

Широков Н. Е., Ярославская Е. И., Криночкин Д. В., Осокина Н. А.

Тюменский кардиологический научный центр,

ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН, Томск, Россия

СКРЫТАЯ СИСТОЛИЧЕСКАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С ПОВЫШЕНИЕМ ЛЕГОЧНОГО СОСУДИСТОГО СОПРОТИВЛЕНИЯ ЧЕРЕЗ 3 МЕС ПОСЛЕ COVID-19-ПНЕВМОНИИ

Цель	Изучение взаимосвязи эхокардиографических структурно-функциональных параметров правого желудочка (ПЖ) с показателями легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) у пациентов через 3 мес после COVID-19-пневмонии.
Материал и методы	В одномоментное обсервационное исследование были включены 96 пациентов (средний возраст $46,7 \pm 15,2$ года). Критерии включения: документированный диагноз COVID-19-ассоциированной пневмонии, желание пациента участвовать в наблюдении. Пациенты были обследованы во время госпитализации и на контрольном визите (через 3 мес после выписки). Обработка изображений и кинопетель, в том числе оценка продольной деформации (longitudinal strain, LS) миокарда при помощи метода отслеживания пятна (speckle tracking), осуществлялась в соответствии с действующими рекомендациями. Уравнение [скорость трикуспидальной регургитации/интеграл линейной скорости потока в выходящем тракте ПЖ $\times 10 + 0,16$] использовали для определения ЛСС. Пациенты были разделены на группы: 1-я группа ($n=31$) – с повышением ЛСС $\geq 1,5$ единиц Вуда, 2-я группа ($n=65$) – ЛСС $< 1,5$ единиц Вуда.
Результаты	Исходно между группами не выявлено различий по основным клинико-функциональным характеристикам, включая тяжесть поражения легких по данным компьютерной томографии ($32,7 \pm 22,1$ и $36,5 \pm 20,4\%$ соответственно; $p=0,418$). Линейные, планиметрические и объемные параметры, по данным эхокардиографии, между группами статистически значимо не различались. В 1-й группе на контрольном визите эндокардиальная LS свободной стенки ПЖ (right ventricle free wall, RV FW; $-19,3 [-17,9; -25,8]\%$) была статистически значимо ниже ($p=0,048$), чем во 2-й группе ($-23,4 [-19,8; -27,8]\%$), а систолическое давление в легочной артерии – ЛА (systolic pulmonary artery pressure, sPAP) по С. Otto ($32,0 [26,0; 35,0]$ мм рт. ст. и $23,0 [20,0; 28,0]$ мм рт. ст.) – статистически значимо выше, чем во 2-й группе ($p<0,001$). По данным логистического регрессионного анализа, только эндокардиальная RV FW LS (отношение шансов – ОШ 0,859; 95% доверительный интервал – ДИ 0,746–0,989; $p=0,034$) и sPAP (ОШ 1,248; 95% ДИ 1,108–1,405; $p<0,001$) показали независимую связь с повышением ЛСС. Согласно корреляционному анализу Спирмена, выявлена связь средней силы между ЛСС и средним давлением в ЛА по G. Mahan ($r=0,516$; $p=0,003$), ЛСС и показателем функциональной связи правых отделов сердца с системой ЛА ($r=-0,509$; $p=0,007$) в 1-й группе на контрольном визите.
Заключение	У лиц, перенесших 3 мес назад COVID-19-пневмонию, скрытая правожелудочковая систолическая дисфункция, определенная как угнетение эндокардиальной RV FW LS до $-19,3\%$, ассоциирована с повышением ЛСС $\geq 1,5$ единиц Вуда.
Ключевые слова	COVID-19; пневмония; легочное сосудистое сопротивление; правый желудочек; эхокардиография; глобальная продольная деформация
Для цитирования	Shirokov N.E., Yaroslavskaya E.I., Krinochkin D.V., Osokina N.A. Hidden systolic dysfunction of the right ventricle in patients with increased pulmonary vascular resistance 3 months after COVID-19 pneumonia. Kardiologiya. 2022;62(3):16–20. [Russian: Широков Н.Е., Ярославская Е.И., Криночкин Д.В., Осокина Н.А. Скрытая систолическая дисфункция правого желудочка у пациентов с повышением легочного сосудистого сопротивления через 3 мес после COVID-19-пневмонии. Кардиология. 2022;62(3):16–20]
Автор для переписки	Широков Никита Евгеньевич. E-mail: shirokov.ne@mail.ru

