

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ШУВАЛОВА Анна Сергеевна

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МАРКЕРОВ
СОСТОЯНИЯ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТЕНЗИИ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ПНЕВМОНИИ,
АССОЦИИРОВАННОЙ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Специальность 3.1.18. Внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Прокофьева Татьяна Васильевна

АСТРАХАНЬ – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1. Коронавирусная инфекция – актуальная проблема современной медицины	14
1.2. COVID-19 – триггер развития и прогрессирования соматической патологии	20
1.3. Течение артериальной гипертензии после перенесенного COVID-19	23
1.4. Эндотелиальная дисфункция при COVID-19	25
1.5. Маркеры эндотелиальной дисфункции – эндотелин-1 и натрийуретиче- ский пептид типа С	27
1.5.1. Изучение эндотелина-1 и натрийуретического пептида типа С при COVID-19	30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	32
2.1. Характеристика исследования	32
2.2. Общая клиническая характеристика групп наблюдения	34
2.2.1. Характеристика первой группы наблюдения (основной)	34
2.2.2. Характеристика второй группы (сравнения)	36
2.2.3. Характеристика третьей группы (контроля)	38
2.3. Специальные методы исследования	39
2.4. Используемые программы для обработки данных и методы статистического анализа	40
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	42
ГЛАВА 3. ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ ЭНДОТЕЛИНА-1 У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПРИ COVID-19 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНДЕРНОГО ПРИЗНАКА, ВЫРАЖЕННОСТИ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕ- СКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПО ДАННЫМ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ОРГАНОВ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ, НАЛИЧИЯ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТО- ЛОГИИ ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ В СТАЦИОНАР	42

ГЛАВА 4. ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА ТИПА С У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПРИ COVID-19 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНДЕРНОГО ПРИЗНАКА, ВЫРАЖЕННОСТИ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПО ДАННЫМ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ОРГАНОВ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ, НАЛИЧИЯ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ В СТАЦИОНАР 50

ГЛАВА 5. ТЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО COVID-19 (ИЗМЕНЕНИЕ СТАДИИ, СРЕДНЕСУТОЧНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ) 58

ГЛАВА 6. УРОВНИ ЭНДОТЕЛИНА-1 И НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА ТИПА С ПРИ ВЫПИСКЕ ИЗ СТАЦИОНАРА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ COVID-19 И ИХ СОПОСТАВЛЕНИЕ С ТЕЧЕНИЕМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ 64

6.1. Уровни эндотелина-1 у больных артериальной гипертензией при COVID-19 при выписке в зависимости от повышения стадии, среднесуточного артериального давления и риска сердечно-сосудистых осложнений через 6 месяцев после выписки из стационара 64

6.2. Уровни натрийуретического пептида типа С у больных артериальной гипертензией при COVID-19 при выписке в зависимости от повышения стадии, среднесуточного артериального давления и риска развития сердечно-сосудистых осложнений через 6 месяцев после выписки из стационара 73

6.3. Уровни изучаемых маркеров при выписке в зависимости от течения артериальной гипертензии через 6 месяцев наблюдения 83

ГЛАВА 7. ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ПРОГНОЗИРОВА-	87
НИЮ УВЕЛИЧЕНИЯ СТАДИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У	
БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО COVID-19 ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ	
ГЛАВА 8. ДЕРЕВО КЛАССИФИКАЦИИ, ОПРЕДЕЛЯЮЩЕЕ ВЕРОЯТ-	97
НОСТЬ УВЕЛИЧЕНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ	
ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ЧЕРЕЗ	
6 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО COVID-19	
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	101
ВЫВОДЫ	112
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	114
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	115
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	117

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Несмотря на значительное снижение распространенности COVID-19 во всем мире, последствия пандемии для здоровья и качества жизни пациентов еще долго будут оставаться в числе ведущих проблем здравоохранения.

Одним из факторов, обуславливающих данный факт, является наличие у пациентов после перенесенного COVID-19 долгосрочных последствий с прогрессированием ранее присутствующей патологии и развитием новой [171; 192].

По данным Daugherty S.E. с соавт., у 14% взрослых в возрасте ≤ 65 лет, инфицированных SARS-CoV-2 (n=193 113), был, по крайней мере, один новый тип клинических осложнений, которые потребовали медицинской помощи после острой фазы заболевания. Последствия перенесенного COVID-19 испытывают пациенты, которые перенесли даже легкую форму заболевания [143].

В аспекте решения данной проблемы в настоящее время появляются многочисленные исследования, посвященные изучению последствий пандемии COVID-19 для здоровья населения с разработкой стратегий по их смягчению [48; 167].

Одним из ведущих фокусов таких исследований, связанных с перенесенным COVID-19, является артериальная гипертензия (АГ) [71; 147].

Есть данные, свидетельствующие о регистрации впервые выявленных высоких значений артериального давления (АД) и ухудшения течения АГ, в том числе перехода на более высокие стадии, после перенесенного COVID-19 у пациентов разных возрастных групп. В среднем у 15-40% пациентов с COVID-19 регистрируется в анамнезе наличие АГ [151; 208].

Увеличение стадии АГ, сопровождающееся развитием осложнений, характеризуется значительным снижением качества жизни пациентов и в дальнейшем может приводить к летальным исходам [39; 44; 172].

Данные как отечественных, так и зарубежных исследований свидетельствуют о регистрации впервые выявленных высоких значений артериального давления и ухудшения течения АГ после перенесенного COVID-19 у пациентов разных возрастных групп [75].

В качестве патогенетических механизмов развития АГ и ухудшения ее течения в постковидном периоде рассматривают резкое повышения уровня ангиотензина-II, дисфункцию эндотелия даже у пациентов с легким течением COVID-19, микрососудистые изменения, в том числе и развитие умеренной дисфункции капилляров [138; 139; 174].

Получение новых данных о развитии спонтанной АГ и ухудшении течения АГ необходимо для эффективного клинического ведения, подбора реабилитационных мероприятий пациентам после COVID-19 и поиска терапевтических мишеней [81; 120].

Степень разработанности темы исследования

К настоящему времени продолжают появляться исследования о прогрессировании ранее имевшейся в анамнезе АГ и ее возникновении в качестве последствия COVID-19, в том числе у педиатрических пациентов [32; 84; 103; 123; 138; 173; 198].

Углубленно изучается эндотелиальная дисфункция и биомаркеры, изменение уровней которых отражает ее развитие и выраженность в качестве взаимоотношающего механизма патогенеза у пациентов с коморбидной патологией АГ и COVID-19 и основы для развития АГ после COVID-19 [120; 130].

Накопленные знания свидетельствуют о вовлеченности в патогенез COVID-19 эндотелиальной дисфункции и влиянии ее выраженности на прогноз заболевания. При этом электронная микроскопия продемонстрировала присутствие вирусных элементов COVID-19 в эндотелиальных клетках пораженных органов, таких как легкие, сердце и почки [130; 145].

Безусловным фактом является то, что прогрессирование эндотелиальной дисфункции у пациентов с АГ является прогностическим признаком тяжелого течения, развития осложнений и неблагоприятного исхода [38; 81].

Среди биомаркеров функционального состояния сосудистого эндотелия, участвующих в регуляции сосудистого гомеостаза и тонуса, интерес для изучения в аспекте COVID-19 представляют эндотелин-1 (ЭТ-1) и N-концевой предшественник натрийуретического пептида типа С (NT-proCNP). Вторым биомаркером является продуктом расщепления proCNP, циркулирует в эквимольных количествах с CNP в плазме крови человека и считается более надежным маркером степени биосинтеза CNP [26; 30].

К настоящему времени в ряде исследований продемонстрирована прогностическая роль NT-proCNP и ЭТ-1 как биомаркеров риска неблагоприятного исхода COVID-19 и возникновения или декомпенсации сердечно-сосудистых заболеваний после перенесенного COVID-19. Работы такие единичные и в основном проведены зарубежными авторами [9; 18; 27; 31; 129; 183; 200].

Цель исследования

Оптимизировать прогноз течения артериальной гипертензии после перенесенного COVID-19.

Задачи исследования:

1. Изучить уровень ЭТ-1 у больных АГ на фоне COVID-19 в зависимости от гендерного признака, степени поражения легких по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК), наличия сопутствующей патологии при поступлении в стационар.
2. Изучить уровень NT-proCNP у больных АГ на фоне COVID-19 в зависимости от гендерного признака, степени поражения легких по данным КТ ОГК, наличия сопутствующей патологии при поступлении в стационар.

3. Проанализировать течение АГ через 6 месяцев после перенесенного COVID-19 (изменение стадии, степени АГ, риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ).
4. Изучить динамику уровней ЭТ-1 и NT-proCNP при поступлении и выписке из стационара в группах наблюдения. Провести сопоставление динамики уровней ЭТ-1 и NT-proCNP с течением АГ через 6 месяцев после выписки из стационара.
5. Создать математическую модель для прогнозирования увеличения стадии АГ у больных АГ после перенесенного COVID-19 через 6 месяцев.
6. Построить дерево классификации для определения вероятности увеличения риска сердечно-сосудистых осложнений при АГ у больных через 6 месяцев после перенесенного COVID-19.

Научная новизна

Впервые продемонстрирована эффективность прогнозирования увеличения стадии АГ (гипертонической болезни) и риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ у больных АГ после перенесенного COVID-19 путем построения математической модели и дерева классификации.

На основе комплексного изучения клинико-anamнестических данных, показателей стандартных лабораторных и инструментальных методов исследования и маркеров состояния сосудистого эндотелия представлена характеристика больных АГ на фоне COVID-19.

Комплексно изучены уровни ЭТ-1 и NT-proCNP у больных АГ на фоне COVID-19 в зависимости от гендерного признака, выраженности рентгенологических изменений по данным КТ ОГК, наличия сопутствующей патологии при поступлении в стационар.

Установлены корреляционные статистически значимые прямые связи между уровнем ЭТ-1 и уровнями С-реактивного белка (СРБ), Д-димера и прокальци-

тонины, а также наличие статистически значимой отрицательной связи между уровнем ЭТ-1 и насыщением крови кислородом (сатурацией).

Проведен анализ течения АГ через 6 месяцев после перенесенного COVID-19 (изменение стадии АГ, среднесуточного АД, риска развития сердечно-сосудистых осложнений).

Изучены уровни ЭТ-1 и NT-proCNP в динамике у больных АГ на фоне COVID-19 и выявлена их зависимость от течения АГ через 6 месяцев.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные результаты уточняют и дополняют спектр факторов, влияющих на увеличение стадии и риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ у больных АГ после перенесенного COVID-19, способствуют более полному пониманию механизмов предрасположенности к прогрессированию течения АГ.

Создана и научно обоснована прогностическая модель вероятности увеличения стадии АГ после перенесенного COVID-19 на основе метода логистической регрессии. Диагностическая чувствительность разработанной прогностической модели составила 86,7%, специфичность – 80,0%, диагностическая эффективность – 84,4%. Прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов составили 75,0% и 89,7% соответственно.

Предложено и научно обосновано дерево классификации, позволяющее определять вероятность увеличения риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ у больных АГ после перенесенного COVID-19. Чувствительность полученной модели составила 86,7%, специфичность – 86,7%. Общая доля верных прогнозов в исследуемой выборке составила 86,7%.

Персонализированный подход в прогнозировании увеличения стадии и риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ после перенесенного COVID-19 создает основу для вторичной профилактики прогрессирования АГ.

Методология и методы исследования

Методологическую основу диссертационного исследования составили работы отечественных и иностранных авторов, в которых отражены аспекты течения АГ на фоне COVID-19, вероятности увеличения стадии, степени, риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ после перенесенного COVID-19, дана оценка значимости сочетания традиционных факторов риска с предикторами, установленными в диссертационном исследовании у больных АГ через 6 месяцев после перенесенного COVID-19.

Диссертация представляет собой прикладное научное исследование, решающее актуальную задачу по оптимизации прогноза течения АГ после перенесенного COVID-19.

Объект исследования: 90 больных АГ, из них 45 человек – после перенесенного COVID-19 (группа 1), 45 человек – больные с АГ (группа 2) и 30 соматически здоровых лиц (группа 3).

В исследовании использовались общие методы эмпирического исследования (наблюдение, измерение, сравнение), специальные (иммуноферментный анализ) и статистические методы.

Положения, выносимые на защиту

При сравнении уровней ЭТ-1 и NT-proCNP у больных АГ на фоне COVID-19 и АГ обнаружены статистически значимые различия ($p < 0,001$). Уровни ЭТ-1 и NT-proCNP у больных АГ на фоне COVID-19 зависели от гендерного признака, выраженности рентгенологических изменений по данным КТ ОГК, наличия сопутствующей патологии при поступлении в стационар.

Через 6 месяцев после выписки из стационара у больных АГ на фоне COVID-19 и АГ зарегистрировано изменение стадии, среднесуточных цифр АД и риска сердечно-сосудистых осложнений АГ. При АГ на фоне COVID-19 увеличение стадии АГ наблюдалось у 20 больных (44,4%) против 3 больных (6,7%) с АГ

($p < 0,001$). Шансы увеличения стадии АГ у больных АГ на фоне COVID-19 были выше в 8,2 раза по сравнению с группой с АГ ($p < 0,001$, 95% ДИ: 2,51-26,77). Между сопоставляемыми признаками отмечалась умеренная связь ($V = 0,402$).

Через 6 месяцев после выписки из стационара у больных АГ на фоне COVID-19 увеличение среднесуточного АД наблюдалось у 18 человек (40%) против 4 больных (8,9%) при АГ ($p = 0,028$). Шансы увеличения среднесуточного АД в первой группе были выше в 5,7 раза по сравнению со второй группой (95% ДИ: 1,713-18,671). Между сопоставляемыми признаками отмечалась умеренная связь ($V = 0,321$). Через 6 месяцев после выписки из стационара у больных АГ на фоне COVID-19 увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений наблюдалось у 15 больных (33,3%) против 5 больных (11,1%) в группе с АГ ($p = 0,001$). Шансы увеличения риска сердечно-сосудистых осложнений при АГ в первой группе были выше в 4,0 раза по сравнению со второй группой (95% ДИ: 1,31-12,23). Между сопоставляемыми признаками отмечалась слабая связь ($V = 0,267$).

Персонализированный подход на основе математической модели и дерева классификации для больных АГ после перенесенного COVID-19 через 6 месяцев дает возможность выделить группы риска по увеличению стадии АГ и риска сердечно-сосудистых осложнений.

Степень достоверности и апробация исследования

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, представлялись на российских и международных конференциях: на 17-м Национальном конгрессе терапевтов с международным участием (Москва, 2022), на III Международной научно-практической конференции «Научные исследования: фундаментальные и прикладные аспекты» (Пенза, 2024), на VII Международной научно-практической конференции «Молодежная наука – первый шаг в науку большую» (Петрозаводск, 2024).

Основные положения и результаты проведенного клинического исследования внедрены в практику отделения кардиологии №1 ГБУЗ АО АМОКБ, что подтверждено актом внедрения.

Теоретические положения диссертации были внедрены в процесс обучения студентов и ординаторов на кафедрах госпитальной терапии и кардиологии ФПО ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России.

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании кафедр внутренних болезней педиатрического факультета, госпитальной терапии, клинической иммунологии с курсом ПДО, кардиологии ФПО, клинической фармакологии, профилактической медицины и здорового образа жизни, пропедевтики внутренних болезней, медицинской реабилитации, химии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России (Астрахань, 2024).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 8 в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки РФ для публикации основных научных результатов диссертационных исследований, из них 2 статьи в журналах, индексируемых в международной реферативной базе Scopus.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, методов исследования, 6 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка условных сокращений. Текст диссертации представлен на 143 страницах машинописного текста и содержит 33 таблицы и 30 рисунков. Библиографический список включает 210 источников (120 отечественных и 90 иностранных).

Связь с планом научных исследований

Диссертация выполнена в соответствии с планом ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России в рамках комплексной научно-исследовательской работы «Пневмония, ассоциированная с коронавирусной инфекцией у взрослых и детей: прогнозирование течения и исход заболевания».

Личный вклад автора

Автором лично определены цель и задачи исследования, проанализирована отечественная и зарубежная литература по изучаемой проблеме, разработаны методические подходы к проведению исследования. Автор непосредственно производил сбор данных, обработку и обобщение полученных материалов, подготовку основных публикаций по выполненной работе, написание и оформление рукописи. Личный вклад автора составляет 85%.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.18. Внутренние болезни. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования данной специальности, пунктам 1-3.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Коронавирусная инфекция – актуальная проблема современной медицины

Коронавирусная инфекция – острый респираторный синдром, вызванный вирусом SARS-CoV-2, поражающим дыхательные пути. Заболевание впервые было обнаружено в декабре 2019 г. в городе Ухань провинции Хубэй Китая в виде пневмонии с неустановленной этиологией. В начале 2020 г. китайские ученые идентифицировали вирус, а 11 марта 2020 г. ВОЗ объявила вспышку пандемии из-за растущего числа случаев заболевания за пределами Китая. В настоящее время коронавирусная инфекция распространена по всему миру [17; 165; 190].

Коронавирусная инфекция – это системная воспалительная вирусная реакция, имеющая, как правило, несколько фаз развития. Первая вирусная фаза протекает довольно легко и бессимптомно. Однако некоторая группа инфицированных пациентов переходит во вторую, воспалительную, фазу, которая и сопровождается высокой летальностью [106].

Патогенез заболевания схож с механизмами проникновения и воздействия других коронавирусов. До 2003 года уже были известны коронавирусы, вызывающие трансмиссивный гастроэнтерит или инфекционный перитонит у кошек. В 2003 году был идентифицирован особый коронавирус в качестве этиологического агента острого респираторного дистресс-синдрома – SARS-CoV-1.

Известно, что SARS-CoV-2 тесно связан с SARS-CoV-1 благодаря тому, что в обоих случаях заражения S-белки коронавирусов связываются с клеточными рецепторами организма человека с последующим инфицированием клеток-мишеней [154].

Патогенез заболевания также зависит от локализации корецепторов коронавируса, которые широко присутствуют у людей в эпителии легких и тонкого кишечника, то есть в клетках, контактирующих с внешней средой, что может обу-

славливать возможные пути проникновения SARS-CoV-2. Инфицирование эпителиальных клеток – первый шаг в понимании патогенеза основных проявлений заболевания (кашель, пневмония и острый респираторный дистресс-синдром [168]).

В дальнейшем, влияя не только на эпителиальные клетки дыхательного аппарата, но и на эндотелиальные клетки всего организма, вирус приводит к генерализованному эндотелиальному воспалению и повреждению сосудов, то есть к эндотелииту [156].

Гистологическая картина эндотелиита включает скопление лимфоцитов, плазматических клеток и макрофагов под эндотелиальными клетками и в периваскулярных пространствах. Так как эндотелиальные клетки играют важную роль в регуляции сосудистого тонуса и поддержании сосудистого гомеостаза, эндотелиит может сдвинуть сосудистое равновесие в сторону выраженной вазоконстрикции с последующей ишемией, воспалением и отеком тканей [100; 115].

Известно, что окислительный стресс, вызванный SARS-CoV-2, может усугубить дефект метилирования ДНК, что приводит к дальнейшему усилению виремии. При этом антиоксидантная защита подавляется или истощается из-за определенных причин, таких как измененное давление кислорода, активация резидентных макрофагов в ответ на травму или инфекцию и т.д.

Ослабление в пожилом возрасте определенных компонентов системы антиоксидантной защиты, таких как, например, супероксиддисмутаза-3, частично способствует тяжелому течению коронавирусной инфекции именно у пожилых людей [14].

Также известно, что SARS-CoV-2 вызывает коагулопатию через каскад воспалительных реакций. Полифосфаты, высвобождаемые тромбоцитами, ускоряют активацию фактора свертывания V, ингибируют антикоагулянтную активность и способствуют синтезу более толстых нитей фибрина, устойчивых к фибринолизу.

Воспалительные эффекты цитокинов также приводят к повреждению эндотелия сосудов, что вызывает тромбоцитопению и снижение количества естественных антикоагулянтов. Полные механизмы коагулопатии, вызванной COVID-19,

все еще неизвестны, но, по-видимому, связаны именно с воспалительными реакциями, а не со специфическими свойствами вируса [13].

Неоспоримым остается риск тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии при COVID-19. Эти данные подтверждают и расширяют предыдущие наблюдения об эндотелиальной дисфункции, связанной с SARS-CoV-2 [90].

Имеются исследования, сообщающие о 31% случаев тромботических осложнений у пациентов с COVID-19 в отделении интенсивной терапии. Учеными обнаружено, что у 23% пациентов с пневмонией, ассоциированной с COVID-19, имела место тромбоэмболия легочной артерии, выявленная с помощью компьютерной томографии или ангиографии [102].

Таким образом, по мнению ученых, тромбоэмболии при COVID-19 способствует дисфункция эндотелиальных клеток и нарушение микроциркуляции в сосудистом русле.

Исходя из вышесказанного, пациенты с уже существующей эндотелиальной дисфункцией, ранее перенесенными сердечно-сосудистыми катастрофами или, как минимум, имеющие факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (курение, АГ, сахарный диабет, ожирение), особенно уязвимы в отношении COVID-19 и имеют повышенную вероятность неблагоприятного исхода заболевания [105; 176; 191].

Существует еще одна современная патогенетическая гипотеза, которая заключается в том, что чрезмерная активация ренин-ангиотензиновой системы, типичная для пациента с АГ, может способствовать прогрессированию поражения легких при COVID-19, индуцируя возникновение воспалительной реакции (цитокиновый шторм), сокращение гладкомышечных клеток и, как следствие, сужение сосудов [161; 194].

Клинические и эпидемиологические характеристики COVID-19 в последние несколько лет широко публиковались и обсуждались [46; 47; 76; 96].

Клиническая картина заболевания варьирует от бессимптомного носительства до таких проявлений, как лихорадка, боль в горле, кашель, пневмония, а в

тяжелых случаях – острого респираторного дистресс-синдрома и сепсиса. Также могут присутствовать внелегочные симптомы, например, неврологические или гастроэнтерологические.

Сообщается о сопутствующих заболеваниях, связанных с повышенным риском коронавирусной инфекции и худшим исходом: АГ (30% случаев), сахарный диабет (19% случаев) и ишемическая болезнь сердца (8% случаев) [107; 109; 163].

В исследовании Amin Gasmi с соавторами представлены данные о том, что до 50% пациентов с коронавирусной инфекцией сообщили о наличии хотя бы одного сопутствующего заболевания при поступлении в стационар. При этом АГ, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, ожирение и сердечно-сосудистые заболевания относятся к числу наиболее часто встречающихся. Также ученые опубликовали данные о том, что около 70% пациентов, переведенных в отделение интенсивной терапии, имели вышеуказанные сопутствующие заболевания [148].

Высокая частота АГ у пациентов с COVID-19 не удивительна и не обязательно подразумевает причинно-следственную патогенетическую связь между АГ и COVID-19, поскольку сама по себе АГ чрезвычайно часто встречается у пожилых людей, у которых особенно высок риск заражения вирусом SARS-CoV-2 и возникновения тяжелых осложнений заболевания.

Guan W.J. с соавт. представили данные о пациентах с подтвержденным COVID-19. При этом среди тех, у кого развилось тяжелое течение заболевания, наиболее частой сопутствующей патологией была именно АГ (23,7%) [152].

Zhang T. с соавт. обследовали 140 пациентов с COVID-19 и обнаружили, что 37,9% пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции страдали АГ [209].

Huang S. с соавт. исследовали влияние АГ на прогрессирование заболевания и прогноз у пациентов с коронавирусной инфекцией. Были собраны и проанализированы их демографические данные, клинические проявления, лабораторные показатели и методы лечения. При этом пациенты с COVID-19 с АГ чаще, чем пациенты без нее, имели тяжелую пневмонию, выраженные воспалительные ре-

акции и осложнения заболевания. Таким образом, было резюмировано, что именно пациентам с АГ следует уделять особое внимание при коронавирусной инфекции [155].

Исследование Sun Y. и соавт., опубликованное в «The Journal of Clinical Hypertension», позволило оценить влияние АГ, сахарного диабета 2 типа и их комбинации на риск развития смерти, дыхательной недостаточности и тяжелого течения COVID-19. По сравнению с пациентами, у которых не было ни АГ, ни сахарного диабета, риск летального исхода был значительно выше. Более того, наличие одной только АГ увеличивало вероятность развития тяжелого течения коронавирусной инфекции [193].

С другой стороны, данные некоторых исследований, в которых изучались клинические предикторы смертности от COVID-19, подтверждают, что АГ не была независимым предиктором летальности. По мнению ученых, пожилой возраст, наличие СД и хронической болезни почек, но не АГ, приводит к высокой летальности, ассоциированной с коронавирусной инфекцией [72].

Хотя оценка роли АГ в качестве сопутствующего заболевания среди пациентов с COVID-19 в прогнозировании осложненного течения инфекции представляется дискуссионной, сахарный диабет является общепризнанным фактором риска. Однако, исходя из того, что при сахарном диабете часто наблюдается АГ, а также по результатам регрессионного анализа, проведенного среди пациентов с сахарным диабетом, АГ можно назвать независимым фактором риска госпитальной смерти от COVID-19 [136; 181; 182].

Исходя из вышесказанного, некоторые авторы предполагают, что использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина, обычно назначаемых для лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, может объяснить их худшие исходы в отношении коронавирусной инфекции [104].

Мало кто мог предположить, что АГ и ее лечение ингибиторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы станут ведущей актуальной темой в мире медицины во время пандемии COVID-19. Этому способствовало два фактора: во-

первых, вышеуказанные наблюдения о том, что АГ является одной из наиболее частых сопутствующих патологий, связанных с тяжелыми случаями COVID-19 у госпитализированных пациентов, и, во-вторых, данные о том, что SARS-CoV-2 инфицирует клетки посредством специфического связывания с ангиотензинпревращающим ферментом-2, который экспрессируется в легких и других тканях организма [54; 68; 116; 118; 210].

Эти факты и позволили выдвинуть предположение о том, что использование ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, особенно ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина, может привести к усилению экспрессии ангиотензинпревращающего фермента-2 в дыхательных путях, тем самым увеличивая риск как инфицирования, так и развития опасных для жизни осложнений COVID-19 [201].

При этом беспокойство среди пациентов и врачей остается обоснованным, поскольку данные препараты являются основой терапии гипертонической болезни и являются одними из наиболее широко назначаемых во всем мире.

Франсиско де Абахо и его коллеги представили в журнале «The Lancet» альтернативные вышеуказанным результаты исследования среди пациентов, которые были госпитализированы вследствие новой коронавирусной инфекции в течение марта 2020 года. Учеными было доказано, что по сравнению с применением других гипотензивных препаратов, использование ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы не было связано с повышенным риском заражения COVID-19 и/или тяжелых осложнений COVID-19, требующих интенсивной терапии или приводящих к летальному исходу [144].

В своем исследовании Ernesto L. и Schiffer также доказали альтернативный вывод о том, что ангиотензинпревращающий фермент-2 защищает от повреждения легкие. То есть ангиотензинпревращающий фермент-2 образует ангиотензин-1 из ангиотензина-2 и, таким образом, снижает воспалительное действие ангиотензина-2 и увеличивает потенциал противовоспалительного действия ангиотензина-1. Таким образом, данный фактор способствует снижению системного воспаления, особенно в легких, сердце и почках [185].

Исходя из этого, можно предположить, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина могут снизить вероятность развития острого респираторного дистресс-синдрома, миокардита или острой почечной недостаточности, которые могут возникнуть у пациентов с COVID-19.

Также имеются данные о том, что использование рекомбинантного ангиотензинпревращающего фермента-2 может быть выбрано в качестве терапевтической цели при COVID-19 с целью снижения вирусной нагрузки за счет связывания циркулирующих вирусных частиц SARS-CoV-2 и уменьшения их потенциального прикрепления к клеткам организма.

Интересными представляются сведения о том, что интерлейкин-6, продуцируемый во время цитокинового шторма, ассоциированного с коронавирусной инфекцией, также может быть индуцирован ангиотензином-2 через механизм, зависимый от минералокортикоидных рецепторов [205].

Таким образом, пока нет однозначных доказательств того, что АГ связана с исходами COVID-19. Однако на основании имеющихся в настоящее время данных, можно достоверно сказать, что такого рода пациенты требуют пристального наблюдения, а вопрос сочетания коронавирусной инфекции и АГ – дальнейшего углубленного изучения [37].

1.2. COVID-19 – триггер развития и прогрессирования соматической патологии

В большинстве исследований, касающихся осложнений COVID-19, анализируются патологические состояния, развивавшиеся в остром периоде коронавирусной инфекции. Это связано с «новизной» заболевания, т.е. с небольшим количеством лет от момента его появления, а также с тем, что именно в остром периоде появляющиеся или прогрессирующие патологические состояния несут риск для жизни пациента. Однако нельзя недооценивать роль так называемого «постковидного шлейфа» [45; 124; 125; 134].

Уже сейчас очевидно, что COVID-19 может являться триггером в развитии множества заболеваний, развивающихся после перенесенной инфекции. Поэтому возрастает количество работ, содержащих анализ отдаленных последствий [5; 35; 62; 64; 66; 166].

Поскольку в остром периоде заболевания превалирует поражение бронхолегочной системы, фокус ряда публикаций направлен на отсроченные поражения именно системы дыхания [61; 74].

В качестве респираторных последствий COVID-19 Воробьева О.В. с соавт. (2021) отмечают длительно сохраняющийся кашель и одышку, сочетающиеся со слабостью, усталостью и приступами респираторной паники. По мнению исследователей, снижение диффузионной способности легких и нейрогенные механизмы гиперчувствительности лежат в основе данных проявлений [25].

Курмаева А.Ш. с соавт. (2023) проанализировали динамику остаточных изменений и осложнений со стороны системы дыхания у пациентов с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2. При выписке из стационара у трети пациентов на КТ ОГК имел место диффузный пневмосклероз, в 3% случаев определялось наличие жидкости, у 11% пациентов имело место сочетание этих изменений. То есть те или иные изменения наблюдались у 51% обследованных. При инструментальном исследовании через 6 месяцев диффузный пневмосклероз определялся в 8% случаев, жидкость в плевральной полости не выявлялась, однако у 6% переболевших определялся спаечный процесс в плевральной полости. Таким образом, частота выявления остаточных изменений на КТ ОГК хоть и уменьшалась, но все же сохранялась у 18% пациентов в отдаленном периоде после перенесенной пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV-2 [60].

Белькинд М.Б. с соавт. (2020) считают динамическую компьютерную томографию важной составляющей мониторинга состояния пациентов в отдаленном периоде после перенесенной коронавирусной инфекции [15].

Описано развитие и усугубление когнитивной дисфункции, нарушение психоэмоциональной сферы у лиц, перенесших COVID-19 [67; 86; 112].

Демьяновская Е.Г. (2021) объясняет поражение нервной системы средством коронавируса к некоторым рецепторам, локализованным на мембране нервных клеток [36].

В качестве причины отдаленных стресс-связанных последствий коронавирусной инфекции Акарачкова Е.С. с соавт. (2020) называют социальную изоляцию при пандемии. Среди ожидаемых после перенесенного COVID-19 стресс-связанных поведенческих реакций автор называет склонность к насилию и суициду, высокую подверженность несчастным случаям, нарушения пищевого поведения и сексуальные дисфункции [2].

В работе Баринова А.Н. с соавт. (2021) отмечают, что примерно у 10% пациентов такие неврологические симптомы, как головная боль, астенические проявления и диссомния, сохраняются более 12 недель, что позволяет говорить о «длительном COVID». Такие пациенты требуют более пристального внимания невролога и нуждаются в когнитивной терапии [11].

Ряд авторов указывают на высокую вероятность поражения печени после перенесенного COVID-19. В качестве возможных механизмов указываются: прямое воздействие вируса SARS-CoV-2, иммуноопосредованное воспаление, гипоксия, связанная с поражением дыхательного аппарата, гепатотоксичность лекарственных препаратов и возможная реактивация имеющихся заболеваний печени [63; 70].

Патология опорно-двигательного аппарата, по данным разных авторов, обнаруживается у 30-60% пациентов, перенесших COVID-19. Поражение костно-мышечной системы при этом можно условно разделить на несколько групп: инфекционные (септический артрит, спондилит, спондилодисцит), аутоиммунные (реактивный артрит, сакроилеит, анкилозирующий спондилит, аксиальный спондилоартрит, псориатический артрит), обусловленные нарушением васкуляризации костной ткани (асептический остеонекроз) и метаболические (остеопения, остеопороз) [34; 69; 99].

Наибольшее количество работ посвящено взаимосвязи сердечно-сосудистой патологии и коронавирусной инфекции [93; 114; 132; 140; 150; 177]. В своих ра-

ботах авторы отмечают двунаправленность такого влияния: с одной стороны, есть данные о том, что заболеванию COVID-19 более подвержены лица, имеющие сердечно-сосудистые заболевания, с другой – после перенесенного COVID-19 повышен риск развития или прогрессирования поражения сосудов и сердца [4; 93; 117; 153; 206].

Факторами, приводящими к поражению сердечно-сосудистой системы при коронавирусной инфекции, являются: воздействие вируса на эндотелиальную выстилку, приводящее к увеличению сосудистой жесткости; иммунное воспаление; негативное влияние лекарственной терапии; окислительный стресс, провоцирующий дестабилизацию атеросклеротических бляшек. Это приводит к прогрессированию хронической сердечной недостаточности и нарушениям ритма и проводимости в отдаленном периоде после перенесенного COVID-19 [50; 174; 169].

Шульдяков А.А. с соавт. (2023) акцентируют внимание на важности коррекции сосудистого гемостаза у пациентов с COVID-19 в анамнезе. Такая рекомендация базируется на понимании, что изменения в системе коагуляции, наряду с микроангиопатией и патологическим ангиогенезом, оказывают безусловное влияние на прогноз при коронавирусной инфекции. Значимость дискоординации про- и антикоагулянтных механизмов в прогнозировании исходов COVID-19 подчеркивается и в работах других авторов [117].

1.3. Течение артериальной гипертензии после перенесенного COVID-19

В связи с высоким удельным весом АГ в структуре сердечно-сосудистой патологии нельзя обойти вниманием течение данного патологического состояния после перенесенного COVID-19 [19; 58; 88; 89].

Несмотря на широкий спектр представленных по данному направлению работ, нет единого мнения о влиянии COVID-19 на развитие и течение АГ. Если факт дестабилизации АД в остром периоде коронавирусной инфекции отмечается всеми исследователями, то итоги наблюдения за пациентами с АГ в отдаленном периоде отличаются вариабельностью [84; 157; 189].

Большинство авторов отмечает прогрессирование АГ с течением времени [22; 40; 77]. В работе Погосовой Н.В. с соавт. приводятся данные наблюдений за 700 лицами с перенесенным COVID-19 в сроки 3-7 месяцев после стационарного лечения. Наблюдение осуществлялось в рамках программы «COVID-19 – отдаленное наблюдение». Было отмечено, что летальный исход и повторные госпитализации, которые имели место в 4,4% и в 8% случаев соответственно, были обусловлены преимущественно сердечно-сосудистой патологией. При этом у 4,2% наблюдаемых отмечалась манифестация АГ, а у 8,4% ухудшилось течение существующей АГ. Авторами был сделан вывод о негативном влиянии COVID-19 в отдаленном периоде у более половины переболевших лиц [79].

Однако Богдалова Л.Р. с соавт. пришли к выводу об обратимости негативного влияния COVID-19 на течение АГ. Проанализировав течение АГ в течение 12-и месяцев у 60-и пациентов с патологией опорно-двигательного аппарата и перенесенным COVID-19, авторы пришли к заключению, что негативное влияние COVID-19 на течение АГ максимально в остром периоде заболевания и нивелируется со временем. В данном исследовании в ранние сроки после коронавирусной инфекции у 20% пациентов имела место дестабилизация АД. Однако через 12 месяцев повышение АД сохранилось лишь у 7% пациентов [16].

Аналогичные результаты представлены в работе Рябовой А.Ю. с соавт., проанализировавшими течение неконтролируемой АГ у пациентов с перенесенной коронавирусной инфекцией легкого и среднетяжелого течения в отдаленном периоде. Среди пациентов, перенесших COVID-19, отмечалась более высокая частота встречаемости нон-дипперов по сравнению с контрольной группой (18% против 4%). Спустя 4 месяца наблюдения авторы отметили положительную динамику течения АГ [87].

Следует отметить, что даже в работах, демонстрирующих стабилизацию АГ в отдаленном периоде после перенесенной коронавирусной инфекции, весьма разнятся сроки восстановления пациентов.

