



Віддалені наслідки коронавірусної хвороби: тривалий COVID-19 і кардіоваскулярні ускладнення (огляд літератури)

А. В. Говорнян  *A,B,C,D, Т. О. Ілащук  A,E,F

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Пандемія COVID-19 має складні глобальні наслідки для системи охорони здоров'я та світової економіки. Хоча відсоток одужання істотно збільшився, а темпи захворюваності знизилися, віддалені наслідки, зокрема з боку серцево-судинної системи, виходять на передній план і стають глобальною проблемою. У 2021 році на рівні ВООЗ введено поняття про «тривалий COVID», що включає понад 100 симптомів, які спостерігають у пацієнтів впродовж щонайменше 3 місяців після завершення основного захворювання. Разом із тим, клінічна симптоматика досі не є конкретною, не розроблено стратегії лікування таких розладів, не вжито заходів щодо виявлення та/чи запобігання розвитку цих ускладнень.

Мета роботи – узагальнення даних і сучасних поглядів на віддалені наслідки COVID-19 з боку серцево-судинної системи, з'ясування ймовірних причин і факторів ризику їх розвитку, а також опрацювання інформації щодо патогенетичних механізмів виникнення кардіоваскулярних наслідків коронавірусної хвороби.

Аналіз фахової літератури показав, що серед патогенетичних механізмів тривалого COVID розрізняють персистенцію власне коронавірусу в організмі людини, реактивацію інших вірусних агентів, порушення регуляції імунної системи, розвиток аутоімунізації, а також виникнення мікрovasкулярних тромботичних та ендотеліальних порушень. Хоча всі ці відкриття є теоретичними концепціями патогенезу тривалих наслідків коронавірусної хвороби, що взаємодіють і доповнюють одна одну, досі немає єдиного пояснення розвитку тривалого COVID-19. У масштабних дослідженнях показано необхідність уваги до серцево-судинних наслідків COVID-19. Серед уже описаних у науковій літературі – міокардит, перикардит, серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, аритмії, тромбоемболія легеневої артерії, цереброваскулярні порушення та кардіоміопатії. Зважаючи на поширеність серцево-судинних захворювань та їхній вплив на смертність, такі процеси в контексті пандемії COVID-19 стають істотною загрозою для світової системи охорони здоров'я.

Висновки. Проаналізували відомості щодо причин і механізмів розвитку тривалого COVID, вивчили серцево-судинні розлади, що були описані в пацієнтів після коронавірусної хвороби. Вивчення цього питання є надзвичайно важливим, оскільки покращити профілактику та лікування кардіоваскулярних наслідків коронавірусної хвороби, досягти їх контролю на глобальному рівні можна, лише зрозумівши взаємозв'язок між COVID-19 і серцево-судинними захворюваннями, визначивши патогенетичні механізми й ідентифікувавши фактори ризику.

Ключові слова:

коронавірусна хвороба (COVID-19), серцево-судинні захворювання, тривалий COVID.

Запорізький медичний журнал. 2024. Т. 26, № 3(144). С. 223-233

*E-mail: anastasiia.hv@bsmu.edu.ua

Long-term sequelae of coronavirus disease: long COVID-19 and cardiovascular outcomes (a literature review)

A. V. Hovornyan, T. O. Ilyashchuk

The COVID-19 pandemic has serious global implications for the healthcare system and economy. Although the recovery rate has increased significantly and the morbidity rate has decreased, long-term consequences, particularly cardiovascular, have come to the fore and become a global problem. As a result, in 2021, at the WHO level, the concept of "long-term COVID" was introduced, including more than 100 already described symptoms in patients for at least 3 months after initial recovery. At the same time, the clinical symptoms are not specific, strategies for the treatment of such disorders have not been worked out, and measures to detect and/or prevent the development of these complications have not been organized.

The aim: to summarize the available data and modern views on the long-term cardiovascular effects of COVID-19, to reveal probable causes and risk factors for their development, as well as to analyze the presented information on the pathogenetic mechanisms of cardiovascular consequences after coronavirus disease.

The literature data analysis has shown that SARS-CoV-2 viral persistence in the human body, reactivation of other viral agents, immune system dysregulation, autoimmunization development as well as the occurrence of microvascular thrombosis and endothelial dysfunction are among the pathogenetic mechanisms of long COVID. Although all these findings represent theoretical concepts regarding the pathogenesis of the long-term consequences of coronavirus disease, complementing and interacting with each other, at the moment, there is no formulated uniform explanation for the development of long-term effects of COVID-19. Also, large-scale studies point to the need for special attention to cardiovascular consequences of COVID-19. Among those already described in the literature are myocarditis, pericarditis, heart failure, arterial hypertension, arrhythmias, pulmonary embolism, cerebrovascular disorders, and cardiomyopathy. Given the prevalence of cardiovascular diseases and their impact on mortality, such processes have become a serious threat to the global healthcare system in the context of the COVID-19 pandemic.

Conclusions. The available information on the causes and mechanisms of the long-term COVID development has been analyzed, and COVID-related cardiovascular disorders described in patients after recovery from acute coronavirus disease have been examined in detail. The study on this issue is extremely important since only by understanding the association between COVID-19 and cardiovascular diseases, studying pathogenetic mechanisms and identifying risk factors, it is possible to improve the prevention and treatment as well as to take control over cardiovascular consequences of COVID-19 at the global level.

Keywords:

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), cardiovascular disease, long COVID.

Zaporozhye medical journal. 2024;26(3):223-233

Пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19) мала значні глобальні наслідки, призвела до колапсу системи охорони здоров'я, а також суттєво вплинула на світову економіку. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), станом на початок листопада 2023 року в усьому світі зафіксовано понад 770 мільйонів випадків COVID-19 і майже 7 мільйонів смертей. В Україні, за даними з офіційних джерел, зареєстровано понад 5,5 мільйона випадків захворювання, понад 100 тисяч із них – летальні [1,2].

Кількість офіційних випадків інфікування вірусом SARS-CoV-2, ймовірно, недооцінена. Це спричинено передусім недосконалістю звітності в деяких країнах (Африки, Азії та Південної Америки) [3], а також відсутністю типових симптомів захворювання у значної частини популяції, що призвело до недостатньої діагностики COVID-19. Ці чинники ускладнили надання точних показників щодо поширеності захворювання [4].

Крім того, за даними ВООЗ, глобальна кількість смертей від COVID-19 може бути втричі вищою, ніж за офіційними повідомленнями [5].

Зазначимо, що частка людей, які одужують від COVID-19, істотно збільшилася порівняно з показниками на початку пандемії, а темпи приросту захворюваності значно знизилися, зокрема завдяки вдосконаленню методів лікування, протиепідемічних заходів, як-от профілактичної вакцинації [6]. Така позитивна динаміка могла б означати перемогу всесвітньої системи охорони здоров'я над пандемією вірусу SARS-CoV-2, але зі збільшенням кількості людей, які одужали від COVID-19, стало зрозуміло, що це вірусне захворювання може спричинити тривалі системні й органоспецифічні розлади, віддалені наслідки для здоров'я. Це стало новою глобальною проблемою XXI століття [6,7,8].

В останніх дослідженнях показано: чимало пацієнтів, які одужали після гострого перебігу COVID-19, продовжують відчувати серцево-судинні, пульмональні, неврологічні й інші неспецифічні симптоми навіть після легкого / нетяжкого перебігу COVID-19 [9,10]. Це дало підстави зробити висновки, що клінічний перебіг коронавірусної хвороби виходить далеко за межі гострого інфекційного періоду та може істотно впливати на якість життя пацієнтів після клінічного одужання, стаючи новим викликом для всесвітньої системи охорони здоров'я [3,11].

Встановлено, що чимало пацієнтів можуть мати стійкі скарги впродовж 6 місяців, одного чи навіть двох років після перенесеної коронавірусної хвороби – від 10–15 % [12] до 50–70 % [13], за даними різних дослідників; доволі велика частка цих скарг припадає на симптоми з боку серцево-судинної системи. І хоча дослідження в цьому напрямі вже активно здійснюють, досі не акумульовано достатньо інформації щодо епідеміології кардіоваскулярних наслідків COVID-19, не сформовано концепцію їх діагностики чи профілактики.

Це пов'язано передусім із тим, що достеменно не встановлено фізіологію та морфологію постковідних процесів в організмі людини [6]. Крім того, недостатньо систематизовано вже опубліковані дані, немає чіткої термінології, класифікації, клінічної характеристики цього стану тощо.

Мета роботи

Узагальнення даних і сучасних поглядів на віддалені наслідки COVID-19 з боку серцево-судинної системи, з'ясування ймовірних причин і факторів ризику їх розвитку, а також опрацювання інформації щодо патогенетичних механізмів виникнення кардіоваскулярних наслідків коронавірусної хвороби.

Поняття про тривалий COVID-19 та основні клінічні прояви. В окремих хворих COVID-19 може спричинити тривалі ефекти, що можуть суттєво впливати на якість життя. Згідно з даними Офісу національної статистики Великої Британії, приблизно в 1 із 5 людей, які отримали позитивний результат тесту на COVID-19, спостерігають тривалі симптоми протягом п'яти і більше тижнів. Станом на січень 2023 року майже 2 млн громадян Сполученого Королівства (3,1 % населення) мали скарги на тривалі симптоми після COVID-19, які не можна було пояснити іншими причинами [14].

Терміни «тривалий COVID», «постковідний синдром», «пост-COVID» поступово з'являлися в ужитку і серед населення, і серед медичних працівників, а згодом – у наукових публікаціях, ще до офіційного затвердження цього поняття. Це також свідчить про беззаперечність факту виникнення тривалих розладів здоров'я навіть після клінічного одужання від гострої інфекції SARS-CoV-2 [15].