Введение

Рефлекс Эйлера–Лильестранда (гипоксическая легочная вазоконстрикция, hypoxic pulmonary vasoconstriction, HPV) – гомеостатическая реакция, при которой в ответ на альвеолярную гипоксию происходит спазм внутрилегочных артерий. Так достигается оптимизация вентиляционно-перфузионного соотношения (VA/Q) посред-

ством отведения крови к более насыщенным кислородом сегментам легких [1]. Согласно L. Gattinoni и соавт. [2], одним из критериев пневмонии тяжелой степени (фенотип H, high), вызванной COVID-19 (COronaVirus Disease-2019,) является HPV. При этом для фенотипа L характерно низкое отношение VA/Q , что описывается как угнетение его регуляции ввиду потери HPV.

Легочная гипертензия (ЛГ) у пациентов с COVID-19 связана с более высокой летальностью [3]. Следует отметить, что К.В. Ulett и соавт. [4] описали реклассификацию ЛГ при оценке у 578 пациентов с ЛГ в анамнезе: 58% пациентов имели систолическое давление в легочной артерии – ЛА (systolic pulmonary artery pressure, sPAP) >35 мм рт. ст., но после нормализации показателя по полу и возрасту ЛГ диагностирована только в 36% случаев. При этом повышение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) ≥ 2 единиц Вуда было обнаружено у 31% пациентов. Кроме того, у 6% пациентов с sPAP ≤ 35 мм рт. ст. была выявлена ЛГ при оценке ЛСС [4].

С учетом данных о грубой корреляции между оценкой ЛСС по результатам эхокардиографии (ЭхоКГ) и катетеризации правых отделов сердца представляется актуальным использовать этот показатель у больных COVID-19 в контексте исследования НРВ [5, 6].

Необходимо указать, что дисфункция правого желудочка (ПЖ) у больных COVID-19 ассоциирована со смертностью от всех причин [7]. При этом показатели деформации обоих желудочков, по данным S. Bieber и соавт. [8], улучшаются через 2 мес после перенесенного заболевания.

Цель

Исследовать взаимосвязь эхокардиографических структурно-функциональных параметров ПЖ с ЛСС у пациентов через 3 мес после COVID-19-пневмонии.

Материалы и методы

В одномоментное обсервационное исследование были включены 96 пациентов с высоким качеством визуализации при ЭхоКГ, перенесших COVID-19-пневмонию, че-

рез 3 мес после получения двух отрицательных результатов теста полимеразной цепной реакции ($45,8\%$ мужчин, средний возраст $46,7 \pm 15,2$ года). Тяжесть поражения легких определяли в соответствии с данными компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК).