Например, в работе Григоричевой Е.А. наблюдалось два пика повышения АД – в первый месяц после заболевания и через полгода. К третьему же месяцу отмечено снижение АД [33].

По данным регистра Евразийской ассоциации терапевтов, через полгода после перенесенного COVID-19 число пациентов с неконтролируемой АГ снижалось на 15% (с 20,1 до 4%) [4].

Такие разноречивые данные свидетельствуют об актуальности проблемы течения АГ у лиц с перенесенной коронавирусной инфекцией и нацеливают на продолжение исследований в данной области клиники внутренних болезней [119; 186].

1.4. Эндотелиальная дисфункция при COVID-19

Эндотелиальные клетки сосудистой стенки играют центральную роль в патогенезе различных сердечно-сосудистых заболеваний. Эндотелий, выстилающий внутреннюю стенку сосудов, регулирует основные гемостатические функции, активность тромбоцитов, тонус сосудов и воспалительные процессы [3; 23; 94; 126; 142].

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) является ранним предиктором атеросклероза и будущих сердечно-сосудистых катастроф. Прогностическое значение нарушений эндотелиальной функции и изучение механизмов, ведущих к ним – важное направление внутренних болезней на современном этапе. Очевидна роль ЭД и при ряде других заболеваний: АГ, сахарном диабете, новообразованиях, септических процессах [24; 41; 78; 98; 199].

Большинство авторов сходится во мнении, что ЭД является одним из ключевых звеньев патогенеза COVID-19 [1; 21; 56; 117; 196].

Повреждение эндотелия связано как с непосредственным проникновением в эндотелиальные клетки коронавируса, так и с развитием цитокинового шторма. Посредником между вирусом SARS-CoV-2 является ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ 2). Сродство вируса к данному ферменту и высокая экспрессия

АПФ 2 эндотелиоцитами делают клетки эндотелия «привлекательными» для адгезии коронавируса [188].

Повреждение эндотелиальной выстилки сосудов тесно связано со снижением биодоступности оксида азота, интенсификацией перекисноокислительных процессов, повышением проатерогенного потенциала, увеличением сосудистой проницаемости, адгезией лейкоцитов, инволюцией и разрушением эндотелия и гиперкоагуляцией [127; 159; 187; 204].

В работе Fodor A. и соавт. выявлена взаимосвязь между снижением биодоступности NO и тяжестью течения коронавирусной инфекции при оценке взаимосвязи системной воспалительной реакции и ЭД при тяжелой форме COVID-19 [146].

Симутис И.С. с соавт. выявили прямую корреляционную связь между показателем цитокинемии ИЛ-6, эндотелинемии ($r=0,91$) и гомоцистеинемии ($r=0,80$), отсутствовавшую в группе контроля [92].

В исследовании Чистяковой М.В. с соавторами продемонстрировано, что у пациентов, перенесших COVID-19, спустя 3 месяца сохраняются признаки нарушения дисфункции эндотелия, причем обнаружены прямые корреляционные связи их выраженности с тяжестью течения коронавирусной инфекции и нарушением функции левого желудочка [108].

Бурячковская Л.И. с соавт. подтвердили наличие ЭД у больных с COVID-19 посредством электронно-микроскопического исследования крови. Было обнаружено повышенное количество циркулирующих эндотелиальных клеток с перфорированной мембраной. Соответствие размеров трансмембранных отверстий диаметру суперкапсида вириона коронавируса позволяет предположить, что поры представляют собой места входа вируса в эндотелиоцит и выхода из него. Со стороны красной крови наблюдалось сладжирование эритроцитов и трансформация их в эхиноциты [21].

1.5. Маркеры эндотелиальной дисфункции – эндотелин-1 и натрийуретический пептид типа С

Поскольку значимость ЭД в развитии множества патологических состояний, в частности COVID-19, высока, интересным представляется поиск значимых маркеров ЭД. Среди потенциальных маркеров ЭД выделяются следующие: факторы, формирующиеся в эндотелии и выделяющиеся в кровеносное русло, к ним относятся простаглицлин и оксид азота (NO). Также существуют факторы, скапливающиеся в эндотелии и высвобождающиеся в результате определенного стимулирования, такие как Р-селектин, фактор Виллебранда и активатор плазминогена.

Для их поступления в кровь необходимы повреждение или активации эндотелия. Отдельные факторы, такие как Е-селектин, ЭТ-1, VCAM-1 (Vascular cell adhesion molecule-1, «вакулярная молекула клеточной адгезии 1»), ICAM-1 (Inter-Cellular Adhesion Molecule-1, молекула клеточной адгезии) и другие, практически не синтезируются в обычных условиях, но их содержание резко увеличивается при активации эндотелия [6; 10; 28; 57; 83; 95].

Существуют также факторы, являющиеся рецепторами эндотелия (протеин С, тромбомодулин), а также те, которые синтезируются и накапливаются прямо в эндотелии, например, t-PA (tissue plasminogen activator, тканевой активатор плазминогена). В качестве высокоинформативных маркеров ЭД также рассматриваются гомоцистеин, ангиотензин II, натрийуретический пептид С типа (CNP), интерлейкины [98; 128].

Так, у пациентов с осложненным течением COVID-19 уровень ИЛ-6 (интерлейкин) почти в 3 раза превышал таковой при неосложненном течении [73; 141]. Тяжелые формы с явлениями полиорганной дисфункции, при которых выявляется РНК SARS-CoV-2 в сочетании с высокими уровнями ИЛ-6, могут соответствовать концепции вирусного сепсиса с синдромом цитокинового шторма [164].

Основной фактор поддержания нормальных функций эндотелиального гомеостаза – это оксид азота (NO). При COVID-19 эндотелиальная дисфункция, вызванная оксидативным стрессом, проявляется уменьшением биодоступности NO

за счет активации НАДФН-оксидазы 2 (никотинамидадениндинуклеотидфосфат) и включения активных форм кислорода. Это приводит к увеличению содержания сосудосуживающих веществ (ЭТ-1, ангиотензина 2), что способствует развитию тромботических и воспалительных процессов в сосудах с выраженной активацией провоспалительных цитокинов и молекул адгезии [146; 149; 158; 203].

ЭТ-1 является эталонным маркером ЭД. Боровкова Л.В. с соавт. выявили более высокий уровень ЭТ-1 у беременных пациенток при наличии у них АГ. Признанная информативность ЭТ-1 позволяет использовать данный маркер в качестве стандарта, позволяющего оценивать валидность других, менее изученных маркеров дисфункции эндотелия [18].

CNP – аутокринный и паракринный медиатор, выделяемый эндотелиальными клетками, кардиомиоцитами и фибробластами, регулирующий жизненно важные физиологические механизмы в сердечно-сосудистой системе и эндотелиальную функцию, в частности.

Данные функции обеспечиваются через два родственных рецептора: рецептор натрийуретического пептида В (BNP) и рецептор CNP, которые активируют разные сигнальные пути, определяя клеточные ответы [170].

Традиционно CNP считается эндотелиальным компонентом системы натрийуретических пептидов, в то время как родственные ему пептиды – натрийуретический пептид А (ANP) и BNP – эндокринными протекторами сердечной функции [184].

То есть ANP, BNP и CNP составляют семейство из трех структурно родственных, но генетически различных сигнальных молекул, которые регулируют сердечно-сосудистую и другие системы путем активации трансмембранных гуанилатциклаз и повышения внутриклеточной концентрации циклической гуанозинмонофосфата [53; 65; 160; 180].

Накопленные данные указывают на то, что CNP не только модулирует сосудистый тонус и контролирует артериальное давление, но также регулирует широкий спектр сердечно-сосудистых эффектов, включая контроль воспаления, ангиогенез, пролиферацию гладких мышц и эндотелиальных клеток, атеросклероз,

сократимость кардиомиоцитов, гипертрофию, фиброз и электрофизиологию сердца [8; 9; 27; 55; 82].

Идентификация натрийуретических пептидов как чувствительных маркеров сердечной функции стимулировала обширные исследования их физиологической роли в сердечно-сосудистом гомеостазе и эндотелиальной дисфункции, а также появлению работ по их потенциальному использованию как в качестве биомаркеров, так и в качестве терапевтических средств [20; 52; 162].

Искусственные нарушения генов, кодирующих все натрийуретические пептиды и их рецепторы, были получены у мышей, обладающих необходимой уникальной физиологией. При этом синтетические аналоги натрийуретических пептидов исследовались в качестве потенциальных средств для лечения декомпенсированной сердечной недостаточности [135].

Работы С. Perez-Ternero и соавт. о физиологической роли CNP в регуляции термогенеза и адипогенеза связывают координацию данных метаболических функций и предотвращение развития кардиометаболических нарушений. Авторами доказано, что этот защитный механизм, который частично опосредован аутокринным действием CNP на адипоциты, подкрепляется активацией родственных рецепторов NPR-B и NPR-C [175].

В исследовании под руководством Zakeri R. с соавт. CNP описывается как инновационный биомаркер структурных и функциональных нарушений при сердечной недостаточности и хронических заболеваниях почек [207].

При этом такие факторы как гипоксия и влияние цитокинов, присущие как сердечным, так и почечным процессам ремоделирования, являются одними из доказанных стимуляторов для производства и высвобождения CNP.

По результатам некоторых исследований натрийуретические пептиды также могут играть решающую роль в поддержании сердечно-сосудистого гомеостаза и регуляции артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией. Сумма их метаболических активностей вместе с их влиянием на баланс натрия могут существенно снижать общий сердечно-сосудистый риск.

1.5.1. Изучение эндотелина-1 и натрийуретического пептида типа С при COVID-19

Поскольку значимость развития ЭД при коронавирусной инфекции высока и может служить прогностическим критерием течения и исхода инфекционного процесса, появляются работы по изучению таких маркеров, как ЭТ-1 и NT-proCNP у пациентов с COVID-19.

Изучение уровня ЭТ-1 в крови и тканях легкого пациентов с немелкоклеточным раком легкого, перенесших COVID-19, показало, что у пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции в анамнезе отмечается статистически значимо более высокий уровень ЭТ-1 в плазме крови, что может быть обусловлено длительно существующими нарушениями функционирования эндотелия у этих больных [49].

В исследовании Кулик Е.Г. с соавт. по изучению функциональной активности сосудистого эндотелия у пациентов с ХОБЛ показано, что у лиц, имевших в анамнезе COVID-19, выраженность ЭД более выражена, чем при изолированной ХОБЛ стабильного течения, что ассоциируется с активным системным воспалением [59].

Работы, касающиеся изучения NT-proCNP у пациентов с коронавирусной инфекцией, немногочисленны. Так, в работе Chen N. с соавт. отмечено повышение уровня N-концевого натрийуретического пептида у 27,5% пациентов с COVID-19 наряду с повышением уровней тропонина Т и ИЛ-6 в плазме крови [137].

Wojti I. с соавт., в своем исследовании предприняли попытку определить возможные изменения уровня NT-proCNP у пациентов с COVID-19 с учетом тяжести и исхода заболевания. Обращало на себя внимание, что низкий уровень NT-proCNP при поступлении был связан с тяжелым исходом заболевания. Таким образом, данное исследование подтвердило ассоциацию между низким уровнем NT-proCNP при поступлении и тяжелым течением COVID-19 [129].

Высокая значимость коронавирусной инфекции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний, и АГ в частности, развитие эндотелиальной дисфункции при COVID-19 в сочетании с немногочисленностью работ по изучению отдельных маркеров дисфункции обосновывают актуальность данного исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика и дизайн исследования

Проведение данного клинического исследования одобрено Региональным Независимым Этическим комитетом (заседание РНЭК от 27.10.2021 г., протокол №3).

Для достижения цели исследования нами были сформированы три группы обследуемых (рис. 1).

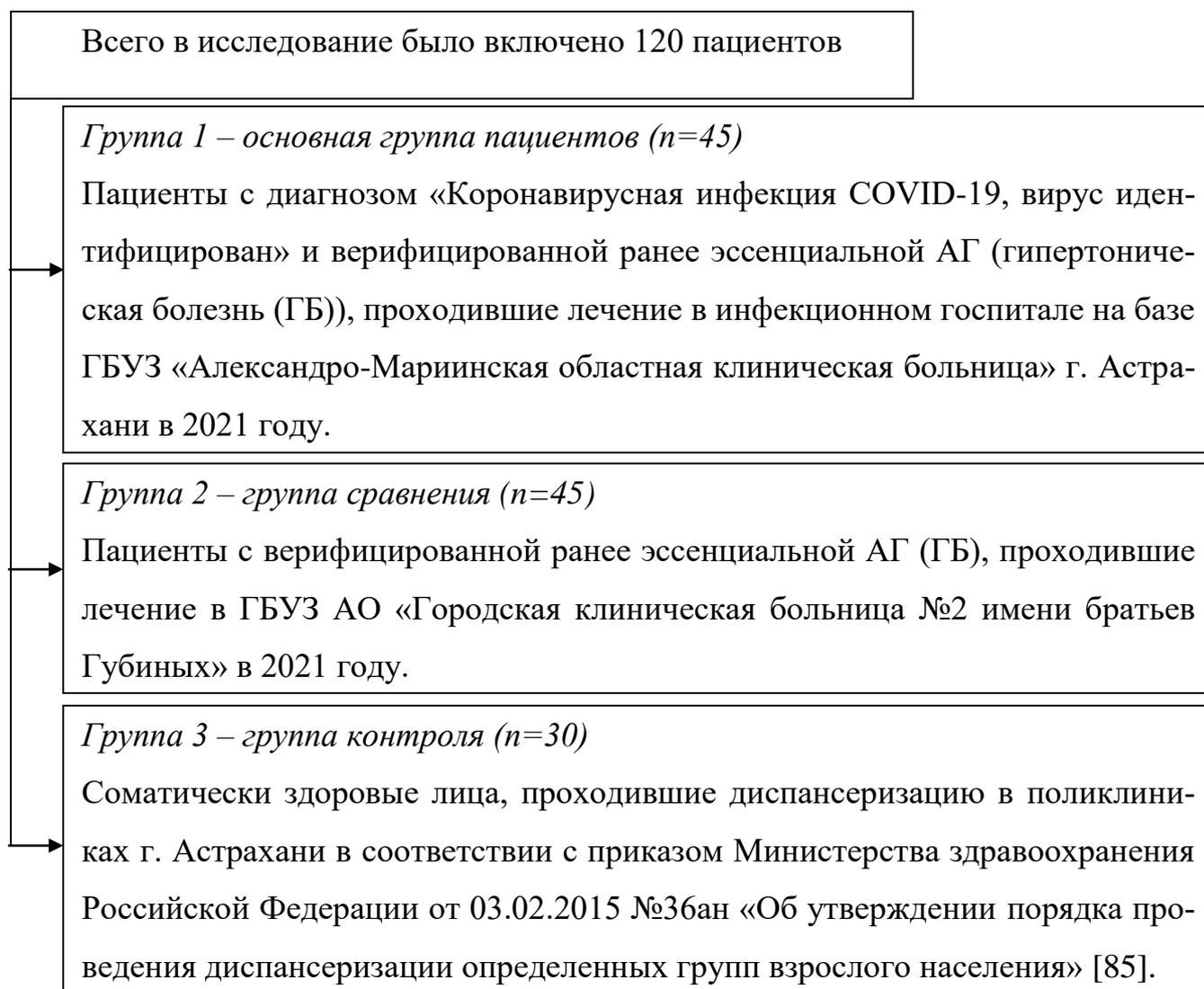


Рисунок 1 – Обследуемые группы пациентов

Основанием для отбора пациентов в исследование служили критерии включения, невключения и исключения. Критериями включения для основной группы были: диагноз «Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован, средней степени тяжести» и верифицированная ранее эссенциальная АГ, или гипертоническая болезнь (ГБ), I-II стадий.

Критерием включения для группы сравнения был: наличие у пациента верифицированной ранее эссенциальной АГ (ГБ) I-II стадий.

Критериями невключения для основной группы и группы сравнения служили: АГ (ГБ) III стадии, наличие иных заболеваний сердечно-сосудистой системы (стенокардия напряжения, перенесенный ранее инфаркт миокарда, нарушения ритма, хроническая сердечная недостаточность), сахарного диабета, индекс массы тела (ИМТ) > 29,9 кг/м², наличие любого хронического заболевания в стадии обострения и онкопатология.

Критериями исключения служили: потеря контакта с участником исследования в период проводимого исследования, отказ пациента от участия в исследовании на любом этапе его проведения.

Верификация диагноза и лечение пациентов проводилось на основе современных клинических рекомендаций: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Министерства здравоохранения Российской Федерации (версии 13-14) [29], «Артериальная гипертензия у взрослых» (2020 г.) [51]. У всех пациентов была неконтролируемая АГ. Все пациенты получали антигипертензивную терапию в виде комбинаций лекарственных препаратов: β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина-II, антагонисты кальциевых каналов.

При поступлении у пациентов основной группы и группы сравнения оценивались стадия и среднесуточное АД, а также риск сердечно-сосудистых осложнений, связанных с АГ. Через 6 месяцев после стационарного лечения производилась оценка динамики сердечно-сосудистого риска, среднесуточного АД и стадии АГ.

Критериями перехода I стадии АГ (ГБ) во II стадию в процессе проведения исследования являлось появление бессимптомных признаков поражения органов-мишеней: изменений на ЭКГ, эхокардиоскопии, появление альбуминурии или отношения альбумин-креатинин 30-300 мг/г или 3,4-34 мг/ммоль (предпочтительно в утренней порции мочи), хроническая болезнь почек (ХБП) С3 стадии с СКФ >30-59 мл/мин/1,73 м².

Критериями перехода II стадии АГ (ГБ) в III стадию в процессе проведения исследования являлось развитие ассоциированных клинических состояний: цереброваскулярные заболевания: ишемический инсульт, геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака, ИБС: инфаркт миокарда, стенокардия, реваскуляризация миокарда, наличие атероматозных бляшек в коронарных артериях со стенозом $\geq 50\%$, сердечная недостаточность, заболевания периферических артерий, фибрилляция предсердий, тяжелая ХБП с СКФ <30 мл/мин/1,73 м², сахарный диабет. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений, в соответствии с клиническими рекомендациями, определялся на основании уровня АД, сопутствующих факторов риска, поражения органов-мишеней и наличия ассоциированных клинических состояний.

2.2. Общая клиническая характеристика групп наблюдения

2.2.1. Характеристика первой группы наблюдения (основной)

Средний возраст обследуемых пациентов составил $49,9 \pm 4,0$ лет. Лиц женского пола было 23 чел. (51,1%), мужского пола – 22 чел. (48,9%).

Длительность АГ составила 10 [8-15] лет. Пациентов с I стадией АГ было 32 чел. (71,1%), со II стадией – 13 чел. (28,9%). Пациентов со среднесуточными цифрами АД 140-159/90-99 мм рт. ст. было 23 чел. (51,1%), со среднесуточными цифрами АД 160-179/100-109 мм рт. ст. – 22 чел. (48,9%). Распределение пациентов в зависимости от стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений при АГ было следующее: низкий риск (риск 1) – у 2 чел. (4,4%), умеренный риск (риск 2)

– у 5 чел. (11,1%) и высокий риск (риск 3) – у 38 чел. (84,4%). Медиана значения САД составила 155 [150-162] мм рт. ст., ДАД 94 [93-101] мм рт. ст.

В основной группе 4 пациентки отметили ранний климакс в анамнезе (17,4%). Число лиц с гиподинамией составило 25 (55,6%). Табакокурение отмечено у 28 (62,2%), наследственная отягощенность по АГ – у 28 (62,2%) человек, лиц с дислипидемией было 14 (31,1%). Для верификации наличия избыточной массы тела определили ИМТ. В основной группе он составил 28,72 [27,64; 29,4] кг/м², количество лиц с избыточной массой тела составило 24 (53,3%).

ХБП была выявлена у 8 человек (17,8%), при этом 4 (8,9%) из них имели ХБП С1, а еще 4 (8,9%) – ХБП С2. Продолжительность стационарного лечения составила 14 [10-16] койко-дней. По данным КТ ОГК при поступлении у 19 чел. (42,2%) была III степень поражения легких, у 26 чел. (57,8%) – IV степень поражения легких. При выписке из стационара по данным КТ ОГК у 22 чел. (48,9%) была I степень поражения легких, у 20 чел. (44,4%) – II степень поражения легких и у 3 чел. (6,7%) изменений на КТ ОГК не выявлено.

В основной группе наличие сопутствующих заболеваний было выявлено у 37 чел. (82,2%). В зависимости от их количества обследуемые были разделены на две подгруппы: у 20 пациентов (54,1%) было выявлено 1-2 сопутствующих заболевания, у 17 пациентов (45,9%) – 3 и более (таблица 1).

Таблица 1 – Коморбидность у больных первой группы, n=45

Наличие сопутствующих заболеваний	Кол-во человек, n (%)
Отсутствовали, n (%)	8 (17,8)
Имелись, n (%)	37 (82,2)
• 1-2 сопут. заболевания, n (%)	20 (54,1)
• 3 и более сопут. заболеваний, n (%)	17 (45,9)

В основной группе у 19 человек (42,2 %) имела место патология опорно-двигательного аппарата, у 27 (60%) – болезни желудочно-кишечного тракта, у 8 (17,8%) – ХБП, у 5 (11,1%) – заболевания кожи, у 19 чел. (42,2%) патология зрительного анализатора.

Среднее содержание в крови СРБ составило 76 [55; 130] мг/л, прокальцитонина – 5,42 [2,97; 8,2] мг/л, Д-димера – 311 [185; 411] нг/мл, насыщение крови кислородом 96 [95; 97] %.

Обследуемые группы были сопоставимы по уровню холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) ($p=0,486$), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) ($p=0,9$) и триглицеридов (ТГ) ($p=0,259$). Уровень ОХС был статистически значимо выше у пациентов основной группы ($p=0,005$).

2.2.2. Характеристика второй группы (сравнения)

Средний возраст обследуемых пациентов составил $51,7 \pm 4,5$ лет. Лиц женского пола было 25 чел. (55,6%), мужского пола 20 чел. (44,4%).

Длительность АГ составила 12 [9-15] лет. Пациентов с I стадией АГ было 33 чел. (73,3%), со II стадией АГ 12 чел. (26,7%). Пациентов со среднесуточными цифрами АД 140-159/90-99 мм рт. ст. было 21 чел. (46,7%), со среднесуточными цифрами АД 160-179/100-109 мм рт. ст. – 24 чел. (53,3%). Распределение пациентов в зависимости от стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений при АГ: низкий риск (риск 1) у 1 чел. (2,2%), умеренный риск (риск 2) у 6 чел. (13,3%) и высокий риск (риск 3) у 38 чел. (84,4%). Медиана значения систолического АД составила 163 [153-167] мм рт. ст., диастолического АД – 101 [93-102] мм рт. ст.

В группе сравнения было 5 пациенток с ранним климаксом в анамнезе (20,0%). Количество лиц с гиподинамией составило 30 (66,7%), табакокурение отмечено у 30 человек (66,7%), лиц с наследственной отягощенностью по АГ – 31 (68,9%), с дислипидемией – 12 (26,7%), пациентов с избыточной массой тела – 23 (51,1%). Средний ИМТ составил $28,73$ [27,76-29,4] кг/м².

ХБП выявлялась у 7 человек (15,6%), что было сопоставимо с первой группой ($p=1,0$). При этом у 3 человек (6,7%) имела место ХБП С1, у 4 пациентов (8,9%) – ХБП С2, что также не имело статистически значимых различий с первой группой ($p=1,0$).

Общая клиническая характеристика основной группы и группы сравнения при поступлении в стационар представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Общая клиническая характеристика обследуемых пациентов при поступлении в стационар, n=90

Признак	Группа 1, n=45	Группа 2, n=45	p
Возраст, лет, Me±SD	49,9±4,0	51,7±4,5	0,052
Лица мужского пола, n, (%)	22 (48,9)	25 (55,6)	0,833
Лица женского пола, n (%)	23 (51,1)	20 (44,4)	
Длительность АГ, лет, Me [Q1; Q3]	10 [8; 15]	12 [9; 15]	0,051
Стадия ГБ: I, n (%)	32 (71,1)	33 (73,3)	1,0
II, n (%)	13 (28,9)	12 (26,7)	
Среднесуточное АД: 140-159/90-99 мм рт. ст., n (%)	23 (51,1)	21 (46,7)	0,833
160-179/100-109 мм рт. ст., n (%)	22 (48,9)	24 (53,3)	
Стратификация риска сердечно-сосудистых осложнений при АГ: Низкий и умеренный риск (риск 1 и 2), n (%)	7 (15,5)	7 (15,5)	1,0
Высокий риск (риск 3), n (%)	38 (84,4)	38 (84,4)	
Очень высокий риск (риск 4), n(%)	-	-	
САД, мм рт. ст., Me [Q1; Q3]	155 [150; 162]	163 [153; 167]	0,008
ДАД, мм рт. ст., Me [Q1; Q3]	94 [93; 101]	101 [93; 102]	0,025
Наследственная отягощенность по АГ, n (%)	28 (62,2)	31 (68,9)	0,658
Ранний климакс в анамнезе, n (%)	4 (17,4)	5 (20,0)	1,0
Гиподинамия в анамнезе, n(%)	25 (55,6)	30 (66,7)	0,387
Табакокурение, n (%)	28 (62,2)	30 (66,7)	0,826
Дислипидемия, n (%)	14 (31,1)	12 (26,7)	0,816
ИМТ, кг/м ² , Me [Q1; Q3]	28,72 [27,6; 29,4]	27,73 [26,7; 28,4]	0,954
Наличие избыточной массы тела, n (%)	24 (53,3)	23 (51,1)	0,616

Примечание. Возраст пациентов представлен в виде среднего и стандартного отклонения (M±SD), данные в квадратных скобках указаны в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q1; Q3].

Основная группа и группа сравнения были сопоставимы по следующим показателям: возраст, гендерный состав, длительность АГ, ИМТ, количество пациентов с разными стадиями ГБ, среднесуточными цифрами АД и с различным риском сердечно-сосудистых осложнений при АГ, с наследственной отягощенностью по АГ, ранним климаксом в анамнезе, гиподинамией, табакокурением, дислипидемией, избыточной массой тела.

По нозологическим формам и количеству коморбидной патологии группа сравнения также была сопоставима с основной группой.

В связи с тем, что в группах с низким и умеренным риском развития сердечно-сосудистых осложнений количество пациентов было мало (с низким риском в группе 1 – 2 человека, в группе 2 – 1 человек, с умеренным риском – в группе 1 – 5 человек, в группе 2 – 6 человек), в дальнейшем для корректной статистической обработки они были объединены нами в одну – группу с низким и умеренным риском развития сердечно-сосудистых осложнений.

2.2.3. Характеристика третьей группы (контроля)

Средний возраст обследуемых группы контроля составил $49,5 \pm 3,9$ лет. Лиц женского пола было 14 чел. (46,7%), мужского пола – 16 чел. (53,3%). Как видно из данных, представленных в таблице 3, группа контроля была сопоставима по возрасту и полу с основной группой и группой сравнения.

Таблица 3 – Гендерно-возрастная характеристика групп наблюдения

Признак	Группа 1, n=45	Группа 2, n=45	Группа 3, n=30	p
Возраст, лет, Me \pm SD	49,9 \pm 4,0	51,7 \pm 4,5	49,5 \pm 3,9	0,052
Лица мужского пола, n, (%)	22 (48,9)	25 (55,6)	14 (46,7)	0,972
Лица женского пола, n (%)	23 (51,1)	20 (44,4)	16 (53,3)	

Примечание: p_1 – уровень статистической значимости различий между группами.

В таблице 4 представлены данные липидного спектра.

Таблица 4 – Уровни липидов в обследованных группах n=120 (Me, Q₁-Q₃) (контрольная точка исследования 1)

Показатель	Группа 1, n=45	Группа 2, n=45	Группа 3, n=30	p
ОХС, ммоль/л	4,2 [3,4; 5,9]	3,8 [3,5; 5,5] p ₁ =0,028	3,55 [3,0; 4,0] p ₁ =0,06; p ₂ =1,0	0,005
ХС ЛНП, ммоль/л	2,2 [1,6; 3,6]	2,1 [1,4; 2,2]	2,15 [1,7; 2,4]	0,486
ХС ЛВП, ммоль/л	1,5 [1,2; 1,7]	1,5 [1,3; 1,7]	1,5 [1,2; 1,8]	0,9
ТГ, ммоль/л	1,4 [1,1; 1,5]	1,3 [1,1; 1,5]	1,1 [0,9; 1,5]	0,259

Примечание: p₁ – уровень статистической значимости различий с группой 1; p₂ – уровень статистической значимости различий с группой 2.

2.3. Специальные методы исследования

Определение уровня ЭТ-1 в образцах сыворотки крови осуществлялось методом иммуноферментного анализа с использованием набора для количественного определения эндотелина (1-21) в биологических жидкостях фирмы «Biomedica» (Австрия) (референсный интервал 0-12,85 пг/мл, чувствительность – 0,086 пг/мл).

CNP синтезируется как белок-предшественник proCNP, а превращение proCNP в биологически активный гормон CNP обрабатывается внутриклеточной эндопротеазой фурином. Аминоконцевой натрийуретический пептид pro-C-типа (NT-proCNP) представляет собой N-концевой фрагмент предшественника натрийуретического пептида C-типа. Являясь продуктом расщепления proCNP, NT-proCNP циркулирует в эквимольных количествах с CNP в плазме крови человека и считается более надежным маркером степени биосинтеза CNP [202].

Определение уровня NT-proCNP в образцах сыворотки крови осуществлялось методом иммуноферментного анализа с использованием набора для количественного определения натрийуретического пропептида C-типа (NT-proCNP) в биоло-

гических жидкостях фирмы «Biomedica» (Австрия) (единицы измерения – пг/мл; референсный интервал 0-638 пг/мл, чувствительность – 3,49 пг/мл).

Определение уровней биомаркеров проводилось дважды: в первый день поступления в стационар и при выписке.

2.4. Используемые программы для обработки данных и методы статистического анализа

Формирование базы данных в соответствии с протоколом исследования проводилось в программе Microsoft Office Excel 2003. Статистический анализ проводился с использованием программ StatTech v. 2.8.8 (ООО «Статтех», Россия) и SPSS, версия 26.0 (США).

Для количественных показателей проводилась проверка на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. Данные представлены с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1; Q3]. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось при значениях ожидаемого явления более 10 – с помощью критерия хи-квадрат Пирсона, в иных случаях – с помощью точного критерия Фишера, при этом производился расчет отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ), сила связи определялась по значению коэффициента V Крамера.

Корреляционный анализ проводился с определением коэффициента ранговой корреляции ρ Спирмена. При проведении корреляционного анализа теснота взаимосвязей оценивалась по шкале Чеддока.

При сравнении количественных показателей в двух связанных группах, распределение в которых отличалось от нормального, использовался критерий Уилкоксона.

При сравнении нормально распределенных количественных показателей, рассчитанных для двух связанных выборок, использовался парный t-критерий Стьюдента.

Для создания математической модели прогнозирования увеличения стадии АГ использовался метод логистической регрессии с обратным пошаговым методом включения переменных (метод Вальда).

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Пороговое значение p-value было принято за $\leq 0,05$. При анализе 3 и более независимых групп вводился новый уровень значимости «р», определяемый как $p=0,05/n$, где n – количество сравниваемых групп. Например, при сравнении 3 групп – $p<0,0170$, при сравнении 4 групп – $p<0,0125$.

Прогнозирование увеличения риска развития сердечно-сосудистых осложнений осуществлялось посредством построения дерева классификации методом CHAID.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ГЛАВА 3. ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ ЭНДОТЕЛИНА-1 У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПРИ COVID-19 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНДЕРНОГО ПРИЗНАКА, ВЫРАЖЕННОСТИ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПО ДАННЫМ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ОРГАНОВ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ, НАЛИЧИЯ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ В СТАЦИОНАР

В дальнейшем представлении данных применяются следующие обозначения: первая группа (группа 1) – больные с АГ после перенесенного COVID-19, вторая группа (группа 2) – больные с АГ, третья группа (группа 3) – соматически здоровые лица.

При сравнении уровней ЭТ-1 в обследуемых группах были обнаружены статистически значимые различия ($p < 0,001$). Полученные данные представлены на рисунке 2.

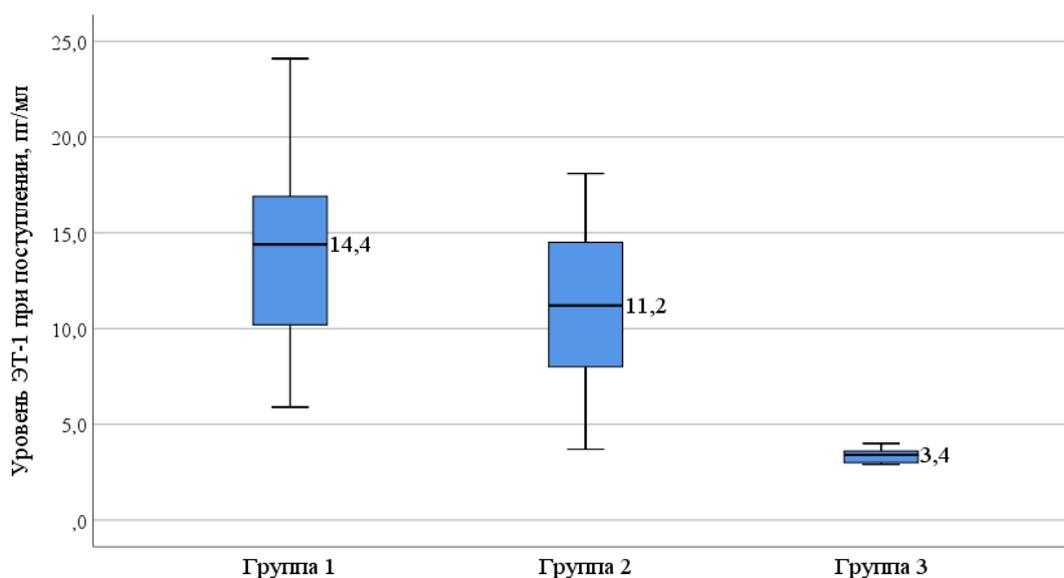


Рисунок 2 – Уровни ЭТ-1 в обследуемых группах при поступлении в стационар, n=120

В первой группе уровень ЭТ-1 составил 14,4 [10,2; 16,9] пг/мл, что было статистически значимо выше, чем в третьей группе ($p < 0,001$). При сравнении уровня ЭТ-1 в первой и второй группах было обнаружено, что уровень ЭТ-1 был выше в первой группе, но различия со второй группой не достигали статистически значимых различий ($p = 0,107$). Во второй группе уровень ЭТ-1 составил 11,2 [8,0; 14,5] пг/мл, что было статистически значимо выше, чем в третьей группе ($p < 0,001$), где уровень ЭТ-1 составил 3,4 [3,0; 3,6] пг/мл.

Статистически значимые различия уровня ЭТ-1 между лицами мужского и женского пола наблюдались как в первой, так и во второй группе (рис. 3).