Для сприяння покращенню якості надання медичних послуг та узгодження епідеміологічних і клінічних досліджень з цього питання Всесвітня організація охорони здоров'я у жовтні 2021 року запропонувала попереднє клінічне визначення терміну «тривалий COVID» («long COVID»). Так, тривалий COVID-19 визначено як стан, що виникає у пацієнтів з історією ймовірного або підтвердженого зараження SARS-CoV-2 щонайменше через 3 місяці від початку симптомів, триває принаймні 2 місяці та не може бути пояснений альтернативними діагнозами [16].

Згідно з рекомендаціями Національного інституту здоров'я та догляду за пацієнтами у Великій Британії, в періоді після гострого респіраторного вірусного захворювання COVID-19 розрізняють тривалий персистуючий COVID-19 (ongoing symptomatic COVID-19; від 4 до 12 тижнів) і постковідний синдром (post-COVID syndrome; після 12 тижнів) [17]. Центри з контролю та профілактики захворювань у Сполучених Штатах Америки використовують термін «стани після COVID» («post-COVID conditions») як загальний термін для симптомів, що виявляють щонайменше протягом 4 тижнів після захворювання [18]. Окремі дослідники розрізняють пост-COVID (до 12 місяців від початку захворювання) і тривалий COVID-19 (після 1 року) [3].

Незважаючи на відмінності термінології та визначення, всі групи дослідників визнають, що симптоми тривалого COVID-19 включають втомлюваність, задишку та порушення когнітивних функцій. Тривалий COVID-19 може перебігати в тяжкій формі, зумовлюючи нездатність до фізичних навантажень і неможливість повернутися до роботи, навчання чи попереднього способу життя [19].

Згідно з результатами досліджень останніх двох років, тривалий COVID-19 визначали за складним набором неврологічних, нейропсихіатричних, пульмональних,

гастроінтестинальних і кардіоваскулярних симптомів [20]. Дослідники оцінювали поширеність симптомів тривалого COVID-19, встановили, що з-поміж неврологічних і нейропсихіатричних симптомів найчастіше виявляли втоми (29–58 %), головний біль (10–44 %), тривогу чи депресію (22–28 %) [9,21,22]. Крім того, часто реєстрували задишку або утруднення дихання (21–24 %), втрату смаку чи запаху (12–15 %) у пацієнтів із пухмональними симптомами тривалого COVID-19 [23]. Проявами серцево-судинної патології у таких пацієнтів були тахікардія, відчуття серцебиття, біль у грудній клітці [24], вперше виявлені аритмії, серцева недостатність, ортостатична гіпотензія, стійке підвищення артеріального тиску [24], синдром постуральної ортостатичної тахікардії [25], міокардит, легенева гіпертензія, а також інші, більш загрозливі стани [12].

Такий широкий спектр виявлених симптомів після перенесеної коронавірусної хвороби спричинив хвилю масштабних когортних проспективних, ретроспективних і популяційних контрольованих досліджень, що спрямовані на встановлення особливостей клінічного перебігу тривалого COVID-19, виокремлення пацієнтів групи ризику та розроблення стратегій подолання тривалих наслідків пандемії. Так, у німецькому популяційному когортному дослідженні CORONA-MONITORING local (CoMoLo) із періодом спостереження 452 дні виявлено значущі відмінності показників якості життя і здоров'я в учасників із лабораторно підтвердженим чи клінічно обґрунтованим анамнезом інфікування SARS-CoV-2 та тими, хто не були інфіковані до початку і впродовж періоду спостереження [7]. У великому когортному дослідженні за участю US Department of Veterans Affairs (DVA), що здійснене з використанням електронної бази даних системи охорони здоров'я, тривалі серцево-судинні наслідки, виявлені в осіб із перенесеним COVID-19, включали гіпертонію, порушення серцевого ритму (особливо тахікардію), порушення кровообігу, біль у грудях, атеросклероз коронарних артерій і серцеву недостатність [26,27]. Автори зауважили, що ці серцево-судинні патології частіше виникали в осіб, госпіталізованих через COVID-19, порівняно з тими, хто не перебував на стаціонарному лікуванні [26].

В іншому когортному дослідженні пацієнти, які вижили протягом перших 30 днів після COVID-19, мали підвищений ризик кардіоваскулярних захворювань впродовж 12 місяців, включаючи тромботичні ускладнення (інсульт, транзиторна ішемічна атака), порушення ритму (фібриляція передсердь, синусова тахікардія чи брадикардія, шлуночкові аритмії), перикардит / міокардит, ішемічну хворобу серця (гострий коронарний синдром, ішемічна кардіоміопатія, стенокардія), інші порушення (гостра чи хронічна серцева недостатність, неішемічна кардіоміопатія) та тромбоемболічні розлади (легенева емболія, тромбоз глибоких і поверхневих вен) [28]. Результати ретроспективних досліджень показали, що і госпіталізовані, і негоспіталізовані пацієнти мають вищий відсоток великих несприятливих кардіальних подій (MACE) протягом періоду від 30 днів до 4 місяців після COVID-19 [29].

Багатоцентрове проспективне тривале когортне дослідження COVID-HEART за участю пацієнтів із підтвердженим COVID-19, що досі триває у Великій Британії,

вже показало зв'язок між перенесеним захворюванням та ураженням міокарда, тромботичними ускладненнями й підвищенням кардіальних біомаркерів [30].

Загалом у різних масштабних дослідженнях описано понад 50 віддалених симптомів COVID-19 [9,31], у деяких – понад 100 [32]; до 80 % пацієнтів можуть мати один чи більше тривалих симптомів, а в майже 30 % визначають стійкі симптоми протягом до 6 місяців після початку захворювання [9,33].

Разом із тим, такої кількості досліджень, вочевидь, недостатньо. Нині немає жодних ґайдлайнів чи інших офіційних документів, що регулювали б клінічне визначення, симптоматику й діагностику тривалого COVID-19; недостатньо вивченими залишаються питання щодо його профілактики та лікування [3,9]. Крім наведених неспецифічних скарг і симптомів у пацієнтів після гострої коронавірусної хвороби, що передбачені визначенням ВОЗ від жовтня 2021 року, дослідження свідчать про виникнення складніших і більш загрозливих станів (інфаркт міокарда, інсульт, гостра серцева недостатність тощо), які, будучи самостійними нозологічними одиницями, ймовірно, не можуть бути класифіковані як клінічні прояви тривалого COVID-19 чи пост-COVID – їх треба вивчати як ускладнення чи віддалені наслідки цього вірусного захворювання.

Отже, відсутність чітко сформульованої термінології, класифікації, клінічної характеристики, недостатнє розуміння патогенезу цих процесів, неможливість достовірно оцінити ризик, а отже і неможливість ефективної профілактики та лікування патологічних станів у пацієнтів після завершення гострого інфекційного перебігу COVID-19 залишаються нагальними проблемами в галузі медичної науки та практичної медицини, що мають бути якнайшвидше вирішені.

Механізми розвитку віддалених наслідків COVID-19: що нині відомо? Аналіз відомостей із доступної наукової літератури дав змогу систематизувати та класифікувати головні можливі ланки патогенезу тривалого COVID-19 (рис. 1).

Персистенція SARS-CoV-2. Один із можливих механізмів тривалих наслідків інфекції SARS-CoV-2 – персистенція вірусу в організмі. Дослідження показали, що РНК SARS-CoV-2 може зберігатися в організмі протягом тижнів і навіть місяців після первинного інфікування [33,34,35]. Припустили, що персистенція РНК та/або білка SARS-CoV-2 може призвести до хронічної активації патоген-асоційованого молекулярного патерну (PAMPS) та виникнення імунних реакцій, що спричиняє порушення регуляції імунної системи та наступне посилення запалення [35,36].

У дослідженні, що опубліковане в журналі «Nature», показано: SARS-CoV-2 поширюється по всьому організму на ранній стадії інфекції, і реплікація вірусу відбувається в респіраторних і нереспіраторних тканинах [34]. Дослідження також показало РНК SARS-CoV-2, що персистує, у різних анатомічних ділянках, зокрема в головному мозку, навіть через 230 днів після виникнення симптомів в одному з випадків [34]. Втім, незважаючи на значне поширення РНК SARS-CoV-2 в організмі, під час дослідження не виявили ознак запалення або прямої вірусної цитопатології поза дихальними шляхами.

