

Клиническое течение хронической тромбоэмболической легочной гипертензии после перенесенной новой коронавирусной инфекции

З.С.Валиева¹✉, М.К.Барковская¹, А.А.Ткачева¹, Т.В.Мартынюк^{1,2}

¹ Научно-исследовательский институт клинической кардиологии имени А.Л.Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И.Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15А

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

Резюме

Глобальный кризис в области здравоохранения, вызванный пандемией COVID-19 (*CoronaVirus Disease 2019*), унесшей > 3,5 млн жизней, продолжается. Наиболее тяжело COVID-19 протекает у коморбидных пациентов, особенно с сердечно-сосудистыми и легочными заболеваниями. Пристальное внимание приковано к пациентам с такой редкой патологией, как легочная артериальная (ЛАГ) и хроническая тромбоэмболическая (ХТЭЛГ) легочная гипертензия. В настоящее время данные о течении COVID-19 у пациентов с ХТЭЛГ ограничены, в основном это описание клинических случаев или небольших серий. **Целью** данного исследования является описание течения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (НКИ), у пациентов с ранее верифицированным диагнозом ХТЭЛГ. **Материалы и методы.** В исследование включены пациенты ($n = 92$) с установленным диагнозом ХТЭЛГ, которые наблюдаются в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И.Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. У части пациентов ($n = 62$; средний возраст – $55,8 \pm 14,8$ года; 62 % – женщины), в анамнезе отмечена перенесенная доказанная НКИ. **Результаты.** Продолжительность течения COVID-19 составила 14 (10; 30) дней. Клиническая картина COVID-19 у пациентов с ХТЭЛГ характеризовалась лихорадкой, общей слабостью, аносмией, одышкой. По результатам мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки верифицировано развитие вирусной пневмонии в основном (54,2 %) с поражением < 25 % объема легких (I стадия по данным компьютерной томографии). На момент заболевания COVID-19 большинство пациентов (92 %) принимали специфическую терапию, преимущественно риоцигуат в среднесуточной дозе $5,75 \pm 2,2$ мг. Все пациенты получали антикоагулянтную терапию. Необходимости в длительной респираторной поддержке и летальных случаев в изучаемой группе не зарегистрировано. **Заключение.** По данным небольших пилотных исследований продемонстрированы относительно благоприятные исходы НКИ у пациентов с ХТЭЛГ, что можно связать с протективными эффектами постоянной антикоагулянтной и специфической терапии.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Этическая экспертиза. Данное исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. У каждого пациента получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

© Валиева З.С. и соавт., 2022

Для цитирования: Валиева З.С., Барковская М.К., Ткачева А.А., Мартынюк Т.В. Клиническое течение хронической тромбоэмболической легочной гипертензии после перенесенной новой коронавирусной инфекции. *Пulьмонология*. 2022; 32 (6): 842–848. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-842-848

The clinical course of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after COVID-19

Zarina S. Valieva¹✉, Marianna K. Barkovskaya¹, Alina A. Tkacheva¹, Tamila V. Martynyuk^{1,2}

¹ A.L.Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution National medical research center of cardiology named after academician E.I.Chazov, Ministry of Health of the Russian Federation: ul. 3rd Cherepkovskaya 15A, Moscow, 121552, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

Abstract

The COVID-19 (*CoronaVirus Disease 2019*) caused more than 3.5 million deaths all over the world. Patients who have underlying comorbidity, such as cardiovascular and pulmonary diseases have shown worse prognosis. In view of this, undivided attention was focused on patients with such rare conditions as pulmonary arterial hypertension (PAH) and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). There is currently limited data available regarding COVID-19 infection in CTEPH patients. The available data are mostly case studies or small case series. **The aim** of this publication was to describe the course of COVID-19 in patients with previously diagnosed CTEPH. **Methods.** The study included 92 patients with an established diagnosis of CTEPH, who were managed in the Federal State Budgetary Institution National medical research center of cardiology named after academician E.I.Chazov, Ministry of Health of the Russian Federation. 62 patients with CTEPH and confirmed COVID-19 were enrolled, including 62% women. The mean age was 55.8 ± 14.8 years. Results. The duration of COVID-19 was 14 [10; 30] days. The fever, general weakness, anosmia, and dyspnea were the most frequent presentations at diagnosis of COVID-19 in CTEPH patients. According to the multispiral

computed tomography (CT) chest scans, more than half of the patients (54.2%) had mild disease (category CT-1). Most of the patients were under specific therapy (92%), mainly riociguat at an average daily dose of 5.75 ± 2.2 mg/day. All patients received anticoagulants. No need for long-term respiratory support and no lethal outcomes were registered in the study group. **Conclusion.** Small pilot studies demonstrated favorable clinical course of COVID-19 in CTEPH patients. This finding could be explained by the protective effect of anticoagulation and specific treatment.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Funding. The authors declare no funding for the study.