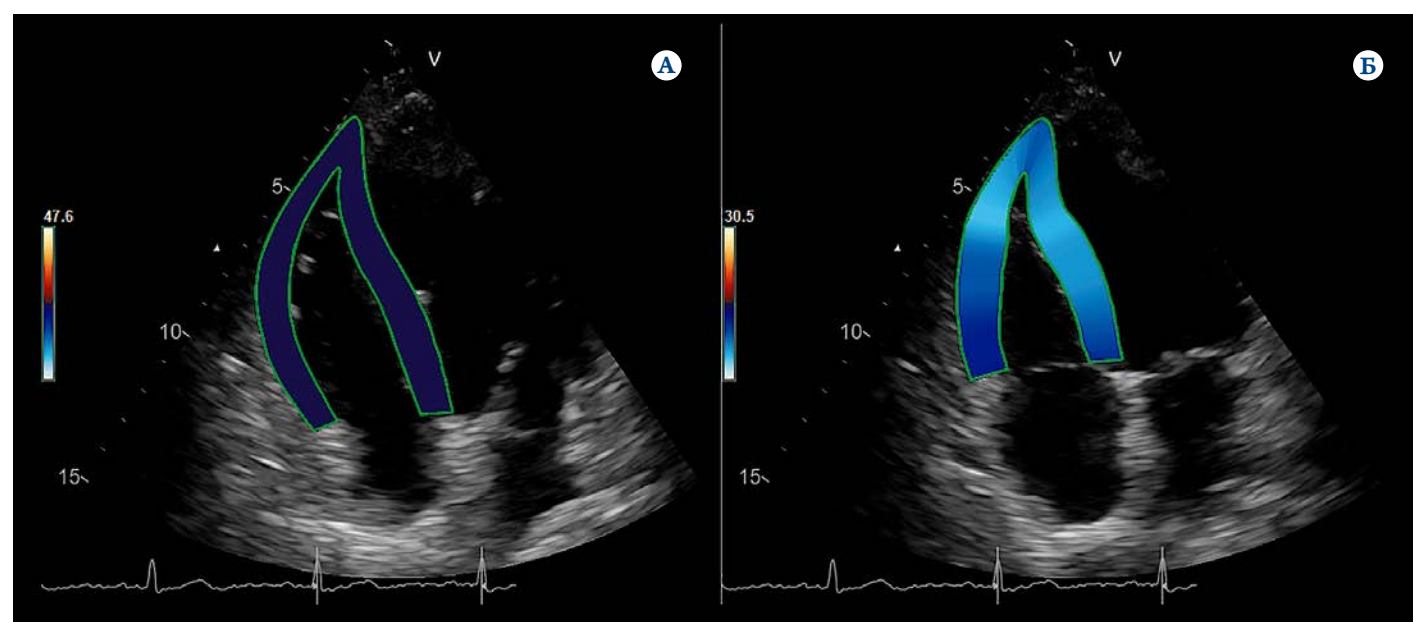
Критерии включения: документированный диагноз COVID-19-ассоциированной пневмонии, желание пациента участвовать в наблюдении.

Критерии исключения: хронические заболевания в стадии обострения, онкологические заболевания давностью менее 5 лет, туберкулез и другие заболевания, сопровождающиеся пневмофиброзом, ВИЧ, пороки сердца, хронические гепатиты.

ЭхоКГ проведена на ультразвуковом диагностическом аппарате экспертного класса Vivid S70 при использовании матричного датчика M5Sc-D ($1,5\text{--}4,6$ МГц) с сохранением данных в формате DICOM. Обработку изображений и кинопетель, в том числе оценку продольной деформации (longitudinal strain, LS) миокарда при помощи метода отслеживания пятен (speckle tracking) с включением в анализ всех слоев миокарда, осуществляли на рабочей станции IntelliSpace Cardiovascular, платформе TomTec в соответствии с действующими рекомендациями [9] (рис. 1).

Для оценки sPAP, давления в полости правого предсердия (ПП) использовали метод С. Otto и соавт. (Otto C., 2016.), для оценки среднего диастолического давления в ЛА (mean pulmonary artery pressure, mPAP) – формулу G. Mahan и соавт. [10]. Показатель функциональной связи правых отделов сердца и системы ЛА (right ventricle-

Рисунок 1. Оценка RV FW и LS при помощи метода отслеживания движения пятен (speckle tracking)



А – окончание диастолы ПЖ; Б – окончание систолы ПЖ; эндокардиальная RV FW LS – $-20,3\%$.

RV FW – свободная стенка правого желудочка (right ventricle free wall);

LS – продольная деформация (longitudinal strain). ПЖ – правый желудочек.

pulmonary artery coupling, RV/PA coupling) определяли как отношение фракционного изменения площади ПЖ (fractional area change, FAC)/sPAP [11]. Для количественной оценки ЛСС вычисляли единицы Вуда по формуле, предложенной А.Е. Abbas и соавт. [12]. Пациенты с ЛСС $\geq 1,5$ единиц Вуда составили 1-ю группу (n=31), пациенты с ЛСС $< 1,5$ единиц Вуда – 2-ю группу (n=65).

Исследование соответствует стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и положениям Хельсинкской Декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (протокол №159 от 23.07.2020). Информированное согласие получено от всех пациентов, включенных в исследование.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью пакета программ SPSS Statistics 21.0. Для определения вида распределения переменных использован критерий Колмогорова–Смирнова. Для сравнения качественных величин применяли критерий хи-квадрат Пирсона, точный критерий Фишера. При анализе количественных величин в случае их нормального распределения использован критерий t Стьюдента; результаты представлены в виде $M \pm SD$ (M – среднее арифметическое, SD – среднеквадратичное отклонение). При анализе количественных величин в случае распределения, отличного от нормального, использован критерий Манна–Уитни; результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Me [25-й процентиль; 75-й процентиль]. Для определения выраженности связей проведен корреляционный анализ Спирмена. В целях выявления независимой связи ЛСС с функциональными характеристиками ПЖ использовали логистический регрессионный анализ с применением метода принудительного включения. Результаты анализа представлены в виде отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительного интервала (ДИ). За уровень статистической значимости различий переменных принимали двустороннее значение $p < 0,05$.