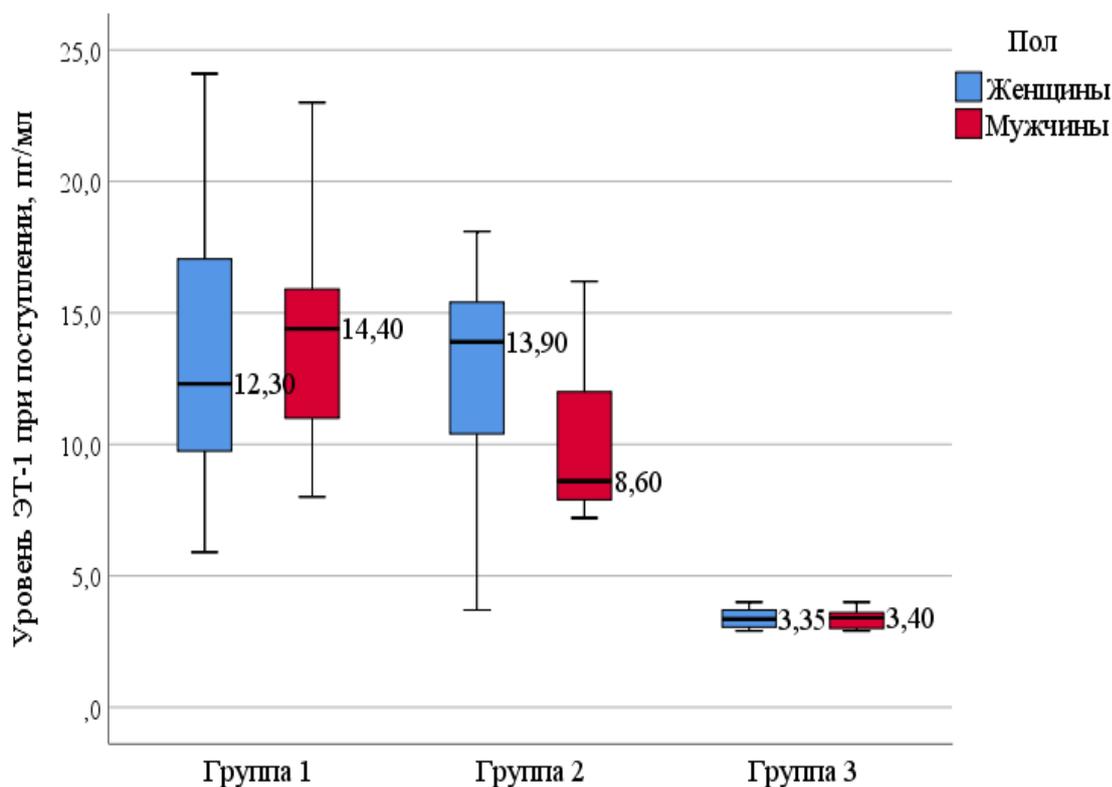


Рисунок 3 – Уровни ЭТ-1 в обследуемых группах в зависимости от пола при поступлении в стационар, $n = 120$

В первой группе уровень ЭТ-1 был статистически значимо выше у лиц мужского пола – 14,4 [11,0; 15,9] пг/мл, чем у лиц женского пола 12,3 [9,75; 17,05] пг/мл ($p = 0,004$). Уровень ЭТ-1 во второй группе был, напротив, статистически

значимо выше у лиц женского пола – 13,9[10,4; 13,3] пг/мл, чем у лиц мужского пола 8,6 [7,9; 12,0] пг/мл ($p=0,04$). При проведении исследований уровня ЭТ-1 в зависимости от пола в третьей группе не было обнаружено статистически значимых различий ($p=0,979$).

Далее был изучен уровень ЭТ-1 в первой группе в зависимости от выраженности рентгенологических изменений по данным КТ ОГК (рис. 4).

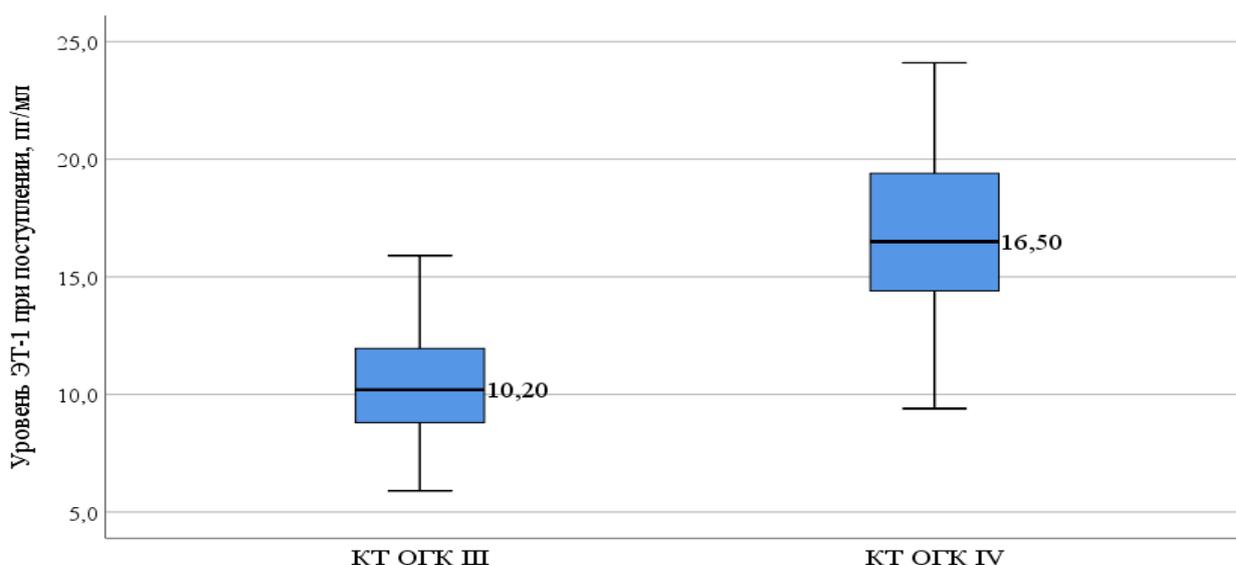


Рисунок 4 – Уровни ЭТ-1 в первой группе в зависимости от выраженности рентгенологических изменений (по данным КТ ОГК) при поступлении в стационар, $n=45$

Уровень ЭТ-1 в первой группе у больных с КТ ОГК IV составил 16,5 [14,4; 19,4] пг/мл, что было статистически значимо выше уровня данного показателя у больных с КТ ОГК III – 10,2 [8,8; 11,95] пг/мл ($p<0,001$).

При анализе уровня ЭТ-1 в обследуемых группах в зависимости от наличия сопутствующей патологии были получены следующие данные: в первой группе у пациентов с наличием сопутствующей патологии уровень ЭТ-1 составил 14,4 [10,2; 16,9] пг/мл и был выше, чем у больных без сопутствующей патологии, у которых его значение составило 12,7 [10,05; 16,95], но без статистически значимых различий ($p=0,721$) (рис. 5).

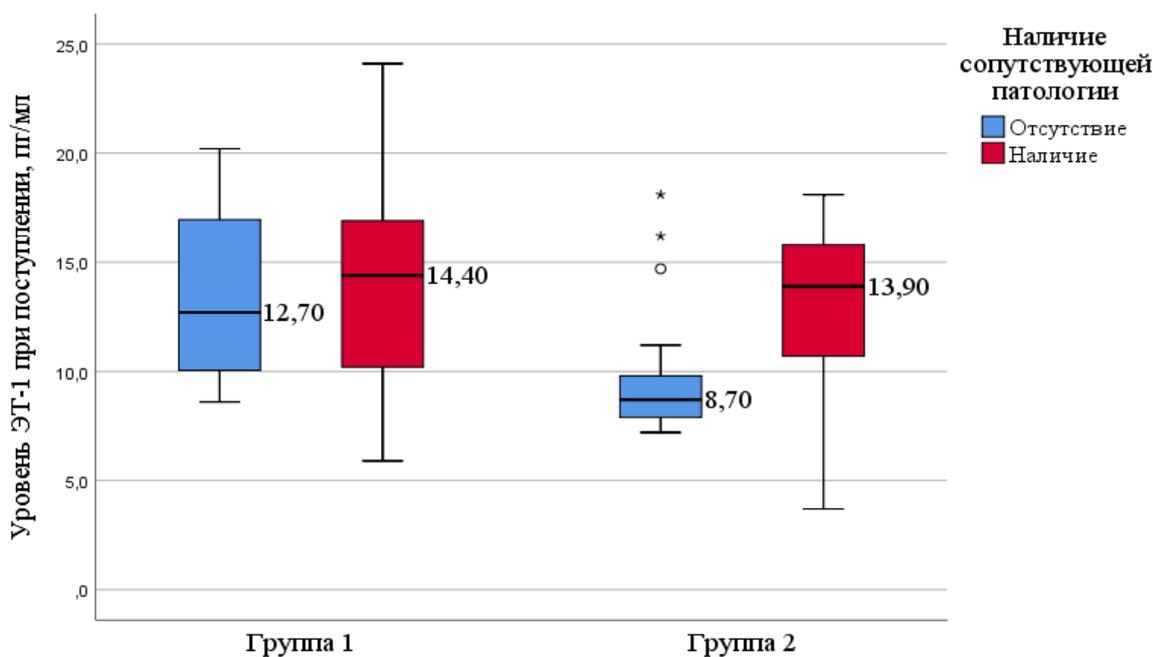


Рисунок 5 – Уровни ЭТ-1 в первой и во второй группах в зависимости от наличия сопутствующей патологии при поступлении в стационар, n=90

Во второй группе у больных с наличием сопутствующей патологии уровень ЭТ-1 составил 13,9 [10,7; 15,8] пг/мл, что было статистически значимо ($p=0,006$) выше, чем у больных без сопутствующей патологии, у которых уровень ЭТ-1 составил 8,7 [7,9; 9,8] пг/мл.

Далее был проведен анализ уровня ЭТ-1 в зависимости от стадии, среднесуточного АД и стратификации риска при АГ у больных в первой и во второй группе.

У пациентов с I стадией АГ в первой группе уровень ЭТ-1 составил 14,4 [10,05; 16,5] пг/мл против 10,7 [8,0; 14,5] пг/мл во второй группе с соответствующей стадией АГ. Различия были статистически значимы ($p=0,004$) (рис. 6).

У пациентов со II стадией АГ уровень ЭТ-1 в первой группе составил 14,4 [11,5; 17,2] пг/мл против 11,2 [8,6; 15,15] пг/мл во второй группе с соответствующей стадией АГ. Различия были статистически не значимы ($p=0,084$). При сравнении уровней ЭТ-1 в зависимости от степени АГ внутри изучаемых групп не бы-

ло выявлено статически значимых различий ($p=0,15$ – в первой группе и $p=0,261$ – во второй группе) (рис. 7).

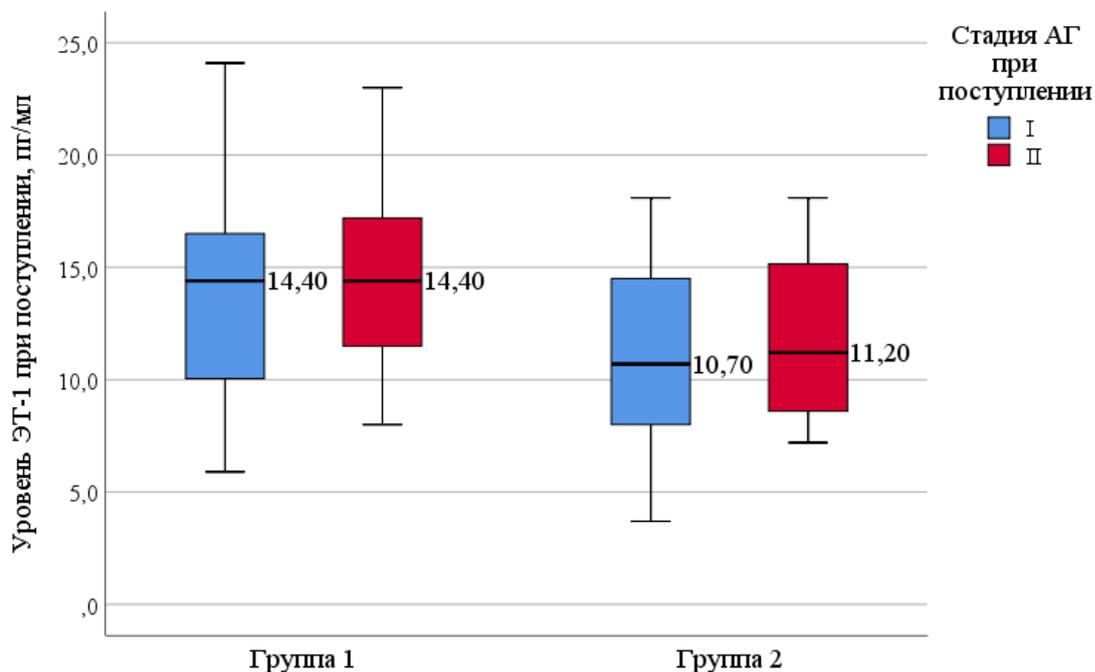


Рисунок 6 – Уровни ЭТ-1 в первой и во второй группах в зависимости от стадии АГ при поступлении в стационар, $n=90$

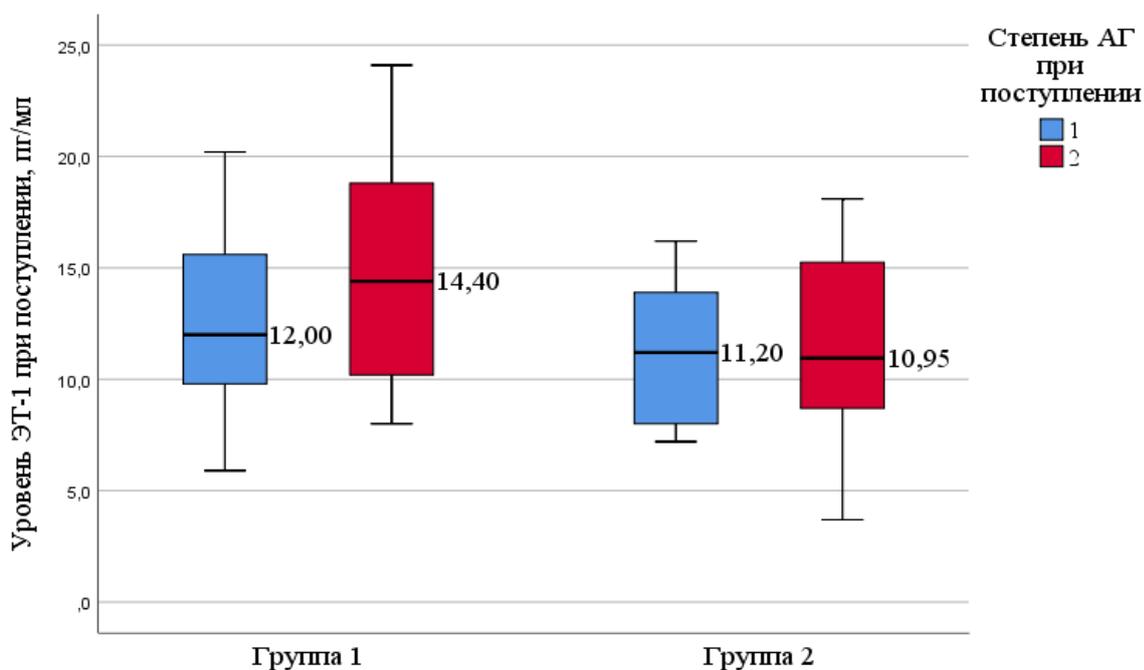


Рисунок 7 – Уровни ЭТ-1 у больных в первой и второй группах в зависимости от среднесуточного АД при поступлении в стационар

Во второй группе у пациентов со среднесуточными цифрами АД 140-159/90-99 мм рт.ст. АГ уровень ЭТ-1 составил 12,0 [9,8; 15,6] пг/мл, что было выше, чем во второй группе с соответствующими среднесуточными цифрами АД, где его уровень составил 11,2 [8,0; 13,9] пг/мл. При этом различия не были статистически значимы ($p=0,092$). У пациентов в первой группе со среднесуточными цифрами АД 160-179/100-109 мм рт.ст. уровень ЭТ-1 составил 14,4 [10,2; 18,8] пг/мл, что было статистически значимо выше ($p=0,021$), чем во второй группе с соответствующими среднесуточными цифрами АД, где его уровень составил 11,2 [8,0; 13,9] пг/мл.

При сравнении уровней ЭТ-1 в зависимости от среднесуточных цифр АД внутри изучаемых групп также не было выявлено статистически значимых различий ($p=0,592$ – в первой группе и $p=0,176$ – во второй группе).

В таблице 5 представлены результаты анализа уровня ЭТ-1 в зависимости от стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ при поступлении в стационар.

В первой группе самый высокий уровень ЭТ-1 был у пациентов с высоким риском (риск 3) – 15,5 [11,95; 16,5] пг/мл. У пациентов с низким и умеренным риском (риск 1 и 2) уровень ЭТ-1 составил 13,7 [10,2; 17,0] пг/мл. При сравнении уровня ЭТ-1 в первой группе в зависимости от стратификации риска при АГ не было выявлено статистически значимых различий ($p=0,765$).

Во второй группе у пациентов с высоким риском (риск 3) уровень ЭТ-1 составил 11,2 [10,4; 15,6] пг/мл, у больных с низким и умеренным риском (риск 1 и 2) – 10,95 [8,0; 14,5] пг/мл. При сравнении уровня ЭТ-1 во второй группе в зависимости от стратификации риска при АГ не было выявлено статистически значимых различий ($p=0,311$).

Межгрупповой анализ показал, что уровень ЭТ-1 был статистически значимо выше в первой группе у больных с низким и умеренным риском (риск 1 и 2) по сравнению со второй группой с соответствующим риском развития сердечно-сосудистых осложнений ($p=0,006$). У пациентов с высоким риском (риск 3) уровень ЭТ-1 статистически значимо не различался со второй группой ($p=0,435$).

Таблица 5 – Уровни ЭТ-1 у больных в первой и второй группах в зависимости от стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ при поступлении в стационар, n=90

Первая группа, n=45			
Показатель	Риск развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ		p
	Низкий и умеренный риск (риск 1 и 2), n=7	Высокий риск (риск 3), n=38	
ЭТ-1, пг/мл	13,7 [10,2; 17,0]	15,5 [11,95; 16,5]	0,765
Вторая группа, n=45			
Показатель	Риск развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ		p
	Низкий и умеренный риск (риск 1 и 2), n=7	Высокий риск (риск 3), n=38	
ЭТ-1, пг/мл	10,95 [8,0; 14,5]	11,2 [10,4; 15,6]	0,311
p ₁	0,006*	0,435	

*Примечание: p – между группами с разным риском развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ; p₁ – между группами с соответствующим риском при АГ; * – различия статистически значимы.*

Далее нами была изучена взаимосвязь уровня ЭТ-1 с уровнями СРБ, Д-димера, прокальцитонина и насыщением крови кислородом при поступлении в первой группе.

Результат корреляционного анализ показал наличие прямых, статистически значимых взаимосвязей между уровнем ЭТ-1 и уровнями СРБ, Д-димером и прокальцитонином, а также наличие отрицательной, статистически значимой взаимосвязи между уровнем ЭТ-1 и насыщением крови кислородом (рис. 8).

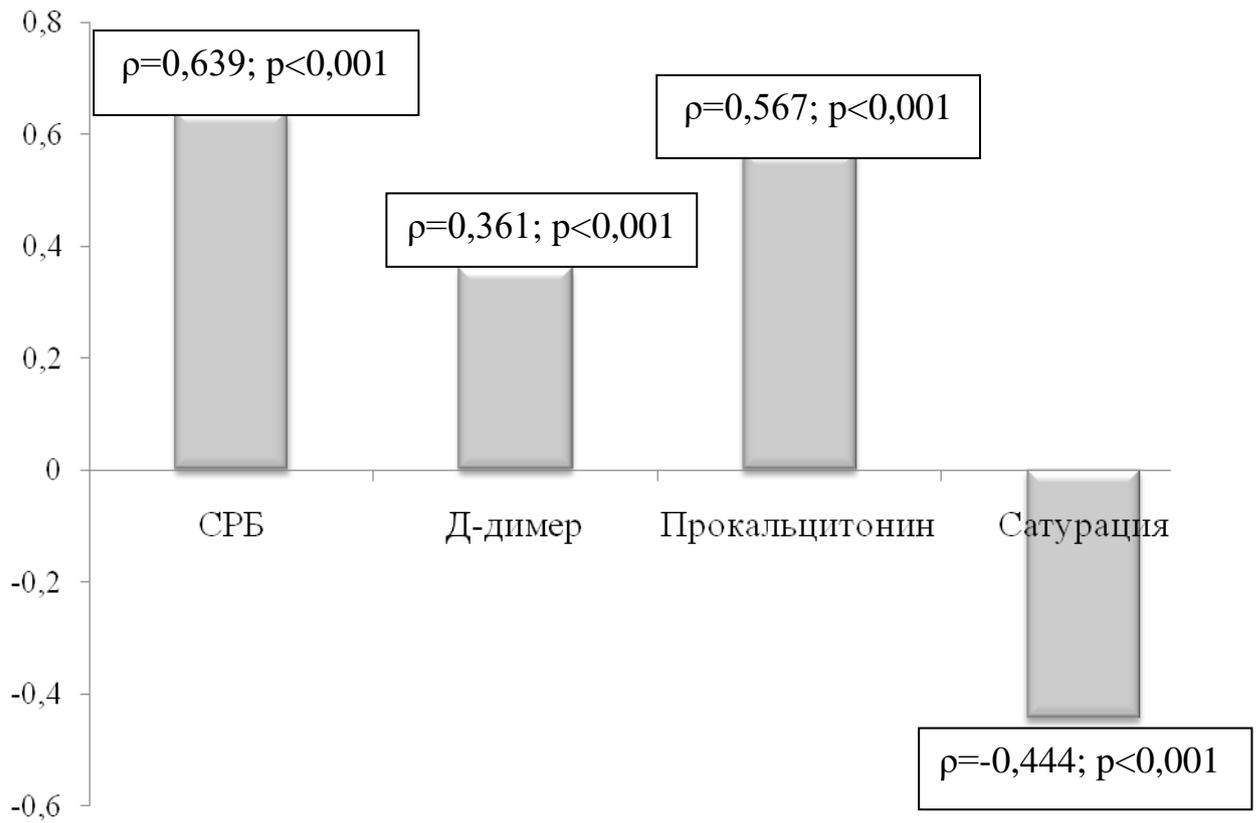


Рисунок 8 – Взаимосвязь уровня ЭТ-1 с уровнями СРБ, Д-димера, прокальцитонина и насыщением крови кислородом при поступлении в первой группе

ГЛАВА 4. ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА ТИПА С У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПРИ COVID-19 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНДЕРНОГО ПРИЗНАКА, ВЫРАЖЕННОСТИ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПО ДАННЫМ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ОРГАНОВ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ, НАЛИЧИЯ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ В СТАЦИОНАР

При сравнении уровней NT-proCNP в обследуемых группах были обнаружены статистически значимые различия ($p < 0,001$). Полученные данные представлены на рисунке 9.

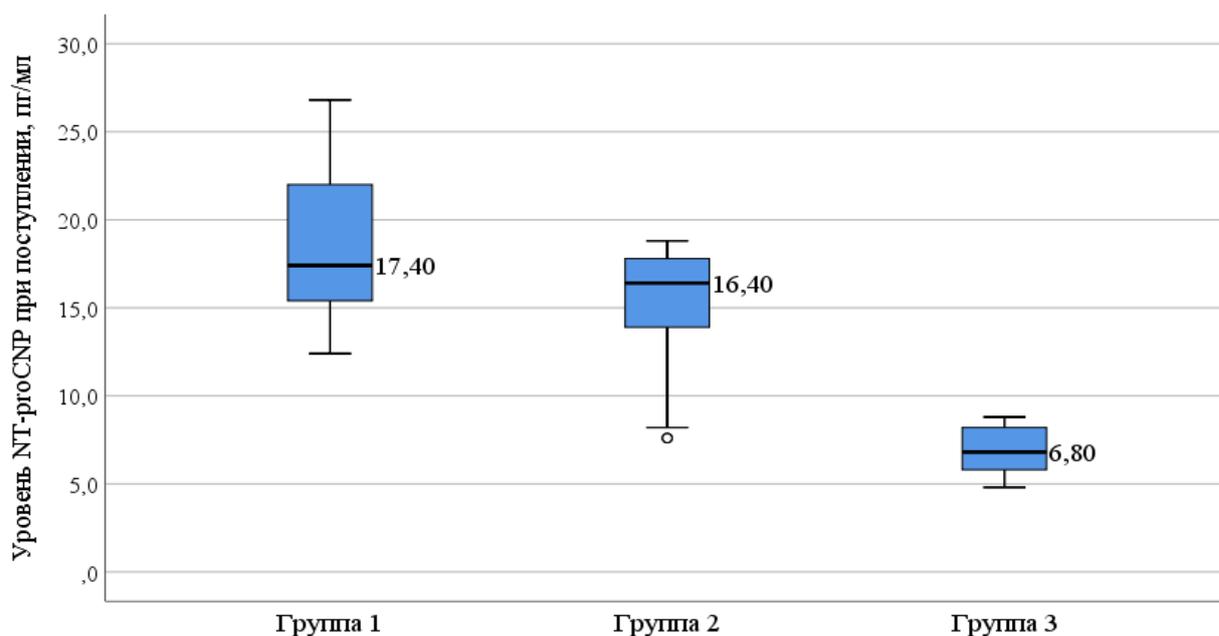


Рисунок 9 – Уровни NT-proCNP в обследуемых группах при поступлении в стационар, n=120

Апостериорное сравнение показало, что в первой группе уровень NT-proCNP составил 17,4 [15,4; 22,0] пг/мл, что было статистически значимо выше, чем в третьей группе ($p < 0,001$). При сравнении уровня NT-proCNP в первой и

второй группам было обнаружено, что уровень NT-proCNP был статистически значимо выше в первой группе ($p=0,003$). Во второй группе уровень NT-proCNP составил 16,4 [13,9; 17,8] пг/мл, что также было статистически значимо выше, чем в третьей группе ($p<0,001$), где уровень NT-proCNP составил 6,8 [5,8; 8,2] пг/мл.

Далее мы изучили уровень NT-proCNP в зависимости от пола во всех обследуемых группах, и результаты не показали наличия статистически значимых различий ($p=0,527$; $p=0,604$; $p=0,628$ соответственно) (рис. 10).

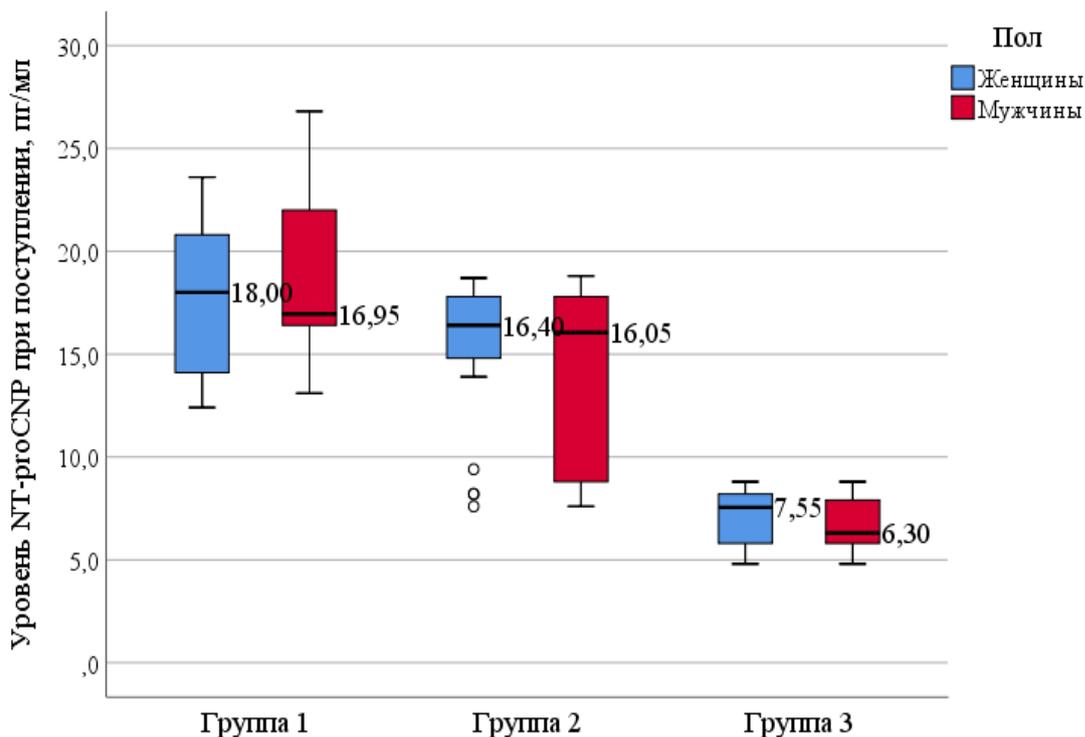


Рисунок 10 – Уровни NT-proCNP в обследуемых группах в зависимости от пола при поступлении в стационар, $n=120$

Результаты анализа уровня NT-proCNP в первой группе в зависимости от выраженности рентгенологических изменений по данным КТ представлены на рисунке 11. При сравнении уровней NT-proCNP между больными с КТ ОГК III и КТ ОГК IV были обнаружены статистически значимые различия ($p<0,001$). Так, у больных с КТ ОГК IV уровень NT-proCNP составил 19,45 [17,8; 22,6] пг/мл, что

было статистически значимо выше, чем у больных с КТ ОГК III, где уровень NT-proCNP составил 15,4 [14,0; 16,4] пг/мл ($p < 0,001$).

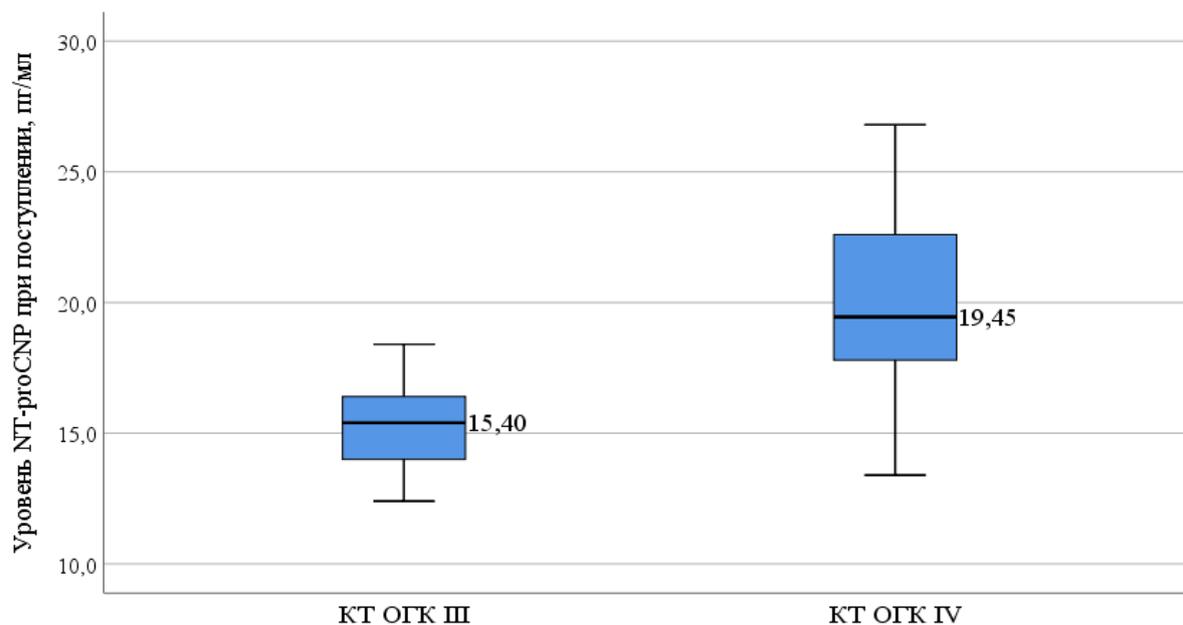


Рисунок 11 – Уровни NT-proCNP в первой группе в зависимости от степени рентгенологических изменений (по данным КТ ОГК) при поступлении в стационар, $n=45$

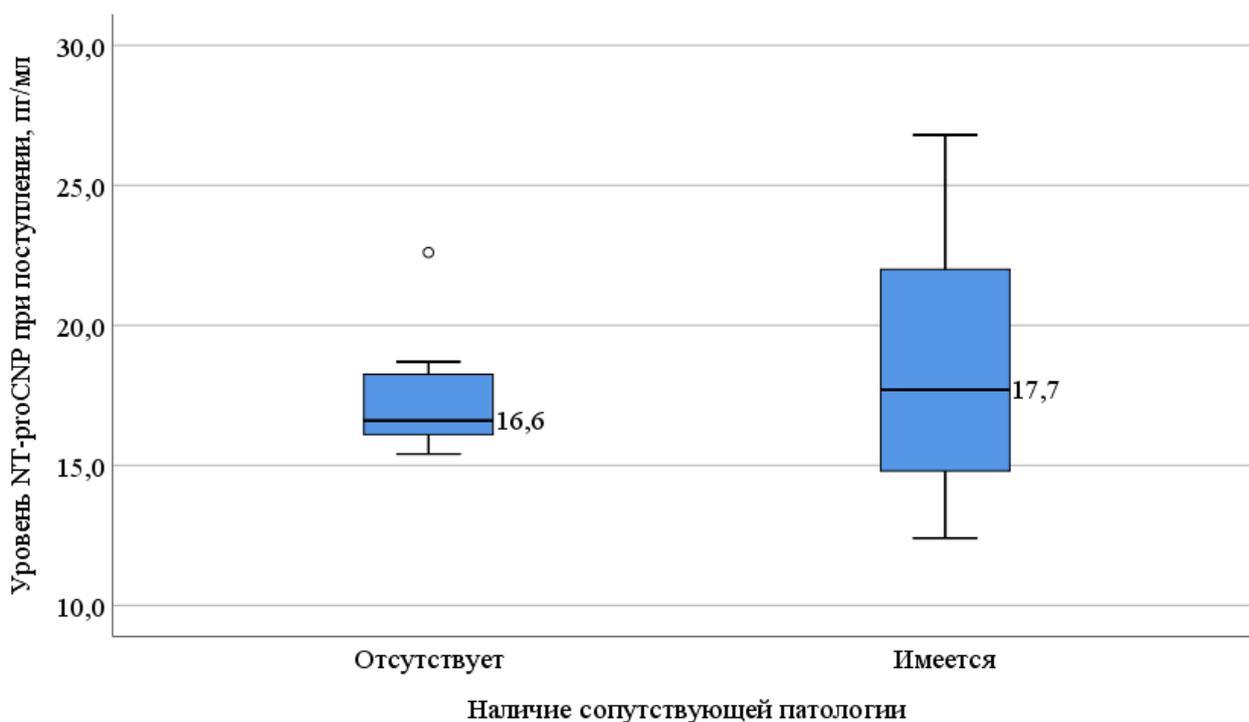


Рисунок 12 – Уровень NT-proCNP в первой группе в зависимости от наличия сопутствующей патологии при поступлении в стационар, $n=45$

Уровень NT-proCNP в первой группе у пациентов с наличием сопутствующей патологии составил 17,7 [14,8; 22,0] пг/мл что было выше, чем у пациентов без сопутствующей патологии, у которых уровень NT-proCNP составил 16,6 [16,1; 18,25] пг/мл, но без статистически значимых различий ($p=0,625$) (рис. 12).

Далее был проведен анализ уровня NT-proCNP в зависимости от стадии, степени артериальной гипертензии и риска сердечно-сосудистых осложнений при АГ (табл. 6).

Таблица 6 – Уровни NT-proCNP (пг/мл) у больных в первой и второй группах в зависимости от стадии АГ при поступлении в стационар, $n=90$

Показатель	Группа		p
	Вторая группа, n=45	Первая группа, n=45	
I стадия	16,4 [13,9; 17,8]	16,9 [14,6; 18,9]	0,01*
II стадия	16,65 [14,65; 17,8]	17,6 [15,7; 22,3]	<0,001*
p_1	0,3	0,123	

*Примечание: p – между первой и второй группами; p_1 – между больными с различным среднесуточным АД внутри изучаемой группы; * – различия статистически значимы.*

Уровень NT-proCNP был статистически значимо выше у пациентов с I и II стадиями АГ в первой группе по сравнению со второй группой ($p=0,01$ и $p<0,001$ соответственно). У пациентов с I стадией АГ в первой группе уровень NT-proCNP составил 16,9 [14,6; 18,9] пг/мл против 16,4 [13,9; 17,8] пг/мл во второй группе. У пациентов со II стадией АГ в первой группе уровень NT-proCNP составил 17,6 [15,7; 22,3] пг/мл против 16,65 [14,65; 17,8] пг/мл во второй группе.

При сравнении уровней NT-proCNP в зависимости от стадии АГ внутри изучаемых групп не было выявлено статически значимых различий ($p=0,3$ и $p=0,123$ соответственно).

Уровень NT-proCNP был статистически значимо выше у пациентов со среднесуточным АД 140-159/90-99 мм рт. ст. и 160-179/100-109 мм рт. ст. в первой группе по сравнению со второй группой ($p=0,045$, $p=0,044$ соответственно) (табл. 7).

Таблица 7 – Уровни NT-proCNP(пг/мл) у больных в первой и второй группах в зависимости от среднесуточных цифр АД при поступлении в стационар, $n=90$

Показатель	Группа		p
	Первая группа, n=45	Вторая группа, n=45	
Среднесуточное АД 140-159/90-99 мм рт.ст.	17,0 [15,8; 19,2]	16,4 [14,8; 17,8]	0,045*
Среднесуточное АД 160-179/100-109 мм рт.ст.	17,75 [15,4; 22,0]	16,5 [13,9; 17,8]	0,044*
p_1	0,834	0,681	

*Примечание: p – между первой и второй группами; p_1 – между больными с различным среднесуточным АД внутри изучаемой группы; * – различия статистически значимы.*

У пациентов со среднесуточными цифрами АД 140-159/90-99 мм рт. ст. в первой группе NT-proCNP составил 17,0 [15,8; 19,2] пг/мл против 16,4 [14,8; 17,8] пг/мл во второй группе. У пациентов со среднесуточными цифрами АД 160-179/100-109 мм рт. ст. в первой группе уровень NT-proCNP составил 17,75 [15,4; 22,0] пг/мл против 16,5 [13,9; 17,8] пг/мл во второй группе.