Ethical expertise. Voluntary informed consent. This study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. Each patient gave written informed consent to participate in the study.

© Valieva Z.S. et al., 2022

For citation: Valieva Z.S., Barkovskaya M.K., Tkacheva A.A., Martynyuk T.V. The clinical course of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after COVID-19. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (6): 842–848 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-842-848

Возбудитель COVID-19 (*COroNaVirus Disease 2019*) – SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus 2*) – впервые обнаружен в Ухане (Китай) в конце 2019 г. Вирус передается в основном воздушно-капельным путем. В большинстве случаев заболевания протекает с легкими симптомами – лихорадкой, сухим кашлем, слабостью и болью в мышцах, но у лиц пожилого возраста или с ослабленным иммунитетом и сопутствующими заболеваниями вирус приводит к опасным для жизни осложнениям в виде пневмонита, острой дыхательной недостаточности, сепсиса и септического шока.

Глобальный кризис в области здравоохранения, вызванный пандемией COVID-19, унесшей > 3,5 млн жизней, продолжается. Общий уровень летальности от COVID-19 составляет $\approx 1\%$, около 3–20% заболевших COVID-19 нуждаются в госпитализации [1, 2], у значительной части которых ($\approx 10\text{--}30\%$) требуется проведение интенсивной терапии [3–5]. Все это создает большую нагрузку на государственную систему здравоохранения.

Наиболее тяжело COVID-19 протекает у коморбидных пациентов, особенно с сердечно-сосудистыми и легочными заболеваниями [6]. Особое внимание уделяется пациентам с такой редкой патологией, как легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) и хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ). Это прекапиллярные формы легочной гипертензии (ЛГ), при которых морфологические изменения микроциркуляторного русла легких приводят к прогрессирующему повышению легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии с развитием тяжелой дисфункции правого желудочка и сердечной недостаточности. При ХТЭЛГ имеется тромботический субстрат, который создает хроническую обструкцию крупных / средних легочных артерий, а также подобные ЛАГ проявления дистальной васкулопатии. При пневмонии у пациентов данной категории течение заболевания усугубляется, во всех случаях требуются быстрая диагностика и немедленное начало эффективного лечения. Таким пациентам рекомендуется вакцинирование от гриппа и пневмококковой инфекции [7–9].

В начале пандемии высказывались опасения относительно предполагаемого высокого риска тяжелого течения COVID-19 у пациентов с ХТЭЛГ. Однако в опубликованных на сегодняшний день сериях наблюдений пациентов с ХТЭЛГ и COVID-19 установ-

лены благоприятные клинические исходы. При этом сделаны следующие выводы, которые могли бы объяснить небольшое число зарегистрированных случаев и благоприятные исходы COVID-19 у пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ:

- хронический воспалительный статус, связанный с патобиологией ремоделирования легочных сосудов, а также сниженная экспрессия трансмембранного рецептора вируса SARS-CoV-2 – ангиотензинпревращающего фермента-2 (АПФ-2) – при ЛАГ могут способствовать уменьшению «цитокинового шторма» и снижению проникновения вируса при ЛАГ;
- антикоагулянты, используемые при ХТЭЛГ, могут обеспечить защитный эффект от широко распространенной протромботической среды при COVID-19;
- специфические препараты для лечения ЛАГ могут оказывать благотворное влияние на развитие пневмонита и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) при новой коронавирусной инфекции (НКИ) за счет либо гемодинамического, либо противовоспалительного механизмов.

В настоящее время данные о течении COVID-19 у пациентов с ХТЭЛГ ограничены, в основном это описание клинических случаев или небольших серий.