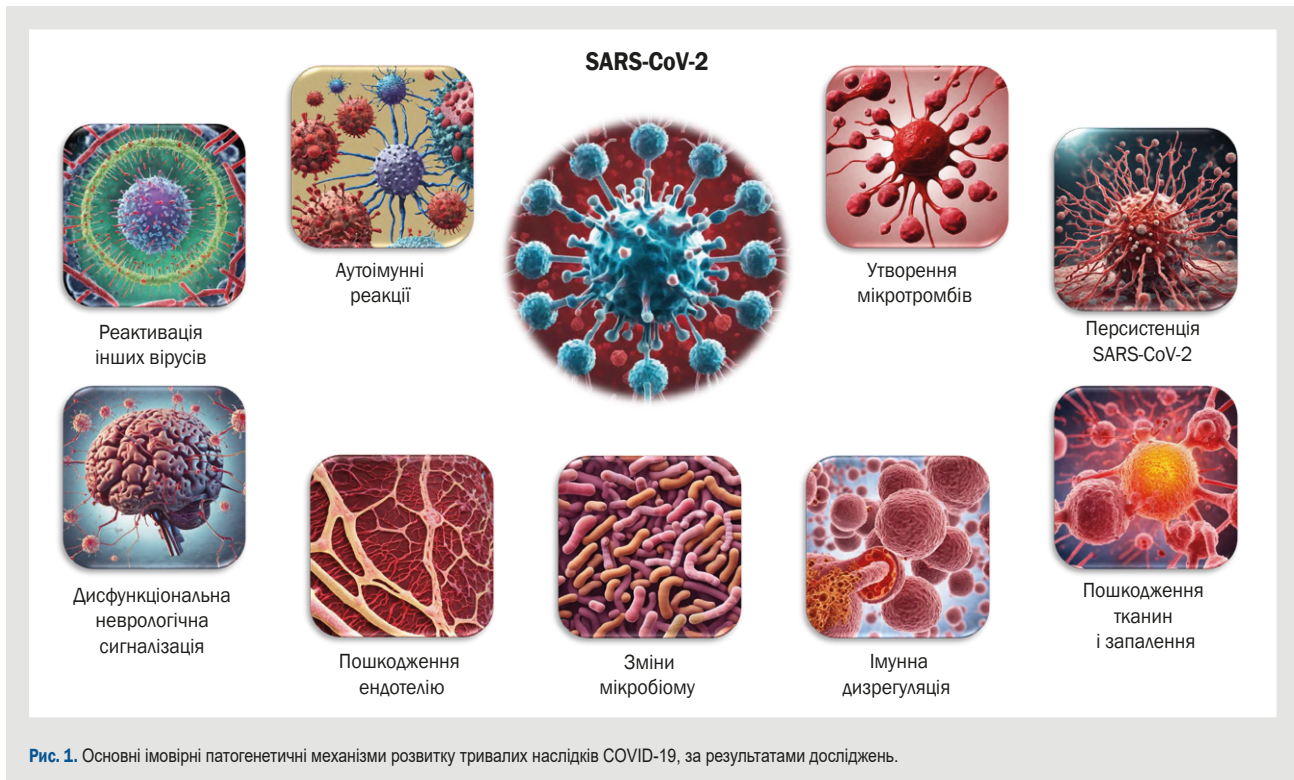


Рис. 1. Основні імовірні патогенетичні механізми розвитку тривалих наслідків COVID-19, за результатами досліджень.

В іншому дослідженні циркулюючий спайковий антиген SARS-CoV-2 виявили у 60 % випадків із 37 пацієнтів із тривалим перебігом COVID-19 до 12 місяців після встановлення діагнозу, що, ймовірно, свідчить про наявність резервуара активного вірусу або компонентів вірусу [37].

Реактивація інших вірусів. Іншим можливим механізмом тривалих наслідків інфекції SARS-CoV-2 є реактивація інших вірусів, що перебували в організмі в стані «сну». Реактивація – механізм, за допомогою якого латентний вірус, що інфікував клітину-хазяїна, переходить у літичну стадію, зазнаючи продуктивної вірусної реплікації та викликаючи симптоми у хазяїна. Зовнішні фактори: стрес, травма або інші вірусні інфекції – можуть спровокувати реактивацію вірусу [13,38].

Нещодавнє дослідження, результати якого опубліковані в журналі «Frontiers in Immunology», показало: COVID-19 може викликати реактивацію деяких вірусів, що потенційно може зумовити синдром хронічної втоми. Так, встановлено, що вірус герпесу, зокрема вірус Епштейна–Барр, циркулював у невакцинованих пацієнтів, які перехворіли на COVID-19. У пацієнтів із синдромом хронічної втоми після перенесеної коронавірусної хвороби реакція антитіл була сильнішою; це свідчить про те, що імунна система активніше реагувала на герпес-віруси, які циркулюють [38].

Аутоімунні реакції, спричинені вірусом, та імунний праймінг. Вірусні інфекції причетні до виникнення аутоімунних захворювань; з'являється все більше доказів того, що віруси, включаючи SARS-CoV-2, можуть спричинити або загострювати аутоімунні захворювання [39]. Роль вірус-індукованого запалення та дерегульованих імунних реакцій у виникненні аутоімунних захворювань є предметом досліджень. Вивчають кілька механізмів,

що можуть пояснити, як віруси можуть викликати аутоімунні захворювання, включаючи індуковану вірусом загальну активацію імунної системи та порушення процесу скринінгу в тимусі, що призводить до виникнення аутоімунних захворювань через тривалий час після того, як інфекційний процес завершився [13,40].

Реакція імунної системи на вірусні інфекції може зумовити порушення регуляції імунних реакцій, потенційно спричиняючи виникнення аутоімунних захворювань. Крім того, генетичні фактори, що впливають на чутливість імунної системи, пов'язані з аутоімунними захворюваннями, а вплив певних факторів довкілля, включаючи вірусні інфекції, може призвести до розвитку аутоімунних захворювань [41].

У численних дослідженнях показано підвищені рівні аутоантитіл при тривалому перебігу COVID [41], включаючи аутоантитіла до ангіотензин-перетворювального ферменту-2 (рецептор для входу SARS-CoV-2) [42], β 2-адренорецептора, мускаринового M2-рецептора, AT1-рецептора ангіотензину II та рецептора ангіотензину 1-7 MAS [43]. В окремих пацієнтів із COVID-19 виявлено високі рівні інших аутоантитіл, зокрема аутоантитіл, що спрямовані на тканини (сполучну тканину, компоненти позаклітинного матриксу, ендотелій судин, фактори згортання крові та тромбоцити), системи органів (легені, центральну нервову систему, шкіру та шлунково-кишковий тракт), імуномодульовальні білки (цитокіни, хемокіни, компоненти комплементу та поверхневі білки клітин) [44]. Втім, в іншому великому комплексному дослідженні не підтверджено тезу про те, що аутоантитіла є основним компонентом тривалого перебігу COVID-19 [45].

Стійке пошкодження тканин і запалення, спричинене аутоімунізацією. Стійке пошкодження тканин і запалення, зумовлене аутоімунними процесами, – потенційні

механізми, на яких ґрунтуються віддалені наслідки інфекції SARS-CoV-2. Запалення є біологічною реакцією імунної системи на такі подразники, як патогени, пошкоджені клітини та токсичні сполуки, та може призвести до пошкодження тканин. У контексті інфекції SARS-CoV-2 стійке пошкодження тканин і запалення можуть спричинити розвиток тривалих симптомів.

Травматизація і патологічне ураження тканин можуть зумовити вивільнення ендогенних медіаторів, відомих як молекулярні патерни, пов'язані з пошкодженням (DAMPs), які запускають прозапальну імунну відповідь. Ця реакція може спричинити поширення пошкоджень на віддалені органи, що призводить до поліорганної недостатності та смерті. Крім того, хронічне запалення, що виникає внаслідок нездатності усунути агент, який викликає гостре запалення (наприклад, інфекційні організми), може зумовлювати пошкодження тканин і розвиток хвороби [45,46].

Здійснили комплексне дослідження, під час якого порівнювали пацієнтів із тривалим перебігом COVID-19 із неінфікованими особами й інфікованими особами без тривалого перебігу COVID-19. Виявили збільшення кількості некласичних моноцитів, активованих В-клітин, подвійних негативних В-клітин, інтерлейкін(ІЛ)-4- та ІЛ-6-секретуючих CD4+ Т-клітин, а також зменшення кількості звичайних дендритних клітин і виснажених Т-клітин, низький рівень кортизолу в осіб із тривалим перебігом COVID-19 у середньому через 14 місяців після інфікування [47]. Додаткові дослідження показали підвищені рівні цитокінів, зокрема ІЛ-1 β , ІЛ-6, TNF та ІР10 [46,47]. Повідомляють також про стійке підвищення рівня ССЛ11, що асоціюється з когнітивною дисфункцією [48].

У разі інфекції SARS-CoV-2 індуковане вірусом запалення та імунні реакції можуть призвести до стійкого пошкодження тканин і хронічного запалення в різних органах. Це потенційно може спричинити тривалі наслідки. Розуміння ролі стійкого пошкодження тканин та імунно-залежного запалення в контексті інфекції SARS-CoV-2 має вирішальне значення для розроблення заходів з пом'якшення віддалених наслідків вірусу.

Утворення мікротромбів у мікроциркуляторному руслі. Утворення мікротромбів у судинному руслі різних тканин є потенційним механізмом, що викликає віддалені наслідки інфекції SARS-CoV-2.

Вважають, що мікротромби утворюються внаслідок стази, спричиненого оклюзією мікросудин та активацією коагуляції, а їх наявність може призвести до ішемії та запалення тканин. Патологічне утворення мікротромбів може зумовити зменшення або припинення кровотоку до тканини, спричиняючи її пошкодження або інфаркт. У разі інфекції SARS-CoV-2 утворення мікротромбів у мікросудинах різних тканин може мати різні віддалені наслідки, що визначають в окремих пацієнтів, включаючи стійку дисфункцію органів і такі симптоми, як втрата та когнітивні порушення [13].

Мікротромби, виявлені і при гострому COVID-19, і при тривалому перебігу COVID-19, є потенційною діагностичною та терапевтичною мішенню [49]. Віддалені зміни розмірів і фізичних параметрів клітин крові виявили також при тривалому перебігу COVID-19, що потенційно може негативно впливати на доставку кисню [50].

Розуміння ролі утворення мікротромбів у виникненні віддалених наслідків після інфікування SARS-CoV-2 є важливим для розроблення цільових терапевтичних стратегій, спрямованих на пом'якшення впливу мікросудинного тромбозу на результати лікування пацієнтів.

Пошкодження ендотелію та наступна ендотеліальна дисфункція. Пошкодження ендотелію й наступна ендотеліальна дисфункція – важливі фактори віддалених наслідків інфекції SARS-CoV-2. Цей процес може спричинити низку серцево-судинних проблем, включаючи атеросклероз, гіпертонічну хворобу, захворювання коронарних судин.