При сравнении уровней NT-proCNP в зависимости от среднесуточного АД внутри изучаемых групп не было выявлено статически значимых различий ($p=0,834$ и $p=0,681$ соответственно).

В таблице 8 представлены результаты анализа уровней NT-proCNP у больных в первой и второй группах в зависимости от стратификации риска при АГ при поступлении в стационар.

Таблица 8 – Уровни NT-proCNP у больных в первой и второй группах в зависимости от стратификации риска при АГ при поступлении в стационар, n=90

Первая группа, n=45			
Показатель	Риск развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ		P
	Низкий и умеренный риск (риск 1 и 2), n=7	Высокий риск (риск 3), n=38	
NT-proCNP, пг/мл	16,95 [14,8; 22,0]	18,7 [17,4; 22,0]	0,255
Вторая группа, n=45			
Показатель	Риск развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ		p
	Низкий и умеренный риск (риск 1 и 2), n=7	Высокий риск (риск 3), n=38	
NT-proCNP, пг/мл	16,4 [13,9; 17,8]	16,9 [12,55; 17,55]	0,897
p ₁	0,026*	0,078	

*Примечание: p – между больными с разным риском развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ; p₁ – между первой и второй группами с соответствующим риском развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ; * – различия статистически значимы.*

В первой группе наиболее высокий уровень NT-proCNP был у пациентов с высоким риском (риск 3) – 18,7 [17,4; 22,0] пг/мл. У пациентов с низким и умеренным риском (риск 1 и 2) уровень NT-proCNP составил 16,95 [14,8; 22,0] пг/мл. У пациентов с низким и умеренным риском (риск 1 и 2) уровень NT-proCNP составил 16,95 [14,8; 22,0] пг/мл. При сравнении уровней NT-proCNP в первой группе в зависимости от стратификации риска при АГ не было выявлено статистически значимых различий (p=0,255).

Во второй группе у пациентов с высоким риском (риск 3) уровень NT-proCNP составил 16,9 [12,55; 17,55] пг/мл, у больных с низким и умеренным риском (риск 1 и 2) – 16,4 [13,9; 17,8] пг/мл. При сравнении уровня NT-proCNP во второй группе в зависимости от стратификации риска при АГ не было выявлено статистически значимых различий ($p=0,897$).

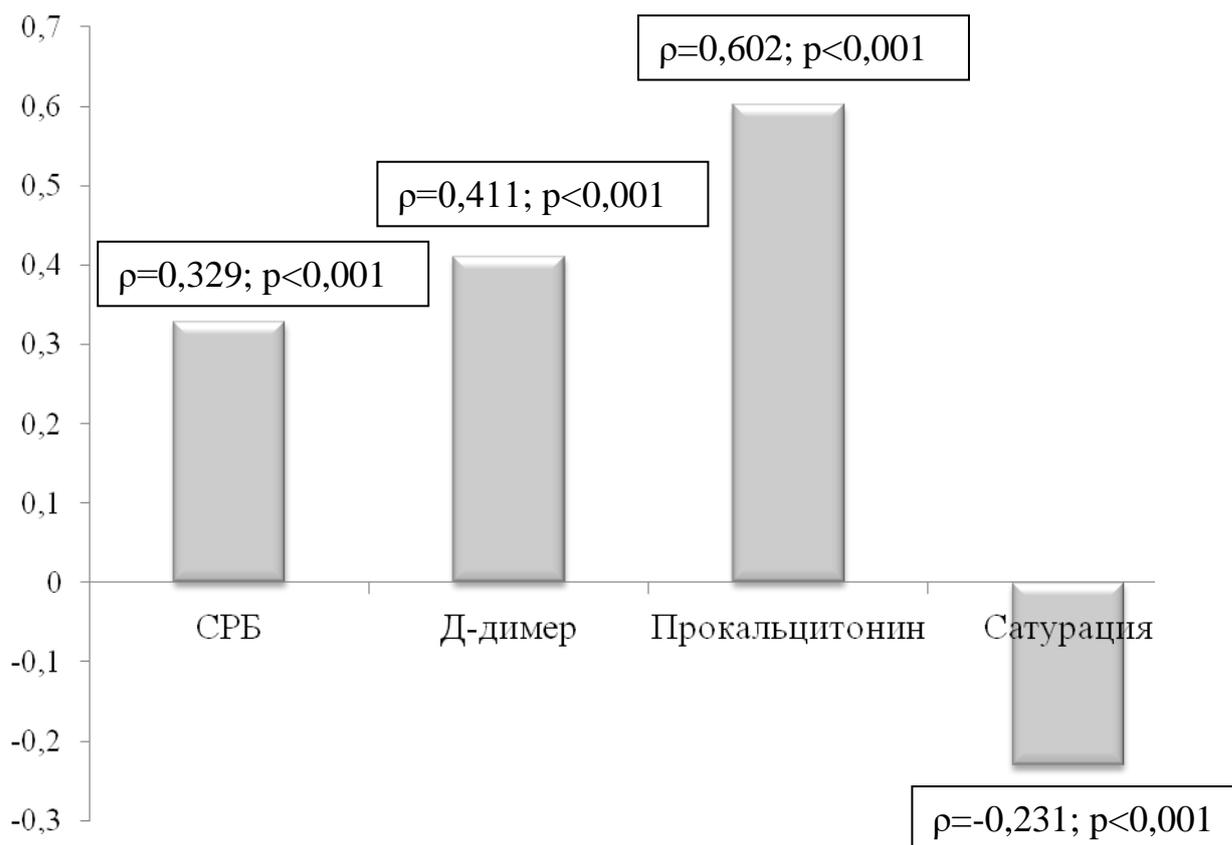


Рисунок 13 – Взаимосвязь уровня NT-proCNP с уровнями CRP, Д-димера, прокальцитонина и насыщением крови кислородом при поступлении в первой группе

Межгрупповой анализ показал, что уровень NT-proCNP был статистически значимо выше в первой группе у пациентов с низким и умеренным риском (риск 1 и 2) по сравнению со второй группой с соответствующим риском развития сердечно-сосудистых осложнений ($p=0,026$). У пациентов с высоким риском (риск 3)

уровень NT-proCNP статистически значимо не различался со второй группой ($p=0,078$).

Результат корреляционного анализа показал наличие прямых, статистически значимых взаимосвязей между уровнем ЭТ-1 и уровнями СРБ, Д-димером и про-кальцитонином, а также наличие отрицательной, статистически значимой взаимосвязи между уровнем ЭТ-1 и насыщением крови кислородом (рис. 13).

ГЛАВА 5. ТЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ
ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО COVID-19 (ИЗМЕНЕНИЕ СТАДИИ,
СРЕДНЕСУТОЧНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, РИСКА РАЗВИТИЯ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ)

Через 6 месяцев после выписки из стационара у больных в первой и второй группах было зарегистрировано изменение стадии АГ, среднесуточного АД и риска сердечно-сосудистых осложнений при АГ (табл. 9).

Таблица 9 – Распределение пациентов по стадиям АГ при поступлении в стационар и через 6 месяцев после выписки из стационара в первой и второй группах, n=90

Стадия АГ	Первая группа, n=45	Вторая группа, n=45	p
При поступлении в стационар			
I	32 (71,1%)	33 (73,3)	1,0
II	13 (28,9%)	12 (26,7%)	
Через 6 месяцев			
I	12 (26,7)	30 (75%)	<0,001*
II	29 (64,4%)	15 (25%)	
III	4 (8,9%)	-	

*Примечание: * – различия статистически значимы.*

В первой группе I стадия АГ была у 32 больных (71,1%) при поступлении против 12 больных (26,7%) через 6 месяцев после выписки, II стадия АГ – у 13 больных (28,9%) при поступлении против 29 больных (64,4%) через 6 месяцев после выписки. У 4 больных (8,9%) в первой группе через 6 месяцев после выписки было зарегистрировано увеличение стадии АГ до III-й.

При поступлении в стационар во второй группе I стадия АГ была у 33 больных (73,3%) против 30 больных (75%) через 6 месяцев после выписки из стационара, II стадия АГ была зарегистрирована у 12 больных (26,7%) при поступлении против 15 больных (25%) через 6 месяцев.

При сравнении количества больных при поступлении в стационар в зависимости от стадии АГ в первой и второй группах не было выявлено статистически значимых различий ($p=1,0$). Анализ количества больных через 6 месяцев после выписки из стационара в зависимости от стадии АГ показал наличие статистически значимых различий ($p<0,001$).

Через 6 месяцев после выписки из стационара в первой группе увеличение стадии АГ наблюдалось у 20 больных (44,4%) против 3-х больных (6,7%) во второй группе (табл. 10).

Таблица 10 – Изменения стадии АГ в первой и второй группах через 6 месяцев после выписки из стационара, $n=90$

Показатель	Течение АГ, n (%)		p	ОШ; 95% ДИ
	Стадия АГ не изменилась	Увеличение стадии АГ		
Первая группа, n=45	25 (55,6%)	20 (44,4%)	<0,001*	8,2; 2,51-26,77 Крамер 0,402
Вторая группа, n=45	42 (93,3%)	3 (6,7%)		

Примечание: * – различия статистически значимы.

Не изменилась стадия АГ в первой группе у 25 больных (55,6%) против 42-х больных (93,3%) во второй группе. Различия были статистически значимы ($p<0,001$).

Шансы увеличения стадии АГ в первой группе были выше в 8,2 раза по сравнению с группой с АГ. Различия шансов были статистически значимыми

(95% ДИ: 2,51-26,77). Между сопоставляемыми признаками отмечалась связь умеренной силы ($V=0,402$).

При поступлении в стационар в первой группе среднесуточное АД 140-159/90-99 мм рт. ст. было у 23 больных (51,1%) против 11 больных (24,4%) через 6 месяцев после выписки, среднесуточное АД 160-179/100-109 мм рт. ст. – у 22 больных (48,9%) против 28 больных (62,3%) через 6 месяцев после выписки. У 6 больных (13,3%) было зарегистрировано увеличение цифр среднесуточного АД с диапазона 140-159/90-99 мм рт. ст. на 160-179/100-109 мм рт. ст.

Во второй группе при поступлении среднесуточное АД 140-159/90-99 мм рт. ст. было у 21 больного (46,7%) против 17 больных (27,8%) через 6 месяцев после выписки, среднесуточное АД 160-179/100-109 мм рт. ст. – у 24 больных (53,3%) против 28 больных (72,2%) через 6 месяцев после выписки (табл. 11).

Таблица 11 – Количество больных с разными диапазонами среднесуточного АД при поступлении в стационар и через 6 месяцев после выписки из стационара в первой и второй группах, $n=90$

Среднесуточное АД	Первая группа, $n=45$	Вторая группа, $n=45$	p
При поступлении в стационар			
140-159/90-99 мм рт. ст.	23 (51,1%)	21 (46,7)	0,833
160-179/100-109 мм рт. ст.	22 (48,9%)	24 (53,3)	
Через 6 месяцев после выписки из стационара			
140-159/90-99 мм рт. ст.	11 (24,4)	17 (27,8)	0,028*
160-179/100-109 мм рт. ст.	28 (62,3%)	28 (72,2%)	
$\geq 180/\geq 10$ мм рт. ст.	6 (13,3%)	–	

Примечание: * – различия статистически значимы.

При сравнении количества больных с разными диапазонами среднесуточного АД в обследуемых группах при поступлении в стационар не было выявлено статистически значимых различий ($p=0,833$). Анализ количества больных через 6

месяцев после выписки из стационара с разными диапазонами среднесуточного АД в обследуемых группах показал наличие статистически значимых различий ($p=0,028$).

Через 6 месяцев после выписки из стационара в первой группе увеличение среднесуточного АД наблюдалось у 18 больных (40%) против 4 больных (8,9%) во второй группе (табл. 12).

Таблица 12 – Изменения среднесуточного АД в первой и второй группах через 6 месяцев после выписки из стационара, $n=90$

Показатель	Среднесуточное АД не изменилось	Увеличение среднесуточного АД	p	ОШ; 95% ДИ
Первая группа, $n=45$	29 (64,4%)	18 (40%)	0,004*	5,655; 1,713-18,671 Краммер 0,321
Вторая группа, $n=45$	41 (91,1%)	4 (8,9%)		

*Примечание: * – различия статистически значимы.*

Не изменилось среднесуточное АД в первой группе у 29 больных (64,4%) против 41 больного (91,1%) во второй группе. Различия были статистически значимы ($p=0,004$).

Шансы увеличения среднесуточного АД в первой группе были выше в 5,655 раз по сравнению со второй группой (95% ДИ: 1,713-18,671). Различия шансов были статистически значимыми ($p=0,004$). Между сопоставляемыми признаками отмечалась связь умеренной силы ($V=0,321$).

При поступлении в стационар в первой группе было следующее распределение пациентов в зависимости от риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ: низкий и умеренный риск (риск 1 и 2) был у 7 больных (15,5%), высокий риск (риск 3) – у 38 больных (84,4%).

Во второй группе низкий и умеренный риск (риск 1 и 2) наблюдался у 7 больных (15,5%), высокий риск (риск 3) – у 38 больных (84,4%) (табл. 13).

При сравнении количества больных при поступлении в стационар с разным риском развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ в первой и второй группах не было выявлено статистически значимых различий ($p=1,0$).

Через 6 месяцев после выписки из стационара в первой группе умеренный риск (риск 2) был зарегистрирован у 1 больного (2,2%), высокий риск (риск 3) – у 34 больных (75,6%) и очень высокий риск (риск 4) – у 10 больных (11,1%).

Таблица 13 – Количество больных с разным риском развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ при поступлении в стационар и через 6 месяцев после выписки из стационара в первой и второй группах, $n=90$

Риск развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ	Первая группа, $n=45$	Вторая группа, $n=45$	p
При поступлении в стационар			
Низкий и умеренный риск (риск 1 и 2)	7 (15,5%)	7 (15,5%)	1,0
Высокий риск (риск 3)	38 (84,4%)	38 (84,4%)	
Через 6 месяцев после выписки из стационара			
Умеренный риск (риск 2)	1 (2,2%)	3 (6,7%)	0,001*
Высокий риск (риск 3)	34 (75,6%)	42 (93,3%)	
Очень высокий риск (риск 4)	10 (11,1%)	-	

Примечание: * – различия статистически значимы.

Во второй группе через 6 месяцев с умеренным риском (риск 2) было 3 больных (6,7%) и с высоким риском (риск 3) было 42 больных (93,3%).

При сравнении количества больных через 6 месяцев после выписки из стационара с разным риском развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ в

первой и второй группах было выявлено наличие статистически значимых различий ($p=0,001$).

Через 6 месяцев после выписки из стационара в первой группе увеличение степени риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ наблюдалось у 15 больных (33,3%) против 5 больных (11,1%) в группе с АГ (табл. 14).

Таблица 14 – Анализ изменения риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ в группах наблюдения через 6 месяцев после выписки из стационара, $n=90$

Показатель	Риск развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ, n (%)		p	ОШ; 95% ДИ
	Не изменился	Увеличился		
Первая группа, n=45	30 (66,7%)	15 (33,3%)	0,021*	4,0; 1,31-12,23 Краммер 0,267
Вторая группа, n=45	40 (88,9%)	5 (11,1%)		

*Примечание: * – различия статистически значимы.*

Не изменился риск развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ в первой группе у 30 больных (66,7%) против 40 больных (88,9%) во второй группе. Различия были статистически значимы ($p<0,021$).

Шансы увеличения риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ в первой группе были выше в 4,0 раза по сравнению со второй группой (95% ДИ: 1,31-12,23). Различия шансов были статистически значимыми ($p=0,021$). Между сопоставляемыми признаками отмечалась слабая связь ($V=0,267$).

ГЛАВА 6. УРОВНИ ЭНДОТЕЛИНА-1 И НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА ТИПА С ПРИ ВЫПИСКЕ ИЗ СТАЦИОНАРА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ COVID-19 И ИХ СОПОСТАВЛЕНИЕ С ТЕЧЕНИЕМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ

6.1. Уровни эндотелина-1 у больных артериальной гипертензией при COVID-19 при выписке в зависимости от повышения стадии, среднесуточного артериального давления и риска сердечно-сосудистых осложнений через 6 месяцев после выписки из стационара

Было выявлено статистически значимое снижение уровня ЭТ-1 в первой группе при выписке из стационара ($p < 0,001$) по сравнению с его уровнем при поступлении. Если при поступлении в стационар уровень ЭТ-1 составлял 14,4 [10,2; 16,9] пг/мл, то при выписке из стационара наблюдалось его снижение до 9,0 [6,0; 12,4] пг/мл (табл. 15).

Таблица 15 – Динамика уровня ЭТ-1 (пг/мл) в группах наблюдения, n=45

При поступлении	При выписке из стационара	p
Первая группа		
14,4 [10,2; 16,9]	9,0 [6,0; 12,4]	$<0,001^*$
Вторая группа		
11,2 [8,0; 14,5]	6,5 [5,2; 7,8]	$<0,001^*$

Примечание: * – различия статистически значимы.

Во второй группе также наблюдалось статистически значимое ($p < 0,001$) снижение уровня ЭТ-1 при выписке из стационара по сравнению с его уровнем

при поступлении. При поступлении в стационар уровень ЭТ-1 составлял 11,2 [8,0; 14,5] пг/мл, а при выписке из стационара его уровень составил 6,5 [5,2; 7,8] пг/мл.

Мы проанализировали количество пациентов в исследуемых группах с различной динамикой уровня ЭТ-1 за время стационарного лечения. Динамика уровней ЭТ-1 за время пребывания в стационаре расценивалась как положительная при снижении уровня более чем на 10% и как недостаточная – при нарастании, неизменных значениях или снижении до 10% включительно.

Нами были получены статистически значимые различия относительно частоты встречаемости положительной и отрицательной динамики уровня ЭТ-1 в группах 1 и 2. Исходя из данных, представленных в таблице 16, шанс недостаточной динамики уровня ЭТ-1 в группе 1 статистически значимо ($p=0,006$) превышал таковой в группе 2 в 6,3 раза (95% ДИ 1,689-23,81).

Таблица 16 – Соотношение лиц с положительной и недостаточной динамикой уровня ЭТ-1 в первой и второй группах при выписке из стационара, $n=90$

Динамика уровня ЭТ-1, пг/мл	Первая группа, $n=45$	Вторая группа, $n=45$	p	ОШ, 95% ДИ
Положительная, абс., %	31 (68,9)	42 (93,3)	0,006*	6,329 (1,689-23,81)
Недостаточная, абс., %	14 (31,1)	3 (6,7)		

Примечание: * – различия статистически значимы.

При выписке из стационара в первой группе у больных с I стадией АГ уровень ЭТ-1 составил 8,2 [5,7; 11,25] пг/мл, у больных со II стадией – 9,4 [6,2; 15,7] пг/мл, у больных с III стадией – 11,85 [4,84; 15,4] пг/мл. При сравнении уровня ЭТ-1 у больных с I, II и III стадиями АГ не было выявлено статистически значимых различий ($p=0,557$) (табл. 17).

Таблица 17 – Уровни ЭТ-1 (пг/мл) в первой и второй группах при выписке из стационара в зависимости от стадии АГ через 6 месяцев, n=90

Стадия АГ	Первая группа, n=45	Вторая группа, n=45	p
I стадия	8,2 [5,7;11,25]	6,85 [5,2; 7,5]	0,001*
II стадия	9,4 [6,2;15,7]	6,2 [5,25; 7,75]	0,027*
III стадия	11,85 [4,84;15,4]	-	-
p ₁	0,557	0,981	

*Примечание: * – различия статистически значимы, p₁ – между больными с разными стадиями АГ в анализируемой группе.*

Во второй группе при выписке из стационара в зависимости от стадии АГ через 6 месяцев уровень ЭТ-1 у больных с I стадией составил 6,85 [5,2; 7,5] пг/мл, у больных со II стадией – 6,2 [5,25; 7,75] пг/мл. При сравнении уровня ЭТ-1 во второй группе в зависимости от стадии АГ через 6 месяцев не было выявлено статистически значимых различий (p=0,981).

Межгрупповой анализ показал, что уровень ЭТ-1 был статистически значимо выше у больных как с I (p=0,001), так и со II (p=0,027) стадией АГ в первой группе по сравнению со второй группой с соответствующими стадиями АГ.

При сравнении уровней ЭТ-1 в первой группе в зависимости от стадии АГ через 6 месяцев после выписки было установлено, что у больных, у которых наблюдалось увеличение стадии АГ, уровень его составил 13,45 [7,45; 16,25] пг/мл против 7,4 [5,4; 10,8] пг/мл у больных без изменения стадии АГ (табл. 18).

При этом у больных, у которых наблюдалось увеличение стадии АГ, уровень ЭТ-1 был статистически значимо выше по сравнению с больными, у которых не наблюдалось изменение стадии АГ (p=0,003).

Во второй группе у больных, у которых наблюдалось увеличение стадии АГ, уровень ЭТ-1 составил 12,15 [10,15; 15,2] пг/мл против 6,4 [5,2; 7,3] пг/мл у больных без изменения стадии АГ (p<0,001).

Таблица 18 – Уровни ЭТ-1 (пг/мл) при выписке из стационара в первой и второй группах в зависимости от динамики стадии АГ через 6 месяцев, n=90

Первая группа, n=45		
Не изменилась	Увеличилась	p
7,4 [5,4; 10,8]	13,45 [7,45; 16,25]	0,003*
Вторая группа, n=45		
Не изменилась	Увеличилась	p
6,4 [5,2; 7,3]	12,15 [10,15; 15,2]	<0,001*
$p_1=0,016^*$	$p_1=0,092$	

Примечание: * – различия статистически значимы; p_1 – между первой и второй группами.

В таблице 19 отражены уровни ЭТ-1 при выписке из стационара в зависимости от динамики среднесуточного АД через 6 месяцев.

Таблица 19 – Уровни ЭТ-1 (пг/мл) при выписке из стационара в первой и второй группах в зависимости от диапазона среднесуточного АД через 6 месяцев после выписки, n=90

Среднесуточное АД	Первая группа, n=45	Вторая группа, n=45	p
140-159/90-99 мм рт. ст.	7,4 [5,7; 11,5]	6,4 [5,2; 7,4]	0,202
160-179/100-109 мм рт. ст.	8,35 [6,55; 11,5]	6,7 [5,25; 8,1]	0,014
$\geq 180/\geq 110$ мм рт. ст.	18,35 [16,0; 21,7]	-	-
p_1	0,037 $p_{1-2}=1,0$ $p_{1-3}=0,039$ $p_{2-3}=0,072$	0,639	

Примечание: * – различия статистически значимы, p_1 – между больными с разными стадиями АГ в анализируемой группе.

В первой группе наблюдения у больных со среднесуточным АД 140-159/90-99 мм рт. ст. уровень ЭТ-1 составил 7,4 [5,7; 11,5] пг/мл, со среднесуточным АД 160-179/100-109 мм рт. ст. – 8,35 [6,55; 11,5] пг/мл, со среднесуточным АД $\geq 180/\geq 110$ мм рт. ст. – 18,35 [16,0; 21,7] пг/мл. При этом статистически значимыми были различия только между подгруппами пациентов со среднесуточным АД 140-159/90-99 мм рт. ст. и со среднесуточным АД 160-179/100-109 мм рт. ст. ($p=0,037$).

Во второй группе наблюдения у больных со среднесуточным АД 140-159/90-99 мм рт. ст. уровень ЭТ-1 составил 6,4 [5,2; 7,4] пг/мл со среднесуточным АД 160-179/100-109 мм рт. ст. – 6,7 [5,25; 8,1] пг/мл. Выявленные различия не были статистически значимыми ($p=0,639$).

Нами были проанализированы уровни ЭТ-1 при выписке из стационара в первой и второй группах в зависимости от динамики среднесуточного АД через 6 месяцев (табл. 20).

Таблица 20 – Уровни ЭТ-1 (пг/мл) при выписке из стационара в первой и второй группах в зависимости от динамики среднесуточного АД через 6 месяцев, $n=90$

Первая группа, $n=45$		
Среднесуточное АД не изменилось	Среднесуточное АД увеличилось	p
7,4 [5,4; 11,5]	15,6 [7,9-17,0]	$<0,001^*$
Вторая группа, $n=45$		
Среднесуточное АД не изменилось	Среднесуточное АД увеличилось	p
6,4 [5,2; 7,3]	12,15 [10,15; 15,2]	0,001*
$p_1=0,024^*$	$p_2=0,874$	

Примечание: * – различия статистически значимы; p_1 – между первой и второй группами.

В первой группе у больных, у которых наблюдалось увеличение среднесуточного АД, уровень ЭТ-1 составил 15,6 [7,9-17,0] пг/мл против 7,4 [5,4; 10,8] пг/мл у больных без изменения диапазона среднесуточного АД. У больных, у которых наблюдалось увеличение среднесуточного АД, уровень ЭТ-1 был статистически значимо выше, по сравнению с больными, у которых не наблюдалось изменения среднесуточного АД ($p < 0,001$).

Во второй группе наблюдалась похожая тенденция. Так, у больных, у которых наблюдалось увеличение среднесуточного АД, уровень ЭТ-1 составил 12,15 [10,15; 15,2] пг/мл против 6,4 [5,2; 7,3] пг/мл у больных без изменения среднесуточного АД. У больных, у которых наблюдалось увеличение среднесуточного АД, уровень ЭТ-1 был статистически значимо выше по сравнению с больными, у которых не наблюдалось изменения среднесуточного АД ($p = 0,001$).

Межгрупповой анализ показал наличие статистически значимых различий при сравнении уровня ЭТ-1 в первой и второй группах у больных без изменения диапазона среднесуточного АД через 6 месяцев. При этом уровень ЭТ-1 был статистически значимо выше ($p = 0,024$) у больных в первой группе. У больных, у которых наблюдалось увеличение среднесуточного АД через 6 месяцев, уровень ЭТ-1 у больных первой группы не продемонстрировал статистически значимых отличий по сравнению с больными второй группы ($p = 0,874$).

Также нами были сопоставлены уровни ЭТ-1 при выписке из стационара у пациентов с различным риском сердечно-сосудистых осложнений через 6 месяцев (табл. 21).

В первой группе были получены следующие значения уровней ЭТ-1 в зависимости от риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ: у больных с очень высоким риском (риск 4) его уровень составил 15,7 [8,3; 20,7] пг/мл, с высоким риском (риск 3) – 7,75 [6,0; 11,0] пг/мл, с умеренным риском (риск 2) – 6,7 пг/мл. У больных с очень высоким риском (риск 4) уровень ЭТ-1 был статистически значимо выше по сравнению с больными с высоким риском (риск 3) ($p = 0,012$).

Таблица 21 – Уровни ЭТ-1 в первой и второй группах в зависимости от риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ через 6 месяцев после выписки из стационара, n=90

Первая группа, n=45				
Показатель	Риск развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ			p
	Умеренный риск (риск 2), n=1	Высокий риск (риск 3), n=34	Очень высокий риск (риск 4), n=10	
ЭТ-1, пг/мл	6,7	7,75 [6,0; 11,0]	15,7 [8,3; 20,7]	0,012*
Вторая группа, n=45				
Показатель	Риск развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ		p	
	Умеренный риск (риск 2), n=3	Высокий риск (риск 3), n=42		
ЭТ-1, пг/мл	6,4 [5,2; 7,4]	7,5 [7,45; 12,7]	0,052	
p1	-	0,865		

Примечание: * – различия статистически значимы; p₁ – между больными с различным риском развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ в сравниваемых группах.

Во второй группе уровень ЭТ-1 у больных с высоким риском (риск 3) составил 7,5 [7,45; 12,7] пг/мл, что было выше, чем у больных с умеренным риском (риск 2), но без статистически значимых различий (p=0,052).

Уровень ЭТ-1 в первой группе у больных с высоким риском (риск 3) был выше, чем в группе с АГ у больных с соответствующим сердечно-сосудистым риском, но без статистически значимых различий (p=0,865).

Далее сопоставлены уровни ЭТ-1 в группах наблюдения при выписке в зависимости от динамики риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ через 6 месяцев (табл. 22).

Таблица 22 – Уровни ЭТ-1 (пг/мл) в первой и второй группах при выписке в зависимости от наличия увеличения риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ через 6 месяцев, n=90

Первая группа, n=45		
Не увеличился, n=28	Увеличился, n=17	p
7,7 [6,0; 11,0]	15,4 [7,9; 17,0]	0,01*
Вторая группа, n=45		
Не увеличился, n=40	Увеличился, n=5	
6,4 [5,15; 7,35]	8,5 [8,5; 12,5]	0,001*
$p_1=0,007^*$	$p_1=0,539$	

Примечание: * – различия статистически значимы; p_1 – между больными первой и второй группы.

В первой группе у больных, которых наблюдалось увеличение риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ, уровень ЭТ-1 составил 8,5 [8,5; 12,5] пг/мл против 6,4 [5,15; 7,35] пг/мл у больных без изменения риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ через 6 месяцев. У больных, у которых наблюдалось увеличение риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ через 6 месяцев, уровень ЭТ-1 был статистически значимо выше по сравнению с больными, у которых не наблюдалось изменения риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ ($p<0,001$).

Во второй группе наблюдалась похожая тенденция. Так, у больных, у которых наблюдалось увеличение риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ, уровень ЭТ-1 составил 15,4 [7,9; 17,0] пг/мл против 7,7 [6,0; 11,0] пг/мл у больных без изменения риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ. У больных, у которых наблюдалось увеличение риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ, уровень ЭТ-1 был статистически значимо выше по сравнению с больными, у которых не наблюдалось изменения стадии АГ ($p=0,01$).

Межгрупповой анализ показал наличие статистически значимых различий при сравнении уровня ЭТ-1 в первой и второй группах у больных без изменения риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ через 6 месяцев. При этом уровень ЭТ-1 был статистически значимо выше ($p=0,007$) по сравнению с больными в первой группе. У больных первой группы, у которых наблюдалось увеличение риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ через 6 месяцев, уровень ЭТ-1 был выше по сравнению с больными второй группы, но без статистически значимых различий ($p=0,539$).

6.2. Уровни N-концевого предшественника натрийуретического пептида типа С у больных артериальной гипертензией при COVID-19 при выписке в зависимости от повышения стадии, среднесуточного артериального давления и риска развития сердечно-сосудистых осложнений через 6 месяцев после выписки из стационара

Было выявлено статистически значимое снижение уровня NT-proCNP в первой группе при выписке из стационара ($p < 0,001$). Если при поступлении в стационар уровень NT-proCNP составлял 17,4 [15,4; 22,0] пг/мл, то при выписке из стационара наблюдалось его снижение до 14,2 [11,6; 18,2] пг/мл (табл. 23).

Таблица 23 – Динамика уровня NT-proCNP (пг/мл) в первой и второй группах

При поступлении	При выписке из стационара	p
Первая группа		
17,4 [15,4; 22,0]	14,2 [11,6; 18,2]	<0,001*
Вторая группа		
16,4 [13,9; 17,8]	7,7 [6,3; 11,05]	<0,001*

*Примечание: * – различия статистически значимы.*

Во второй группе также наблюдалось статистически значимое снижение уровня NT-proCNP при выписке из стационара ($p < 0,001$) по сравнению с его уровнем при поступлении. При поступлении в стационар уровень NT-proCNP составлял 16,4 [13,9; 17,8] пг/мл, а при выписке из стационара – 7,7 [6,3; 11,05] пг/мл.

Мы проанализировали количество пациентов в исследуемых группах с различной динамикой уровня NT-proCNP за время стационарного лечения. Как и в случае с ЭТ-1, динамика уровней ЭТ-1 за время пребывания в стационаре расценивалась как положительная при снижении уровня более, чем на 10%, и как недостаточная – при нарастании, неизменных значениях или снижении до 10% включительно. Полученные данные представлены в таблице 24.

Таблица 24 – Соотношение лиц с положительной и недостаточной динамикой уровня NT-proCNP в первой и второй группах при выписке из стационара

Динамика уровня NT-proCNP, пг/мл	Группа 1, n=45	Группа 2, n=45	p	ОШ, 95% ДИ
Положительная, абс., %	26 (57,8)	41 (91,1)	0,001*	7,463 (2,288-24,39) Краммер 0,382
Недостаточная, абс., %	19 (42,2)	4 (8,9)		

Примечание: * – различия статистически значимы.

Нами были получены статистически значимые различия относительно частоты встречаемости положительной и недостаточной динамики уровня NT-proCNP в первой и второй группах. Исходя из данных, представленных в таблице 24, шанс недостаточной динамики уровня NT-proCNP в первой группе статистически значимо ($p=0,001$) превышал таковой во второй группе в 7,5 раз (95% ДИ 2,288-24,39).

При выписке из стационара в первой группе у больных с III стадией АГ уровень NT-proCNP составил 21,65 [18,9; 23,9] пг/мл, у больных со II стадией – 15,4 [12,3; 20,7] пг/мл и у больных с I стадией – 11,4 [10,4; 13,55] пг/мл (табл. 25).

Таблица 25 – Уровни NT-proCNP (пг/мл) в первой и второй группах при выписке из стационара в зависимости от стадии АГ через 6 месяцев

Стадия АГ	Первая группа, n=45	Вторая группа, n=45	p
I стадия	11,4 [10,4; 13,55]	7,5 [6,2; 10,8]	0,001*
II стадия	15,4 [12,3; 20,7]	8,1 [6,7; 11,15]	<0,001*
III стадия	21,65 [18,9; 23,9]	-	-
p между разными стадиями	0,004* $p_{I-II}=0,43$ $p_{I-III}=0,006*$ $p_{II-III}=0,23$	0,604	

Примечание: * – различия статистически значимы.

Различия уровней NT-proCNP у больных с разными стадиями АГ были статистически значимы ($p=0,004$). Апостериорное сравнение показало, что уровень NT-proCNP был выше у больных со II стадией АГ по сравнению с больными с I стадией, но без статистически значимых различий ($p=0,43$), у больных с III стадией АГ – статистически значимо выше, чем у больных с I стадией ($p=0,006$) и у больных с III стадией АГ – выше, чем у больных со II стадией АГ, но без статистически значимых различий ($p=0,23$).

Во второй группе с АГ при выписке из стационара уровень NT-proCNP был выше у больных со II стадией АГ по сравнению с больными с I стадией и составил 8,1 [6,7; 11,15] пг/мл против 7,5 [6,2; 10,8] пг/мл, но без статистически значимых различий ($p=0,604$).

Межгрупповой анализ показал, что уровень NT-proCNP был статистически значимо выше у больных как с I ($p=0,001$), так и со II ($p<0,001$) стадией АГ в первой группе по сравнению со второй группой с соответствующими стадиями АГ.

При сравнении уровней NT-proCNP при выписке из стационара в первой группе в зависимости от изменения стадии АГ через 6 месяцев у больных, у которых наблюдалось увеличение стадии АГ, уровень его составил 20,25 [16,15; 24,15] пг/мл против 11,8 [10,4; 13,7] пг/мл у больных без изменения стадии АГ (рис. 14).

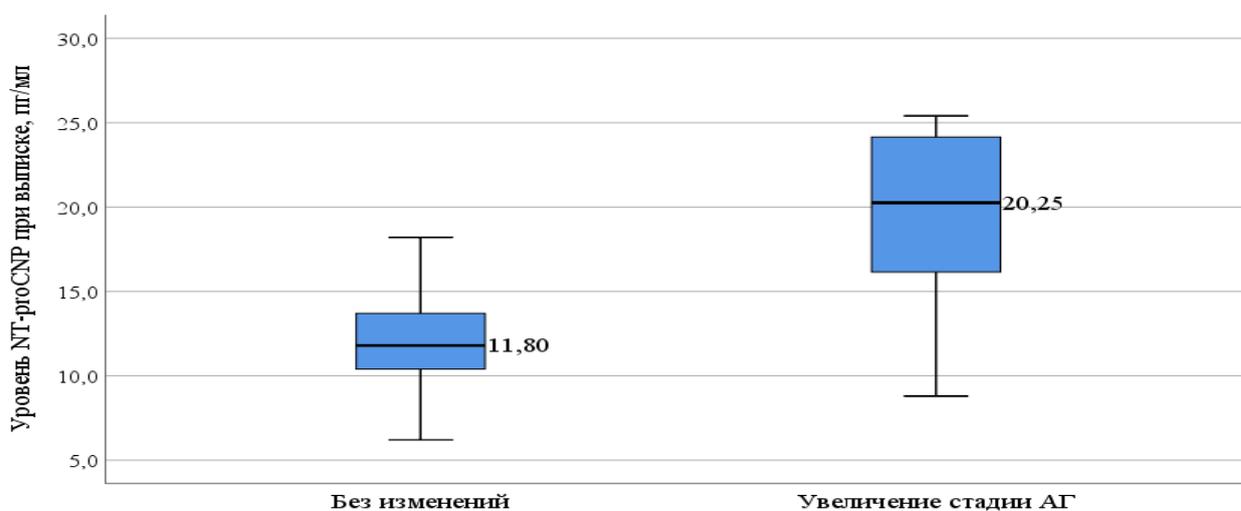


Рисунок 14 – Уровень NT-proCNP в первой группе при выписке из стационара в зависимости от динамики стадии АГ через 6 месяцев, $n=45$

У больных второй группы, у которых наблюдалось увеличение стадии АГ, уровень NT-proCNP был статистически значимо выше по сравнению с больными, у которых не наблюдалось изменения стадии АГ ($p < 0,001$) (рис. 15).