Целью исследования явилось описание течения НКИ у пациентов с ранее верифицированным диагнозом ХТЭЛГ.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты ($n = 92$) с установленным диагнозом ХТЭЛГ, наблюдаемые специалистами Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. У части пациентов ($n = 62$; средний возраст – $55,8 \pm 14,8$ года; 62% – женщины) в анамнезе отмечена перенесенная доказанная НКИ. У 38% пациентов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) выявлена РНК SARS-CoV-2, у 32% – наличие антител к SARS-CoV-2 на начало заболевания, у 30% – отрицательный результат ПЦР на РНК SARS-CoV-2 и антитела на момент начала заболевания.

Данное исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. У каждого пациента получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

Длительность течения COVID-19 составила 14 (10; 30) дней. Получение медицинской документации осуществлялось с помощью дистанционных методов связи. Клиническая картина COVID-19 у пациентов с ХТЭЛГ характеризовалась лихорадкой, общей слабостью, аносмией, одышкой (см. рис. 1). У 24 (39 %) пациентов выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки, по результатам которой в 54,2 % случаев верифицировано развитие вирусной пневмонии с поражением < 25 % объема легких (I стадия по данным компьютерной томографии (КТ)), в 37,5 % случаев отмечено вовлечение 25–50 % объема легких (КТ II), у 8,3 % больных – 50–75 % (КТ III).

На момент заболевания COVID-19 большинство пациентов (92 %) принимали специфическую терапию, преимущественно риоцигуат в среднесуточной дозе $5,75 \pm 2,20$ мг (см. таблицу). С проблемой лекарственного обеспечения во время пандемии столкнулись 9 (14,5 %) пациентов.

Все пациенты получали антикоагулянтную терапию (см. рис. 2):

- 54 % – антагонист витамина К (варфарин) с достижением международного нормализованного отношения 2,6 (2,3; 3,0);
- 22 % – ривароксабан (суточная доза – 20 мг);
- 13 % – эноксапарин натрия в лечебной дозе;
- 10 % – апиксабан (суточная доза – 10 мг);
- в единичных случаях пациенты принимали дабигатрана этексилат (суточная доза – 300 мг).

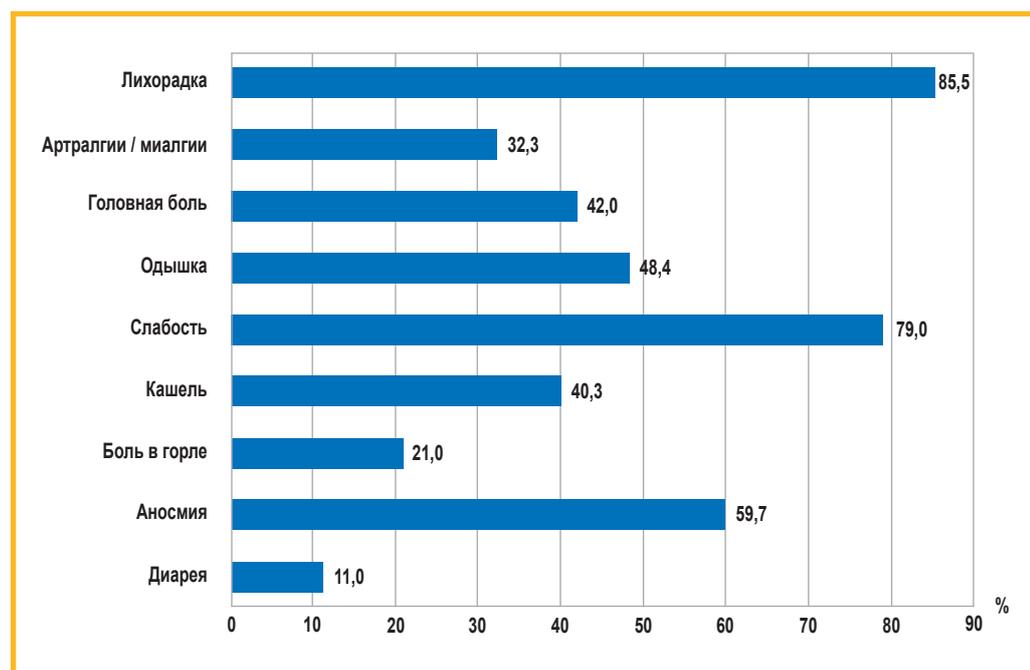


Рис. 1. Клинические проявления COVID-19; %
Figure 1. Clinical features of COVID-19; %

Таблица
Специфическая терапия пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией при COVID-19

Table
Specific Therapy for Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension during COVID-19

Препарат	Доза, мг в сутки	Число пациентов, n
Силденафил	$33,0 \pm 17,9$	17
Риоцигуат	$5,75 \pm 2,20$	32
Бозентан	250	1
Мацитантан	10	3
Илопрост	$70,0 \pm 45,8$	4

Госпитализация потребовалась 33 (53,2 %) пациентам (в среднем – 10 койко-дней (30,3 % случаев)), минимально – 4 дня (3,03 % случаев), максимально – 20 дней (6,06 % случаев).