У контексті інфекції SARS-CoV-2 у пацієнтів, які одужують від COVID-19, визначають порушення функції ендотелію [51], а підвищення рівнів ангіотензину-1 та Р-селектину може відбивати тривалу реакцію ангіогенезу на відновлення пошкодженого ендотелію [52].

Тривале зниження щільності судин, особливо дрібних капілярів, виявили в пацієнтів із тривалим перебігом COVID-19 порівняно з контрольною групою через 18 місяців після інфікування [53].

Розуміння ролі пошкодження та дисфункції ендотелію в контексті інфекції SARS-CoV-2 має важливе значення для розуміння та розроблення ефективної стратегії лікування віддалених наслідків COVID-19.

Зміни мікробіому. Мікробіом кишечника має важливе значення для здоров'я та імунітету людини. Його зміни діагностують у пацієнтів із COVID-19, що потенційно може мати віддалені наслідки при інфекції SARS-CoV-2. У кількох дослідженнях показано вплив інфекції SARS-CoV-2 на мікробіом кишечника, включаючи зміни в бактеріальному мікробіомі, мікобіомі та віромікробіомі [54,55,56]. Ці зміни характеризуються зменшенням різноманітності мікробіому кишечника, збагаченням умовно-патогенних бактерій, грибів та еукаріотичних вірусів, а також зменшенням кількості корисних бактерій і бактеріофагів [56].

Крім того, у пацієнтів із COVID-19 виявлено дисфункцію кишкового бар'єра, що характеризується метапротеомними змінами та зміненим мікробним складом кишківника зі зменшенням кількості комменсальних видів і збільшенням кількості умовно патогенних видів [56,57]. Тяжкий перебіг захворювання асоціюється з більшою кількістю певних видів мікроорганізмів і генів вірулентності [55].

Визначили змінену й підвищену інфекційну компетентність мікробіому кишечника у пацієнтів із COVID-19, що супроводжується збагаченням експресії факторів вірулентності, генів антимікробної резистентності та генів патогенних вірусів [57].

Ці дані свідчать, що зміни мікробіому кишечника у пацієнтів із COVID-19 можуть спричинити віддалені наслідки інфекції SARS-CoV-2, потенційно впливаючи на загальний стан здоров'я організму.

Імунна дизрегуляція. У багатьох дослідженнях імунну дизрегуляцію визначають як важливий фактор віддалених наслідків інфекції SARS-CoV-2 [13]. Вона може виявлятися як аутоімунітет, аутозапалення, алергія або лімфопроліферація, а також може включати збільшення кількості специфічних імунних клітин і змінену продукцію прозапальних факторів [58]. Показано, що лімфопенія пов'язана з інфекцією SARS-CoV-2, що персистує,

аномальною імунною відповіддю та персистуючими симптомами COVID-19 [59]. Тривала лімфопенія та тривалий високий рівень прозапальних цитокінів пов'язані з виникненням головного болю, болю в суглобах та тривалої втоми [60].

Виявлення головних імунних і генетичних етіологічних чинників має вирішальне значення для ефективного тривалого лікування розладів, пов'язаних із наслідками інфекції SARS-CoV-2.

Порушення неврологічної регуляції. Дисфункціональна неврологічна регуляція, яку визначають у контексті функціональних неврологічних розладів, може бути потенційним механізмом, що призводить до віддалених наслідків інфекції SARS-CoV-2.

У разі інфікування SARS-CoV-2 розлади функціонування неврологічної регуляції можуть спричинити стійкі неврологічні симптоми: слабкість кінцівок, судороги та порушення чутливості [61]. Вплив інфекції SARS-CoV-2 на нервову систему та потенційний розвиток функціональних неврологічних симптомів потребують продовження досліджень, адже розуміння потенційного зв'язку між дисфункціональною неврологічною регуляцією та віддаленими наслідками інфекції SARS-CoV-2 має важливе значення для надання комплексної допомоги особам, які відчувають стійкі симптоми після COVID-19.

Отже, розроблено чимало теорій щодо патогенезу розвитку тривалих порушень в організмі після гострої інфекції SARS-CoV-2, основні з них – порушення імунної чи нервової регуляції, персистенція інфекції, реактивація інших збудників, ендотеліальна дисфункція та порушення процесів коагуляції. Дослідження в цьому напрямі тривають.

Кардіоваскулярні захворювання – віддалені наслідки COVID-19. Важливість вивчення серцево-судинних наслідків COVID-19 полягає в необхідності розуміння й усунення кардіоваскулярних порушень, що можуть виникати після гострої фази захворювання. За результатами численних досліджень, як-от ретроспективного когортного дослідження з використанням кількох баз даних у Гонконзі та Великій Британії [62], а також однорічне спостереження з використанням ехокардіографії та біомаркерів [63], зростає занепокоєння щодо поширеності серцево-судинних наслідків COVID-19. Ці наслідки включають пошкодження міокарда, міокардит, гострий коронарний синдром, серцеві аритмії, серцеву недостатність, кардіоміопатії та кардіогенний шок [64]. Важливість цієї теми підкреслюють також відомості про підвищений ризик несприятливих серцево-судинних подій і збільшену смертність від усіх причин у період після завершення гострої фази COVID-19, як свідчить дослідження, здійснене серед дорослого населення США [65].

За даними багатьох досліджень, COVID-19 істотно впливає на серцево-судинну систему. Вірус може спричинити низку негативних серцевих ефектів, зокрема пошкодження міокарда, зумовлене гіпоксією, пошкодження мікросудин і венозну тромбоемболію, що призводить до ішемії дрібних судин, тромбоемболії легеневої артерії, гострої правшлуночкової недостатності та дисфункції лівого шлуночка [63]. COVID-19 також може зумовити виникнення серцево-судинних ускладнень: аритмії, інфаркту міокарда та серцевої недостатності [66]. Механізми, що лежать в основі пошкодження міокар-

да, пов'язаного з тривалим COVID-19, остаточно не з'ясовано, хоча порушення серцево-судинної системи під час гострої фази інфекції COVID-19 вже доволі детально описані [63]. Тому розуміння впливу COVID-19 на серцево-судинну систему має важливе значення для оптимізації лікування серцево-судинних наслідків після COVID-19.

Міокардит і перикардит. Міокардит і перикардит – два потенційні серцево-судинні ускладнення, що пов'язані з інфекцією COVID-19 [28,67,68,69,70].

Ретроспективне когортне дослідження за участю 196 992 дорослих після інфікування COVID-19 в Ізраїлі показало, що інфекція COVID-19 не була пов'язана ні з міокардитом, ані з перикардитом [68]. Однак в інших публікаціях повідомляли про підвищену частоту міокардиту та перикардиту в пацієнтів із COVID-19 під час гострого періоду хвороби [67,69,70].

Збільшується кількість доказів, що інфекція COVID-19 може призводити до виникнення тривалого COVID-19-міокардиту [69]. Клінічна картина запалення серця варіює від майже безсимптомного перебігу до загрозливих для життя станів, включаючи серцеву недостатність на різних стадіях [69]. За даними дослідження, в якому взяли участь 153 760 осіб із COVID-19, після перших 30 днів після інфікування хворі на COVID-19 мають підвищений ризик виникнення серцево-судинних захворювань: перикардиту, міокардиту, серцевої недостатності та тромбоемболічних захворювань [70].

Отже, інфекція COVID-19 пов'язана з низкою серцево-судинних ускладнень, включаючи міокардит і перикардит, що можуть спричинити біль у грудях, задишку та інші симптоми. Хоча частота виникнення міокардиту та перикардиту, спричинених COVID-19, залишається нез'ясованою, дослідження в цьому напрямі тривають.

Серцева дисавтономія та аритмії. У різних джерелах наведено докази зв'язку між COVID-19 і серцевою дисавтономією, а також підвищеною схильністю до аритмії [25,71,72,73]. Синдром постуральної ортостатичної тахікардії та синусова тахікардія – поширені форми серцевої дисавтономії, що можуть бути клінічними проявами тривалого COVID [25].

Дослідники припускають, що тривалі симптоми COVID-19, включаючи тривалі електрофізіологічні розлади роботи серця, можуть бути пов'язані з дисавтономією, котру визначають як порушення роботи вегетативної нервової системи [71]. Крім того, хронічне системне запалення, пов'язане з COVID-19, може посилювати активність симпатичних нервів, спричиняючи дисавтономію та пов'язані з нею серцево-судинні й симпатичні наслідки [73].

Отже, відомості фахової літератури свідчать про зв'язок між COVID-19 і серцевою дисавтономією, що може призводити до виникнення аритмії та інших серцево-судинних ускладнень. Необхідні нові дослідження для остаточного розуміння механізмів, що лежать в основі цього зв'язку, та розроблення ефективних стратегій лікування осіб, які відчувають пост-COVID-19 дисавтономію та пов'язані з нею кардіологічні проблеми.

Ішемічні ураження міокарда та мікросудинні захворювання. Виявлено зв'язок між COVID-19 та ішемічними ушкодженнями міокарда, а також мікросудинними захворюваннями [73,74,75].

COVID-19 асоціюється з серцево-судинними факторами ризику: високим кров'яним тиском, цукровим діабетом, серцевою недостатністю, хронічним захворюванням нирок, – що можуть зумовлювати виникнення ішемічної хвороби серця та пошкодження міокарда [73,74]. Крім того, гіпоксія, спричинена COVID-19, може призвести до пошкодження міокарда, викликаного гіпоксією, а вірус може зумовити пошкодження мікросудин і венозну тромбоемболію, що спричиняє ішемію дрібних судин та інші серцеві ускладнення [75].