Результаты

На контрольном визите группы были сопоставимы по основным клиническим и функциональным характеристикам (табл. 1). У большинства пациентов обеих групп наблюдалось полное восстановление легких по данным КТ ОГК, у 3 пациентов каждой группы выявлено остаточное поражение легких, статистически значимых межгрупповых различий не найдено ($6,0 \pm 4,0$ и $4,3 \pm 1,5\%$ соответственно; $p=0,537$). У остальных обнаружены единичные локальные очаги фиброза, кальцинаты размером до 5 мм. Исходно также не выявлено достоверных различий по выраженности поражения легких ($32,7 \pm 22,1$ и $36,5 \pm 20,4\%$ соответственно; $p=0,418$).

На контрольном визите статистически значимых различий по морфологическим характеристикам ПЖ между группами не обнаружено (табл. 2).

Таблица 1. Клинико-функциональная характеристика пациентов на контрольном визите

Показатель	1-я группа (n=31)	2-я группа (n=65)	p
Пол мужской, %	58,1	39,7	0,124
Возраст, годы	$50,3 \pm 18,1$	$46,2 \pm 13,7$	0,248
ИМТ, кг/м ²	$27,4 \pm 5,1$	$28,7 \pm 5,8$	0,279
ИБС, %	3,2	4,6	1,000
АГ, %	54,8	46,2	0,514
НРС, %	16,1	9,2	0,326
ФК ХСН по NYHA, %			
I	19,4	15,4	0,232
II	6,5	4,6	
III	12,9	3,1	
СД, %	9,7	7,7	0,710
ФВ ЛЖ, %	$65,7 \pm 6,5$	$68,0 \pm 5,4$	0,071
GLS, %	$-20,5 \pm 3,2$	$-20,2 \pm 2,0$	0,605
Полное восстановление легких по данным КТ ОГК, %	58,6	58,3	1,000

ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; АГ – артериальная гипертензия; НРС – нарушения ритма сердца; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца, New York Heart Association; СД – сахарный диабет; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; GLS – global longitudinal strain; КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки.

На контрольном визите эндокардиальная LS свободной стенки ПЖ (right ventricle free wall, RV FW), эндокардиальная LS среднего сегмента RV FW, систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана – ТК (tricuspid annular plane systolic excursion, TAPSE), пиковая систолическая скорость кольца ТК и пиковая ранняя диастолическая скорость кольца ТК были статистически значимо меньше в 1-й группе. Систолическое давление в ЛА по С. Otto и соавт. было статистически значимо выше в 1-й группе (табл. 3).

Не выявлено статистически значимых различий между группами при оценке миокардиальной LS ПЖ ($-19,2 \pm 5,4$ и $-19,8 \pm 4,1\%$ соответственно; $p=0,891$) и эндокардиальной LS ПЖ ($-19,9 \pm 5,4$ и $-21,3 \pm 4,0\%$ соответственно; $p=0,407$).

При корреляционном анализе Спирмена выявлены средней силы связи между ЛСС и mPAP по G. Mahan ($r=0,516$; $p=0,003$), ЛСС и RV/PA coupling ($r=-0,509$; $p=0,007$) в 1-й группе.

По данным логистического регрессионного анализа, в исходной совокупности переменных, характеризующих функциональный статус ПЖ и связь правых отделов сердца с системой ЛА (эндокардиальная RV FW LS, TAPSE, пиковая систолическая и ранняя диастолическая скорости кольца ТК, FAC, mPAP, sPAP, RV/PA coupling), только RV FW LS (ОШ 0,859; 95% ДИ 0,746–0,989; $p=0,034$) и sPAP (ОШ 1,248; 95% ДИ 1,108–1,405; $p<0,001$) имели независимую связь с ЛСС $\geq 1,5$ единиц Вуда.