После перенесенной НКИ субъективное ухудшение симптомов ХТЭЛГ отмечено у 30 (48,4 %) пациентов, содержание в крови гемоглобина, насыщенного кислородом, до и после COVID-19 составило 94 (90; 96) и 90 (85; 94) % соответственно. Инсуффляция кислорода потребовалась в 30,5 % случаев. В 46,8 % случаев пациентам назначалась диуретическая терапия в связи с декомпенсацией кровообращения по большому кругу, тогда как усиление уже имеющейся диуретической терапии понадобилось только 3,2 % больных.

Около 60 % пациентов принимали противовирусные препараты, 50 % – витамины, 29 % – глюкокортикостероиды. Назначение генно-инженерной биологической терапии потребовалось только в 3,2 % случаев. В связи с высоким риском микст-инфекции

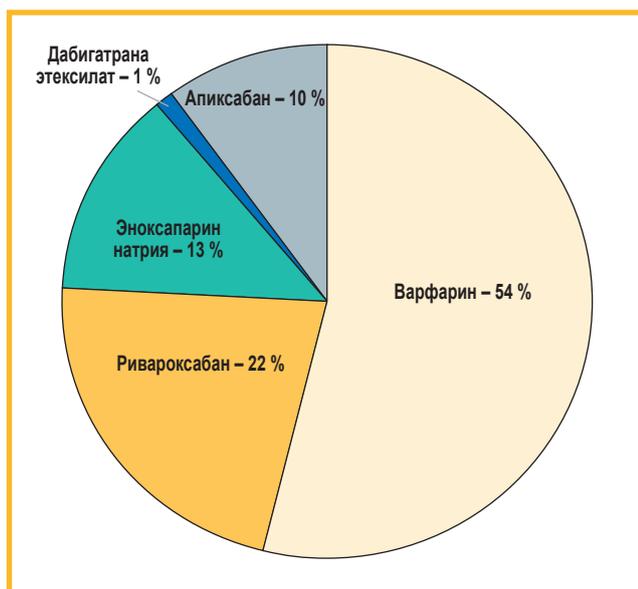


Рис. 2. Антикоагулянтная терапия у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией

Figure 2. Anticoagulant therapy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension

применялась эмпирическая антибактериальная терапия (63 % случаев) (см. рис. 3).

Обсуждение

В настоящее время данных крупных исследований о течении COVID-19 у пациентов с ХТЭЛГ не обнаружено. Ожидалось, что последствия COVID-19 у пациентов с ХТЭЛГ будут катастрофичными из-за выраженных нарушений гемостаза, нестабильного кардиореспираторного баланса и сопутствующих заболеваний. Однако в условиях реальной клинической практики показано контролируемое течение инфекции у пациентов этой категории. Особенностью дан-

ной работы явился анализ течения ХТЭЛГ у больных после перенесенной COVID-19 (62 случая из 90 пациентов). Летальных исходов не зафиксировано.

Таким образом, по сравнению с результатами имеющихся немногочисленных исследований заболеваемость была выше (68,9 %). Возможно, это объясняется тем, что данные анализировались за период 2020–2021 гг.

В работе *О.В.Каменской и соавт.* представлено клиническое наблюдение течения COVID-19 у пациентов с ХТЭЛГ ($n = 113$), перенесших тромбэндартерэктомию ветвей легочной артерии, срок наблюдения за которыми составил > 6 мес. после операции. Уровень заболеваемости COVID-19 в изучаемой группе составил всего 4,4 %, летальных исходов не зарегистрировано [10].

По данным многоцентровых исследований, проведенных в США и Европе, уровень госпитализации составил 30 и 70 %, уровень смертности – 12 и 19 % соответственно. Кумулятивная заболеваемость COVID-19, выявленная у лиц с ЛАГ / ХТЭЛГ, составила 2,9 случая на 1 000 пациентов, как и в общей популяции США [11]. Среди пациентов с ЛАГ / ХТЭЛГ, у которых был диагностирован COVID-19, 30 % были госпитализированы, 12 % – умерли.