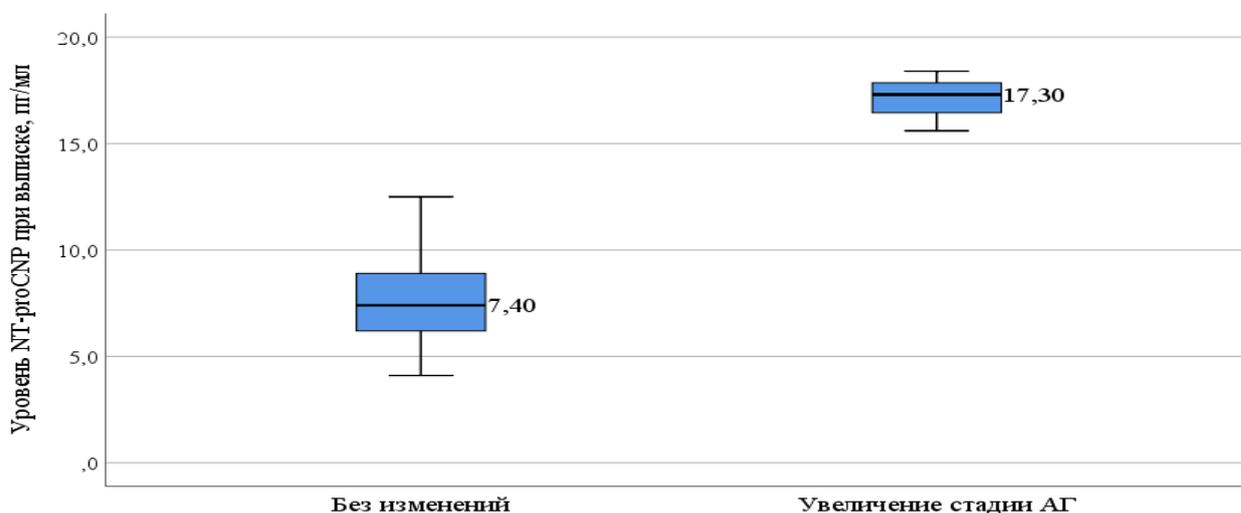


Рисунок 15 – Уровень NT-proCNP во второй группе при выписке из стационара в зависимости от наличия изменения стадии АГ через 6 месяцев, $n=45$

Во второй группе у больных, у которых наблюдалось увеличение стадии АГ, уровень NT-proCNP составил 17,3 [16,45; 17,85] пг/мл против 7,4 [6,2; 8,9] пг/мл у больных без изменения стадии АГ. У больных, у которых наблюдалось увеличение стадии АГ, уровень NT-proCNP был статистически значимо выше по сравнению с больными, у которых не наблюдалось изменения стадии АГ ($p < 0,001$).

Межгрупповой анализ показал, что у больных, у которых не было зарегистрировано увеличения стадии АГ, в первой группе уровень NT-proCNP был статистически значимо выше ($p < 0,001$) по сравнению со второй группой. У больных первой группы, у которых было зарегистрировано увеличение стадии АГ, уровень NT-proCNP был выше по сравнению со второй группой, но без статистически значимых различий ($p=0,341$).

В таблице 26 представлены результаты анализа уровней NT-proCNP при выписке из стационара в первой и второй группах в зависимости от среднесуточ-

ного АД через 6 месяцев. У пациентов со среднесуточным АД 140-159/90-99 мм рт. ст. и со среднесуточным АД 160-179/100-109 мм рт. ст. уровни NT-proCNP были статистически значимо выше у пациентов первой группы ($p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно).

Таблица 26 – Уровни NT-proCNP (пг/мл) при выписке из стационара в первой и второй группах в зависимости от среднесуточного АД через 6 месяцев, $n=90$

Среднесуточное АД	Первая группа, n=45	Вторая группа, n=45	p
140-159/90-99 мм рт. ст.	12,7 [11,2; 14,55]	7,2 [6,3; 8,2]	<0,001*
160-179/100-109 мм рт. ст.	13,1 [11,0; 17,8]	8,1 [6,45; 11,75]	<0,001*
$\geq 180/\geq 110$ мм рт. ст.	24,2 [22,4; 24,4]	-	-
p_1	0,001 $p_{1-2}=1,0$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,003$	0,281	

*Примечание: * – различия статистически значимы, p – различия между группами, p_1 – между больными с разными уровнями среднесуточного артериального давления внутри одной группы.*

В первой группе у больных, у которых наблюдалось увеличение среднесуточного АД, уровень NT-proCNP составил 21,85 [17,8-24,25] пг/мл против 12,3 [10,4-14,2] пг/мл у больных без изменения среднесуточного АД (рис. 16). Различия были статистически значимы ($p < 0,001$).

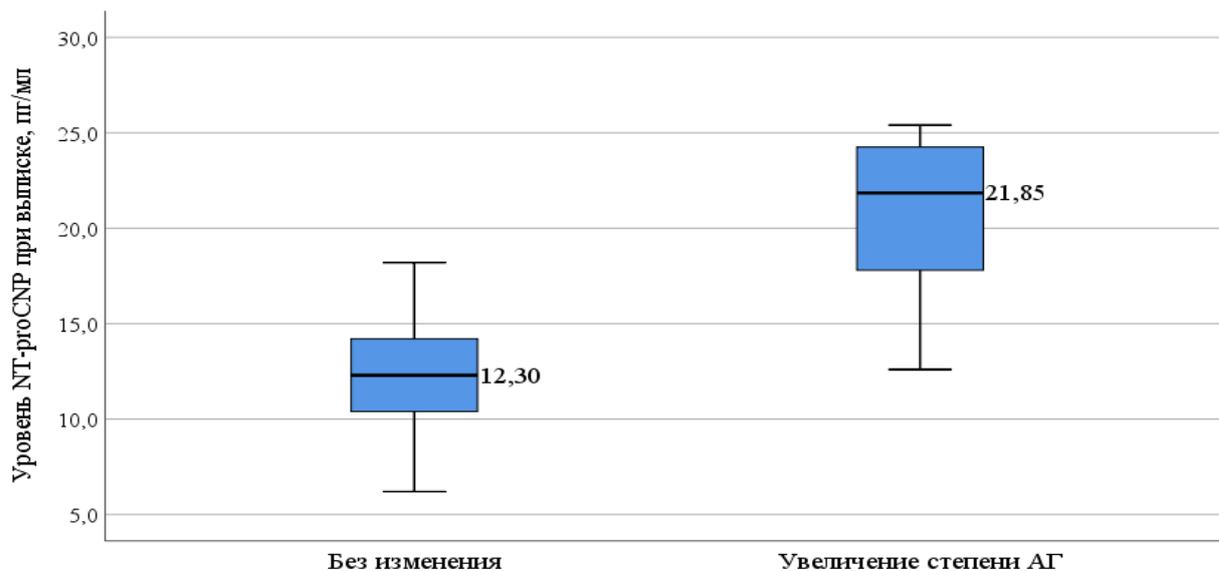


Рисунок 16 – Уровень NT-proCNP (пг/мл) при выписке из стационара в первой группе в зависимости от динамики среднесуточного АД через 6 месяцев, n=45

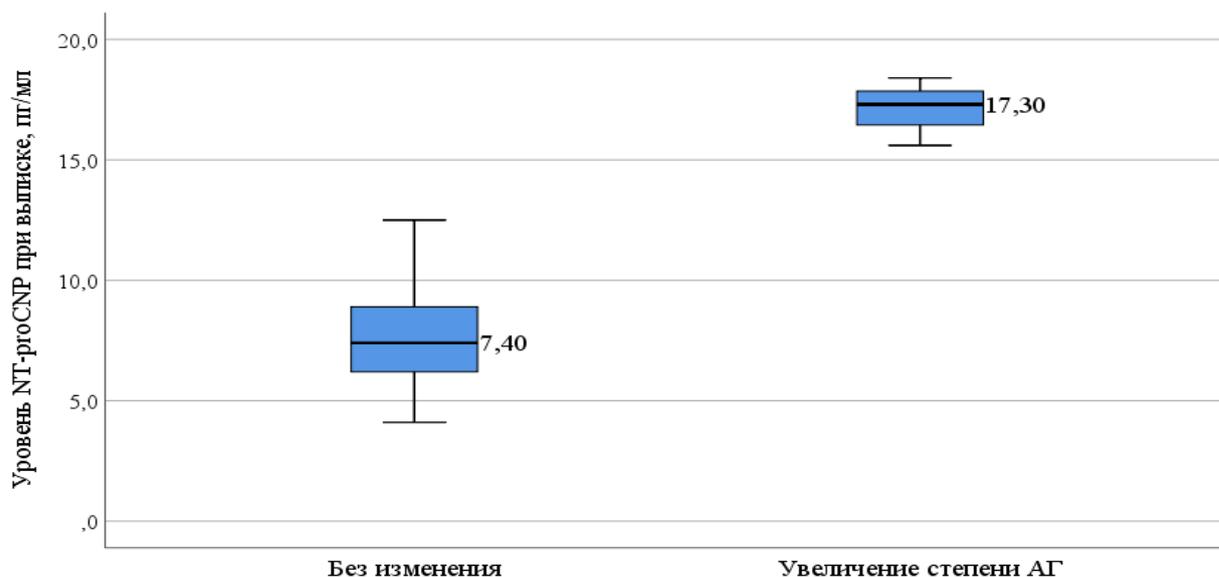


Рисунок 17 – Уровень NT-proCNP (пг/мл) при выписке из стационара во второй группе в зависимости от динамики среднесуточного АД через 6 месяцев, n=45

Во второй группе в зависимости от увеличения среднесуточного АД через 6 месяцев было установлено, что у больных, которых наблюдалось увеличение диа-

пазона среднесуточного АД, уровень его составил 17,3 [16,45; 17,85] пг/мл против 7,4 [6,2; 8,9] пг/мл у больных без изменения среднесуточного АД (рис. 17). Различия были статистически значимы ($p < 0,001$).

Межгрупповой анализ показал, что уровень NT-proCNP у больных, у которых не было зарегистрировано увеличения диапазона среднесуточного АД, в первой и второй группах не имел статистически значимых различий ($p = 0,971$). У больных первой группы, у которых было зарегистрировано увеличение среднесуточного АД, уровень NT-proCNP был статистически значимо выше по сравнению со второй группой ($p = 0,006$).

При анализе уровней NT-proCNP в первой и второй группах при выписке в зависимости от риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ через 6 месяцев после выписки из стационара в первой группе были получены следующие значения уровней NT-proCNP: у больных с очень высоким риском (риск 4) – 22,95 [19,8; 24,3] пг/мл, с высоким риском (риск 3) – 12,75 [10,8; 15,4] пг/мл, с умеренным риском (риск 1) – 11,6 пг/мл. У больных с очень высоким риском (риск 4) уровень NT-proCNP был статистически значимо выше по сравнению с больными с высоким риском (риск 3) ($p < 0,001$) (табл. 27).

Во второй группе уровень NT-proCNP у больных с высоким риском (риск 3) составил 11,3 [8,2; 13,45] пг/мл, что было выше, чем у больных с умеренным риском (риск 2), у которых уровень NT-proCNP составил 7,65 [6,3; 9,8] пг/мл, но без статистически значимых различий ($p = 0,28$).

Межгрупповой анализ показал, что уровень NT-proCNP в группе с АГ на фоне COVID-19 у больных с высоким риском (риск 3) был выше, чем в группе больных с АГ с соответствующим риском развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ, но без статистически значимых различий ($p = 0,865$).

Далее был проведен анализ уровня NT-proCNP при выписке из стационара в зависимости от наличия увеличения риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ через 6 месяцев.

Таблица 27 – Уровни NT-proCNP в первой и второй группах при выписке в зависимости от риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ через 6 месяцев после выписки из стационара, n=90

Первая группа, n=45				
Показатель	Риск развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ			p
	Умеренный риск (риск 2), n=1	Высокий риск (риск 3), n=34	Очень высокий риск (риск 4), n=10	
NT-proCNP, пг/мл	11,6	12,75 [10,8; 15,4]	22,95 [19,8; 24,3]	<0,001
Вторая группа, n=45				
Показатель	Риск развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ		p	
	Умеренный риск (риск 2), n=3	Высокий риск (риск 3), n=42		
NT-proCNP, пг/мл	7,65 [6,3; 9,8]	11,3 [8,2; 13,45]	0,28	
p	-	0,865		

В первой группе у больных, у которых наблюдалось увеличение риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ, уровень NT-proCNP составил 21,3 [17,15; 24,2] пг/мл против 12,65 [10,4; 14,2] пг/мл у больных без изменения риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ (рис. 18).

У больных, у которых наблюдалось увеличение риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ, уровень NT-proCNP был статистически значимо выше по сравнению с больными, у которых не наблюдалось изменение риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ ($p < 0,001$).

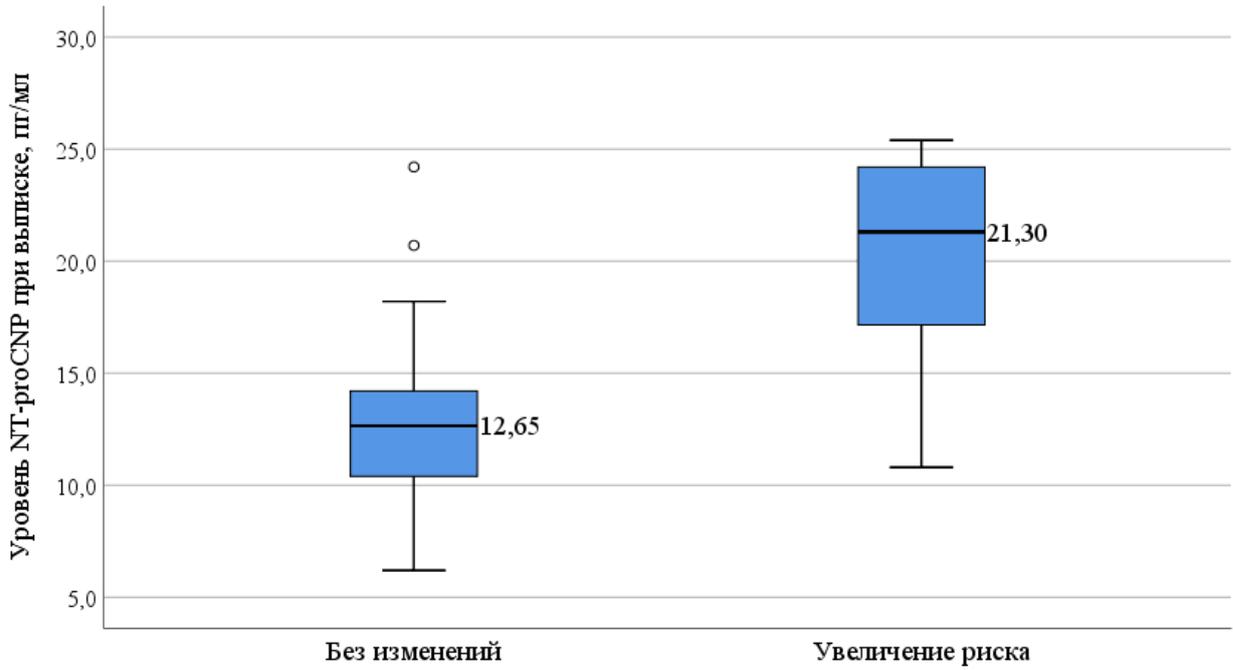


Рисунок 18 – Уровень NT-proCNP при выписке из стационара в первой группе в зависимости от динамики риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ через 6 месяцев, n=45

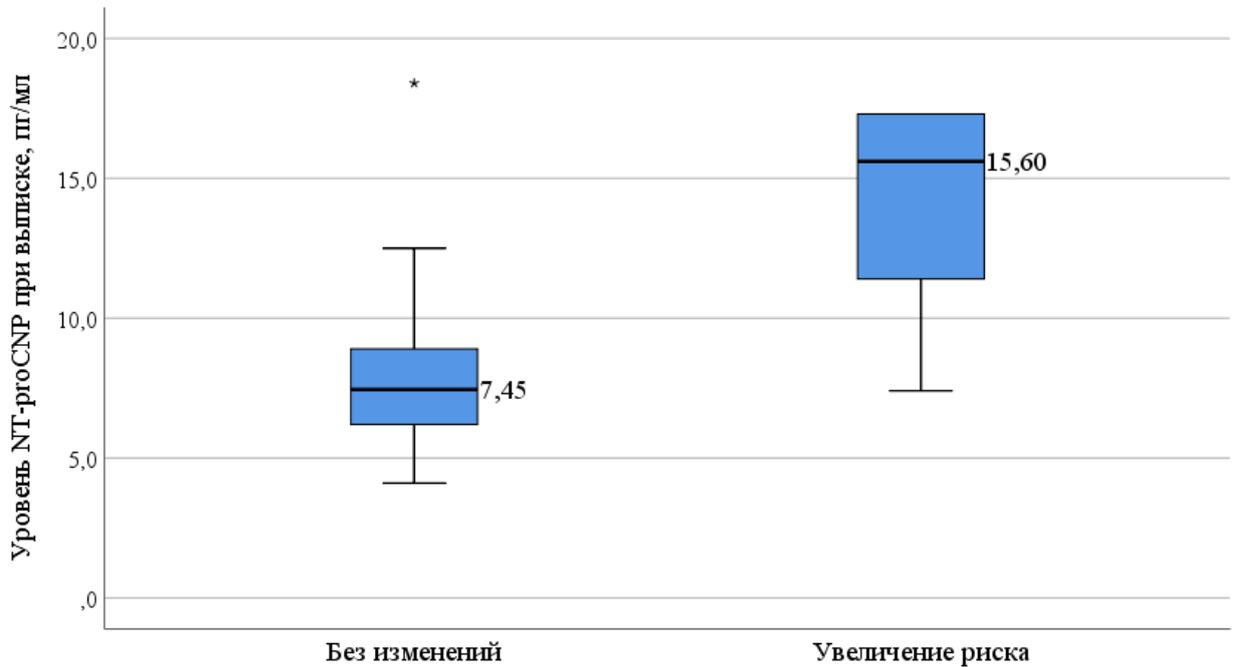


Рисунок 19 – Уровень NT-proCNP при выписке из стационара во второй группе в зависимости от динамики риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ через 6 месяцев, n=45

Во второй группе наблюдалась похожая тенденция. Так, у больных, у которых наблюдалось увеличение риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ, уровень NT-proCNP составил 15,6 [11,4; 17,3] пг/мл против 7,45 [6,2; 8,9] пг/мл у больных без изменения риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ (рис. 19).

У больных данной группы, у которых наблюдалось увеличение риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ, уровень NT-proCNP был статистически значимо выше по сравнению с больными, у которых не наблюдалось изменения риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ ($p=0,019$).

У больных второй группы с неизменным риском развития сердечно-сосудистых осложнений по истечении 6-месячного наблюдения уровень NT-proCNP был статистически значимо ниже относительно первой группы, у которых не отмечалось увеличения риска развития сердечно-сосудистых осложнений ($p<0,001$).

6.3. Уровни изучаемых маркеров при выписке в зависимости от течения артериальной гипертензии через 6 месяцев наблюдения

Больные первой и второй групп были разделены в зависимости течения АГ на подгруппы – со стабильным течением и ухудшением течения АГ. Под стабильным течением АГ подразумевалось отсутствие изменений диапазона среднесуточного АД и/или стадии АГ и/или риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ у пациентов с АГ через 6 месяцев. Под ухудшением течения АГ подразумевалось увеличение степени и/или стадии АГ и/или риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ через 6 месяцев.

В первой группе пациентов ухудшение течения АГ наблюдалось у 21 больного (46,7%) против 6 больных (13,3%) во второй группе. Со стабильным течением в первой группе было 24 больных (53,3%) против 39 больных (86,7%) во второй группе. Различия были статистически значимы ($p < 0,001$) (табл. 28).

Таблица 28 – Анализ течения АГ у больных и АГ на фоне COVID-19 (через 6 месяцев), $n=90$

Показатель	Течение АГ, n (%)		p	ОШ; 95% ДИ
	Без изменений	Прогрессирование		
Первая группа, n=45	24 (53,3%)	21 (46,7%)	0,001*	5,69; 2,01-16,09 Краммер 0,364
Вторая группа, n=45	39 (86,7%)	6 (13,3%)		

Примечание: * – различия статистически значимы.

Шансы ухудшения течения АГ в первой группе были выше в 5,69 раза (95% ДИ: 2,01-16,09) по сравнению со второй группой. Различия шансов были статистически значимыми ($p=0,001$). Между сопоставляемыми признаками отмечалась умеренная связь ($V=0,364$).

В первой группе уровень NT-proCNP у больных с ухудшением течения АГ составил 19,8 [15,8; 24,1] пг/мл, что было статистически значимо выше, чем у больных со стабильным течением, у которых уровень NT-proCNP составил 12,05 [10,4; 13,95] пг/мл ($p < 0,001$) (рис. 20).

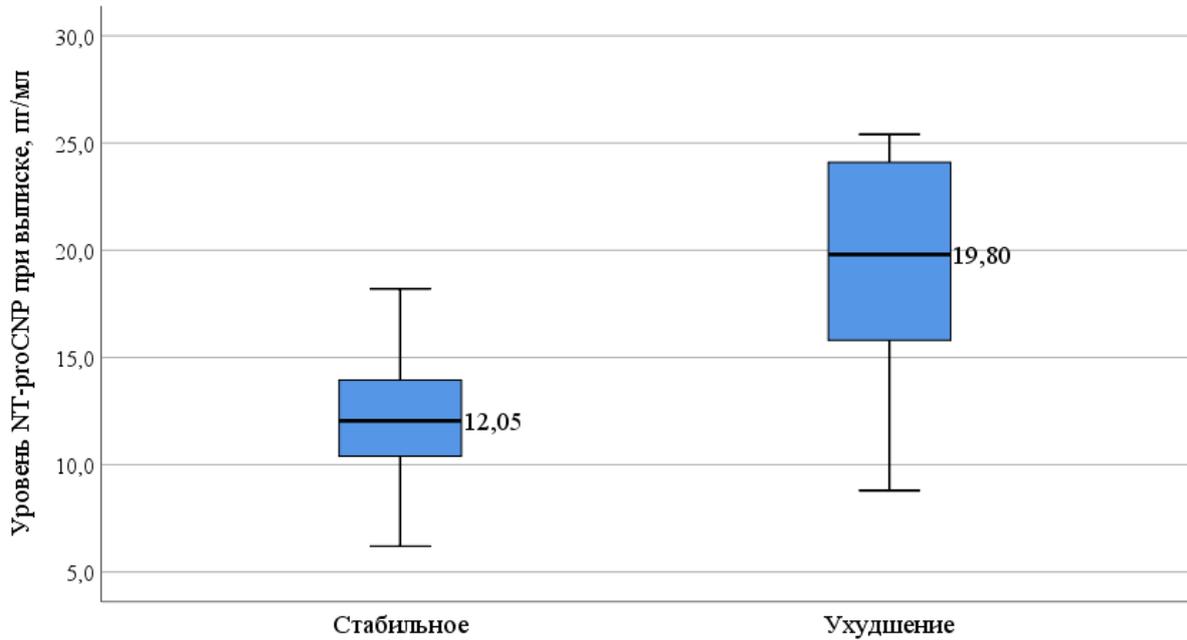


Рисунок 20 – Уровень NT-proCNP в первой группе в зависимости от течения АГ, n=45

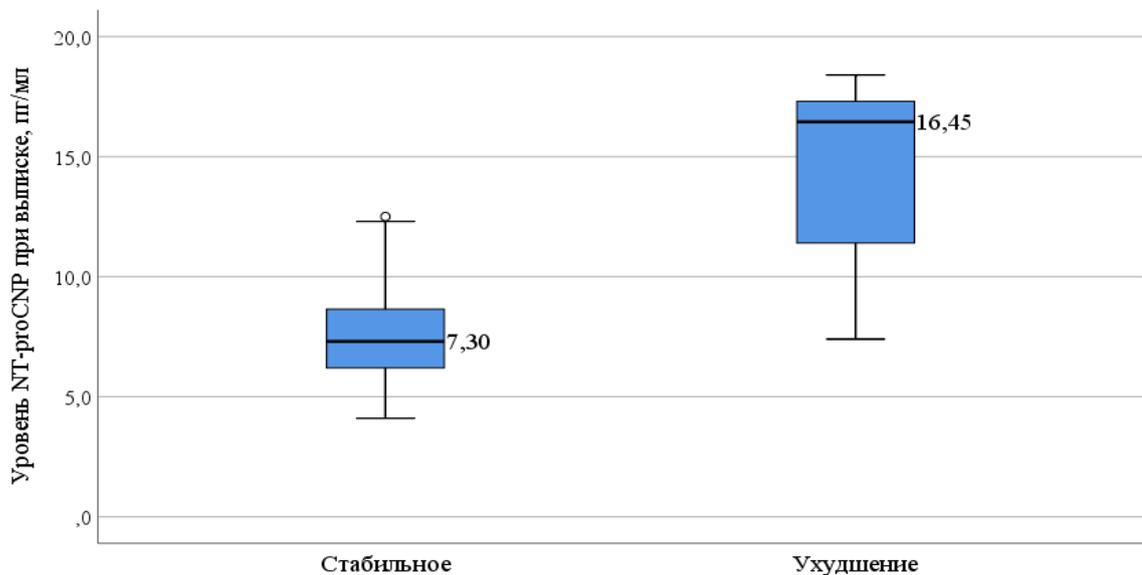


Рисунок 21 – Уровень NT-proCNP во второй группе в зависимости от течения АГ, n=45

Уровень NT-proCNP во второй группе у больных с ухудшением течения АГ составил 16,45 [11,4; 17,3] пг/мл, что было статистически значимо выше, чем у больных со стабильным течением, у которых уровень NT-proCNP составил 7,3 [6,2; 8,55] пг/мл ($p=0,001$) (рис. 21).

В первой группе уровень ЭТ-1 у больных с ухудшением течения АГ составил 11,5 [7,4; 16,0] пг/мл, что было статистически значимо выше, чем у больных со стабильным течением, у которых его уровень составил 7,7 [5,7; 10,9] пг/мл ($p=0,013$) (рис. 22).

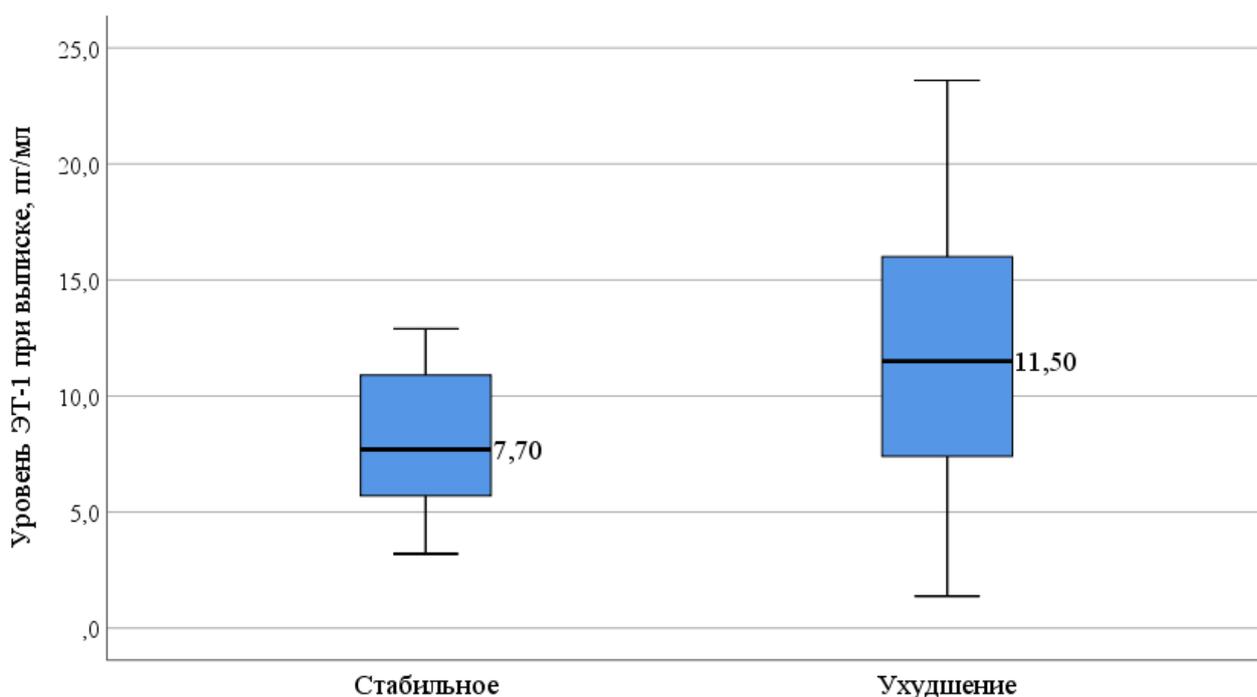


Рисунок 22 – Уровень ЭТ-1 в первой группе в зависимости от течения АГ, $n=45$

Уровень ЭТ-1 во второй группе у больных с ухудшением течения АГ составил 10,15 [8,5; 12,5] пг/мл, что было статистически значимо выше, чем у больных со стабильным течением, у которых уровень ЭТ-1 составил 6,4 [5,15; 7,25] пг/мл ($p<0,001$) (рис. 23).

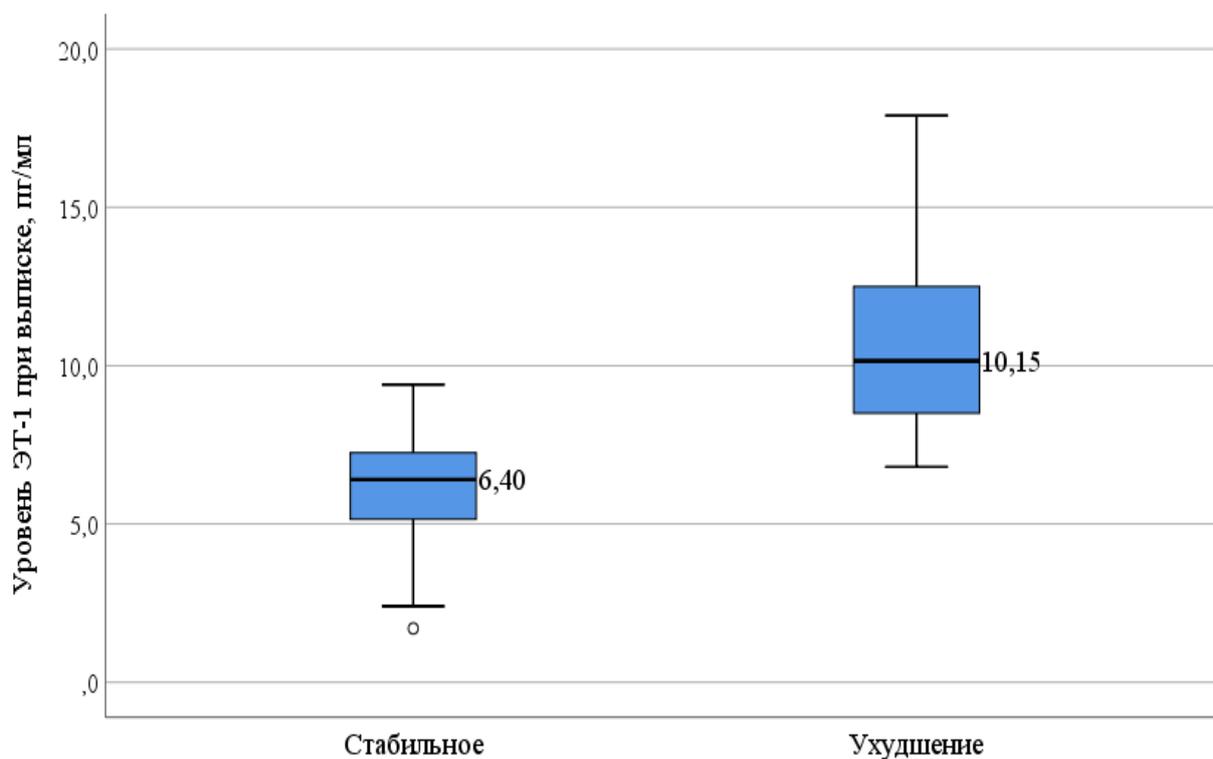


Рисунок 23 – Уровень ЭТ-1 во второй группе в зависимости от течения АГ, n=45

Межгрупповой анализ показал, что у больных первой группы со стабильным течением АГ уровни ЭТ-1 и NT-proCNP были статистически значимо выше, чем у больных второй группы ($p < 0,001$, $p = 0,011$ соответственно). У больных с ухудшением течения АГ в первой группе уровни ЭТ-1 и NT-proCNP были выше, чем во второй группе, но без статистически значимых различий ($p = 0,084$, $p = 0,876$ соответственно).

ГЛАВА 7. ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ПРОГНОЗИРОВАНИЮ УВЕЛИЧЕНИЯ СТАДИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО COVID-19 ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ

В качестве возможных предикторов увеличения стадии АГ в нашем исследовании рассматривались следующие клинико-anamнестические параметры: возраст, пол, курение, ИМТ, ранняя менопауза, наследственная предрасположенность, наличие сопутствующей патологии, гиподинамии, дислипидемии, а также результаты лабораторно-инструментальных исследований – степень поражения легких по данным КТ ОГК, насыщение крови кислородом, уровни ЭТ-1, NT-proCNP при поступлении и при выписке из стационара, их динамика, уровни С-реактивного белка, прокальцитонина и Д-димера.

В качестве исхода в прогностической модели рассматривались два варианта развития событий через 6 месяцев наблюдения: 1 – увеличение стадии АГ, 0 – стадия АГ без изменений. Порог отсечения составил 0,5, то есть если при рассчитанном значении вероятность меньше 0,5, то предполагается, что событие не наступит, а при равном или выше 0,5 – предположительно наступит.

В итоговую прогностическую модель вошли следующие предикторы: уровень NT-proCNP при поступлении в стационар и динамика уровня NT-proCNP в стационаре. Модель была статистически значимой ($p=0,028$).

Полученная математическая прогностическая модель, включающая 2 предиктора, имела следующий вид:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}},$$

где: p – вероятность увеличения стадии АГ в долях единицы;

e – число Эйлера, равное 2,71828;

$z = -7,523$ (константа) + $0,282 \times$ уровень NT-proCNP при поступлении в стационар + $2,978 \times$ динамика уровня NT-proCNP (0 – положительная, 1 – недостаточная).

На рисунке 24 представлены результаты оценки отношения шансов с 95% доверительным интервалом для изучаемых предикторов прогнозирования вероятности увеличения стадии АГ через 6 месяцев наблюдения у больных с АГ после перенесенного COVID-19.