Віддалені наслідки пошкодження міокарда, спричиненого COVID-19, можуть включати ознаки фіброзу міокарда або міокардиту у доволі великій частині пацієнтів після гострої інфекції COVID-19 [73]. Крім того, пошкодження серця тісно пов'язане з гіршими наслідками COVID-19. Про це свідчить тенденція до підвищення рівня серцевих біомаркерів в осіб із поганими клінічними наслідками [75].

Отже, згідно з відомостями наукової літератури, є чіткий зв'язок між COVID-19 та ішемічними ушкодженнями міокарда, а також мікросудинними захворюваннями. Механізми, що лежать в основі цих серцевих ускладнень, пов'язаних із COVID-19, потребують продовження вивчення для покращення лікування та прогнозу в осіб, які зазнали впливу цих процесів.

Фіброз міокарда. Доведено зв'язок між COVID-19 і фіброзом міокарда, що є надмірним накопиченням білків позаклітинного матриксу в тканині серця та призводить до структурних змін і потенційного погіршення серцевої функції [76,77,78,79].

Дослідження показали, що фіброз міокарда виникає в осіб із легким перебігом COVID-19 і може призводити до виникнення стійких серцевих симптомів навіть у тих, хто має легку форму захворювання [76]. Крім того, фіброз міокарда діагностували в негоспіталізованих пацієнтів із хронічними симптомами після інфікування COVID-19 [77,78]. Описано випадки фіброзу міокарда як наслідку інфікування COVID-19; дослідники наголосили саме на потенційних віддалених порушеннях з боку серцево-судинної системи в контексті виявленого фіброзу [79].

Отже, опубліковано відомості щодо чіткого зв'язку між COVID-19 і фіброзом міокарда. Це дає підстави припустити, що інфекція COVID-19 може зумовлювати розвиток фіброзних змін у серці, які можуть мати віддалені наслідки для серцевої функції та загального стану здоров'я. Для повного розуміння механізмів, що лежать в основі фіброзу міокарда, спричиненого COVID-19, та його впливу на серцево-судинну систему необхідні нові дослідження.

Кардіоміопатія. Під час аналізу наукової літератури виявлено докази щодо зв'язку між COVID-19 і кардіоміопатією [80,81,82]. Кардіоміопатія, асоційована з COVID-19, визначена як потенційний наслідок захворювання. Крім того, COVID-19 був пов'язаний із міокардитом, аритмогенною кардіоміопатією правого шлуночка та іншими серцевими ускладненнями [80]. В іншому дослідженні описано два випадки кардіоміопатії у вагітних із тяжким перебігом COVID-19 [81].

Показано також, що SARS-CoV-2 може спричинити ураження міокарда внаслідок систолічної дисфункції лівого шлуночка, викликаючи COVID-індуковану кардіо-

міопатію [82]. У кількох публікаціях описано синдром Такоубо в пацієнтів на фоні чи під час COVID-19 [83].

Отже, підтверджено зв'язок між COVID-19 і кардіоміопатією, описано різні шляхи, якими вірус може впливати на здоров'я серця. Для розуміння механізмів, на яких ґрунтується виникнення кардіоміопатії, спричиненої COVID-19, та розроблення ефективних стратегій лікування хворих необхідно продовжувати дослідження в цьому напрямі.

Серцева дисфункція та серцева недостатність. Дослідження показали, що гіпоксія, спричинена COVID-19, може зумовити гіпоксичне пошкодження міокарда, призводячи до розвитку серцевої недостатності [84]. Крім того, COVID-19 пов'язаний із міокардитом, аритмогенною кардіоміопатією правого шлуночка та іншими серцевими ускладненнями. Це підтверджує різноманітність шляхів, якими вірус може впливати на здоров'я серця [19].

Віддалені наслідки COVID-19-асоційованого ураження міокарда можуть включати ознаки міокардіофіброзу та розвитку серцевої недостатності у багатьох пацієнтів після гострої інфекції COVID-19 [66,84].

Вперше виявлена артеріальна гіпертензія. Доведено зв'язок між COVID-19 і вперше виявленою артеріальною гіпертензією. Це дає підстави припустити, що інфекція SARS-CoV-2 може спровокувати високий артеріальний тиск в окремих хворих [85,86]. Дослідження, опубліковане в журналі «AHA Hypertension», показало: інфекція COVID-19 істотно пов'язана з виникненням підвищеного артеріального тиску в дорослих, які вже мали серцеві захворювання, або в осіб старшого віку, чорношкірих або чоловіків [85]. Встановлено також, що пацієнти з COVID-19, старші за 40 років, чоловіки, чорношкірі дорослі або ті, хто мав попередні захворювання, мали більший ризик розвитку підвищеного артеріального тиску [85]. В іншому дослідженні вивчали частоту виникнення нової гіпертензії після COVID-19, виявлено високу поширеність гіпертензії в чоловіків, хоча і без статистичної значущості [86]. Отже, можуть бути відмінності розвитку гіпертензії після інфікування COVID-19 залежно від статі.

Зафіксовано значний зв'язок між COVID-19 і розвитком вперше виявленої гіпертензії, особливо в осіб з анамнезом серцево-судинних захворювань, старшого віку, чоловічої статі. Необхідні нові дослідження для детальнішого розуміння механізмів, що лежать в основі розвитку нової гіпертензії після COVID-19, та розробки ефективних стратегій модифікації цього стану.

Легенева гіпертензія. Легеневу гіпертензію визначають як складний стан і відносно поширений прояв тяжких серцево-легеневих захворювань [87]. Хоча в огляді наукової літератури спеціально не вивчали зв'язку між COVID-19 і легеневу гіпертензією, автори визнали, що легенева гіпертензія може бути наслідком тяжких серцево-легеневих захворювань, котрі можуть включати такі стани, як гострий респіраторний дистрес-синдром і хронічне обструктивне захворювання легень [87].

Відомо, що легенева гіпертензія є гетерогенним і дуже тяжким захворюванням, яке часто діагностують у загальній медицині, кардіології та пульмонології. Це свідчить про важливість цього стану в клінічній практиці [88]. Не обговорювали безпосередньо вплив COVID-19

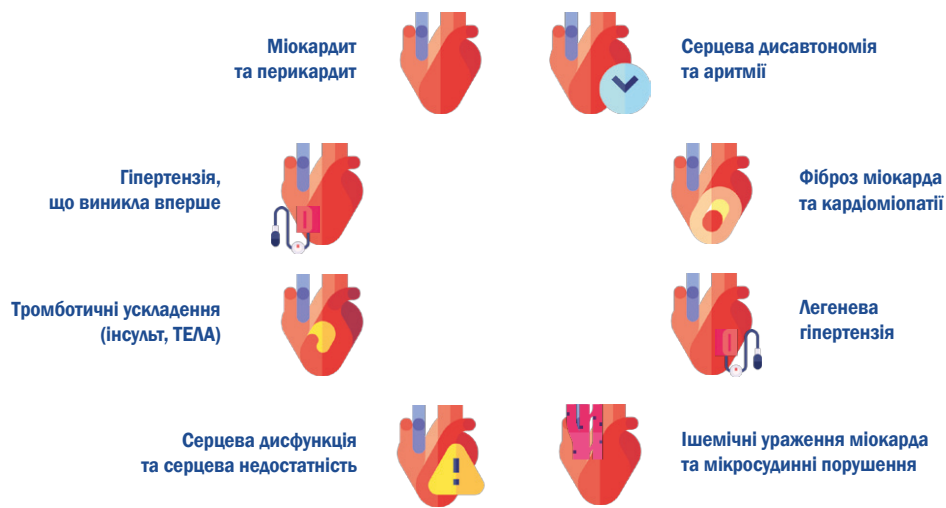


Рис. 2. Можливі віддалені кардіоваскулярні наслідки COVID-19.

на легеневу гіпертензію, але важливо зауважити, що тяжкі респіраторні захворювання, зокрема спричинені COVID-19, можуть призвести до виникнення легеневої гіпертензії як вторинного ускладнення [87].

Дослідники не вивчали конкретно зв'язок між COVID-19 і легеневою гіпертензією, але підкреслено важливість вивчення легеневої гіпертензії як поширеного прояву тяжких серцево-легеневих захворювань. Для розширення наукових знань щодо потенційного впливу COVID-19 на розвиток і лікування легеневої гіпертензії необхідно продовжувати дослідження.

Інсульт і тромбоемболія легеневої артерії. Підтверджено тісний зв'язок між COVID-19 та інсультом, тромбоемболією легеневої артерії (ТЕЛА). Це обґрунтовує зв'язок вірусу й серцево-судинних, цереброваскулярних захворювань [89,90,91].

Повідомляли про ТЕЛА (потенційно небезпечний для життя стан) у пацієнтів із COVID-19. У дослідженнях показано статистично значущу кореляцію між ТЕЛА та тяжкістю COVID-19 [90]. Частота виникнення ТЕЛА у пацієнтів із COVID-19 вища порівняно з хворими без COVID-19; це свідчить про потенційний зв'язок між вірусною інфекцією та підвищеним ризиком тромботичних явищ [91]. Крім того, COVID-19-асоційовану коагулопатію визначили як фактор ризику мікро- та макросудинного тромбозу, що спричиняє розвиток ТЕЛА [91].

Визначили потенційний ризик інсульту, пов'язаного з COVID-19. Випадки супутньої двобічної ТЕЛА та COVID-19 зафіксовані, коли не було інших факторів ризику. Це свідчить про можливий прямий зв'язок між вірусною інфекцією та тромбоемболічними подіями [89]. Патолофізіологія COVID-19-асоційованої ТЕЛА включає імунологічно опосередковане гіперзапалення, що призводить до стану імунотромбозу, підтверджуючи складний зв'язок між вірусом і тромботичними ускладненнями [91].