Клиническая картина COVID-19 сильно различается – от бессимптомных случаев до тяжелого ОРДС, который является причиной большинства смертельных исходов COVID-19. Клиническая картина COVID-19 у пациентов изучаемой группы не имела каких-либо отличительных особенностей. По результатам МСКТ у большинства пациентов показано поражение легочной ткани < 25 % объема легких (КТ I). Вопреки мнению экспертов относительно высокого риска тяжелого течения COVID-19 при хронических сердечно-сосудистых и легочных заболеваниях [11–14], необходимости длительной респираторной поддержки и летальных случаев среди

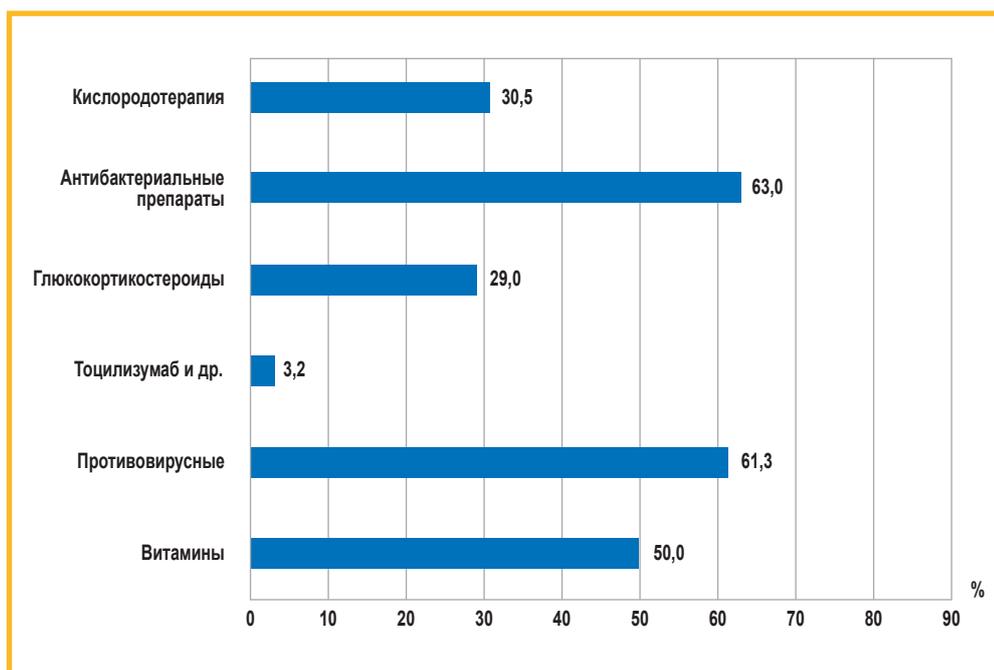


Рис. 3. Схема лечения при COVID-19 у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией; %

Figure 3. Treatment regimen for COVID-19 in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension; %

пациентов изучаемой группы не зарегистрировано. Такое относительно благоприятное течение заболевания у пациентов данной категории можно объяснить следующими факторами:

- снижение проникновения вируса в легочный эндотелий;
- ослабление способности вызывать тяжелую воспалительную реакцию;
- нарушение регуляции легочной вазоактивности;
- постоянная антикоагулянтная терапия как своеобразная компенсация индуцированной SARS-CoV-2 коагулопатии [12].