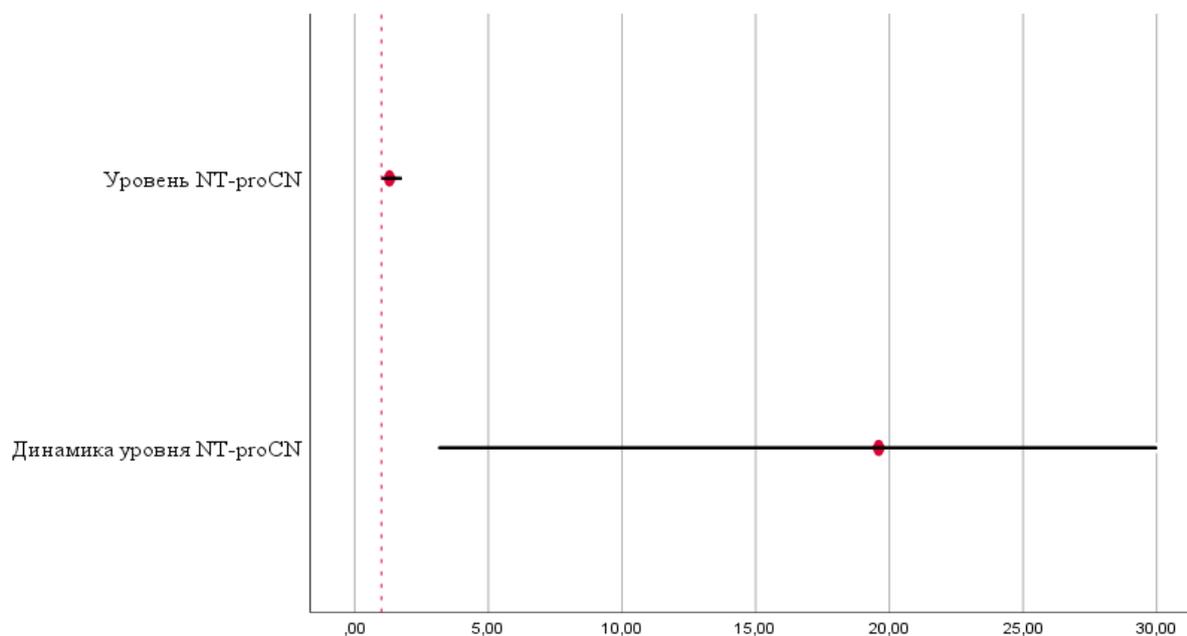


Рисунок 24 – Оценка отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых предикторов прогнозирования вероятности увеличения стадии АГ через 6 месяцев после перенесенного COVID-19

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, уровень NT-proCNP имеет прямую связь с вероятностью увеличения стадии АГ через 6 месяцев у больных с АГ после COVID-19.

Увеличение уровня NT-proCNP на 1 пг/мл при поступлении повышает риск увеличения стадии АГ в 1,3 раза (95% ДИ: 1,01-1,75). Недостаточная динамика уровня NT-proCNP за время стационарного лечения повышает вероятность увеличения стадии АГ в 19,6 раза (95% ДИ: 3,14-44,94).

При создании прогностической модели на каждом шаге происходило уменьшение хи-квадрата при сохранении статистической значимости.

Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, данная прогностическая модель учитывает 73,3% факторов, определяющих вероятность увеличения стадии АГ через 6 месяцев после перенесенного COVID-19.

Схематическое изображение сопоставления результатов наблюдения представлено на рисунке 25.

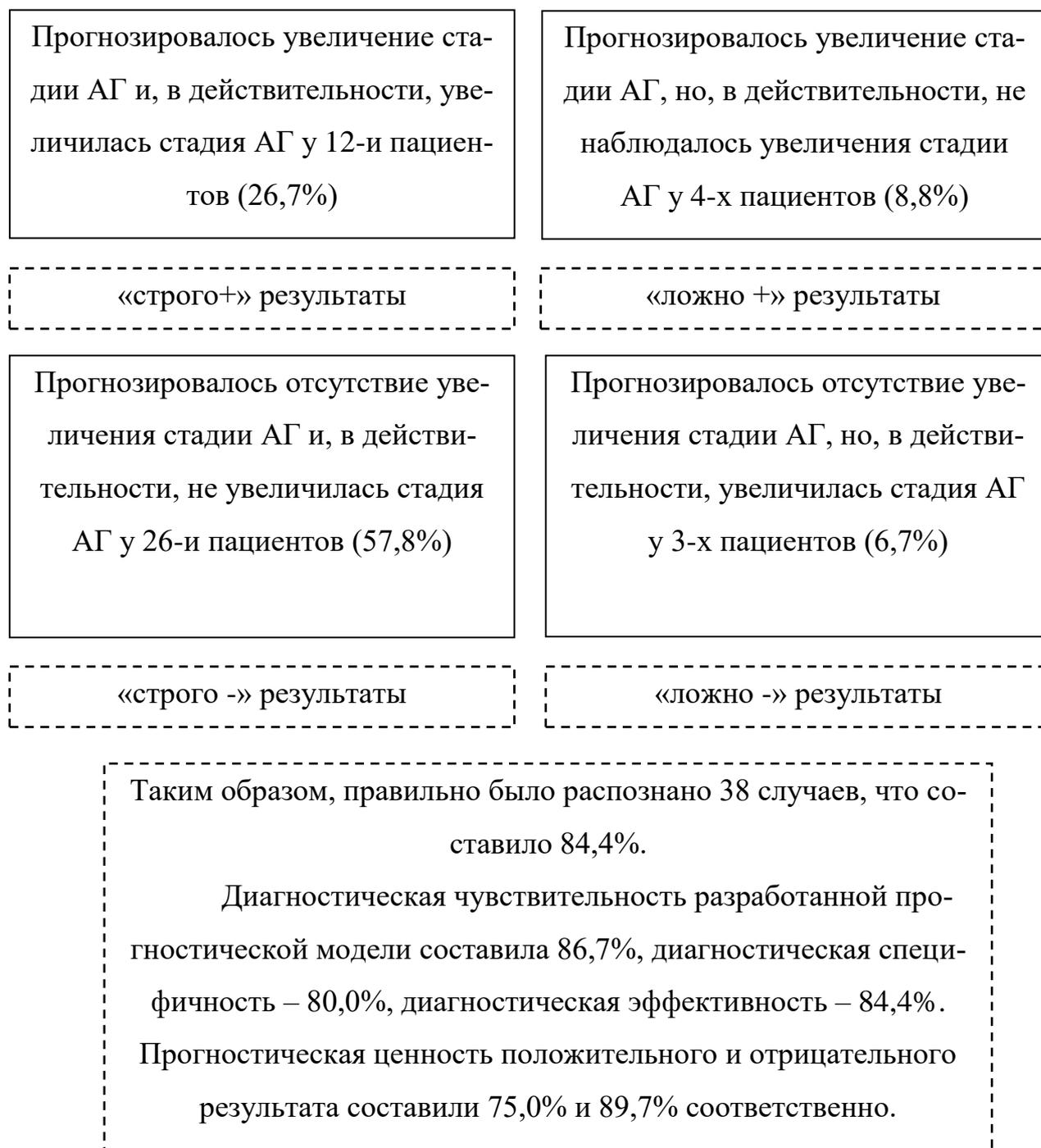


Рисунок 25 – Схематическое изображение сопоставления результатов наблюдения

Проверка значимости коэффициентов проводилась при помощи статистики Вальда. Уровень статистической значимости коэффициентов модели меньше 0,05 указывает на статистическую значимость результатов прогнозирования при помощи данной математической модели. Оценка качества разработанного алгоритма проводилась при помощи ROC-анализа, с расчетом площади под ROC-кривой (рис. 26).

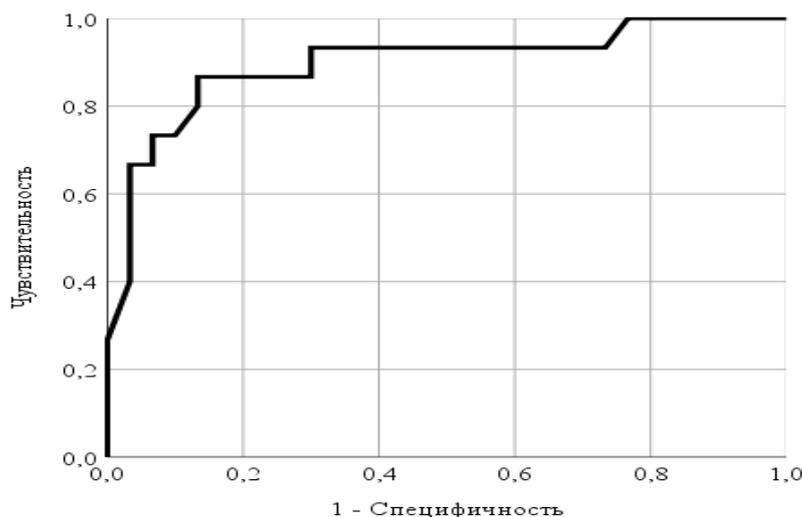


Рисунок 26 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности увеличения стадии АГ через 6 месяцев после перенесенного COVID-19 от значений прогностической функции

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза увеличения стадии АГ через 6 месяцев у больных с АГ после перенесенного COVID-19 и значения регрессионной функции, составила $0,898 \pm 0,055$ с 95% ДИ 0,79-1,0, что указывает на очень хорошее качество разработанного алгоритма (табл. 29).

Таблица 29 – Площадь под ROC-кривой

Показатель AUC	Стандартная ошибка	Асимптотическая значимость	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
0,898	0,055	<0,001	0,79	1,0

Предложенная математическая модель позволяет осуществлять прогноз увеличения стадии АГ через 6 месяцев у больных после перенесенного COVID-19.

С помощью ROC-анализа нами была определена «точка разделения» (cut off) для уровня NT-proCNP при поступлении, что позволяет оптимизировать прогноз течения АГ (увеличения стадии) через 6 месяцев у пациентов с АГ после COVID-19 (рис. 27).

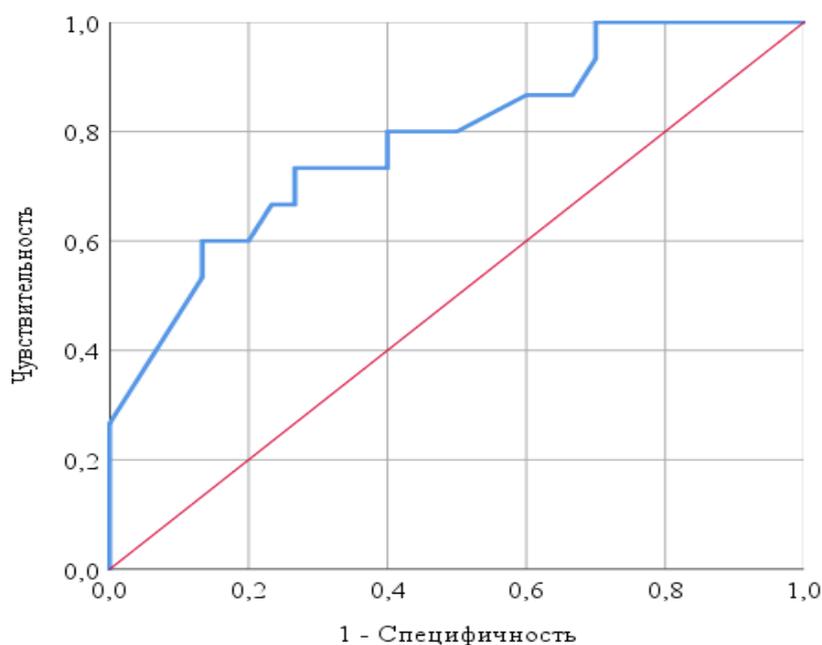


Рисунок 27 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности увеличения стадии АГ через 6 месяцев после COVID-19 у больных с АГ от пороговых значений NT-proCNP при поступлении в стационар

Пороговое значение уровня NT-proCNP при поступлении в стационар составило 18,2 пг/мл, при этом площадь под кривой ROC составила $0,786 \pm 0,074$ с 95% ДИ 0,641-0,93 ($p=0,002$). При уровне NT-proCNP при поступлении в стационар выше указанного прогнозируется увеличение стадии АГ через 6 месяцев после COVID-19. Чувствительность и специфичность метода составили 73,3% и 73,3% соответственно.

Несмотря на то, что уровни изучаемых маркеров при выписке не вошли в модель прогнозирования увеличения стадии АГ через 6 месяцев после COVID-19,

для врача практического звена рассчитанные пороговые значения лабораторных показателей могут стать важным ориентиром в прогнозировании течения заболевания. Поэтому нами были также определены пороговые значения ЭТ-1 и NT-proCNP при выписке из стационара.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза течения АГ и уровня ЭТ-1 при выписке из стационара, составила $0,784 \pm 0,06$ с 95% ДИ 0,667-0,903 (табл. 30, рис. 28). Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Таблица 30 – Площадь под ROC-кривой

Показатель AUC	Стандартная ошибка	Асимптотическая значимость	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
0,784	0,06	<0,001	0,667	0,903

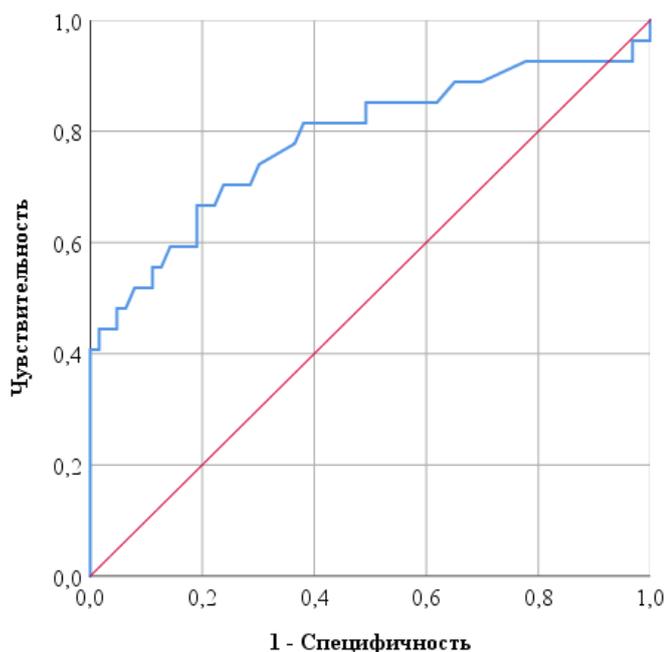


Рисунок 28 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности увеличения стадии АГ через 6 месяцев после COVID-19 у больных с АГ от пороговых значений ЭТ-1 при выписке из стационара

Пороговое значение уровня ЭТ-1 при выписке из стационара составило 19,3 пг/мл. При уровне ЭТ-1 при выписке из стационара выше указанного прогнозируется увеличение стадии АГ через 6 месяцев после COVID-19 у больных с АГ. Чувствительность и специфичность метода составили 88,9% и 100% соответственно.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза динамики стадии АГ и уровня NT-proCNP при выписке из стационара, составила $0,784 \pm 0,059$ с 95% ДИ 0,75-0,981 (табл. 31, рис. 29). Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Таблица 31 – Площадь под ROC-кривой

Показатель AUC	Стандартная ошибка	Асимптотическая значимость	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
0,865	0,059	<0,001	0,75	0,981

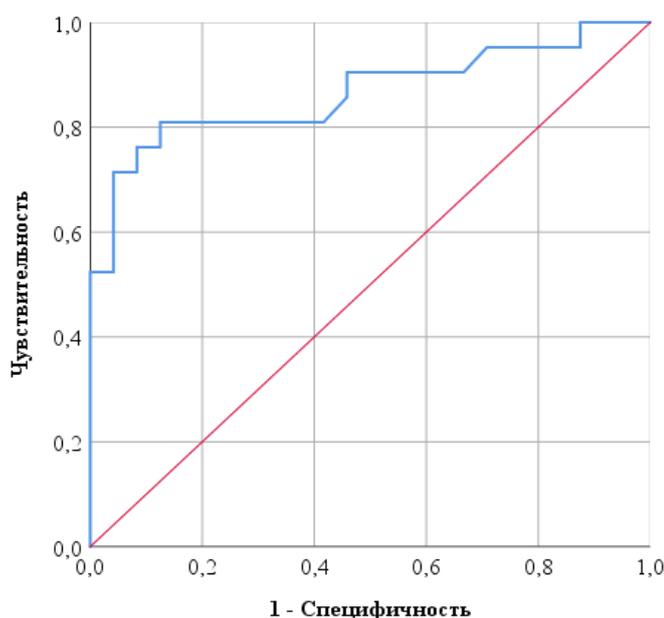


Рисунок 29 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности увеличения стадии АГ через 6 месяцев после COVID-19 у больных с АГ от пороговых значений NT-proCNP при выписке из стационара

Пороговое значение уровня NT-proCNP при выписке из стационара составило 14,55 пг/мл. При уровне NT-proCNP выше указанного прогнозируется увеличение стадии АГ через 6 месяцев после COVID-19. Чувствительность и специфичность метода составили 81,0% и 83,3% соответственно.

Таким образом, разработанная нами прогностическая модель, включающая в качестве предиктора уровень NT-proCNP при поступлении и его динамику в стационаре, может быть использована для индивидуального прогнозирования увеличения стадии АГ через 6 месяцев после COVID-19. Информация о предполагаемом высоком риске неблагоприятного течения АГ (переходе в более высокую стадию) будет способствовать индивидуальному подбору объема лечебных и профилактических мероприятий у больных с АГ после COVID-19 для минимизации этого риска.

При проведении регрессионного анализа были определены пороговые значения уровней ЭТ-1 при выписке из стационара и NT-proCNP при поступлении и при выписке из стационара для определения вероятности увеличения стадии АГ через 6 месяцев после COVID-19 у пациентов с АГ.

Клинический пример №1.

Больной Д., 62 года. Диагноз при поступлении: Гипертоническая болезнь I стадия. Неконтролируемая АГ. Гиперлипидемия, ИМТ 27,9. Риск 2 (умеренный).

Уровень NT-proCNP при поступлении 21,1 пг/мл.

Уровень NT-proCNP при выписке 20,5 пг/мл.

Поскольку снижение уровня NT-proCNP составило 1,2 пг/мл, т.е. менее 10% от исходного, динамика уровня NT-proCNP расценена как недостаточная (кодируется 1).

При проверке на пациенте Д. уравнение логистической регрессии имело следующий вид:

$$p = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%, \text{ где:}$$

$$e - \text{число Эйлера} = 2,72$$

$$z = -7,523 + 0,282 \times 21,1 + 2,978 \times 1 = 1,4052$$

$$p = \frac{1}{1+2,72^{-1,4052}} = 0,803$$

$$0,803 \times 100\% = 80,3\%$$

При расчете вероятности увеличения стадии АГ (ГБ) после перенесенного COVID-19 согласно выведенному уравнению регрессии у больного Д. значение p составило 0,803, или 80,3%. Данное значение риска было выше порогового значения логистической функции в точке cut-off, значимого для прогноза риска неблагоприятного исхода. Через 6 месяцев после перенесенного COVID-19 наблюдалось увеличение среднесуточных цифр АД (неконтролируемая АГ), появились признаки гипертрофии левого желудочка на ЭКГ, на основании чего было констатировано увеличение стадии АГ (ГБ).

Диагноз через 6 месяцев: Гипертоническая болезнь II стадия. Неконтролируемая АГ. Гиперлипидемия, ИМТ 28,1. Гипертрофия левого желудочка. Риск 3 (высокий).

Прогноз оказался верным.

Клинический пример №2.

Больной С., 57 лет. Диагноз при поступлении: Гипертоническая болезнь II стадия. Неконтролируемая АГ. Нарушенная гликемия натощак. Гиперлипидемия. Ретинопатия. Риск 3 (высокий). Целевое АД <130/<80 мм рт. ст.

Уровень NT-proCNP при поступлении 15,2 пг/мл.

Уровень NT-proCNP при выписке 10,2 пг/мл.

Поскольку снижение уровня NT-proCNP составило 5 пг/мл, т.е. более 10% от исходного, динамика уровня NT-proCNP расценена как положительная (кодируется 0).

При проверке на пациенте С. уравнение логистической регрессии имело следующий вид:

$$p = 1/(1+e^{-z}) \times 100\%, \text{ где:}$$

e – число Эйлера = 2,72

$$z = -7,523 + 0,282 \times 15,2 + 2,978 \times 0 = -3,2366.$$

$$p = \frac{1}{1 + 2,72^{3,2368}} = 0,03783$$

$$0,0378 \times 100\% = 3,8\%$$

При расчете вероятности увеличения стадии АГ (ГБ) после перенесенного COVID-19 согласно выведенному уравнению регрессии у пациента С. значение p составило 0,0378, или 3,8%. Данное значение риска было ниже порогового значения логистической функции в точке *cut-off*, значимого для прогноза увеличения стадии АГ (ГБ). Через 6 месяцев после перенесенного COVID-19 диагноз остался прежним.

Диагноз через 6 месяцев: Гипертоническая болезнь II стадия. Контролируемая АГ. Нарушенная гликемия натощак. Гиперлипидемия. Ретинопатия. Риск 3 (высокий). Целевое АД <130/<80 мм рт. ст.

Прогноз оказался верным.

ГЛАВА 8. ДЕРЕВО КЛАССИФИКАЦИИ, ОПРЕДЕЛЯЮЩЕЕ ВЕРОЯТНОСТЬ УВЕЛИЧЕНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО COVID-19

В дерево классификации вошли следующие предикторы вероятности увеличения риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ через 6 месяцев после перенесенного COVID-19: клинико-anamnestические параметры (возраст; пол, наличие и количество факторов риска АГ – табакокурение, ИМТ, гиподинамия, наличие сопутствующих заболеваний), а также результаты лабораторно-инструментальных исследований (степень поражения легких по результатам КТ ОГК, насыщение крови кислородом, уровни ЭТ-1 и NT-proCNP при поступлении и при выписке из стационара и их динамика, уровни С-реактивного белка, прокальцитонина, Д-димера).

Минимальное количество наблюдений в родительском узле составило 6 человек, в дочернем узле – 3 человека. Статистическая значимость полученной модели – 0,04. В результате в модель были отобраны следующие предикторы: динамика уровня ЭТ-1 за время стационарного лечения и уровень NT-proCNP при выписке ($>17,6$ и $\leq 17,6$ пг/мл). Полученная модель представлена на рисунке 30. В полученном дереве классификации наблюдались 3 терминальных узла.

Согласно данным, представленным в таблице 32, при недостаточной динамике уровня ЭТ-1 в стационаре или снижении его менее чем на 10% вероятность увеличения риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ у больных, перенесших COVID-19, через 6 месяцев превышала таковую в общей выборке в 2,4 раза (индекс 235,7%) (узел 2), при положительной динамике уровня ЭТ-1 в стационаре и уровне NT-proCNP при выписке $>17,6$ пг/мл – в 2,3 раза (индекс 229,4%) (узел 4).

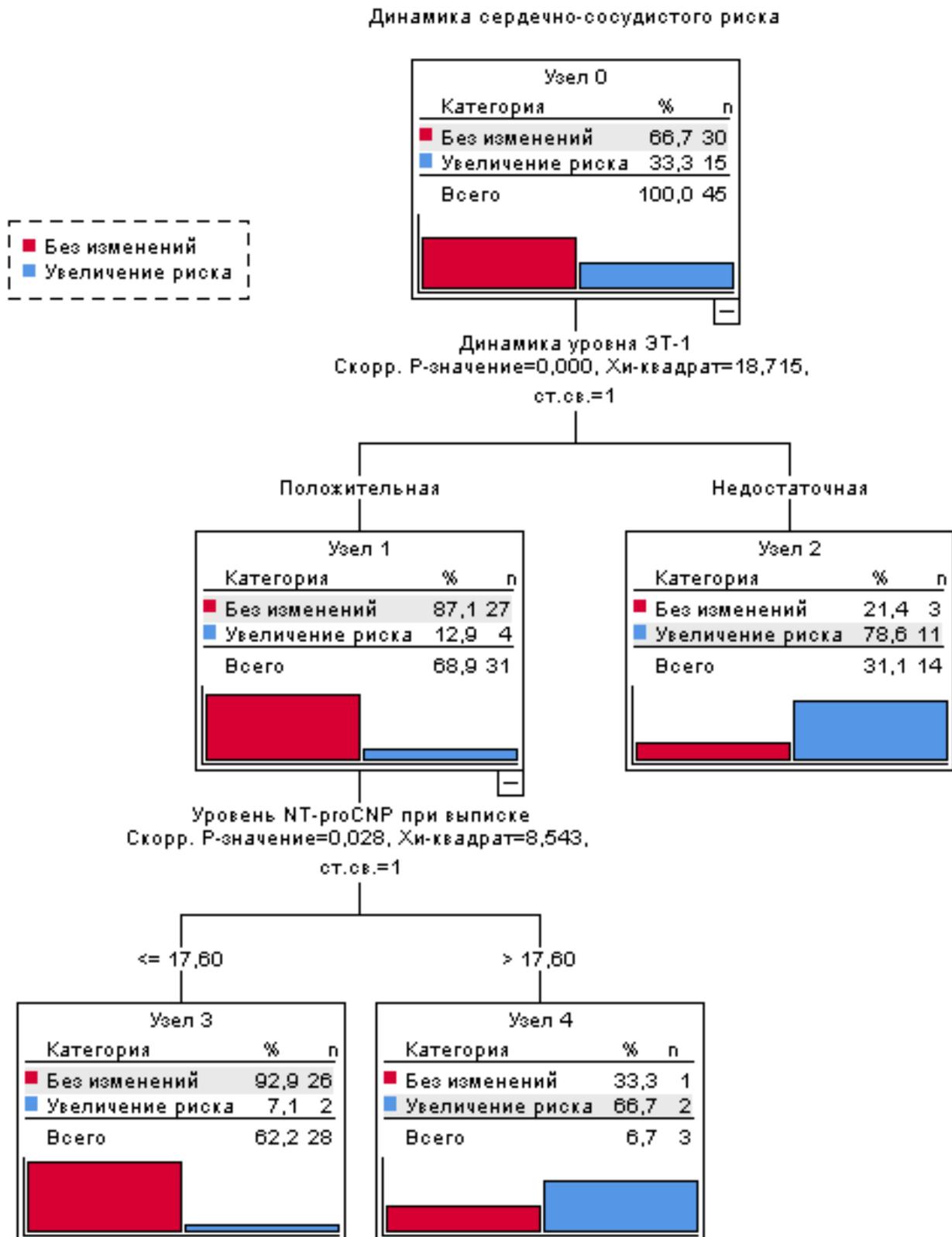


Рисунок 30 – Дерево классификации, определяющее вероятность увеличения риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ через 6 месяцев после перенесенного COVID-19

Увеличение риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ в этих подгруппах наблюдалось у 78,6% и 76,5% соответственно.

Таблица 32 – Характеристика терминальных узлов дерева классификации

№ терминального узла	Характеристика терминального узла	Число больных		Отклик, %	Индекс, %
		Всего	Увеличение риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ		
2	Недостаточная динамика уровня ЭТ-1 в стационаре или снижение менее чем на 10%	14	11	78,6	235,7
4	Положительная динамика уровня ЭТ-1 в стационаре, уровень и NT-proCNP при выписке >17,6	3	2	76,5	229,4
3	Положительная динамика уровня ЭТ-1 в стационаре, уровень NT-proCNP при выписке ≤17,6	28	2	33,3	100,0

У больных с положительной динамикой уровня ЭТ-1 в стационаре и уровне NT-proCNP при выписке ≤17,6 пг/мл вероятность увеличения риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ была аналогична вероятности в общей выборке (индекс 100,0%) (узел 3).

В таблице 33 представлены результаты сопоставления результатов исхода в изучаемой группе и спрогнозированных результатов.

Таблица 33 – Сопоставление результатов исхода в изучаемой группе и спрогнозированных результатов

Динамика риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ / Общая процентная доля	Спрогнозированный риск развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ		Процент правильных прогнозов
	Неизменный	Увеличение	
Неизменный риск развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ	26	4	86,7
Увеличение риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ	2	13	86,7
Общая процентная доля	62,2	37,8	86,7

Чувствительность полученной модели составила 86,7%, специфичность – 86,7%. Общая доля верных прогнозов в исследуемой выборке составила 86,7%.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

АГ является распространенным патологическим состоянием с широким охватом населения. АГ ассоциирована с ухудшением качества жизни, поражением органов-мишеней и риском развития других сердечно-сосудистых заболеваний. Неуклонно прогрессирующее течение и высокая вероятность фатальных осложнений обуславливают интерес исследователей и врачей практического звена к проблеме АГ.

Появление новой коронавирусной инфекции (COVID-19) заставило пересмотреть взгляды не только на проблему вирусных инфекций, но и на течение хронической соматической патологии в условиях инфекционного процесса. Интерес к течению АГ у больных с COVID-19, особенно в отдаленной перспективе, обосновали актуальность данного исследования. Целью его стала оптимизация прогноза течения АГ после перенесенного COVID-19.

На начальном этапе работы нами был изучен уровень ЭТ-1 у больных АГ на фоне COVID-19 при поступлении в стационар и его зависимость от клиничко-анамнестических характеристик. ЭТ-1 является эталонным показателем функции эндотелия и позволяет подойти к пониманию механизмов прогрессирования АГ. Уровень ЭТ-1 у пациентов с АГ на фоне COVID-19 более чем в три раза превышал показатель в группе контроля. Следует отметить, что статистически значимое повышение уровня ЭТ-1 относительно контроля наблюдалось и среди больных с АГ. Между группами пациентов с АГ и АГ+COVID-19 статистически значимых различий не выявлено, хотя и отмечена тенденция к более высоким значениям ЭТ-1 в группе пациентов с АГ с COVID-19.

Перспективность изучения уровня ЭТ-1 у пациентов с COVID-19 продемонстрирована в ряде исследований [122; 133; 183]

Наглядным является исследование Abraham G.R. (2022), в котором у госпитализированных пациентов с COVID-19, включая умерших и тех, у кого разви-

лось острое повреждение миокарда или почек, отмечалось значительное повышение уровня ЭТ-1 в плазме крови в острой фазе инфекции [121].

В работе Esposito L. (2021) акцентируется внимание на дисфункции эндотелия вследствие прямого вирусного воздействия и гиперинтенсивного воспалительного процесса, что, наряду с прочими патофизиологическими звеньями, увеличивает вероятность развития острого коронарного синдрома у пациентов с COVID-19 [145].

Уровень ЭТ-1 у пациентов с КТ ОГК IV в нашем исследовании более чем в два раза превышал таковой у пациентов с КТ ОГК III, а также был статистически значимо выше при наличии соматической патологии по сравнению с подгруппой пациентов, не имевших значимых сопутствующих заболеваний. Аналогичные результаты были получены Шаповаловым Ю.К. с соавт. (2022): статистически значимое повышение уровня ЭТ-1 относительно контроля отмечалось только у пациентов с тяжелым течением COVID-19. При среднетяжелом течении инфекции уровень ЭТ-1, хотя и превышал значения в контроле, все же не продемонстрировал статистической значимости различий [111].

Гендерных различий в уровне ЭТ-1 в группах наблюдения не выявлено. В противовес полученным нами данным относительно межполовой идентичности уровня ЭТ-1 в исследовании Ибрагимовой Х.И. выявлен статистически значимо более высокий уровень ЭТ-1 у мужчин старше 50 лет и у женщин в постменопаузе, что позволило авторам предположить особое влияние данного маркера на постменопаузальную гипертензию [43].

При анализе внутригрупповых значений уровня ЭТ-1 в зависимости от стадии АГ, среднесуточного АД и риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ нами не было выявлено статистически значимых различий ни в одной из групп наблюдения.

Также нами был изучен уровень NT-proCNP при АГ у больных обследуемых групп. У пациентов с АГ на фоне COVID-19 уровень данного маркера статистически значимо превосходил не только значения в группе контроля, но и в группе пациентов с АГ.

При сравнении уровня NT-proCNP у пациентов с различной площадью поражения легких нами было выявлено статистически значимо более высокие показатели при КТ ОГК IV, чем при КТ ОГК III. Нами не было обнаружено статистически значимых различий в уровне NT-proCNP между лицами с наличием и отсутствием соматической патологии и между пациентами мужского и женского пола.

Также нами был проанализирован уровень NT-proCNP в зависимости от стадии, среднесуточного АД и риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ. Статистически значимых внутригрупповых различий по данным показателям обнаружено не было.

В доступной литературе нам не встретилось работ по изучению уровня NT-proCNP у больных при АГ после COVID-19. При этом многочисленные исследования, в основном принадлежащие зарубежным авторам, подтверждают перспективность изучения NT-proCNP для выявления эндотелиальной дисфункции и оценки ее выраженности при различных заболеваниях [179].

В исследовании Prickett T.C. (2017) продемонстрировано, что NT-proBNP является независимым предиктором смерти и повторных госпитализаций у больных нестабильной стенокардией, играет важную роль при прогнозировании развития хронической сердечной недостаточности у больных с фибрилляцией предсердий [178; 195].

В одном из исследований была показана ассоциация между NT-proCNP в плазме крови и артериальным давлением [197].

Кроме того, последние исследования посвящены возможности оценки уровня NT-proCNP в диагностике заболеваний различной этиологии, но с одинаковым знаменателем – воспалением. Так, в работе Wojti I. с соавт. (2023) определялся сероточный уровень NT-proCNP у пациентов, госпитализированных по поводу SARS-CoV-2. Наиболее низкий уровень NT-proCNP был выявлен у тяжелобольных пациентов с COVID-19, а самый высокий – в группе без COVID-19. Низкий уровень NT-proCNP при поступлении достоверно ассоциировался с тяжелым исходом заболевания [129].

Работы, в которых проведено комплексное изучение ЭТ-1 и NT-proCNP при COVID-19 и/или АГ, единичны. Так, при исследовании лабораторных маркеров состояния гемодинамики Шаповалов Ю.К. (2022) с соавт. определяли, среди прочих маркеров, уровни ЭТ-1 и NT-proCNP у пациентов с вирусной пневмонией, ассоциированной с COVID-19. Значения ЭТ-1 оказались крайне вариабельными. Что касается уровня NT-proBNP, то он оказался ниже на 65% относительно контроля у пациентов средней степени тяжести и на 50% ниже – у тяжелобольных [111].

Нами было проанализировано течение АГ через 6 месяцев после COVID-19, а именно: изменение стадии, диапазона среднесуточного АД и риска развития сердечно-сосудистых осложнений. В группе больных с АГ после перенесенного COVID-19 увеличение стадии АГ произошло у 20 человек (44,4%) против 3 человек (6,7%) в группе с АГ. При этом в группе больных, перенесших COVID-19, у 4 человек отмечалась III стадия заболевания, в то время как среди больных с АГ по-прежнему регистрировались I и II стадии. Шанс увеличения стадии АГ в группе с АГ на фоне COVID-19 был выше в 8,2 раза по сравнению с группой с АГ (95% ДИ 2,51-26,77).

Через 6 месяцев после выписки из стационара в группе с АГ на фоне COVID-19 увеличение диапазона среднесуточного АД наблюдалось у 18 больных (40%) против 4 больных (8,9%) в группе АГ. Шанс увеличения диапазона среднесуточного АД в группе с АГ на фоне COVID-19 был выше в 5,7 раза по сравнению с группой с АГ (95% ДИ 1,713-18,671).

Через 6 месяцев после выписки из стационара в группе АГ на фоне COVID-19 увеличение риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ наблюдалось у 15 больных (33,3%) против 5 больных (11,1%) в группе с АГ. Шанс увеличения риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ в группе с АГ на фоне COVID-19 был выше в 4 раза по сравнению с группой с АГ (95% ДИ 1,31-12,23).

Шанс ухудшения общего течения АГ в группе с АГ на фоне COVID-19, подразумевающего увеличение цифр среднесуточного АД и/или стадии АГ и/или

риска развития сердечно-сосудистых осложнений, был выше в 5,69 раза, по сравнению с группой с АГ (95% ДИ 2,01-16,09).

На основании полученных данных можно заключить, что течение АГ у больных, перенесших COVID-19, характеризовалось более высокой вероятностью увеличения значений среднесуточного АД, стадии АГ и риска развития сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с больными с АГ.

Тема течения АГ у лиц с COVID-19 широко освещена в литературе. Основной акцент сделан на остром периоде инфекционного заболевания. Имеются сообщения о манифестации АГ у больных с COVID-19 в течение месяца [123]. В крупномасштабном исследовании с участием более 7500 человек частота впервые выявленной АГ после перенесенного COVID-19 составила 2,6% [4].

Авторы сообщают о том, что наличие АГ в качестве преморбидного фона способствует более тяжелому течению COVID-19 и увеличивает вероятность летального исхода [80; 131].

В обзоре Моисеевой М.В. с соавт. (2022) систематизированы имеющиеся в доступной литературе данные о течении COVID-19 у пациентов с АГ. В качестве предикторов неблагоприятного течения или прогрессирования коронавирусной инфекции авторы указывают возраст, уровень повышения систолического артериального давления как предиктор жесткости сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункции, а также отдельная роль отводится ангиотензинпревращающему ферменту [71].

Аналитический обзор Шариповой М.М. (2021) посвящен влиянию сопутствующей патологии на прогноз при COVID-19 (частота осложнений, тяжесть течения, смертность). Показано, что предшествующие неинфекционные заболевания являются значимым фактором риска неблагоприятных исходов у пациентов с COVID-19. В качестве подтвержденных прогностических предикторов неблагоприятного течения COVID-19 указываются сахарный диабет 2-го типа и любая степень ожирения. Что касается АГ, то авторы отмечают, что ее влияние подтверждается не всеми исследователями [113].