Отже, встановлено значний зв'язок між COVID-19 і підвищеним ризиком інсульту, ТЕЛА. Результати досліджень свідчать про важливість визначення й розв'я-

зання проблеми підвищеного тромботичного ризику в пацієнтів із COVID-19, а також про потенційний вплив на профілактичні стратегії проти венозної тромбоемболії після COVID-19.

На рис. 2 узагальнено та схематично наведено ймовірні кардіоваскулярні наслідки COVID-19, що описані в доступній науковій літературі.

Висновки

1. Пандемія COVID-19 спричинила серйозні глобальні наслідки для людства, адже негативно вплинула і продовжує впливати на здоров'я населення. Тому ВООЗ у 2021 році впровадила термін «тривалий COVID».

2. Як патогенетичні механізми, що призводять до розвитку тривалого COVID, науковці з різних країн світу визначають персистенцію SARS-CoV-2 в організмі, реактивацію інших вірусних збудників, порушення регуляції імунної системи, розвиток аутоімунізації, а також мікрovasкулярні тромботичні й ендотеліальні розлади. Усе це – теорії патогенезу розвитку тривалих наслідків коронавірусної хвороби, що не заперечують, а доповнюють одна одну. Втім, досі немає єдиної концепції патогенезу тривалого COVID-19.

3. У багатьох масштабних дослідженнях наголошено на доцільності особливої уваги до наслідків коронавірусної хвороби саме з боку серцево-судинної системи: міокардиту та перикардиту, гострої чи хронічної серцевої недостатності, хронічного та гострого коронарного синдрому, артеріальної гіпертензії, аритмій, ТЕЛА, цереброваскулярних порушень і кардіоміопатій. У контексті поширеності серцево-судинних захворювань та їхньої позиції лідера в структурі смертності населення в усьому світі такі процеси після пандемії COVID-19 є істотною загрозою для світової системи охорони. Тому продовження досліджень у цьому напрямі є надзвичайно важливим і актуальним.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 11.12.2023

Після доопрацювання / Revised: 16.01.2024

Схвалено до друку / Accepted: 19.01.2024

Відомості про авторів:

Говорнян А. В., аспірант каф. пропедевтики внутрішніх хвороб, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-1046-0038

Ілашук Т. О., д-р мед. наук, професор, зав. каф. пропедевтики внутрішніх хвороб, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-0094-8315

Information about the authors:

Hovornyan A. V., MD, PhD student of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Ilyashchuk T. O., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

References

1. Lenz C, Slack MP, Shea KM, Reinert RR, Taysi BN, Swerdlow DL. Long-Term effects of COVID-19: a review of current perspectives and mechanistic insights. *Crit Rev Microbiol*. 2023 Apr 19;1-14. doi: [10.1080/1040841X.2023.2190405](https://doi.org/10.1080/1040841X.2023.2190405)
2. World Health Organization. WHO COVID-19 Dashboard [Internet]. World Health Organisation. 2023. Available from: <https://covid19.who.int>
3. Lippi G, Sanchez-Gomar F, Henry BM. COVID-19 and its long-term sequelae: what do we know in 2023? *Pol Arch Intern Med*. 2023;133(4):16402. doi: [10.20452/pamw.16402](https://doi.org/10.20452/pamw.16402)
4. Lippi G, Mattiuzzi C, Henry BM. Uncontrolled confounding in COVID-19 epidemiology. *Diagnosis (Berl)*. 2022;10(2):200-2. doi: [10.1515/dx-2022-0128](https://doi.org/10.1515/dx-2022-0128)
5. Msemburi W, Karlinsky A, Knutson V, Aleshin-Guendel S, Chatterji S, Wakefield J. The WHO estimates of excess mortality associated with the COVID-19 pandemic. *Nature*. 2023;613(7942):130-7. doi: [10.1038/s41586-022-05522-2](https://doi.org/10.1038/s41586-022-05522-2)
6. Kim Y, Bae S, Chang HH, Kim SW. Long COVID prevalence and impact on quality of life 2 years after acute COVID-19. *Sci Rep*. 2023;13(1):11207. doi: [10.1038/s41598-023-36995-4](https://doi.org/10.1038/s41598-023-36995-4)
7. Heidemann C, Sarganas G, Du Y, Gaertner B, Poethko-Müller C, Cohrdes C, et al. Long-term health consequences among individuals with SARS-CoV-2 infection compared to individuals without infection: results of the population-based cohort study CoMoLo Follow-up. *BMC Public Health*. 2023;23(1):1587. doi: [10.1186/s12889-023-16524-8](https://doi.org/10.1186/s12889-023-16524-8)
8. Hallek M, Adorjan K, Behrends U, Ertl G, Suttorp N, Lehmann C. Post-COVID syndrome. *Deutsches Ärzteblatt international*. 2023;120:48-55. doi: [10.3238/arztebl.m2022.0409](https://doi.org/10.3238/arztebl.m2022.0409)
9. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):16144. doi: [10.1038/s41598-021-95565-8](https://doi.org/10.1038/s41598-021-95565-8)
10. Jacobson KB, Rao M, Bonilla H, Subramanian A, Hack I, Madrigal M, et al. Patients With Uncomplicated Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Have Long-Term Persistent Symptoms and Functional Impairment Similar to Patients with Severe COVID-19: A Cautionary Tale During a Global Pandemic. *Clin Infect Dis*. 2021;73(3):e826-9. doi: [10.1093/cid/ciab103](https://doi.org/10.1093/cid/ciab103)
11. Munblit D, Nicholson T, Akrami A, Apfelbacher C, Chen J, De Groot W, et al. A core outcome set for post-COVID-19 condition in adults for use in clinical practice and research: an international Delphi consensus study. *Lancet Respir Med*. 2022;10(7):715-24. doi: [10.1016/S2213-2600\(22\)00169-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00169-2)
12. Nalbandian A, Desai AD, Wan EY. Post-COVID-19 condition. *Annual Review of Medicine*. 2023;74:55-64. doi: [10.1146/annurev-med-043021-030635](https://doi.org/10.1146/annurev-med-043021-030635)
13. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol*. 2023;21(3):133-46. doi: [10.1038/s41579-022-00846-2](https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2)
14. Office for National Statistics. Prevalence of Ongoing Symptoms following Coronavirus (COVID-19) Infection in the UK – Office for National Statistics [Internet]. [www.ons.gov.uk](https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/). 2023. Available from: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/>
15. Callard F, Perego E. How and why patients made Long Covid. *Soc Sci Med*. 2021;268:113426. doi: [10.1016/j.socscimed.2020.113426](https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2020.113426)
16. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV; WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(4):e102-7. doi: [10.1016/S1473-3099\(21\)00703-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00703-9)
17. Shah W, Heightman M, O'Brien S. UK guidelines for managing long-term effects of COVID-19. *Lancet*. 2021;397(10286):1706. doi: [10.1016/S0140-6736\(21\)00847-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00847-3)
18. CDC. Post-COVID Conditions: Information for Healthcare Providers [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html>
19. Parhizgar P, Yazdankhah N, Rzepka AM, Chung KY, Ali I, Lai Fat Fur R, et al. Beyond Acute COVID-19: A Review of Long-term Cardiovascular Outcomes. *Can J Cardiol*. 2023;39(6):726-40. doi: [10.1016/j.cjca.2023.01.031](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2023.01.031)
20. Lai YJ, Liu SH, Manachevakul S, Lee TA, Kuo CT, Bello D. Biomarkers in long COVID-19: A systematic review. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1085988. doi: [10.3389/fmed.2023.1085988](https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1085988)
21. Han Q, Zheng B, Daines L, Sheikh A. Long-Term Sequelae of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of One-Year Follow-Up Studies on Post-COVID Symptoms. *Pathogens*. 2022;11(2):269. doi: [10.3390/pathogens11020269](https://doi.org/10.3390/pathogens11020269)
22. Huang L, Li X, Gu X, Zhang H, Ren L, Guo L, et al. Health outcomes in people 2 years after surviving hospitalisation with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet Respir Med*. 2022;10(9):863-76. doi: [10.1016/S2213-2600\(22\)00126-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00126-6)
23. Natarajan A, Shetty A, Delanerolle G, Zeng Y, Zhang Y, Raymont V, et al. A systematic review and meta-analysis of Long COVID symptoms. *Systematic reviews*. 2023;12(1):1-19. doi: [10.1186/s13643-023-02250-0](https://doi.org/10.1186/s13643-023-02250-0)
24. Mitrani RD, Dabas N, Goldberger JJ. COVID-19 cardiac injury: Implications for long-term surveillance and outcomes in survivors. *Heart Rhythm*. 2020;17(11):1984-90. doi: [10.1016/j.hrthm.2020.06.026](https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.06.026)
25. Blitshteyn S, Whitelaw S. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) and other autonomic disorders after COVID-19 infection: a case series of 20 patients. *Immunol Res*. 2021;69(2):205-11. doi: [10.1007/s12026-021-09185-5](https://doi.org/10.1007/s12026-021-09185-5)
26. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature*. 2021;594(7862):259-64. doi: [10.1038/s41586-021-03553-9](https://doi.org/10.1038/s41586-021-03553-9)
27. Ståhlberg M, Reistam U, Fedorowski A, Villacorta H, Horiuchi Y, Bax J, et al. Post-COVID-19 Tachycardia Syndrome: A Distinct Phenotype of Post-Acute COVID-19 Syndrome. *Am J Med*. 2021;134(12):1451-6. doi: [10.1016/j.amjmed.2021.07.004](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2021.07.004)
28. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med*. 2022;28(3):583-90. doi: [10.1038/s41591-022-01689-3](https://doi.org/10.1038/s41591-022-01689-3)
29. Logue JK, Franko NM, McCulloch DJ, McDonald D, Magedson A, Wolf CR, et al. Sequelae in Adults at 6 Months After COVID-19 Infection. *JAMA Netw Open*. 2021;4(2):e210830. doi: [10.1001/jamanetworkopen.2021.0830](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.0830)
30. Stuber M, Baggish AL. Acute Myocardial Injury in the COVID-HEART Study: Emphasizing Scars While Reassuring Scars. *Circulation*. 2023;147(5):375-377. doi: [10.1161/CIRCULATION-AHA.122.062508](https://doi.org/10.1161/CIRCULATION-AHA.122.062508)
31. Hayes LD, Ingram J, Sculthorpe NF. More Than 100 Persistent Symptoms of SARS-CoV-2 (Long COVID): A Scoping Review. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:750378. doi: [10.3389/fmed.2021.750378](https://doi.org/10.3389/fmed.2021.750378)
32. Chen C, Hauptert SR, Zimmermann L, Shi X, Fritsche LG, Mukherjee B. Global Prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Infect Dis*. 2022;226(9):1593-607. doi: [10.1093/infdis/jiac136](https://doi.org/10.1093/infdis/jiac136)
33. Chen B, Julg B, Mohandas S, Bradfute SB; RECOVER Mechanistic Pathways Task Force. Viral persistence, reactivation, and mechanisms of long COVID. *Elife*. 2023;12:e86015. doi: [10.7554/eLife.86015](https://doi.org/10.7554/eLife.86015)
34. Stein SR, Ramelli SC, Grazioli A, Chung JY, Singh M, Yinda CK, et al. SARS-CoV-2 infection and persistence in the human body and brain at autopsy. *Nature*. 2022;612(7941):758-63. doi: [10.1038/s41586-022-05542-y](https://doi.org/10.1038/s41586-022-05542-y)
35. Buonsenso D, Martino L, Morello R, Mariani F, Fearnley K, Valentini P. Viral persistence in children infected with SARS-CoV-2: current evidence and future research strategies. *Lancet Microbe*. 2023;4(9):e745-56. doi: [10.1016/S2666-5247\(23\)00115-5](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(23)00115-5)
36. Buonsenso D, Piazza M, Boner AL, Bellanti JA. Long COVID: A proposed hypothesis-driven model of viral persistence for the pathophysiology of the syndrome. *Allergy Asthma Proc*. 2022;43(3):187-93. doi: [10.2500/aap.2022.43.220018](https://doi.org/10.2500/aap.2022.43.220018)
37. Swank Z, Senussi Y, Manickas-Hill Z, Yu XG, Li JZ, Alter G, et al. Persistent Circulating Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Spike Is Associated With Post-acute Coronavirus Disease 2019 Sequelae. *Clin Infect Dis*. 2023;76(3):e487-90. doi: [10.1093/cid/ciac722](https://doi.org/10.1093/cid/ciac722)