Известно, что при ЛАГ и ХТЭЛГ снижается активность АПФ-2, ключевого фактора для проникновения SARS-CoV-2 в клетки, соответственно, может ухудшаться и проникновение вируса. В патогенезе ЛАГ с увеличением количества периваскулярных тучных клеток, макрофагов, дендритных клеток и Т-клеток важную роль играет иммунная система, которая может модулировать репликацию вируса и / или отрицательный цитокиновый ответ, индуцированный SARS-CoV-2. Другим важным гипотетическим механизмом [13] является противовоспалительное и антитромботическое действие специфической терапии — антагонистов рецепторов к эндотелину, препаратов, воздействующих на путь оксида азота (NO) (ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, стимуляторы растворимой гуанилатциклазы) и простаноидов. В данной работе преобладающее большинство пациентов (92 %) принимали специфическую терапию, преимущественно препаратами, воздействующими на путь NO. Специфические препараты оказывают ряд эффектов, направленных на обратное ремоделирование легочных сосудов; так, при вирусной инфекции при их помощи может наблюдаться снижение воспалительного ответа, относительной гипоксемии, возможно их влияние на репликацию вируса. У препаратов, воздействующих на сигнальный путь NO, указанные эффекты усиливаются наличием антиагрегантного эффекта. Показано, что при назначении iNO и ингаляционного илопроста (*off-label*) могут достигаться позитивные эффекты при ОРДС с улучшением параметров газообмена даже при отсутствии ЛАГ. Известно также, что антагонисты рецепторов к эндотелину, подавляя активность эндотелина-1, могут синергично ингибировать и эффекты ангиотензина II, оказывая влияние на продукцию последнего. Наконец, терапия ЛАГ является легочным сосудорасширяющим средством, при этом может ухудшиться несоответствие вентиляции и перфузии при поражении легких COVID-19 [14].

Тромботические явления распространены у пациентов с COVID-19, высокой частотой инсульта, инфаркта миокарда, венозного тромбоза и легочной эмболии, описанной в литературе [15, 16]. Механизмы, ведущие к активации каскада коагуляции при COVID-19, точно не определены, но, по-видимому, связаны с воспалительной реакцией, также ответственной за повреждение эндотелия, и включают высвобождение прокоагулянтных факторов [17, 18].

Показано, что при раннем начале профилактической антикоагулянтной терапии предотвращается

тяжелое заболевание и смерть госпитализированных пациентов с COVID-19, что свидетельствует о том, что коагуляция играет важную роль в патофизиологии SARS-CoV-2 [19]. Протромботическое состояние, наблюдаемое у пациентов с COVID-19, напоминает процесс, известный как иммунотромбоз, при котором иммунная система и система свертывания взаимодействуют таким образом, что патогены блокируются, а их распространение ограничивается [20, 21].

По всем действующим рекомендациям антикоагулянты составляют основу медикаментозной терапии и назначаются пациентам с ХТЭЛГ пожизненно [7, 8]. Все пациенты принимали антикоагулянты, что, возможно, также сыграло свою роль в относительно благоприятном течении COVID-19. Новых эпизодов тромбоэмболии, прогрессирования ЛГ на фоне COVID-19 у пациентов с ХТЭЛГ не отмечено.

Заключение

По данным небольших пилотных исследований продемонстрированы относительно благоприятные исходы COVID-19 у пациентов с ХТЭЛГ, что можно связать с протективными эффектами постоянной антикоагулянтной и специфической терапии.

Литература

1. Mahajan S., Caraballo C., Li S.X. et al. SARS-CoV-2 infection hospitalization rate and infection fatality rate among the non-congregate population in Connecticut. *Am. J. Med.* 2021; 134 (6): 812–816.e2. DOI: 10.1016/j.amjmed.2021.01.020.
2. Petersen E., Koopmans M., Go U. et al. Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20 (9): e238–244. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30484-9.
3. Wiersinga W.J., Rhodes A., Cheng A.C. et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA.* 2020; 324 (8): 782–793. DOI: 10.1001/jama.2020.12839.
4. Karagiannidis C., Mostert C., Hentschker C. et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (9): 853–862. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30316-7.
5. Karagiannidis C., Windisch W., McAuley D.F. et al. Major differences in ICU admissions during the first and second COVID-19 wave in Germany. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (5): e47–48. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00101-6.
6. Driggin E., Madhavan M., Bikdeli B. et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 75 (18): 2352–2371. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.031.
7. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С. и др. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (2020). *Евразийский кардиологический журнал.* 2021; (1): 6–43. DOI: 10.38109/2225-1685-2021-1-6-43.
8. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия: клинические рекомендации. 2020. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/159_1
9. Мартынюк Т.В., Алеевская А.М., Родненков О.В. и др. Ведение пациентов с легочной артериальной гипертензией в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции. *Евразийский кардиологический журнал.* 2020; (2): 54–60. DOI: 10.38109/2225-1685-2020-2-54-60.
10. Каменская О.В., Логинова И.Ю., Клиникова А.С. и др. Клинические наблюдения инфекции COVID-19 у пациентов с хрониче-