Сычева А.С. и соавт. (2021) на основе анализа 110 историй болезни пациентов с летальным исходом предприняли попытку определения предикторов тяжелого течения COVID-19, включая наличие коморбидной патологии. В группе пациентов 30-50 лет в 50% случаев в анамнезе имелась АГ с высоким и очень высоким кардиоваскулярным риском, ожирение 1-2 степени и сахарный диабет 2 типа. В группе пациентов в возрасте 51-70 лет в 100% случаев при поступлении выявлялась АГ с высоким и очень высоким риском, снижение функций печени и почек. В 50% случаев наблюдалась сердечная недостаточность, имело место ожирение 1-2 степени. В группе пациентов старше 70 лет в 100% случаев отмечена АГ с высоким и очень высоким кардиоваскулярным риском. Выявленные в ходе анализа данные позволили авторам сделать вывод, что наличие АГ с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском является наиболее весомым предиктором тяжелого течения COVID-19 [97].

Басиева А.В. с соавт. (2021) провела анализ особенностей течения COVID-19 в сочетании с сердечно-сосудистой патологией. Пациенты, имеющие в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания, являлись уязвимыми в большей степени в сравнении с другими; как правило, у них наблюдалась тяжелая форма COVID-19 в сочетании с высокой госпитальной летальностью. У госпитализированных больных COVID-19 в сочетании с АГ отмечался более высокий уровень смертности в сравнении с больными без указанной патологии, им чаще назначалась инвазивная вентиляция легких. Выздоровевшие могут иметь больше сердечно-сосудистых осложнений впоследствии, что связано с длительной персистенцией коронавируса в тканях сердца [12].

Тузовская О.В. и соавт. (2023) изучали ассоциации АГ и тяжести течения перенесенной коронавирусной инфекции у пациентов. Было установлено, что пациенты с АГ и среднетяжелым/тяжелым течением COVID-19 имели более высокие значения содержания глюкозы, индекса массы тела, окружности талии и индекса массы миокарда левого желудочка в пересчете на рост, чем лица с легким течением. Таким образом, указанные параметры ассоциированы с более тяжелым течением перенесенного COVID-19. Риск наличия среднетяжелого и тяжелого те-

чения COVID-19 у пациентов с АГ на 11% больше при увеличении индекса массы тела на 1 кг/м^2 , на 3,9 % – при увеличении обхвата талии на 1 см, а при регулярном приеме гипотензивных препаратов – в 2,3 раза меньше ($p = 0,043$) [101].

Гораздо меньшее количество исследований посвящено анализу течения АГ в постковидном периоде. Золотовской И.А. с соавт. (2022) была изучена трехмесячная динамика АД у 437 пациентов с АГ, перенесших COVID-19. В группе лиц, перенесших COVID-19, статистически значимо чаще наблюдалось нестабильное АД (35,0% против 25,0% без коронавирусной инфекции в анамнезе), проводимая антигипертензивная терапия чаще требовала коррекции. Авторы также отметили снижение ФВ ЛЖ у пациентов основной группы к концу исследования, что, вероятно, обусловлено гипоксией в острой стадии инфекционного процесса. Данная динамика сократительной способности сердца является фактором риска развития хронической сердечной недостаточности в дальнейшем [42].

Григоричевой Е.А. с соавт. по результатам 6-месячного наблюдения за 1637 пациентами с COVID-19 было сделано заключение, что наличие АГ может быть независимым от ряда факторов (возраста, пола, уровней нейтрофилов, тромбоцитов, глюкозы, СРБ, СКФ) предиктором тяжелого течения и неблагоприятного исхода COVID-19, а именно: летального исхода, пребывания в ОИТ и применения ИВЛ у госпитализированных больных [33].

В дальнейшем нами был проведен анализ уровней изучаемых маркеров и их динамики в стационаре, а также предпринята попытка определить взаимосвязь уровней и динамики с дальнейшим течением АГ.

По окончании стационарного лечения у больных с АГ и COVID-19 происходило статистически значимое снижение уровня ЭТ-1. При сравнении уровней ЭТ-1 в группе с АГ на фоне COVID-19 в зависимости от динамики стадии АГ через 6 месяцев после выписки из стационара было установлено, что у больных, у которых наблюдалось увеличение стадии АГ, уровень ЭТ-1 был статистически значимо выше по сравнению с больными, у которых не наблюдалось изменения стадии АГ. Аналогичная закономерность отмечалась и среди пациентов с АГ.

Мы проанализировали количество пациентов в исследуемых группах с различной динамикой уровня ЭТ-1 за время стационарного лечения. Динамика уровней ЭТ-1 за время пребывания в стационаре расценивалась как положительная при снижении уровня более чем на 10% и как недостаточная – при нарастании, неизменных значениях или снижении до 10% включительно. Нами были получены статистически значимые различия относительно частоты встречаемости положительной и недостаточной динамики уровня ЭТ-1 в группах больных с АГ. Шанс недостаточной динамики уровня ЭТ-1 в группе больных с АГ и COVID-19 превышал таковой в группе больных с АГ в 6,3 раза (95% ДИ 1,689-23,81).

При сравнении уровня ЭТ-1 у пациентов с различными диапазонами среднесуточного АД через 6 месяцев статистически значимые различия установлены только между лицами со среднесуточным АД 140-159/90-99 мм рт. ст. и со среднесуточным АД $\geq 180/\geq 110$ мм рт. ст.

То же самое отмечалось и при анализе динамики стадии АГ и риска развития сердечно-сосудистых осложнений. У больных АГ и COVID-19, у которых наблюдалось увеличение стадии АГ и риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ, уровень ЭТ-1 был статистически значимо выше, по сравнению с больными, у которых не наблюдалось изменения стадии АГ. Та же закономерность отмечена в группе пациентов с АГ.

Что касается динамики уровня NT-proCNP у больных с АГ на фоне COVID-19 в стационаре, то при выписке также наблюдалось статистически значимое его снижение. Мы проанализировали количество пациентов в исследуемых группах с различной динамикой уровня NT-proCNP за время стационарного лечения. Как и в случае с ЭТ-1, динамика уровней ЭТ-1 за время пребывания в стационаре расценивалась как положительная при снижении уровня более чем на 10% и как недостаточная – при нарастании, неизменных значениях или снижении до 10% включительно. Нами было установлено, что шанс недостаточной динамики уровня NT-proCNP в группе 1 статистически значимо ($p=0,001$) превышал таковой в группе 2 в 7,5 раз (95% ДИ 2,288-24,39).

Так же, как и в случае с ЭТ-1, у больных, у которых наблюдалось увеличение стадии и/или среднесуточного АД и/или риска сердечно-сосудистых осложнений, уровень NT-proCNP был статистически значимо выше по сравнению с больными, у которых данные характеристики остались неизменными.

С помощью ROC-анализа нами были определены пороговые значения уровней ЭТ-1 и NT-proCNP при поступлении и при выписке из стационара, позволяющие оптимизировать прогноз динамики АГ через 6 месяцев после COVID-19.

Пороговое значение уровня ЭТ-1 при выписке из стационара составило 19,3 пг/мл. При уровне ЭТ-1 при выписке из стационара выше указанного прогнозируется увеличение стадии АГ через 6 месяцев. Чувствительность и специфичность метода составили 88,9% и 100% соответственно.

Пороговое значение уровня NT-proCNP при поступлении в стационар составило 18,2 пг/мл, при выписке из стационара – 14,55 пг/мл. При уровне NT-proCNP выше указанного прогнозируется увеличение стадии АГ через 6 месяцев после COVID-19.

На основании полученных данных нами были созданы математические модели прогнозирования ухудшения течения АГ у пациентов после COVID-19 через 6 месяцев наблюдения. Методом бинарной логистической регрессии создан алгоритм, позволяющий осуществлять персонализированный прогноз увеличения стадии АГ. В состав алгоритмического уравнения вошли: уровень NT-proCNP при поступлении в стационар и динамика уровня NT-proCNP в процессе стационарного лечения. Нами было установлено, что уровень NT-proCNP имеет прямую связь с вероятностью увеличения стадии АГ через 6 месяцев у больных с АГ и COVID-19. Увеличение уровня NT-proCNP на 1 пг/мл при поступлении повышает риск увеличения стадии АГ в 1,3 раза (95% ДИ 1,01-1,75). Недостаточная динамика уровня NT-proCNP за время стационарного лечения (т.е. уменьшение уровня менее чем на 10% от исходного, повышение его или неизменное значение) повышает вероятность увеличения стадии АГ в 19,6 раза (95% ДИ: 3,14-44,94). Предложенный алгоритм позволяет осуществлять прогноз увеличения стадии АГ через 6 месяцев у больных после COVID-19.

Также нами было построено дерево классификации для определения вероятности увеличения риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ через 6 месяцев после перенесенного после COVID-19. Значимы предикторами стали динамика уровня ЭТ-1 за время стационарного лечения (положительной динамикой считалось снижение уровня ЭТ более чем на 10%) и уровень NT-proCNP при выписке. Согласно представленным данным, при недостаточной динамике уровня ЭТ-1 в стационаре вероятность увеличения риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ на фоне COVID-19 через 6 месяцев превышала таковую в общей выборке в 2,4 раза, при положительной динамике уровня ЭТ-1 в стационаре и уровне NT-proCNP при выписке $>17,6$ пг/мл – в 2,3 раза. Увеличение риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ в этих подгруппах наблюдалось у 78,6% и 76,5% соответственно. У пациентов с положительной динамикой уровня ЭТ-1 в стационаре и уровне NT-proCNP при выписке $\leq 17,6$ пг/мл вероятность увеличения риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ была аналогична вероятности в общей выборке. Полученная модель прогнозирования вероятности увеличения риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ через 6 месяцев после COVID-19 может быть использована в скрининговых исследованиях на больших группах больных.

Преимущество данной модели состоит в том, что она носит персонализированный характер и должна послужить поводом к нацеленному ее применению для предотвращения увеличения риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ после COVID-19.

Вопросы прогнозирования течения заболевания являются одними из ключевых в ведении пациентов. Прогноз и связанная с этим стратификация пациентов позволяют оптимизировать объем проводимых лечебно-профилактических мероприятий. Именно поэтому так важно иметь во врачебном арсенале математические модели прогнозирования течения АГ. В математической модели Чурносова М.И. с соавт. (2016) прогнозирование уровня АД достигается на основании индекса массы тела, алиментарных предпочтений (растительная или мясная пища),

приема алкоголя и генетических полиморфизмов по локусам +250A/G LT α и +1663A/G TNFR2 [110].

В модели, предложенной Садыковым Д.И. с соавт. (2012), при прогнозировании течения АГ учитываются возраст, вид эссенциальной АГ, уровень адреналина в суточной моче, уровень ангиотензина сыворотки крови, индекс времени дневного диастолического АД в первый визит, длина интервала QT на электрокардиограмме, жалобы и привычка подсаливать пищу [91].

Уровень эндотелина-1 вошел в прогностический алгоритм Афлятумовой Г.Н. с соавт. (2018). С целью ранней диагностики различных форм АГ (лабильной или стабильной), помимо данного маркера, автор предлагает определять концентрацию оксида азота в сыворотке и серотонина в плазме и тромбоцитах [7].

В доступной нам литературе найдены единичные публикации, касающиеся прогностической роли NT-proCNP относительно риска возникновения или декомпенсации сердечно-сосудистых заболеваний после перенесенного COVID-19. Так, Гончарова А.Г. с соавт. сформировали диагностическую панель кардиальных маркеров, отражающих риск декомпенсации сердечно-сосудистых заболеваний после SARS-CoV-2. Среди прочих биомаркеров туда вошел и NT-proCNP. По мнению авторов, использование панели белковых кардиомаркеров в комбинации с другими диагностическими критериями SARS-CoV-2 может не только повысить стратификацию риска пациентов в разные сроки после перенесенного SARS-CoV-2, но и улучшить диагностический процесс, терапевтическую эффективность и качество жизни [31].

Таким образом, проведенное исследование улучшило понимание сочетанного течения АГ и COVID-19 и позволило создать математические модели прогнозирования течения АГ после перенесенного COVID-19, касающиеся увеличения стадии АГ и риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что у больных АГ на фоне COVID-19 уровень ЭТ-1 был статистически значимо выше по сравнению с группой АГ и зависел от гендерного признака, степени поражения легких по данным КТ ОГК, наличия сопутствующей патологии при поступлении в стационар.

2. Установлено, что уровень NT-proCNP был статистически значимо выше у больных АГ на фоне COVID-19 по сравнению с группой АГ. Обнаружена зависимость уровня NT-proCNP от гендерного признака, степени поражения легких по данным КТ ОГК, наличия сопутствующей патологии при поступлении в стационар.

3. Доказано, что через 6 месяцев после выписки из стационара среди больных АГ на фоне COVID-19 по сравнению с больными АГ в 8,2 раза чаще было зарегистрировано изменение стадии АГ (ГБ), в 5,7 раза чаще – увеличение среднесуточного АД и в 4 раза чаще – увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений при АГ.

4. Установлено, что за период стационарного лечения у больных АГ на фоне COVID-19 уровни ЭТ-1 и NT-proCNP статистически значимо снижались. У больных с увеличением среднесуточного АД, стадии АГ (ГБ) и риска сердечно-сосудистых осложнений при АГ через 6 месяцев отмечались при выписке из стационара статистически значимо более высокие уровни ЭТ-1 и NT-proCNP по сравнению с больными без увеличения среднесуточного АД, стадии АГ (ГБ) и риска сердечно-сосудистых осложнений при АГ. Количество лиц с недостаточной динамикой уровней ЭТ-1 и NT-proCNP за период стационарного лечения было статистически значимо больше при неблагоприятном течении АГ.

5. Разработанная персонализированная математическая модель позволяет прогнозировать увеличение стадии АГ (ГБ) у больных после перенесенного COVID-19.

6. Разработанное дерево классификации позволяет прогнозировать увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений при АГ у больных после перенесенного COVID-19.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовать определение в клинической и лабораторной практике уровней ЭТ-1 и NT-proCNP в динамике для прогнозирования вероятности увеличения стадии и риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ после перенесенного COVID-19.

2. Рекомендовать для оптимизации прогноза увеличения стадии АГ через 6 месяцев после COVID-19 использовать пороговые значения уровней ЭТ-1 при выписке и NT-proCNP при поступлении и при выписке из стационара. Пороговое значение уровня ЭТ-1 при выписке из стационара – 19,3 пг/мл. Пороговое значение уровня NT-proCNP при поступлении в стационар – 18,2 пг/мл, при выписке из стационара – 14,55 пг/мл. При уровнях ЭТ-1 и NT-proCNP выше указанных прогнозируется увеличение стадии АГ через 6 месяцев после COVID-19.

3. Внедрить в клиническую практику математическую модель индивидуального прогнозирования риска увеличения стадии АГ у больных АГ после перенесенного COVID-19.

4. Использовать дерево классификации для определения вероятности увеличения риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ у больных АГ через 6 месяцев после перенесенного COVID-19 в клинической практике и в скрининговых исследованиях на больших группах больных. Данная модель носит персонализированный характер и может послужить поводом к нацеленному ее применению для предотвращения увеличения риска сердечно-сосудистых осложнений при АГ у больных АГ после перенесенного COVID-19.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АМОКБ	Александро-Мариинская областная клиническая больница
АПФ 2	ангиотензинпревращающий фермент 2
ГБ	гипертоническая болезнь
ГБУЗ АО	Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Астраханской области
ГКБ	Городская клиническая больница
ДИ	доверительный интервал
ДС	диагностическая специфичность
ДЧ	диагностическая чувствительность
ДЭ	диагностическая эффективность
ИЛ-6	интерлейкин-6
ИМТ	индекс массы тела
КТ	компьютерная томография
ОГК	органы грудной клетки
ОШ	отношение шансов
ПЦОР	прогностическая ценность отрицательного результата
ПЦПР	прогностическая ценность положительного результата
СКФ	Скорость клубочковой фильтрации
СРБ	С-реактивный белок
ХБП	хроническая болезнь почек
ЭД	эндотелиальная дисфункция

ЭТ-1	эндотелин-1
CNP	натрийуретический пептид С типа
COVID-19	coronavirus disease 2019
NO	оксид азота
NT-proCNP	N-TerminalPro-C-TypeNatriureticPeptide, N-концевой предшественник натрийуретического пептида С-типа
ROC	receiver operating characteristic
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдурахимов, А. Х. COVID-19 и дисфункция эндотелия (обзор литературы) / А. Х. Абдурахимов, З. А. Эргашева, Л. Н. Хегай // *Life Sciences and Agriculture*. – 2021. – № 2 (6). – С. 1-7.
2. Акарачкова, Е. С. Эпидемия COVID-19. Стресс-связанные последствия / Е. С. Акарачкова, А. А. Беляев, Д. В. Блинов [и др.] // *Клинический разбор в общей медицине*. – 2020. – № 2. – С. 16–24. DOI: 10.47407/kr2020.1.2.00013.
3. Акимцева, Е. А., Котовщикова Е. Ф. Маркеры эндотелиальной дисфункции как предикторы развития ретромбозов коронарных стентов / Е. А. Акимцева, Е. Ф. Котовщикова // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – № 8-2. – С. 271-273.
4. Арутюнов, А. Г. Реабилитация после COVID-19. Резолюция Международного совета экспертов Евразийской ассоциации терапевтов и Российского кардиологического общества / А. Г. Арутюнов, П. Сеферович, И. Г. Бакулин [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2021. – Т. 26, № 9. – С. 4694. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4694.
5. Арутюнов, Г. П. Международный регистр «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции / Г. П. Арутюнов, Е. И. Тарловская, А. Г. Арутюнов [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2021. – Т. 26, № 4. – С. 4470. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4470.
6. Асфандияров, Ф. Р. Анализ уровня эндотелина-1 у больных доброкачественной гиперплазии предстательной железы с и без синдрома зависимости от алкоголя / Ф. Р. Асфандияров, В. В. Ляшенко, Е. А. Полунина // *Современные проблемы науки и образования*. – 2018. – № 4. – С. 198.
7. Афлятумова, Г. Н. Способ ранней диагностики различных форм эссенциальной артериальной гипертензии у детей и подростков / Г. Н. Афлятумова,

Д. И. Садыкова, Р. Р. Нигматуллина [и др.] // Патент на изобретение RU 2648453 С1, 26.03.2018. Заявка № 2016149848 от 19.12.2016.

8. Ахминеева, А. Х. Натрийуретический пептид типа С и выраженность дисфункции эндотелия при бронхиальной астме в сочетании с артериальной гипертензией / А. Х. Ахминеева, О. С. Полунина // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. – № 2 (131). – С. 19-21.

9. Ахминеева, А. Х. Функциональные, генетические и биохимические маркеры состояния сосудистого эндотелия при гипертонической болезни / А. Х. Ахминеева, О. С. Полунина, Л. П. Воронина [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – Т. 8, № 3. – С. 40-43.

10. Бараева, Р. А. Вазомоторная функция эндотелия и содержание эндотелина-1 у больных вибрационной болезнью и в сочетании с артериальной гипертензией / Р. А. Бараева // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 9. – С. 19-20.

11. Баринов, А. Н. Клинические проявления, патогенез и лечение отдаленных последствий поражения нервной системы при COVID-19 / А. Н. Баринов, Л. С. Мошхоева, Е. В. Пархоменко [и др.] // Медицинский алфавит. – 2021. – № 3. – С. 14-22. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-3-14-22

12. Басиева, А. В. Особенности течения коронавирусной инфекции на фоне сердечно-сосудистой патологии / А. В. Басиева, М. М. Сарбашева // International Journal of Medicine and Psychology. – 2021. – Т. 4, № 5. – С. 134-137.

13. Башкина, О. А. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19: клинический случай / О. А. Башкина, И. В. Вязовая, Д. Ф. Сергиенко // Фарматека. – 2022. – Т. 29, № 9. – С. 104-107. DOI: 10.18565/pharmateca.2022.9.104-107.

14. Белоусова, О. Н. Когнитивный домен индивидуальной жизнеспособности у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией / О. Н. Белоусова, О. А. Осипова, М. В. Чупаха [и др.] // Врач. – 2021. – Т. 32, № 9. – С. 85-88. DOI: 10.29296/25877305-2021-09-19.

15. Белькинд, М. Б. Динамика изменений в остром периоде и отдаленные результаты КТ легких у пациентов, перенесших COVID-19 пневмонию / М.Б. Белькинд, С.А. Гаман, О.В. Стукалова [и др.] // REJR. – 2020. – Т. 10, № 4. – С. 47-59. DOI: 10.21569/2222-7415-2020-10-4-47-59.

16. Богдалова, Л. Р. Особенности течения артериальной гипертензии и жёсткость артерий у пациентов с анкилозирующим спондилитом, перенёсших COVID-19 / Л. Р. Богдалова, Н. М. Никитина, М. И. Юпатова [и др.] // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2023. – Т. 4, № 4. – С. 69-76. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-4-69-76.

17. Болехан, В. Н. Особенности развития эпидемии коронавирусной инфекции COVID-19 / В. Н. Болехан, И. М. Улюкин, С. А. Пелешок // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2020. – № 4. – С. 16-26. DOI: 10.25016/2541-7487-2020-0-4-16-26.

18. Боровкова, Л. В. Содержание эндотелина в крови у беременных с хронической артериальной гипертензией и его клинико-диагностическое значение / Л. В. Боровкова, С. О. Колобова, Л. Д. Андосова [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2023. №1. Публикация 1-9. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/1-9.pdf> (дата обращения: 25.02.2024). DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-1-9.

19. Бунова, С. С. COVID-19 и сердечно-сосудистая коморбидность: поиск новых подходов к снижению смертности / С. С. Бунова, П. И. Охотникова, Ю. П. Скирденко [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20. - № 4. – С. 2953. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2953.

20. Бурнашева, Г. А. Натрийуретические пептиды: использование в современной кардиологии / Г. А. Бурнашева, Д. А. Напалков // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2015. – Т. 70, № 5. – С. 568-572.

21. Бурячковская, Л. И. Повреждение сосудистого эндотелия и эритроцитов у больных COVID-19 / Л. И. Бурячковская, А. М. Мелькумянц, Н. В. Ломакин

[и др.] // *Consilium Medicum*. – 2021. – Т. 23, № 6. – С. 469-76. DOI: 10.26442/20751753.2021.6.200939

22. Валиева, М. Ю. Анализ влияния некоторых эпидемиологических факторов риска на развитие и распространенность предгипертензии и артериальной гипертензии / М. Ю. Валиева, Д. К. Максумова, У. К. Ахмадалиева [и др.] // *Научный журнал*. – 2017. – Т. 5, № 18. – С. 100-101.

23. Васина, Л. В. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры / Л. В. Васина, Н. Н. Петрищев, Т. Д. Власов // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2017. – Т. 16., № 1. – С. 4-15.

24. Власов, Т. Д. Дисфункция эндотелия. Правильно ли мы понимаем этот термин? / Т. Д. Власов, Н. Н. Петрищев, О. А. Лазовская // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. – 2020. – Т. 17, № 2. – С.76-84. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-2-76-84

25. Воробьева, О. В. Комплексная терапия последствий коронавирусной инфекции COVID-19 / О. В. Воробьева // *Доктор.Ру*. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 13-19. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-5-13-19.

26. Воронина, Л. П. Генетические, биохимические и функциональные маркеры состояния вазорегулирующей функции эндотелия / Л. П. Воронина // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. – 2011. – Т. 102, № 3. – С. 29-31.

27. Воронина, Л. П. Анализ уровня N-концевого предшественника натрийуретического пептида С-типа и эндотелина-1 при хронической сердечной недостаточности / Л. П. Воронина, Е. А. Полунина, И. С. Белякова // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2019. – Т. 26, № 1. – С. 10-13.

28. Воронина, Л. П. Результаты комплексного исследования показателей кожной микроциркуляции и уровня плазменного эндотелина-1 у больных бронхиальной астмой / Л. П. Воронина, О. С. Полунина, М. К. Яценко [и др.] // *Успехи современного естествознания*. – 2006. – № 12. – С. 46-47.

29. Временные методические рекомендации. «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

30. Голивец, Т. П. Эффекты эндотелина-1 в развитии и прогрессировании метаболического синдрома и других социально значимых неинфекционных заболеваний (Обзор литературы) / Т. П. Голивец, Д. Г. Дубоносова, О. А. Осипова [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2017. – № 19 (268). – С. 5-19.

31. Гончарова, А. Г. Роль кардиальных маркеров в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний после перенесенного SARS-COV-2 / А. Г. Гончарова, Г. А. Тихонова, И. Н. Гончаров // Технологии живых систем. – 2022. – Т. 19, № 4. – С. 42-51. DOI: 10.18127/j20700997-202204-04.

32. Городин, В. Н. Состояние сердечно-сосудистой системы в постковидном периоде / В. Н. Городин, А. О. Быстров, Д. Л. Мойсова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2022. – Т. 20, № 2. – С. 75-84. DOI: 10.20953/1729-9225-2022-2-75-84

33. Григоричева, Е. А. Показатели структуры и функции левого желудочка и уровень артериального давления после перенесенной инфекции COVID-19 с поражением легких (проспективное 6-месячное наблюдение) / Е. А. Григоричева, Г. Р. Гессен, Э. А. Сафронова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. 2022; (3). URL: [https:// science-education.ru/ru/article/view?id=31748](https://science-education.ru/ru/article/view?id=31748) (дата обращения: 25.02.2024).

34. Григорьева, Н. Н. Механизмы развития патологии опорно-двигательного аппарата после перенесённой инфекции COVID-19 / Н. Н. Григорьева, Г. А. Айрапетов // Гений ортопедии. – 2024. – Т. 30, № 1. – С. 153-162. DOI: 10.18019/1028-4427-2024-30-1-153-162.

35. Гуляев, П. В. Выявление постковидного синдрома у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию / П. В. Гуляев, С. В. Реснянская, И. В. Островская // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2022. – № S2. – С. 107-128. DOI: 10.24412/2312-2935-2022-2-107-128.

36. Демьяновская, Е. Г. Неврологические аспекты COVID-19. Тактика ведения пациентов неврологом с учетом эпидемиологической ситуации / Е. Г.

Демьяновская, С. М. Крыжановский, А. С. Васильев [и др.] // Лечащий Врач. – 2021. – Т. 2, № 24. – С. 54-60. DOI: 10.26295/OS.2021.63.96.011.

37. Драпкина, О. М. Проспективный госпитальный регистр больных с предполагаемыми или подтвержденными коронавирусной инфекцией COVID-19 и внебольничной пневмонией (ТАРГЕТ-ВИП): характеристика включенных больных и оценка исходов стационарного этапа лечения / О. М. Драпкина, О. Э. Карпов, М.М. Лукьянов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 6. – С. 2727. DOI:10.15829/1728-8800-2020-2727.

38. Дубинина, И. И. Артериальная гипертензия и дисфункция эндотелия при коморбидной патологии: сахарный диабет и первичный гипотиреоз / И. И. Дубинина, О. М. Урясьев, С. В. Берстнева [и др.] // Российский медико-биологический вестник имени академика ИП Павлова. – 2016. – №. 4. – С. 42-55.

39. Ерина, А. М. Эпидемиология артериальной гипертензии в Российской Федерации – важность выбора критериев диагностики / А. М. Ерина, О. П. Ротарь, В. Н. Солнцев [и др.] // Кардиология. – 2019. – Т. 59, №6. – С. 5-11. DOI: 10.18087/cardio.2019.6.2595.

40. Ермасова, С. А. Симптомные эпизоды гипотонии у больных с артериальной гипертензией. Взаимосвязь с показателями самостоятельного контроля артериального давления / С. А. Ермасова, И. М. Соколов, Ю. Г. Шварц // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № S2. – С. 42-47. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4440

41. Зимницкая, О. В. Плазменные маркеры эндотелиальной дисфункции при гипертонической болезни (обзор литературы) / О. В. Зимницкая, М. М. Петрова, Д. С. Каскаева // В мире научных открытий. – 2015. – Т. 4. – С. 204-30.

42. Золотовская, И. А. Артериальная гипертензия у пациентов, перенесших COVID-19: особенности и возможности коррекции артериального давления / И. А. Золотовская, Г. Р. Гиматдинова, И. Л. Давыдкин // Профилактическая медицина. – 2022. – Т. 25, № 1. – С. 63-70. DOI: 10.17116/profmed20222501163.

43. Ибрагимова, Х. И. Уровень эндотелина-1 в сыворотке крови у больных эссенциальной артериальной гипертензией в зависимости от пола и возраста /

Х. И. Ибрагимова, С. Н. Маммаев, З. С. Абусуева // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т. 11, №3. – С 464-465. DOI – 10.14300/mnnc.2016.11105

44. Иванова, Е. Г. Артериальная гипертония-фокус на качество жизни / Е. Г. Иванова, Е. В. Макарова // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24, № 8. – С. 38-43.

45. Идрисова, Г. Б. Особенности проявлений хронических заболеваний после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 / Г.Б. Идрисова, А.Ш. Галикеева, М.А. Шарафутдинов [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2022. – Т. 21, № 3. – С. 15-20. DOI: 10.52420/2071-5943-2022-21-3-15-20.

46. Калашников, Е. С. Факторы риска неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19 на основе анализа данных инфекционного госпиталя / Е. С. Калашников, А. Г. Сердюков, Е. А. Полунина // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2023. – №2. – С. 605-624. DOI: 10.24412/2312-2935-2023-2-605-624

47. Калашников, Е. С. Диагностическая ценность пороговых значений уровней некоторых лабораторных показателей и сатурации при неблагоприятном исходе у пациентов с COVID-19 / Е. С. Калашников, А. Г. Сердюков, Е. А. Полунина // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2023. – Т. 17, №2. – С. 35-41. DOI: 10.24412/2075-4094-2023-2-1-4

48. Канорский, С. Г. Постковидный синдром: распространенность и патогенез органических поражений, направления коррекции. Систематический обзор / С. Г. Канорский // Кубанский научный медицинский вестник. – 2021. – Т. 28, № 6. – С. 90-116. DOI: 10.25207/1608-6228-2021-28-6-90-116.

49. Кит, О. И. Уровень эндотелина-1 в крови и ткани легкого у больных немелкоклеточным раком легкого, перенесших COVID-19 различной степени тяжести / О.И. Кит, Е.М. Франциянц, Д.А. Харагезов [и др.] // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2023. – Т. 1. – С. 74-90. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-1-74-90

50. Карпунина, Н. С. Поражение сердца при COVID-19: непосредственные и отдаленные наблюдения / Н. С. Карпунина, О. В. Хлынова, И. В. Шумович

// Пермский медицинский журнал. – 2021. – Т. 38, № 3. – С. 48-60. DOI: 10.17816/pmj38348-60

51. Клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых», 2020 г.

52. Козлов, И. А. Натрийуретические пептиды: биохимия, физиология, клиническое значение / И. А. Козлов, И. Е. Харламова // Общая реаниматология. – 2009. – Т. 5, № 1. – С. 89-97.

53. Козлов, И. А. Периоперационная динамика и клиническая значимость содержания натрийуретического пептида В-типа в крови кардиохирургических больных / И. А. Козлов, М. Г. Буржунова, М. В. Чумаков [и др.] // Общая реаниматология. – 2012. – Т. 8, № 4. – С. 133-138.

54. Коростовцева, Л. С. COVID-19: каковы риски пациентов с артериальной гипертензией? / Л. С. Коростовцева, О. П. Ротарь, А. О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26, № 2. – С. 124-132.

55. Коростышевская, И. М. Натрийуретический пептид С-типа: что это, где и зачем? / И. М. Коростышевская, В. Ф. Максимов, Н. С. Руденко [и др.] // Российский физиологический журнал им. ИМ Сеченова. – 2015. – Т. 101, № 5. – С. 515-524.

56. Корякин, Е. С. Эндотелиальная дисфункция при COVID-19 / Е. С. Корякин, А. Д. Брацун // Аллея науки. – 2020. – Т. 2, № 11. – С. 197-200.

57. Костюченко, Г. И. Уровень эндотелина-1 в сыворотке крови пациентов молодого возраста с установленной артериальной гипертензией / Г. И. Костюченко, О. Г. Вьюн // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2014. – № 5. – С. 34.

58. Кравцова, А. В. Поражение сердечно-сосудистой системы при COVID-19 / А. В. Кравцова, А. А. Гуляева, Е. Д. Голованова [и др.] // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 59-65. DOI: 10.37903/vsgma.2021.4.8.

59. Кулик, Е. Г. Показатели функции сосудистого эндотелия у больных хронической обструктивной болезнью легких, перенесших COVID-19 / Е. Г. Кулик, В. И. Павленко, С. В. Нарышкина [и др.] // Бюллетень физиологии и патоло-

гии дыхания. – 2023. – Вып. 87. – С. 29-34. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-29-34

60. Курмаева, А. Ш. Взаимосвязь уровня аннексина А5 и регресса пульмональных осложнений у больных с пневмонией, ассоциированной с SARS-Cov-2, на амбулаторном этапе / А. Ш. Курмаева, О. А. Башкина, Т. В. Прокофьева [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 1. – С. 29-34. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(1).29-34.

61. Курмаева, А. Ш. Роль гипераннексинемии в развитии пульмональных осложнений у лиц с пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2 / А. Ш. Курмаева, Т. В. Прокофьева, О. С. Полунина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2023. – № 6; URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=33149> (дата обращения: 24.12.2023).

62. Лакман, И. А. Смертность при разных штаммах COVID-19 в отдаленном периоде: 18-месячное наблюдение / И. А. Лакман, Д. Ф. Гареева, Л. Ф. Садикова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 12. – С. 5672. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5672.

63. Левитан, Б. Н. Патология печени при COVID-19 после завершения пандемии: современный взгляд на проблему / Б. Н. Левитан, Т. В. Сердюкова, В.В. Скворцов // Медицинский алфавит. – 2023. – № 34. – С. 10-15. DOI: 10.33667/2078-5631-2023-34-10-15.

64. Лукьянов, М. М. Исходы за двухлетний период наблюдения больных после госпитального лечения по поводу COVID-19 (данные регистра ТАРГЕТ-ВИП) / М. М. Лукьянов, Е. Ю. Андреев, С. Ю. Марцевич [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № 10. – С. 3757. DOI:10.15829/1728-8800-2023-3757.

65. Максимов, В. Ф. Натрийуретические пептиды сердца и артериальная гипертензия: экспериментальное исследование / В. Ф. Максимов, И. М. Коростышевская, А. Л. Маркель [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2013. – Т. 68, № 1. – С. 4-9.