Таблица 2. Морфологическая характеристика правого желудочка на контрольном визите

Показатель	1-я группа (n=31)	2-я группа (n=65)	p
Переднезадний размер ПЖ, мм	24,9±3,0	25,2±3,4	0,666
Толщина свободной стенки ПЖ, мм	4,1±0,9	3,9±0,8	0,186
Проксимальный размер ПЖ, мм	27,8±2,6	28,0±2,9	0,696
Базальный размер ПЖ, мм	20,7±2,7	21,1±2,7	0,572
Размер ствола ЛА, мм	18,8±2,5	18,3±2,0	0,244
Диастолическая площадь ПЖ, см ²	14,3±4,4	15,9±4,1	0,088
Систолическая площадь ПЖ, см ²	7,0±2,1	7,5±2,9	0,355
Длина ПЖ, мм	65,6±13,4	65,6±17,4	0,996
Поперечный средний размер ПЖ, мм	25,7±5,0	25,1±6,9	0,648
Поперечный базальный размер ПЖ, мм	29,7±5,6	30,1±6,6	0,805
Продольный размер ПП, мм	49,0±6,1	47,9±6,1	0,401
Поперечный размер ПП, мм	35,6±5,0	33,8±4,8	0,095
Объем ПП, мл	34,1±11,4	30,0±9,6	0,064
НПВ в покое, мм	17,2±4,2	17,6±3,8	0,629
НПВ на вдохе, мм	8,8±3,1	8,2±3,0	0,348
Эпикардиальный жир, мм	7,3±1,4	7,3±1,8	0,933

ПЖ – правый желудочек; ЛА – легочная артерия; ПП – правое предсердие; НПВ – нижняя полая вена.

Обсуждение

В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества, АСС >3 единиц Вуда используется как часть гемодинамического определения термина ЛГ [13]. Существуют работы, в которых авторы считают достаточным для определения ЛГ значения АСС ≥2 единиц Вуда [4]. При этом R. Farzaneh-Far и соавт. [14] определили АСС менее 1,5 единиц Вуда как нормальное.

В работе D. Medvedofsky и соавт. [15] маркером систолической дисфункции ПЖ считалось значение эндокардиальной RV FW LS менее –22%. У пациентов, перенесших COVID-19, угнетение эндокардиальной RV LS ≤ –23% ассоциировано с более высокой смертностью [16]. Ранее выявлено, что многие показатели функционального статуса ПЖ (TAPSE, RV S', RV FWS LS) у пациентов с COVID-19 и острым респираторным дистресс-синдромом остаются в рамках нормы. Кроме того, отмечено, что RV FW LS – не такой чувствительный маркер дисфункции ПЖ, как RV FAC [11].

Согласно результатам нашей работы, большинство показателей, характеризующих функциональный статус ПЖ, были статистически значимо меньше у пациентов с АСС ≥1,5 единиц Вуда. При этом только эндокардиальная RV FW LS в 1-й группе была единственным

Таблица 3. Функциональная характеристика правого желудочка (контрольный визит)

Показатель	1-я группа (n=31)	2-я группа (n=65)	p
Ускорение потока ВТ ПЖ, м/с	112,8±23,4	115,5±20,9	0,579
TVI потока ВТ ПЖ, мм	14,4 [12,6; 15,6]	20,4 [18,4; 21,7]	<0,001
АСС, единиц Вуда	1,8 [1,6; 2,0]	1,2 [1,0; 1,3]	<0,001
Скорость ТР, м/с	2,3 [2,2; 2,5]	2,0 [1,8; 2,2]	<0,001
Градиент ТР, мм рт. ст.	22,0 [18,0; 25,0]	15,0 [12,0; 20,0]	<0,001
FAC, %	50,0 [44,4; 54,8]	53,7 [47,0; 59,4]	0,102
TAPSE, мм	21,7±3,8	23,3±3,4	0,040
RV S', см/с	12,3±2,4	13,4±2,0	0,024
RV E', см/с	8,0 [7,0; 11,0]	11,0 [9,0; 14,0]	0,002
Инспираторный коллапс НПВ, %	64,3	80,0	0,123
Давление в ПП по С. Otto, мм рт. ст.	8,8±3,3	7,9±3,2	0,247
sPAP по С. Otto, мм рт. ст.	32,0 [26,0; 35,0]	23,0 [20,0; 28,0]	<0,001
mPAP по G. Mahan, мм рт. ст.	28,2±10,5	27,0±9,4	0,579
RV/PA coupling	1,6 [1,4; 1,8]	2,2 [1,9; 2,9]	<0,001