38. Viral Reactivation and Long COVID [Internet]. RTHM. [cited 2024 Mar 26]. Available from: <https://rthm.com/articles/viral-reactivation-and-long-covid/>
39. Sundaresan B, Shirafkan F, Ripperger K, Rattay K. The Role of Viral Infections in the Onset of Autoimmune Diseases. *Viruses*. 2023;15(3):782. doi: [10.3390/v15030782](https://doi.org/10.3390/v15030782)
40. Habibi MA, Nezhad Shamohammadi F, Rajaei T, Namdari H, Pashaei MR, Farajifard H, et al. Immunopathogenesis of viral infections in neurological autoimmune disease. *BMC Neurol*. 2023;23(1):201. doi: [10.1186/s12883-023-03239-x](https://doi.org/10.1186/s12883-023-03239-x)
41. Su Y, Yuan D, Chen DG, Ng RH, Wang K, Choi J, et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell*. 2022;185(5):881-895.e20. doi: [10.1016/j.cell.2022.01.014](https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.01.014)
42. Arthur JM, Forrest JC, Boehme KW, Kennedy JL, Owens S, Herzog C, et al. Development of ACE2 autoantibodies after SARS-CoV-2 infection. *PLoS One*. 2021;16(9):e0257016. doi: [10.1371/journal.pone.0257016](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257016)
43. Wallukat G, Hohberger B, Wenzel K, Fürst J, Schulze-Rothe S, Wallukat A, et al. Functional autoantibodies against G-protein coupled receptors in patients with persistent Long-COVID-19 symptoms. *J Transl Autoimmun*. 2021;4:100100. doi: [10.1016/j.jtauto.2021.100100](https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2021.100100)
44. Wang EY, Mao T, Klein J, Dai Y, Huck JD, Jaycox JR, et al. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *Nature*. 2021;595(7866):283-8. doi: [10.1038/s41586-021-03631-y](https://doi.org/10.1038/s41586-021-03631-y)
45. Klein J, Wood J, Jaycox JR, Dhodapkar RM, Lu P, Gehlhausen JR, et al. Distinguishing features of long COVID identified through immune profiling. *Nature*. 2023;623(7985):139-48. doi: [10.1038/s41586-023-06651-y](https://doi.org/10.1038/s41586-023-06651-y)
46. Peluso MJ, Lu S, Tang AF, Durstenfeld MS, Ho HE, Goldberg SA, et al. Markers of Immune Activation and Inflammation in Individuals With Postacute Sequelae of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *J Infect Dis*. 2021;224(11):1839-48. doi: [10.1093/infdis/jiab490](https://doi.org/10.1093/infdis/jiab490)
47. Schultheiß C, Willscher E, Paschold L, Gottschick C, Klee B, Henkes SS, et al. The IL-1 β , IL-6, and TNF cytokine triad is associated with post-acute sequelae of COVID-19. *Cell Reports Medicine*. 2022;3(6):100663. doi: [10.1016/j.xcrm.2022.100663](https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2022.100663)
48. Fernández-Castañeda A, Lu P, Geraghty AC, Song E, Lee MH, Wood J, et al. Mild respiratory COVID can cause multi-lineage neural cell and myelin dysregulation. *Cell*. 2022;185(14):2452-2468.e16. doi: [10.1016/j.cell.2022.06.008](https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.06.008)
49. Pretorius E, Vlok M, Venter C, Bezuidenhout JA, Laubscher GJ, Steenkamp J, et al. Persistent clotting protein pathology in Long COVID/Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) is accompanied by increased levels of antiplasmin. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):172. doi: [10.1186/s12933-021-01359-7](https://doi.org/10.1186/s12933-021-01359-7)
50. Kubánková M, Hohberger B, Hoffmanns J, Fürst J, Herrmann M, Guck J, et al. Physical phenotype of blood cells is altered in COVID-19. *Biophys J*. 2021;120(14):2838-2847. doi: [10.1016/j.bpj.2021.05.025](https://doi.org/10.1016/j.bpj.2021.05.025)
51. Ambrosino P, Sanduzzi Zamparelli S, Mosella M, Formisano R, Molino A, Spedicato GA, et al. Clinical assessment of endothelial function in convalescent COVID-19 patients: a meta-analysis with meta-regressions. *Ann Med*. 2022;54(1):3234-49. doi: [10.1080/07853890.2022.2136403](https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2136403)
52. Patel MA, Knauer MJ, Nicholson M, Daley M, Van Nynatten LR, Martin C, et al. Elevated vascular transformation blood biomarkers in Long-COVID indicate angiogenesis as a key pathophysiological mechanism. *Mol Med*. 2022;28(1):122. doi: [10.1186/s10020-022-00548-8](https://doi.org/10.1186/s10020-022-00548-8)
53. Osiaevi I, Schulze A, Evers G, Harmening K, Vink H, Kümpers P, et al. Persistent capillary rarefaction in long COVID syndrome. *Angiogenesis*. 2023;26(1):53-61. doi: [10.1007/s10456-022-09850-9](https://doi.org/10.1007/s10456-022-09850-9)
54. Xiang H, Liu QP. Alterations of the gut microbiota in coronavirus disease 2019 and its therapeutic potential. *World J Gastroenterol*. 2022;28(47):6689-701. doi: [10.3748/wjg.v28.i47.6689](https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i47.6689)
55. Zuo T, Wu X, Wen W, Lan P. Gut Microbiome Alterations in COVID-19. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2021;19(5):679-88. doi: [10.1016/j.gpb.2021.09.004](https://doi.org/10.1016/j.gpb.2021.09.004)
56. Sun Z, Song ZG, Liu C, Tan S, Lin S, Zhu J, et al. Gut microbiome alterations and gut barrier dysfunction are associated with host immune homeostasis in COVID-19 patients. *BMC Med*. 2022;20(1):24. doi: [10.1186/s12916-021-02212-0](https://doi.org/10.1186/s12916-021-02212-0)
57. de Nies L, Galata V, Martin-Gallaussiaux C, Despotovic M, Busi SB, Snoeck CJ, et al. Altered infective competence of the human gut microbiome in COVID-19. *Microbiome*. 2023;11(1):46. doi: [10.1186/s40168-023-01472-7](https://doi.org/10.1186/s40168-023-01472-7)
58. Long A, Kleiner A, Looney RJ. Immune dysregulation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2023;151(1):70-80. doi: [10.1016/j.jaci.2022.11.001](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.11.001)
59. Varghese J, Sandmann S, Ochs K, Schrempf IM, Frömmel C, Dugas M, et al. Persistent symptoms and lab abnormalities in patients who recovered from COVID-19. *Sci Rep*. 2021;11(1):12775. doi: [10.1038/s41598-021-91270-8](https://doi.org/10.1038/s41598-021-91270-8)
60. Salamanna F, Veronesi F, Martini L, Landini MP, Fini M. Post-COVID-19 Syndrome: The Persistent Symptoms at the Post-viral Stage of the Disease. A Systematic Review of the Current Data. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:653516. doi: [10.3389/fmed.2021.653516](https://doi.org/10.3389/fmed.2021.653516)
61. Teodoro T, Chen J, Gelauff J, Edwards MJ. Functional neurological disorder in people with long COVID: A systematic review. *Eur J Neurol*. 2023;30(5):1505-14. doi: [10.1111/ene.15721](https://doi.org/10.1111/ene.15721)
62. Lam IC, Wong CK, Zhang R, Chui CS, Lai FT, Li X, et al. Long-term post-acute sequelae of COVID-19 infection: a retrospective, multi-database cohort study in Hong Kong and the UK. *EClinicalMedicine*. 2023;60:102000. doi: [10.1016/j.eclinm.2023.102000](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102000)
63. Matejova G, Radvan M, Bartecku E, Kamenik M, Koc L, Horinkova J, et al. Cardiac sequelae after COVID-19: Results of a 1-year follow-up study with echocardiography and biomarkers. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:1067943. doi: [10.3389/fcvm.2022.1067943](https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1067943)
64. Ahmed M, Siva Ranganathan Green, Sundar D. Dilated Cardiomyopathy with Congestive Hepatopathy in COVID-19 Patient: A Case Report. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2022;16(4):OD04-OD07. doi: [10.7860/jcdr/2022/53273.16179](https://doi.org/10.7860/jcdr/2022/53273.16179)
65. Czeisler MÉ, Ibrahim SA. Cardiovascular Risks in Patients With Post-COVID-19 Condition. *JAMA Health Forum*. 2023;4(3):e224664. doi: [10.1001/jamahealthforum.2022.4664](https://doi.org/10.1001/jamahealthforum.2022.4664)
66. Chung MK, Zidar DA, Bristow MR, Cameron SJ, Chan T, Harding CV 3rd, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease: From Bench to Bedside. *Circ Res*. 2021;128(8):1214-36. doi: [10.1161/CIRCRESAHA.121.317997](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.317997)
67. Fairweather D, Beetler DJ, Di Florio DN, Musigk N, Heidecker B, Cooper LT Jr. COVID-19, Myocarditis and Pericarditis. *Circ Res*. 2023;132(10):1302-19. doi: [10.1161/CIRCRESAHA.123.321878](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.123.321878)
68. Tuvali O, Tshori S, Derazne E, Hannuna RR, Afek A, Haberman D, et al. The Incidence of Myocarditis and Pericarditis in Post COVID-19 Unvaccinated Patients-A Large Population-Based Study. *J Clin Med*. 2022;11(8):2219. doi: [10.3390/jcm11082219](https://doi.org/10.3390/jcm11082219)
69. Terzic CM, Medina-Inojosa BJ. Cardiovascular Complications of Coronavirus Disease-2019. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2023;34(3):551-61. doi: [10.1016/j.pmr.2023.03.003](https://doi.org/10.1016/j.pmr.2023.03.003)
70. Rohun J, Dorniak K, Faran A, Kochańska A, Zacharek D, Danilowicz-Szymanowicz L. Long COVID-19 Myocarditis and Various Heart Failure Presentations: A Case Series. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022;9(12):427. doi: [10.3390/jcd9120427](https://doi.org/10.3390/jcd9120427)
71. Chadda KR, Blakey EE, Huang JL, Jeevaratnam K. Long COVID-19 and Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome- Is Dysautonomia to Be Blamed? *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:860198. doi: [10.3389/fcvm.2022.860198](https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.860198)
72. Allendes FJ, Diaz HS, Ortiz FC, Marcus NJ, Quintanilla R, Inestrosa NC, et al. Cardiovascular and autonomic dysfunction in long-COVID syndrome and the potential role of non-invasive therapeutic strategies on cardiovascular outcomes. *Front Med (Lausanne)*. 2023;9:1095249. doi: [10.3389/fmed.2022.1095249](https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1095249)
73. Izquierdo-Marquisá A, Cubero-Gallego H, Aparisi Á, Vaquerizo B, Ribas-Barquet N. Myocardial Injury in COVID-19 and Its Implications in Short- and Long-Term Outcomes. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:901245. doi: [10.3389/fcvm.2022.901245](https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.901245)
74. Bonow RO, Fonarow GC, O'Gara PT, Yancy CW. Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Myocardial Injury and Mortality. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):751-3. doi: [10.1001/jamacardio.2020.1105](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1105)
75. McKee S. COVID-19: Effects on the Cardiovascular System [Internet]. *Clinical Advisor*. 2023. Available from: <https://www.clinicaladvisor.com/home/topics/infectious-diseases-information-center/covid-19-effects-cardiovascular-system/>
76. Puntmann VO, Martin S, Shchendrygina A, Hoffmann J, Ka MM, Giokoglu E, et al. Long-term cardiac pathology in individuals with mild initial COVID-19 illness. *Nat Med*. 2022;28(10):2117-23. doi: [10.1038/s41591-022-02000-0](https://doi.org/10.1038/s41591-022-02000-0)
77. Krishnan A, Ellenberger KA, Phetsouphanh C, Kelleher AP, Matthews GV, Darley DR, et al. Myocardial fibrosis occurs in non-hospitalised patients with chronic symptoms after COVID-19. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2022;39:100964. doi: [10.1016/j.ijcha.2022.100964](https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2022.100964)
78. Darley DR, Dore GJ, Byrne AL, Plit ML, Brew BJ, Kelleher A, et al. Limited recovery from post-acute sequelae of SARS-CoV-2 at 8 months in a prospective cohort. *ERJ Open Res*. 2021;7(4):00384-2021. doi: [10.1183/23120541.00384-2021](https://doi.org/10.1183/23120541.00384-2021)
79. Lampropoulos CE, Mavrogeni S, Dervas A, Manios E, Chatzidou S, Kontogiannis C, et al. Myocardial fibrosis after COVID-19 infection and severe sinus arrest episodes in an asymptomatic patient with mild sleep apnea syndrome: A case report and review of the literature. *Respir Med Case Rep*. 2021;32:101366. doi: [10.1016/j.rmcr.2021.101366](https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2021.101366)
80. Omid F, Hajikhani B, Kazemi SN, Tajbakhsh A, Riaz S, Mirsaedi M, et al. COVID-19 and Cardiomyopathy: A Systematic Review. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:695206. doi: [10.3389/fcvm.2021.695206](https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.695206)
81. Juusela A, Nazir M, Gimovsky M. Two cases of coronavirus 2019-related cardiomyopathy in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020;2(2):100113. doi: [10.1016/j.ajogmf.2020.100113](https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100113)