66. Мамедов, М. Н. Коронавирусная инфекция с точки зрения междисциплинарного подхода. Круглый стол / М. Н. Мамедов, Ю. В. Родионова, И. С. Явелов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 2849. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2849
67. Мартынов, М. Ю. Эндотелиальная дисфункция при COVID-19 и когнитивные нарушения / М. Ю. Мартынов, А. Н. Боголепова, А. Н. Ясаманова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121, № 6. – С. 93-99.
68. Мартынюк, Т. В. Ведение пациентов с легочной артериальной гипертензией в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции / Т. В. Мартынюк, А. М. Алеевская, О. В. Родненков // Евразийский кардиологический журнал. – 2020. – № 2. – С. 54-60.
69. Минасов, Т. Б. Особенности костного метаболизма при COVID-19 / Т. Б. Минасов, Д. Э. Байков, М. М. Хафизов [и др.] // Справочник врача общей практики. – 2021. – № 5. – С. 36-45. DOI: [10.33920/med-10-2105-04](https://doi.org/10.33920/med-10-2105-04).
70. Мнацаканян, М. Г. Механизмы повреждения печени при COVID-19 / М. Г. Мнацаканян, А. П. Погромов, А. С. Лишута [и др.] // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93, № 4. – С. 427–430. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200733
71. Моисеева, М. В. Что известно о влиянии артериальной гипертензии на течение COVID-19 / М. В. Моисеева, Н. В. Багишева, А. В. Мордык [и др.] // Клинический разбор в общей медицине. – 2022. – № 5. – С. 6-9. DOI: 10.47407/kr2022.3.5.00156.
72. Молочков, А. В. Коморбидные заболевания и прогнозирование исхода COVID-19: результаты наблюдения 13 585 больных, находившихся на стационарном лечении в больницах московской области / А. В. Молочков, Д. Е. Каратеев, Е. Ю. Огнева [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2020. – Т. 48, р№ S1. – С. 1-10.
73. Насонов, Е. Л. Коронавирусная болезнь-2019 (COVID-19): значение ингибиторов IL-6 / Е. Л. Насонов // Пульмонология. – 2020. – Т. 30, № 5. – С. 629-44. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-629-644

74. Нестерец, А. М. Бронхолегочная система в рамках синдрома пост-COVID-19: обзор литературы / А. М. Нестерец, А. Д. Худякова, А. Б. Куртукова [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2023. – Т. 43, № 6. – С. 45-54. DOI: 10.18699/SSMJ20230605.
75. Нуриллаева, Н. М. Особенности течения артериальной гипертензии у пациентов, перенесших COVID-19 / Н. М. Нуриллаева, Д. З. Ярмухамедова // Журнал кардиореспираторных исследований. – 2023. – Т. 4, № 2. – С. 73-76.
76. Осипова, О. А. Роль циркулирующих биомаркеров у пациентов, перенесших COVID-19 / О. А. Осипова, Р. Н. Шепель, О. А. Каруцкая [и др.] // Актуальные проблемы медицины. – 2023. – Т. 46, № 3. – С. 231-244. DOI 10.52575/2687-0940-2023-46-3-231-244.
77. Осипова, О. А. Сравнительный анализ показателей мониторинга суточного артериального давления у больных артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью / О. А. Осипова, С. Б. Суязова, М. А. Власенко [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 7-1. – С. 146-150.
78. Петина, М. М. Эндотелиальная дисфункция у больных ишемической болезнью сердца с сахарным диабетом 2 типа / М. М. Петина, Г. Н. Гороховская, А. И. Мартынов // Российский кардиологический журнал. – 2011. – № 2. – С. 32-36.
79. Погосова, Н. В. Последствия COVID-19 на отдаленном этапе после госпитализации / Н. В. Погосова, Ф. Н. Палеев, А. К. Аушева [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2022. – Т. 18, № 2. – С. 118-126. DOI:10.20996/1819-6446-2022-04-03.
80. Подзолков, В. И. Артериальная гипертензия и неблагоприятное течение COVID-19 среди госпитализированных больных: данные когортного исследования из России / В. И. Подзолков, А. Е. Брагина, А. И. Тарзиманова [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии – 2023. – Т. 19, № 1. – С. 4-10. DOI:10.20996/1819-6446-2023-01-10.
81. Подзолков, В. И. Эндотелиальная дисфункция у больных с контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензией / В. И. Подзолков, Т. А.

Сафронова, Д. У. Наткина // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 9. – С. 108-114. DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000344.

82. Полунина, Е. А. «Мультифункциональный» натрийуретический пептид типа с и дискуссионно/перспективное его исследование при хронической сердечной недостаточности / Е. А. Полунина, О. С. Полунина, И. В. Севостьянова [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2017. – Т. 12, № 3. – С. 28-36.

83. Полунина, О. С. Уровень эндотелина-1 и натрийуретического пептида типа С у больных хронической сердечной недостаточностью / О. С. Полунина, Л. П. Воронина, Е. А. Полунина [и др.] // Журнал сердечная недостаточность. – 2017. – Т. 18, № 4 (103). – С. 290-294.

84. Попов, К. А. Проблема перекрестного риска прогрессирования артериальной гипертензии, синдрома обструктивного апноэ сна и COVID-19 / К. А. Попов, Ю. В. Булаева, С. А. Ермасова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 2S. – С.5334. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5334

85. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 03.02.2015 №36ан «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения».

86. Рассохин, В. В. Психоневрологические и поведенческие расстройства у пациентов с COVID-19 / В. В. Рассохин, Н. А. Беляков, А. А. Яковлев [и др.] // Клиническая медицина. – 2022. – Т. 100, № 1. – С. 18-31. DOI: 10.30629/0023-2149-2022-100-1-18-31

87. Рябова, А. Ю. Артериальная гипертензия и COVID-19: возможные взаимоотношения / А. Ю. Рябова, Т. Н. Гузенко, А. П. Быкова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2023. – № 2; URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=32438> (дата обращения: 14.02.2024).

88. Рябова, А. Ю. Клинические особенности артериальной гипертензии у пациентов, перенесших COVID-19 легкой и среднетяжелой форм / А. Ю. Рябова, Т. Н. Гузенко, Т. Г. Шаповалова [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2023. – Т. 19, № 1. – С. 46–50. DOI: 10.15275/ssmj1901046.

89. Саби́ров, И. С. Клинико-патогенетические аспекты поражения сердечно-сосудистой системы при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / И. С. Саби́ров, И. Т. Мурка́милов, В. В. Фо́мин // The scientific heritage. – 2020. – № 53-1. – С. 10-20.

90. Саби́ров, И. С. Прогностическое значение D-димера в развитии тромбоэмболических осложнений при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / И. С. Саби́ров, И. Т. Мурка́милов, В. В. Фо́мин [и др.] // The Scientific Heritage. – 2021. – № 60-2. – С. 38-46.

91. Сады́кова, Д. И. Способ прогнозирования течения артериальной гипертензии у детей и подростков / Д. И. Сады́кова, И. В. Леонтьева, И. Я. Лутфуллин // Патент на изобретение RU 2446735 С2, 10.04.2012. Заявка № 2009114191/14 от 14.04.2009.

92. Симу́тис, И. С. Системный воспалительный ответ и опосредованная COVID-19 эндотелиальная дисфункция – общие пути решения / И.С. Симу́тис, В.А. Ратников, А.Н. Щеглов [и др.] // Терапевтический архив. – 2023. – Т. 95. – № 6. – С. 487-493. DOI: 10.26442/00403660.2023.6.202232.

93. Скородумова, Е. А. Коронавирусная инфекция у больных с острым коронарным синдромом в «нековидном» стационаре / Е. А. Скородумова, В. А. Костенко, Е. Г. Скородумова [и др.] // В сборнике: Джанелидзе́вские чтения - 2022. Сборник научных трудов научно-практической конференции. – Санкт-Петербург, 2022. – С. 139-143.

94. Степа́нова, Т. В. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы) / Т. В. Степа́нова, А. Н. Ива́нов, Н. Е. Терешкина [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. – Т. 64, № 1. – С. 34-41. DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-34-41.

95. Строи́кова, Т. Р. Анализ показателей плазменного эндотелина-1 и фактора роста фибробластов у детей с бронхиальной астмой / Т. Р. Строи́кова, О. А. Башкина, Е. Н. Селиверсто́ва // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – Т. 60, № 4. – С. 238-239.

96. Стулова, М. В. Сравнительный клинико-лабораторный анализ COVID-19 ассоциированной пневмонии с внебольничной пневмонией бактериальной этиологии / М. В. Стулова, И. А. Кудряшева, О. С. Полунина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 3. – С. 134.

97. Сычёва, А. С. Клинические и прогностические критерии осложненного течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / А. С. Сычёва, А. Л. Кебина, А. Л. Вёрткин // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2021. – Т. 23, № 9. – С. 147-153. DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-9-147-1753

98. Тадтаева, Н. Е. Некоторые лабораторные показатели определения эндотелиальной дисфункции. Медицина и здравоохранение / Н. Е. Тадтаева // 2023. – Т. 9, № 10. – С. 1137-1144.

99. Тарадин, Г. Г. Острый артрит, ассоциированный с COVID-19 / Г. Г. Тарадин, Т. Е. Куглер, И. С. Маловичко [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2022. – Т. 50, № 2. – С. 139-148. DOI: 10.18786/2072-0505-2022-50-015.

100. Теплова, Н. В. Коррекция эндотелиальной дисфункции при COVID-19 / Н. В. Теплова, Д. В. Гришин [и др.] // Медицинский алфавит. – 2020. – № 22. – С. 56-59.

101. Тузовская, О. В. Ассоциации артериальной гипертензии и тяжести течения новой коронавирусной инфекции / О. В. Тузовская, Н. Е. Евдокимова, Е. В. Гарбузова [и др.] // Атеросклероз. – 2023. – Т. 19, № 1. – С. 19-27.

102. Федоров, С. А. Патогенетические основы венозных тромбоэмболических осложнений на фоне COVID-19 / С. А. Федоров, А. П. Медведев, Н. Ю. Боровкова [и др.] // Клиническая медицина. – 2020. – Т. 98, № 7. – С. 485-490. DOI: 10.30629/0023-2149-2020-98-7-485-490.

103. Федосеева, Д. О. Гипертоническая болезнь после среднетяжелой новой коронавирусной инфекции. Результаты шестимесячного наблюдения / Д. О. Федосеева, И. М. Соколов, Ю. Г. Шварц // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № S2. – С.23-30. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5357

104. Фисун, А. Я. Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы во взаимодействии с коронавирусом SARS-CoV-2 и в развитии стратегий профилак-

тики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / А. Я. Фисун, Д. В. Черкашин, В. В. Тыренко [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26, № 3. – С. 248-262.

105. Фисун, А. Я. Механизмы поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19 / А. Я. Фисун, Ю. В. Лобзин, Д. В. Черкашин [и др.] // Вестник РАМН. – 2021. – Т. 76, № 3. – С. 287-297. DOI: 10.15690/vramn1474.

106. Цинзерлинг, В. А. Вопросы патоморфогенеза новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / В. А. Цинзерлинг, М. А. Вашукова, М. В. Васильева [и др.] // Журнал инфектологии. – 2020. – Т. 12, № 2. – С. 5-11. DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-2-5-11.

107. Чазова, И. Е. Консенсус экспертов российского медицинского общества по артериальной гипертензии: артериальная гипертензия и COVID-19 / И. Е. Чазова, Н. В. Блинова, В. А. Невзорова [и др.] // Системные гипертензии. – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 35-41.

108. Чистякова, М. В. Поражение сердца и эндотелиальная дисфункция у больных, перенесших коронавирусную инфекцию / М. В. Чистякова, А. В. Говорин, В. А. Мудров [и др.] // Вестник терапевта. – 2023. – Т. 1, № 56. URL: <https://journaltherapy.ru/statyi/porazhenieserdca-i-jendotelialnaja-disfunkcija-u-bolnyh-perenessih-koronavirusnuju-infekciju/> (дата обращения: 25.02.2024).

109. Чичкова, В. В. Организация амбулаторной помощи пациентам с сахарным диабетом в условиях пандемии COVID-19 с применением телемедицинских технологий / В. В. Чичкова, М. А. Шаповалова, М. А. Чичкова [и др.] // Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26, № 4. – С. 334-342. DOI: 10.14341/DM13019.

110. Чурносков, М. И. Способ прогнозирования уровня артериального давления у больных гипертонической болезнью / М. И. Чурносков, И. В. Кривошей, А. А. Должиков [и др.] // Патент на изобретение RU 2572336 С1, 10.01.2016. Заявка № 2014151154/15 от 17.12.2014.

111. Шаповалов, Ю. К. Особенности лабораторных маркеров состояния гемодинамики у пациентов средней и тяжелой степени течения COVID-19 / Ю. К.

Шаповалов // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2022. – Т. 7, № 4. – С. 45-50. DOI: 10.23946/2500-0764-2022-7-4-45-50

112. Шаповалова, М. А. Социально-медицинский профиль населения в вопросах организации психолого-психотерапевтической и психиатрической помощи / М. А. Шаповалова, М. Е. Левин, Ю. П. Бойко [и др.] // Известия Российской военно-медицинской академии. – 2023. – Т. 42, № 3. – С. 229-235.

113. Шарипова, М. М. Особенности течения COVID-19 у пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями (обзор литературы) / М.М. Шарипова, М.В. Ивкина, А.Н. Архангельская [и др.] // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2021. – Т. 20, № 6. – С. 525-534.

114. Шван, Л. Ю. Фенотипы нарушений артериального давления и их ассоциация с перенесенной новой коронавирусной инфекцией / Л. Ю. Шван, И. В. Губарева // Терапия. – 2022. – Т. 8, № S7 (59). – С. 140.

115. Шишкин, А. Н. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия / А. Н. Шишкин, М. Л. Лындина // Артериальная гипертензия. – 2008. – Т. 14, № 4. – С. 315-319.

116. Шляхто, Е. В. Применение статинов, антикоагулянтов, антиагрегантов и антиаритмических препаратов у пациентов с COVID-19 / Е. В. Шляхто, Г. П. Арутюнов, Ю. Н. Беленков [и др.] // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 6. – С. 4-14. DOI: 10.18087/cardio.2020.6.n1180.

117. Шульдяков, А. А. Патогенетические подходы к коррекции сосудистого звена гомеостаза при COVID-19: обзор / А. А. Шульдяков, А. Н. Смагина, К. Х. Рамазанова [и др.] // Терапевтический архив. – 2023. – Т. 95, № 11. – С. 1004–1008. DOI: 10.26442/00403660.2023.11.202487.

118. Якубова, Л. В. Клинические ассоциации коронавирусной инфекции COVID-19 и артериальной гипертензии: патогенетические механизмы и дискуссионные вопросы применения ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы / Л. В. Якубова, Л. В. Кежун, В. А. Снежицкий // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2020. – Т. 18, № 4. – С. 349-357.

119. Янковская, Л. В. Прогностическая значимость уровня эндотелина-1 у пациентов с артериальной гипертензией при разном уровне витамина D / Л. В. Янковская, В. А. Снежицкий, С. А. Ляликов [и др.] // Клиническая медицина. – 2015. – Т. 93, № 6. – С. 49-56.
120. Яровая, Д. В. Влияние коронавирусной инфекции на маркеры эндотелиальной дисфункции у детей при патологии почек / Д. В. Яровая, О. А. Башкина, Е. В. Красилова // Человек и его здоровье. – 2023. – Т. 26, № 1. – С. 4-8. DOI: 10.21626/vestnik/2023-1/01
121. Abraham, G. R. Endothelin-1 is increased in the plasma of patients hospitalised with Covid-19 / G.R. Abraham, R.E. Kuc, M. Althage [et al.] // J Mol Cell Cardiol. – 2022. – Vol. 167. – P. 92-96. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2022.03.007.
122. Ackermann, M. Pulmonary vascular Endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19 / M. Ackermann, S.E. Verleden, M. Kuehnel [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2020. – Vol. 383, № 2. – P. 120-128. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.
123. Акпек, М. Does COVID-19 Cause Hypertension? / М. Акпек // Angiology. – 2022. – Vol. 73, № 7. – P. 682-687. DOI: 10.1177/00033197211053903
124. Ayoubkhani, D. Epidemiology of postCOVID syndrome following hospitalisation with coronavirus: a retrospective cohort study / D. Ayoubkhani, K. Khunti, V. Nafilyan [et al.] // MedRxiv. – 2021. DOI:10.1101/2021.01.15.21249885.
125. Ayoubkhani, D. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study / D. Ayoubkhani, K. Khunti, V. Nafilyan [et al.] // BMJ. – 2021. – Vol. 372. – P. n693. DOI:10.1136/bmj.n693. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12105.
126. Barton, M. Endothelin: 30 Years From Discovery to Therapy / M. Barton, M. Yanagisawa // Hypertension. – 2019. – Vol. 74(6). – P. 1232-1265. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12105.
127. Basta, G. Direct or indirect endothelial damage? An unresolved question / G. Basta // EBioMedicine. – 2021. – Vol. 64. – P. 103215. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103215.

128. Biel, V. Levels of endothelial substances in patients with newly identified hypertension compared with healthy controls / V. Biel, J. Novak, V. Rimalova [et al.] // *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* – 2021. – Vol. 165(4). – P. 395-401.
129. Bojti, I. Decreased level of serum NT-proCNP associates with disease severity in COVID-19 / I. Bojti, A.S. Przewosnik, H. Luxenburger [et al.] // *Respir Res.* – 2023. – Vol. 24, № 1. – P. 174. DOI: 10.1186/s12931-023-02469-4
130. Bonaventura, A. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19 / A. Bonaventura, A. Vecchié, L. Dagna [et al.] // *Nat Rev Immunol.* – 2021. – Vol. 21, № 5. – P. 319-329. DOI: 10.1038/s41577-021-00536-9
131. Bozkurt, B. Joint HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID19 / B. Bozkurt, R. Kovacs, B. Harrington [et al.] // *J Card Fail.* – 2020. – Vol. 26, № 5. – P. 370. DOI: 10.1016/j.cardfail.2020.04.013.
132. Butt, J. H. All-cause mortality and location of death in patients with established cardiovascular disease before, during, and after the COVID-19 lockdown: a Danish Nationwide Cohort Study / J.H. Butt, E.L. Fosbøl, T. Gerds [et al.] // *Eur Heart J.* – 2021. – P. ehab028. DOI:10.1093/eurheartj/ehab028.
133. Calabretta, E. COVID-19-induced endotheliitis: emerging evidence and possible therapeutic strategies / E. Calabretta, J.M. Moraleda, M. Iacobelli [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 2021. – Vol. 193, №. 1. – P. 43-51. DOI: 10.1111/bjh.17240.
134. Carfi, A. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19 / A. Carfi, R. Bernabei, F. Landi [et al.] // *JAMA.* – 2020. – Vol. 324, № 6. – P. 603-5. DOI:10.1001/jama.2020.12603.
135. Çavuşoğlu, Y. Natriuretic Peptides in Clinical Practice / Y. Çavuşoğlu, A. T. Alper, H. Altay [et al.] // *Anatol J Cardiol.* – 2019. – Vol. 21 (Suppl 1). – P. 1-40.
136. Chang, W. T. Cardiac Involvement of COVID-19: A Comprehensive Review / W.T. Chang, H.S. Toh, C.T. Liao // *Am J Med Sci.* – 2021. – Vol. 361(1). – P. 14-22.

137. Chen, N. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study / N. Chen, M. Zhou, X. Dong // *Lancet*. 2020. – Vol. 395. – P. 507-513.
138. Chen, G. Hypertension as a sequela in patients of SARS-CoV-2 infection / G. Chen, X. Li, Z. Gong [et al.] // *PLoS ONE*. - 2021. - Vol. 16, №. 4. - P. e0250815. DOI: 10.1371/journal.pone.0250815.
139. Chioh, F. W. Convalescent COVID-19 patients are susceptible to endothelial dysfunction due to persistent immune activation / F. W. Chioh, S. W. Fong, B. E. Young [et al.] // *eLife*. – 2021. – Vol. 10. – P. e64909. DOI: 10.7554/eLife.64909.
140. Chung, M. K. COVID-19 and Cardiovascular Disease / M. K. Chung, D. A. Zidar, M. R. Bristow [et al.] // *Circ Res*. – 2021. – Vol. 128, № 8. – P. 1214-36. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.121.317997.
141. Coomes, E. A. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis / E. A. Coomes, H. Haghbayan // *Rev Med Virol*. – 2020. – Vol. 30, № 6. – P. 1-9. DOI:10.1002/rmv.2141.
142. Daiber, A. Targeting vascular (endothelial) dysfunction / A. Daiber, S. Steven, A. Weber // *Br J Pharmacol*. – 2017. – Vol. 172 (12). – P. 1591-1619.
143. Daugherty, S. E. Risk of clinical sequelae after the acute phase of SARS-CoV-2 infection: retrospective cohort study / S. E. Daugherty, Y. Guo, K. Heath [et al.] // *BMJ*. – 2021. – Vol. 373. – P. n1098. DOI: 10.1136/bmj.n1098
144. de Abajo, F. J. MED-ACE2-COVID19 Study Group. Impact of in-hospital discontinuation with angiotensin receptor blockers or converting enzyme inhibitors on mortality of COVID-19 patients: a retrospective cohort study / F. J. de Abajo, A. Rodríguez-Miguel, S. Rodríguez-Martín [et al.] // *BMC Med*. – 2021. – Vol. 19(1). – P. 118.
145. Esposito, L. COVID-19 and Acute Coronary Syndromes: From Pathophysiology to Clinical Perspectives / L. Esposito, F.P. Cancro, A. Silverio [et al.] // *Oxid Med Cell Longev*. – 2021. – P. 4936571. DOI: 10.1155/2021/4936571

146. Fodor, A. Endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress in COVID-19 – mechanisms and therapeutic targets / A. Fodor, B. Tiperciuc, C. Login // *Oxid Med Cell Longev.* – 2021. – P. 8671713. DOI:10.1155/2021/8671713.
147. Gallo, G. Hypertension and COVID-19: Current Evidence and Perspectives / G. Gallo, V. Calvez, C. Savoia [et al.] // *High Blood Press Cardiovasc Prev.* – 2022. – Vol. 29, № 2. – P. 115-123. DOI: 10.1007/s40292-022-00506-9.
148. Gasmi, A. Interrelations between COVID-19 and other disorders / A. Gasmi, M. Peana, L. Pivina [et al.] // *Clin Immunol.* – 2021. – Vol. 224. – P. 108651.
149. Gregoriano, C. Association of endothelial activation assessed through endothelin-I precursor peptide measurement with mortality in COVID-19 patients: an observational analysis / C. Gregoriano, D. Damm, A. Kutz // *Respir Res.* – 2021. – Vol. 22(1). – P. 148.
150. Gu, T. History of coronary heart disease increased the mortality rate of patients with COVID-19: a nested case-control study / T. Gu, Q. Chu, Z. Yu [et al.] // *BMJ Open.* – 2020. – Vol. 10, № 9. – P. e038976. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-038976.
151. Guan, W. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China / W. Guan, Z. Ni, Y. Hu [et al.] // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 382, № 18. – P. 1708-1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
152. Guan, W. J. China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis / W. J. Guan, W. H. Liang, Y. Zhao [et al.] // *Eur Respir J.* – 2020. – Vol. 55(5). – P. 2000547.
153. Hessami, A. Cardiovascular diseases burden in COVID-19: Systematic review and metaanalysis / A. Hessami, A. Shamsirian, K. Heydari [et al.] // *Am J Emerg Med.* – 2020. – Vol. 46. – P. 382-391. DOI:10.1016/j.ajem.2020.10.022.
154. Hu, J. The Clinical Characteristics and Risk Factors of Severe COVID-19 / J. Hu, Y. Wang // *Gerontology.* – 2021. – Vol. 67(3). – P. 255-266.
155. Huang, S. COVID-19 patients with hypertension have more severe disease: a multicenter retrospective observational study / S. Huang, J. Wang, F. Liu [et al.] // *Hypertens Res.* – 2020. – Vol. 67(3). – P. 824-831.

156. Huertas, A. Endothelial cell dysfunction: a major player in SARS-CoV-2 infection (COVID-19)? / A. Huertas, D. Montani, L. Savale [et al.] // *Eur Respir J.* – 2020. – Vol. 67(3). – P. 2001634.
157. Hypertension and COVID-19: Scientific brief Scientific brief 17 June 2021. URL: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci_BriefHypertension-2021.1 (15 Sep 2022).
158. Janaszak-Jasiecka, A. Endothelial dysfunction driven by hypoxia – the influence of oxygen deficiency on NO bioavailability / A. Janaszak-Jasiecka, A. Siekierzycka, A. Płoska [et al] // *Biomolecules.* – 2021. – Vol. 11, № 7. – P. 982. DOI:10.3390/biom11070982.
159. Kandhaya-Pillai, R. TNF- α /IFN- γ synergy amplifies senescence-associated inflammation and SARS-COV-2 receptor expression via hyper-activated JAK/STAT1 / R. Kandhaya-Pillai, X. Yang, T. Tchkonja [et al] // *Aging Cell.* – 2022. – Vol. 21, № 6. – P. e13646. DOI:10.1111/ace1.13646.
160. Kousholt, B. S. Natriuretic peptides as therapy in cardiac ischaemia/reperfusion / B.S. Kousholt // *Dan Med J.* – 2012. – Vol. 59(6). – P. B4469.
161. Kulkarni, S. COVID-19 and hypertension / S. Kulkarni, B. L. Jenner, I. Wilkinson // *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2020. – Vol. 21(2). – P. 1470320320927851.
162. Kuwahara, K. The natriuretic peptide system in heart failure: Diagnostic and therapeutic implications / K. Kuwahara // *Pharmacol Ther.* – 2021. – Vol. 227. – P. 107863.
163. Leijte, W. T. Mortality and re-admission after hospitalization with COVID-19 / W.T. Leijte, N.M.M. Wagemaker, T.D. van Kraaij [et al.] // *Ned Tijdschr Geneesk.* – 2020. – Vol. 164. – P. D5423.
164. Li, H. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses / H. Li, L. Liu, D. Zhang [et al] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395, № 10235. – P. 1517-20. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30920-X.

165. Li, X. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan / X. Li, S. Xu, M. Yu [et al.] // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 2020. – Vol. 146, № 1. – P. 110-118.
166. Lopez-Leon, S. More Than 50 Long-Term Effects of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis / S. Lopez-Leon, T. Wegman-Ostrosky, C. Perelman [et al.] // *Res Sq*. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 16144. DOI: 21203/rs.3.rs-266574/v1.
167. Ma, Y. Long-Term Consequences of COVID-19 at 6 Months and Above: A Systematic Review and Meta-Analysis / Y. Ma, J. Deng, Q. Liu [et al.] // *Int J Environ Res Public Health*. – 2022. – Vol. 19, № 11. – P. 6865. DOI: 10.3390/ijerph19116865
168. Mantovani, A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): we don't leave women alone / A. Mantovani, A. Dalbeni, G. Beatrice // *Int J Public Health*. – 2020. – Vol. 65(3). – P. 235-236.
169. Montiel, V. Oxidative stress-induced endothelial dysfunction and decreased vascular nitric oxide in COVID-19 patients / V. Montiel, I. Lobysheva, L. Gérard [et al.] // *EBioMedicine*. – 2022. – № 77. – P. 103893. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.103893.
170. Moyes, A. J. C-type natriuretic peptide co-ordinates cardiac structure and function / A. J. Moyes, S. M. Chu, A. A. Aubdool [et al.] // *Eur Heart J*. – 2020. – Vol. 41(9). – P. 1006-1020.
171. Muhamad, S. A. COVID-19 and hypertension: The what, the why and the how / S.A. Muhamad, A. Uguzman, J. Kumar [et al.] // *Front. Physiol*. – 2021. – Vol. 12. – P. 665064. DOI: 10.3389/fphys.2021.665064
172. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. – 2021. – Vol. 398, № 10304. – P. 957-980. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1
173. Nesan, G. S. C. Q. 3-Month Symptom-Based Ambidirectional Follow-up Study Among Recovered COVID-19 Patients from a Tertiary Care Hospital Using Telehealth in Chennai, India / G. S. C. Q. Nesan, D. Keerthana, R. Yamini [et al.] // *Inquiry*. – 2021. – Vol. 58. – P. 469580211060165. DOI: 10.1177/00469580211060165

174. Østergaard, L. SARS CoV-2 related microvascular damage and symptoms during and after COVID-19: Consequences of capillary transit-time changes, tissue hypoxia and inflammation / L. Østergaard // *Physiol Rep.* – 2021. – Vol. 9, № 3. – P. e14726. DOI: 10.14814/phy2.14726.

175. Perez-Tertero, C. C-type natriuretic peptide is a pivotal regulator of metabolic homeostasis / C. Perez-Tertero, A. A. Aubdool, R. Makwana [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2022. – Vol. 119(13). – P. e2116470119. DOI: 10.1073/pnas.2116470119.

176. Porzionato, A. Sympathetic activation: a potential link between comorbidities and COVID-19 / A. Porzionato, A. Emmi, S. Barbon [et al.] // *FEBS J.* – 2020. – Vol. 287(17). – P. 3681-3688.

177. Pranata, R. Impact of cerebrovascular and cardiovascular diseases on mortality and severity of COVID-19-systematic review, meta-analysis, and meta-regression / R. Pranata, I. Huang, M.A. Lim [et al.] // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2020. – Vol. 29, № 8. – P. 104949. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104949.

178. Prickett, T. C. C-Type Natriuretic Peptides in Coronary Disease / T.C. Prickett, R.N. Doughty, R.W. Troughton [et al.] // *Clin Chem.* – 2017. – Vol. 63, № 1. – P. 316-324. doi: 10.1373/clinchem.2016.257816.

179. Prickett, T. C. Peptides Circulating products of C-type natriuretic peptide and links with organ function in health and disease / T. C. Prickett, E. A. Espiner // *Peptides.* 2020. – Vol. 132. – P. 170363. DOI: 10.1016/j.peptides.2020.170363.

180. Roxana, M. E. Atrial and Brain Natriuretic Peptides- Benefits and Limits of their use in Cardiovascular Diseases / M. E. Roxana, T. Georgică, D. Ionuț [et al.] // *Curr Cardiol Rev.* – 2019. – Vol. 15(4). – P. 283-290. DOI: 10.2174/1573403X15666190326150550.

181. Safari, F. Outbreak of SARS-CoV2: Pathogenesis of infection and cardiovascular involvement / F. Safari // *Hellenic J Cardiol.* – 2021. – Vol. 62(1). – P. 13-23.

182. Salazar, M. R. Is hypertension without any other comorbidities an independent predictor for COVID-19 severity and mortality? / M. R. Salazar // *J Clin Hypertens (Greenwich).* – 2021. – Vol. 23(2). – P. 232-234.

183. Sanghavi, D. K. Endotheliitis, endothelin, and endothelin receptor blockers in COVID-19 / D. K. Sanghavi, A. Titus, T. R. Caulfield [et al.] // *Med Hypotheses*. – 2021. – Vol. 150. P. 110564. DOI: 10.1016/j.mehy.2021.110564.
184. Sarzani, R. Cardiac Natriuretic Peptides, Hypertension and Cardiovascular Risk / R. Sarzani, F. Spannella, F. Giuliatti [et al.] // *High Blood Press Cardiovasc Prev*. – 2017. – Vol. 24(2). – P. 115-126.
185. Schieffer, E. Cardiovascular diseases and COVID-19: Pathophysiology, complications and treatment / E. Schieffer, B. Schieffer, D. Hilfiker-Kleiner // *Herz*. – 2021. – Vol. 46(2). – P. 107-114.
186. Schiffrin, E. L. Hypertension and COVID-19 / E. L. Schiffrin, J. M. Flack, S. Ito [et al.] // *Am J Hypertens*. – 2020. – Vol. 33(5). – P. 373-374. DOI: 10.1093/ajh/hpaa057.
187. Scioli, M. G. Oxidative stress and new pathogenetic mechanisms in endothelial dysfunction: Potential diagnostic biomarkers and therapeutic targets / M. G. Scioli, G. Storti, F. D'Amico [et al.] // *J Clin Med*. – 2020. – Vol. 9, № 6. – P. 1995. DOI:10.3390/jcm9061995.
188. Sfera, A. Endothelial senescence and chronic fatigue syndrome, a COVID-19 based hypothesis / A. Sfera, C. Osorio, C. M. Zapata Martín Del Campo [et al.] // *Front Cell Neurosci*. – 2021. – Vol. 15. – P. 673217. DOI:10.3389/fncel.2021.673217.
189. Shah, N. P. Trends of blood pressure control in the U. S. during the COVID-19 pandemic / N. P. Shah, R. M. Clare, K. Chiswell [et al.] // *Am Heart J*. – 2022. – Vol. 247. – P. 15-23. DOI: 10.1016/j.ahj.2021.11.017.
190. Sharma, A. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention / A. Sharma, F. I. Ahmad, S. K. Lal // *Viruses*. – 2021. – Vol. 13(2). – P. 202.
191. Shibata, S. Hypertension and related diseases in the era of COVID-19: a report from the Japanese Society of Hypertension Task Force on COVID-19 / S. Shibata, H. Arima, K. Asayama [et al.] // *Hypertens Res*. – 2020. – Vol. 43(10). – P. 1028-1046.

192. Shrestha, D. B. New-Onset diabetes in COVID-19 and clinical outcomes: A systematic review and meta-analysis / D.B. Shrestha, P. Budhathoki, S. Raut [et al.] // *World J. Virol.* – 2021. – Vol. 10. – P. 275–287. DOI: 10.5501/wjv.v10.i5.275
193. Sun, Y. Independent and combined effects of hypertension and diabetes on clinical outcomes in patients with COVID-19: A retrospective cohort study of Huoshen Mountain Hospital and Guanggu Fangcang Shelter Hospital / Y. Sun, X. Guan, L. Jia [et al.] // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. – 2021. – Vol. 23(2). – P. 218-231. DOI: 10.1111/jch.14146.
194. Tadic, M. COVID-19 and arterial hypertension: Hypothesis or evidence? / M. Tadic, C. Cuspidi, G. Grassi [et al.] // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. – 2020. – Vol. 22(7). – P. 1120-1126.
195. Tan, E. S. J. Atrial Fibrillation and the Prognostic Performance of Biomarkers in Heart Failure / E. S. J. Tan, S. P. Chan, O. W. Liew [et al.] // *Clin Chem.* – 2021. – Vol. 67, № 1. – P. 216-226. DOI: 10.1093/clinchem/hvaa287.
196. Tay, M. Z. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention / M. Z. Tay, C. M. Poh, L. Rénia [et al.] // *Nat Rev Immunol.* – 2020. – Vol. 20, № 6. – P. 363-74. DOI:10.1038/s41577-020-0311-8.
197. Tomasiuk, R. N-Terminal Pro-C-Type Natriuretic Peptide: The Novel Marker in Selected Disease Units / R. Tomasiuk // *Protein Pept Lett.* – 2022. – Vol. 29, № 2. – P. 125-132. doi: 10.2174/0929866528666211125104944.
198. Uysal, B. The Prevalence of Post-COVID-19 Hypertension in Children / B. Uysal, T. Akça, O. Akacı [et al.] // *Clin Pediatr (Phila)*. – 2022. – Vol. 61, № 7. – P. 453-460. DOI: 10.1177/00099228221085346
199. Varga, Z. Endotheliitis in COVID-19 / Z. Varga // *Pathologe.* – 2020. – Vol. 41(Suppl 2). – P. 99-102.
200. Willems, L. H. Sustained inflammation, coagulation activation and elevated endothelin-1 levels without macrovascular dysfunction at 3 months after COVID-19 / L.H. Willems, M. Nagy, H. Ten Cate [et al.] // *Thromb Res.* – 2022. – Vol. 209. – P. 106-114. DOI: 10.1016/j.thromres.2021.11.027

201. Williams, B. Hypertension, renin-angiotensin-aldosterone system inhibition, and COVID-19 / B. Williams, Y. Zhang // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395(10238). – P. 1671-1673.
202. Wu, C. Furin-mediated processing of Pro-C-type natriuretic peptide / C. Wu, F. Wu, J. Pan [et al.] // *J Biol Chem*. – 2003. – Vol. 278. – P. 25847-25852. DOI: 10.1074/jbc.M301223200
203. Xu, S. Endothelial dysfunction in atherosclerotic cardiovascular diseases and beyond: From mechanism to pharmacotherapies / S. Xu, I. Ilyas, P. J. Little [et al.] // *Pharmacol Rev*. – 2021. – Vol. 73, № 3. – P. 924-67. DOI:10.1124/pharmrev.120.000096.
204. Xu, S. W. Endothelial dysfunction in COVID-19: An overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies / S. W. Xu, I. Ilyas, J. P. Weng // *Acta Pharmacol Sin*. 2023. – Vol. 44, № 4. – P. 695-709. DOI:10.1038/s41401-022-00998-0.
205. Yao, Q. Clinical characteristics and outcomes in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients with and without hypertension: a retrospective study / Q. Yao, J. Ni, T. T. Hu [et al.] // *Rev Cardiovasc Med*. – 2020. – Vol. 21(4). – P. 615-625. DOI: 10.31083/j.rcm.2020.04.113.
206. Yonas, E. Effect of heart failure on the outcome of COVID-19 – A meta-analysis and systematic review / E. Yonas, I. Alwi, R. Pranata [et al.] // *Am J Emerg Med*. – 2020. – Vol. S0735-6757(20)30602-1. DOI:10.1016/j.ajem.2020.07.009.
207. Zakeri, R. Urinary C-type natriuretic peptide: a new heart failure biomarker / R. Zakeri, S. J. Sangaralingham, S. M. Sandberg [et al.] // *Heart Fail*. – 2013. – Vol. 1(2). – P. 170-7.
208. Zhang, J. J. Clinical characteristics of 140 patients infected by SARS-CoV-2 in Wuhan, China / J.J. Zhang, X. Dong, Y.Y. Cao [et al.] // *Allergy*. – 2020. – Vol. 75, № 7. – P. 1730-1741. DOI:10.1111/all.14238
209. Zhang, T. COVID-19 and Comorbid Hypertension: Is ACE2 the Culprit? / T. Zhang, S. Zhong, W. Cao // *Prehosp Disaster Med*. – 2020. – Vol. 35(6). – P. 700-701. DOI: 10.1017/S1049023X20001090.

210. Zheng, F. Clinical characteristics of 161 cases of corona virus disease 2019 (COVID-19) in Changsha / F. Zheng, W. Tang, H. Li [et al.] // Eur Rev Med Pharmacol Sci. – 2020. – Vol. 24(6). – P. 3404-3410. DOI: 10.26355/eurrev_202003_20711.