Продольная эндокардиальная деформация свободной стенки ПЖ

Базальный сегмент, %	–27,3±6,4	–28,3±6,2	0,476
Средний сегмент, %	–21,9±7,1	–25,5±6,8	0,028
Апикальный сегмент, %	–20,8±9,0	–23,5±7,1	0,142
RV FW, %	–19,3 [–17,9; –25,8]	–23,4 [–19,8; –27,8]	0,048

ВТ ПЖ – выводной тракт правого желудочка; TVI – интеграл линейной скорости кровотока (time velocity integral); АСС – легочное сосудистое сопротивление; ТР – трикуспидальная регургитация; FAC – фракционное изменение площади правого желудочка (fractional area change); TAPSE – систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана (tricuspid annular plane systolic excursion); RV S' – пиковая систолическая скорость кольца трикуспидального клапана (right ventricular velocity, tissue Doppler imaging, peak s'), RV E' – ранняя диастолическая скорость кольца трикуспидального клапана (right ventricular velocity, tissue Doppler imaging, peak e'); НПВ – нижняя полая вена; ПП – правое предсердие; sPAP – систолическое давление в легочной артерии (systolic pulmonary artery pressure); mPAP – среднее диастолическое давление в легочной артерии (mean pulmonary artery pressure); RV/PA coupling – функциональная связь правых отделов сердца и системы легочной артерии (right ventricle-pulmonary artery coupling); RV FW – свободная стенка правого желудочка (right ventricle free wall).

параметром, который оказался ниже предполагаемой нормы. Обращает внимание, что в рамках референсных значений оставался также sPAP. При оценке региональной сократимости только эндокардиальная LS среднего сегмента RV FW была угнетена в 1-й группе. Необходимо отметить, что группы были сопоставимы по тяжести поражения легких по данным КТ ОГК как исходно, так и на контрольном визите.

В исследовании С. Bleakley и соавт. [11] продемонстрирована корреляция между АСС и RV/PA coupling у пациентов с COVID-19 и острым респираторным дис-

тресс-синдромом. Нами также найдены умеренные связи между ЛСС и RV/PA coupling, mPAP по G. Mahan в группе с ЛСС $\geq 1,5$ единиц Вуда. Вероятно, выявлена связь между угнетением функции ПЖ, признаками ЛГ и разобщением связи правых отделов сердца с системой ЛА у пациентов с ЛСС $\geq 1,5$ единиц Вуда через 3 мес после COVID-19-пневмонии.

Согласно Redox-теории реализации HPV, подавление O_2 -чувствительных K_v -каналов деполяризует гладкомышечные клетки ЛА, активируя потенциалзависимые кальциевые каналы, вызывая вазоконстрикцию [17]. S. L. Archer и соавт. [18] предполагают, что блокаторы кальциевых каналов (БМК) будут усугублять гипоксемию при COVID-19-пневмонии. В то же время, есть данные об ассоциации применения амлодипина с более низкой смертностью у пациентов с COVID-19

и артериальной гипертензией как единственной сопутствующей патологией, а также у пациентов старческого возраста [19, 20]. Поэтому представляется актуальным исследовать применение БМК у пациентов с повышением ЛСС.

