Wong C.K., Lam C.W., Wu A.K. et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin. Exp. Immunol.* 2004; 136 (1): 95–103. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2004.02415.x.
  35. Rizzo P., Veceli Dalla Sega F., Fortini F. et al. COVID-19 in the heart and the lungs: could we “Notch” the inflammatory storm? *Basic Res. Cardiol.* 2020; 115 (3): 31. DOI: 10.1007/s00395-020-0791-5.
  36. Abbasi S.H., Boroumand M.A. Expanded network of inflammatory markers of atherogenesis: where are we now? *Open Cardiovasc. Med. J.* 2010; 4: 38–44. DOI: 10.2174/1874192401004020038.
  37. Vonk Noordegraaf A., Westerhof B.E., Westerhof N. The relationship between the right ventricle and its load in pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 69 (2): 236–243. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.10.047.
  38. García-Cruz E., Manzur-Sandoval D., Baeza-Herrera L.A. et al. Acute right ventricular failure in COVID-19 infection: a case series. *J. Cardiol. Cases.* 2021; 24 (1): 45–48. DOI: 10.1016/j.jccase.2021.01.001.
  39. Isgro G., Yusuff H.O., Zochios V. Protecting the right ventricle network. The right ventricle in COVID-19 lung injury: proposed mechanisms, management, and research gaps. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2021; 35 (6): 1568–1572. DOI: 10.4330/wjc.v15.i4.165.
  40. Sanz J., Sánchez-Quintana D., Bossone E. et al. Anatomy, function, and dysfunction of the right ventricle: JACC state-of-the-art review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019; 73 (12): 1463–1482. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.12.076.
  41. Azevedo R.B., Botelho B.G., Hollanda J.V.G. et al. COVID-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review. *J. Hum. Hypertens.* 2021; 35 (1): 4–11. DOI: 10.1038/s41371-020-0387-4.
  42. Manzur-Sandoval D., García-Cruz E., Gopar-Nieto R. et al. Right ventricular dysfunction and right ventricular-arterial uncoupling at admission increase the in-hospital mortality in patients with COVID-19 disease. *Echocardiography.* 2021; 38 (8): 1345–1351. DOI: 10.1111/echo.15164.
  43. Pagnesi M., Baldetti L., Beneduce A. et al. Pulmonary hypertension and right ventricular involvement in hospitalized patients with COVID-19. *Heart.* 2020; 106 (17): 1324–1331. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-317355.
  44. 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): 2287–2299. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.04.014.
  45. Stockenhuber A., Vrettos A., Androschuck V. et al. A pilot study on right ventricular longitudinal strain as a predictor of outcome in COVID-19 patients with evidence of cardiac involvement. *Echocardiography.* 2021; 38 (2): 222–229. DOI: 10.1111/echo.14966.
  46. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные клинические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции

- (COVID-19). Версия 14 (27.12. 2021). Доступно на: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_V14\\_27-12-2021.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf) / Ministry of Health of the Russian Federation. [The temporary guidelines: Prevention, diagnosis, and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19)]. Version 14 (December 27, 2021). Available at: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_V14\\_27-12-2021.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf) (in Russian).
47. Tsareva N.A., Avdeev S.N., Kosanovic D. et al. Inhaled iloprost improves gas exchange in patients with COVID-19 and acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care.* 2021; 25 (1): 258. DOI: 10.1186/s13054-021-03690-7.
48. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Илопрост-Фармасинтез. Доступно на: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=1015b019-4d56-42bb-a025-9a33574c1d3f](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1015b019-4d56-42bb-a025-9a33574c1d3f) [Дата обращения: 26.04.2023]. / State Register of Medicines. [Instructions for the medical use of the drug Iloprost-Pharmasynthesis]. Available at: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=1015b019-4d56-42bb-a025-9a33574c1d3f](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1015b019-4d56-42bb-a025-9a33574c1d3f) [Accessed: April 26, 2023] (in Russian).

Поступила: 09.06.23

Принята к печати: 27.06.23

Received: June 09, 2023

Accepted for publication: June 27, 2023

#### Информация об авторе / Author Information

**Царева Наталья Анатольевна** — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 609-14-00; e-mail: n\_tsareva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9357-4924>)

**Natal'ya A. Tsareva**, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 609-14-00; e-mail: n\_tsareva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9357-4924>)