82. Schreiber A, Elango K, Soussu C, Fakhra S, Asad S, Ahsan C. COVID-19 Induced Cardiomyopathy Successfully Treated with Tocilizumab. *Case Rep Cardiol.* 2022;2022:9943937. doi: [10.1155/2022/9943937](https://doi.org/10.1155/2022/9943937)
83. Khalid Y, Dasu N, Dasu K. A case of novel coronavirus (COVID-19)-induced viral myocarditis mimicking a Takotsubo cardiomyopathy. *Heart-Rhythm Case Rep.* 2020;6(8):473-6. doi: [10.1016/j.hrcr.2020.05.020](https://doi.org/10.1016/j.hrcr.2020.05.020)
84. Arrigo M, Jessup M, Mullens W, Reza N, Shah AM, Sliwa K, et al. Acute heart failure. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):16. doi: [10.1038/s41572-020-0151-7](https://doi.org/10.1038/s41572-020-0151-7)
85. Zhang V, Fisher M, Hou W, Zhang L, Duong TQ. Incidence of New-Onset Hypertension Post-COVID-19: Comparison With Influenza. *Hypertension.* 2023;80(10):2135-48. doi: [10.1161/HYPERTENSION-AHA.123.21174](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSION-AHA.123.21174)
86. Vyas P, Joshi D, Sharma V, Parmar M, Vadodariya J, Patel K, et al. Incidence and predictors of development of new onset hypertension post COVID-19 disease. *Indian Heart J.* 2023;75(5):347-51. doi: [10.1016/j.ihj.2023.06.002](https://doi.org/10.1016/j.ihj.2023.06.002)
87. Burger CD, DuBrock HM, Cartin-Ceba R, Moss JE, Shapiro BP, Frantz RP. Topic-Based, Recent Literature Review on Pulmonary Hypertension. *Mayo Clin Proc.* 2021;96(12):3109-21. doi: [10.1016/j.mayocp.2021.05.026](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.05.026)
88. Maron BA. Revised Definition of Pulmonary Hypertension and Approach to Management: A Clinical Primer. *J Am Heart Assoc.* 2023;12(8):e029024. doi: [10.1161/JAHA.122.029024](https://doi.org/10.1161/JAHA.122.029024)
89. Martin AI, Rao G. COVID-19: A Potential Risk Factor for Acute Pulmonary Embolism. *Methodist Debaque Cardiovasc J.* 2020;16(2):155-7. doi: [10.14797/mdcj-16-2-155](https://doi.org/10.14797/mdcj-16-2-155)
90. Gul MH, Htun ZM, de Jesus Perez V, Suleman M, Arshad S, Imran M, et al. Predictors and outcomes of acute pulmonary embolism in COVID-19: insights from US National COVID cohort collaborative. *Respir Res.* 2023;24(1):59. doi: [10.1186/s12931-023-02369-7](https://doi.org/10.1186/s12931-023-02369-7)
91. Katsoularis I, Fonseca-Rodríguez O, Farrington P, Jemdal H, Lundevaller EH, Sund M, et al. Risks of deep vein thrombosis, pulmonary embolism, and bleeding after covid-19: nationwide self-controlled cases series and matched cohort study. *BMJ.* 2022;377:e069590. doi: [10.1136/bmj-2021-069590](https://doi.org/10.1136/bmj-2021-069590)