- ской тромбозмембранной легочной гипертензией. *Кардиология*. 2021; 61 (6): 28–34. DOI: 10.18087/cardio.2021.6.n1564.
11. Lee J.D., Burger C.D., Delossantos G.B. et al. A survey-based estimate of COVID-19 incidence and outcomes among patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension and impact on the process of care. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2020; 17: 1576–1582. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202005-521OC.
 12. Nuche J., Pérez-Olivares C., Segura de la Cal T. et al. Clinical course of COVID-19 in pulmonary arterial hypertension patients. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.)*. 2020; 73 (9): 775–778. DOI: 10.1016/j.rec.2020.05.015.
 13. Farha S., Heresi G.A. COVID-19 and pulmonary arterial hypertension: early data and many questions. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2020; 17 (12): 1528–1530. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202008-1014ED.
 14. Belge C., Quarck R., Godinas L. et al. COVID-19 in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a reference centre survey. *ERJ Open Res.* 2020; 6 (4): 00520–2020. DOI: 10.1183/23120541.00520-2020.
 15. Voicu S., Bonnin P., Stépanian A. et al. High prevalence of deep vein thrombosis in mechanically ventilated COVID-19 patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 76 (4): 480–482. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.05.053.
 16. Helms J., Tacquard C., Severac F. et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (6): 1089–1098. DOI: 10.1007/s00134-020-06062-x.
 17. Connors J.M., Levy J.H. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18 (7): 1559–1561. DOI: 10.1111/jth.14849.
 18. Becker R.C. COVID-19 update: COVID-19-associated coagulopathy. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2020; 50 (1): 54–67. DOI: 10.1007/s11239-020-02134-3.
 19. Rentsch C.T., Beckman J.A., Tomlinson L. et al. Early initiation of prophylactic anticoagulation for prevention of coronavirus disease 2019 mortality in patients admitted to hospital in the United States: cohort study. *BMJ.* 2021; 372: n311. DOI: 10.1136/bmj.n311.
 20. Bonaventura A., Vecchié A., Dagna L. et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat. Rev. Immunol.* 2021; 21 (5): 319–329. DOI: 10.1038/s41577-021-00536-9.
 21. Engelmann B., Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2013; 13 (1): 34–45. DOI: 10.1038/nri3345.
- Поступила: 30.05.22
Принята к печати: 04.10.22
- ## References
1. Mahajan S., Caraballo C., Li S.X. et al. SARS-CoV-2 infection hospitalization rate and infection fatality rate among the non-congregate population in Connecticut. *Am. J. Med.* 2021; 134 (6): 812–816.e2. DOI: 10.1016/j.amjmed.2021.01.020.
 2. Petersen E., Koopmans M., Go U. et al. Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20 (9): e238–244. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30484-9.
 3. Wiersinga W.J., Rhodes A., Cheng A.C. et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA.* 2020; 324 (8): 782–793. DOI: 10.1001/jama.2020.12839.
 4. Karagiannidis C., Mostert C., Hentschker C. et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (9): 853–862. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30316-7.
 5. Karagiannidis C., Windisch W., McAuley D.F. et al. Major differences in ICU admissions during the first and second COVID-19 wave in Germany. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (5): e47–48. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00101-6.
 6. Driggin E., Madhavan M., Bikdeli B. et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 75 (18): 2352–2371. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.031.
 7. Chazova I.E., Martynyuk T.V., Valieva Z.S. et al. [Eurasian association of cardiology (EAC) guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (2020)]. *Evrzjyskiy kardiologicheskij zhurnal.* 2021; (1): 6–43. DOI: 10.38109/2225-1685-2021-1-6-43.
 8. Ministry of Health of the Russian Federation. [Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension: clinical guidelines]. 2020. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/159_1 (in Russian).
 9. Martynyuk T.V., Aleevskaya A.M., Rodnenkov O.V. et al. [Management of patients with pulmonary arterial hypertension in the pandemic of a new coronavirus infection]. *Evrzjyskiy kardiologicheskij zhurnal.* 2020; (2): 54–60. DOI: 10.38109/2225-1685-2020-2-54-60 (in Russian).
 10. Kamenskaya O.V., Loginova I.Yu., Klinkova A.S. et al. [Clinical observations of COVID-19 infection in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension]. *Kardiologiya.* 2021; 61 (6): 28–34. DOI: 10.18087/cardio.2021.6.n1564 (in Russian).
 11. Lee J.D., Burger C.D., Delossantos G.B. et al. A survey-based estimate of COVID-19 incidence and outcomes among patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension and impact on the process of care. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2020; 17: 1576–1582. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202005-521OC.
 12. Nuche J., Pérez-Olivares C., Segura de la Cal T. et al. Clinical course of COVID-19 in pulmonary arterial hypertension patients. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.)*. 2020; 73 (9): 775–778. DOI: 10.1016/j.rec.2020.05.015.
 13. Farha S., Heresi G.A. COVID-19 and pulmonary arterial hypertension: early data and many questions. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2020; 17 (12): 1528–1530. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202008-1014ED.
 14. Belge C., Quarck R., Godinas L. et al. COVID-19 in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a reference centre survey. *ERJ Open Res.* 2020; 6 (4): 00520–2020. DOI: 10.1183/23120541.00520-2020.
 15. Voicu S., Bonnin P., Stépanian A. et al. High prevalence of deep vein thrombosis in mechanically ventilated COVID-19 patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 76 (4): 480–482. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.05.053.
 16. Helms J., Tacquard C., Severac F. et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (6): 1089–1098. DOI: 10.1007/s00134-020-06062-x.
 17. Connors J.M., Levy J.H. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18 (7): 1559–1561. DOI: 10.1111/jth.14849.
 18. Becker R.C. COVID-19 update: COVID-19-associated coagulopathy. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2020; 50 (1): 54–67. DOI: 10.1007/s11239-020-02134-3.
 19. Rentsch C.T., Beckman J.A., Tomlinson L. et al. Early initiation of prophylactic anticoagulation for prevention of coronavirus disease 2019 mortality in patients admitted to hospital in the United States: cohort study. *BMJ.* 2021; 372: n311. DOI: 10.1136/bmj.n311.
 20. Bonaventura A., Vecchié A., Dagna L. et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat. Rev. Immunol.* 2021; 21 (5): 319–329. DOI: 10.1038/s41577-021-00536-9.
 21. Engelmann B., Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2013; 13 (1): 34–45. DOI: 10.1038/nri3345.