Заключение

У лиц, перенесших 3 мес назад COVID-19-пневмонию, скрытая правожелудочковая систолическая дисфункция, определенная как угнетение эндокардиальной RV FW LS до $-19,3\%$, ассоциирована с повышением легочного сосудистого сопротивления $\geq 1,5$ единиц Вуда.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 29.06.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Dunham-Snary KJ, Wu D, Sykes EA, Thakrar A, Parlow LRG, Mewburn JD et al. Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction: From Molecular Mechanisms to Medicine. *Chest*. 2017;151(1):181–92. DOI: 10.1016/j.chest.2016.09.001
- Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Medicine*. 2020;46(6):1099–102. DOI: 10.1007/s00134-020-06033-2
- Pagnesi M, Baldetti L, Beneduce A, Calvo F, Gramegna M, Pazzanese V et al. Pulmonary hypertension and right ventricular involvement in hospitalised patients with COVID-19. *Heart*. 2020;106(17):1324–31. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-317355
- Ulett KB, Marwick TH. Incorporation of Pulmonary Vascular Resistance Measurement into Standard Echocardiography: Implications for Assessment of Pulmonary Hypertension. *Echocardiography*. 2007;24(10):1020–2. DOI: 10.1111/j.1540-8175.2007.00539.x
- Abbas AE, Fortuin FD, Schiller NB, Appleton CP, Moreno CA, Lester SJ. A simple method for noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(6):1021–7. DOI: 10.1016/S0735-1097(02)02973-X
- Rajagopalan N, Simon MA, Suffoletto MS, Shah H, Edelman K, Mathier MA et al. Noninvasive Estimation of Pulmonary Vascular Resistance in Pulmonary Hypertension. *Echocardiography*. 2009;26(5):489–94. DOI: 10.1111/j.1540-8175.2008.00837.x
- Moody WE, Mahmoud-Elshayed HM, Senior J, Gul U, Khan-Kheil AM, Horne S et al. Impact of Right Ventricular Dysfunction on Mortality in Patients Hospitalized With COVID-19, According to Race. *CJC Open*. 2021;3(1):91–100. DOI: 10.1016/j.cjco.2020.09.016
- Bieber S, Kraechan A, Hellmuth JC, Muenchhoff M, Scherer C, Schroeder I et al. Left and right ventricular dysfunction in patients with COVID-19-associated myocardial injury. *Infection*. 2021;49(3):491–500. DOI: 10.1007/s15010-020-01572-8
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afkalo J, Armstrong A, Ernande L 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. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2015;16(3):233–71. DOI: 10.1093/ehjci/jev014
- Dabestani A, Mahan GD, Gardin JM, Takenaka K, Burn CS, Allie A, Henry WL. Evaluation of pulmonary artery pressure and resistance by pulsed Doppler echocardiography. *The American journal of cardiology*. 1987;59(6):662–8. DOI: 10.1016/0002-9149(87)91189-1
- Bleakley C, Singh S, Garfield B, Morosin M, Surkova E, Mandalia MS et al. Right ventricular dysfunction in critically ill COVID-19 ARDS. *International Journal of Cardiology*. 2021;327:251–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.11.043
- Abbas AE, Franey LM, Marwick T, Maeder MT, Kaye DM, Vlahos AP et al. Noninvasive Assessment of Pulmonary Vascular Resistance by Doppler Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2013;26(10):1170–7. DOI: 10.1016/j.echo.2013.06.003
- Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Heart Journal*. 2016;37(1):67–119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317
- Farzaneh-Far R, McKeown BH, Dang D, Roberts J, Schiller NB, Foster E. Accuracy of Doppler-Estimated Pulmonary Vascular Resistance in Patients Before Liver Transplantation. *The American Journal of Cardiology*. 2008;101(2):259–62. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.07.086
- Medvedofsky D, Koifman E, Jarrett H, Miyoshi T, Rogers T, Bendor I et al. Association of Right Ventricular Longitudinal Strain with Mortality in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2020;33(4):452–60. DOI: 10.1016/j.echo.2019.11.014
- Li Y, Li H, Zhu S, Xie Y, Wang B, He L et al. Prognostic Value of Right Ventricular Longitudinal Strain in Patients With COVID-19. *JACC Cardiovascular Imaging*. 2020;13(11):2287–99. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.04.014
- Moudgil R, Michelakis ED, Archer SL. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Journal of Applied Physiology*. 2005;98(1):390–403. DOI: 10.1152/jappphysiol.00733.2004
- Archer SL, Sharp WW, Weir EK. Differentiating COVID-19 Pneumonia From Acute Respiratory Distress Syndrome and High Altitude Pulmonary Edema: Therapeutic Implications. *Circulation*. 2020;142(2):101–4. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047915
- Solaimanzadeh I. Nifedipine and Amlodipine Are Associated With Improved Mortality and Decreased Risk for Intubation and Mechanical Ventilation in Elderly Patients Hospitalized for COVID-19. *Cureus*. 2020;12(5):e8069. DOI: 10.7759/cureus.8069
- Zhang L-K, Sun Y, Zeng H, Wang Q, Jiang X, Shang W-J et al. Calcium channel blocker amlodipine besylate therapy is associated with reduced case fatality rate of COVID-19 patients with hypertension. *Cell Discovery*. 2020;6(1):96. DOI: 10.1038/s41421-020-00235-0