Received: May 30, 2022

Accepted for publication: October 04, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Валиева Зарина Солтановна — к. м. н., старший научный сотрудник отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л.Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный

медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И.Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 414-68-33; e-mail: v.zarina.v@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9041-3604>)

Zarina S. Valieva, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Pulmonary Hypertension and Heart Disease Department, A.L.Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution National medical research center of cardiology named after academician E.I.Chazov, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 414-68-33; e-mail: v.zarina.v@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9041-3604>)

Барковская Марианна Константиновна — врач-ординатор отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л.Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И.Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 414-68-33; e-mail: mary110396@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2445-3728>)

Marianna K. Barkovskaya, Resident Physician, Department of Pulmonary Hypertension and Cardiac Diseases, A.L.Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution National medical research center of cardiology named after academician E.I.Chazov, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 414-68-33; e-mail: lin.levchencko@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5720-0279>)

Ткачева Алина Анатольевна — врач-ординатор отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л.Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И.Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 414-68-33; e-mail: lin.levchencko@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5720-0279>)

Alina A. Tkacheva, Resident Physician, Department of Pulmonary Hypertension and Cardiac Diseases, A.L.Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, A.L.Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution National medical research center of cardiology named after academician E.I.Chazov, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 414-68-33; e-mail: lin.levchencko@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5720-0279>)

Мартынюк Тамила Витальевна — д. м. н., руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л.Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И.Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры кардиологии факультета дополнительного профессионального образования Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 414-64-50; e-mail: trukhiniv@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9022-8097>)

Tamila V. Martynyuk, Doctor of Medicine, Head of Department of Pulmonary Hypertension and Cardiac Diseases, A.L.Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution National medical research center of cardiology named after academician E.I.Chazov, Ministry of Health of the Russian Federation; Professor, Department of Cardiology, Faculty of Postgraduate Medical Training, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 414-64-50; e-mail: trukhiniv@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9022-8097>)

Участие авторов

Валиева З.С. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста

Барковская М.К. — сбор материала

Ткачева А.А. — сбор материала

Мартынюк Т.В. — редактирование текста

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Valieva Z.S. — research concept and design, material collection and processing, writing the text

Barkovskaya M.K. — collection of the material

Tkacheva A.A. — collection of the material

Martynyuk T.V. — editing the text

All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and took responsibility for the integrity of all parts of the article.