

*На правах рукописи*

**Федосеева Диана Олеговна**

**КЛИНИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ  
НЕТЯЖЕЛОГО COVID-19, КОЛЕБАНИЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ  
И ПАРАМЕТРОВ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ  
У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ**

3.1.20. Кардиология

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Саратов-2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор **Шварц Юрий Григорьевич**

**Официальные оппоненты:**

**Олейников Валентин Эливич** – доктор медицинских наук, профессор;  
ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» Минобрнауки России;  
кафедра терапии медицинского института; заведующий кафедрой;

**Шутов Александр Михайлович** – доктор медицинских наук, профессор;  
ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» Минобрнауки России;  
кафедра терапии и профессиональных болезней; заведующий кафедрой

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 года в \_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.2.066.01 при ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России по адресу: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112.

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале библиотеки ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России по адресу: г. Саратов, ул. 53-й Стрелковой Дивизии, 6/9, к. 5 – и на сайте <http://www.sgmru.ru/sci/dissov/>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г.

ВрИО ученого секретаря диссертационного совета  
доктор медицинских наук, доцент

**Н.С. Акимова**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования и степень ее разработанности**

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему являются одной из наиболее частых коморбидных патологий у пациентов с коронавирусной инфекцией, практически каждый второй пациент с заражением COVID-19 (COronaVIrus Disease 2019) и сопутствующими ССЗ, имеет гипертоническую болезнь (ГБ) [Zhou F., 2020; Iaccarino G., 2020]. Некоторыми авторами отмечается роль ГБ как фактора риска развития более тяжёлого течения COVID-19 [Zhou F., 2020; Vehar S., 2021; Iaccarino G., 2020]. Пандемия COVID-19 сопровождалась ростом сердечно-сосудистой смертности. При этом, несмотря на то, что Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о завершении режима чрезвычайной ситуации и отменила статус пандемии, в настоящее время всё ещё регистрируется значительное количество больных COVID-19.

Артериальное давление (АД) является весьма значимым фактором риска развития осложнений COVID-19 [Jose R., 2020; Pezzini A., 2020; Артериальная гипертензия у взрослых, 2020]. Установлено, что ковариантом в моделях прогнозирования исходов как смертности, так и выживаемости является повышенное систолическое АД (САД) [Ермасова С.А., 2018; Jeffers Barrett W., 2015; Dani M., 2021]. Колебания АД в течение суток у различных групп пациентов с ГБ также считаются важным клиническим и прогностическим показателем. Вместе с тем в отношении больных с сочетанием ГБ и COVID-19 подобные исследования в настоящее время малочисленны. При COVID-19 происходит вовлечение в патологический процесс всех систем организма, связанных с регуляцией АД, однако малоизученными остаются: взаимосвязь суточных колебаний АД с параметрами системного воспаления, клинические и лабораторно-инструментальные особенности течения ГБ на фоне COVID-19. Данная патология в контексте нарушения биоритмов практически не изучалась. Не до конца ясными остаются клинические особенности течения ГБ после перенесённой лёгкой или средней степени тяжести коронавирусной инфекции.

## **Цель исследования**

Установить клиническое и прогностическое значение нетяжелого COVID-19, а также дневных колебаний артериального давления и параметров воспалительной реакции на фоне этого заболевания у больных с гипертонической болезнью.

## **Задачи исследования**

У пациентов с гипертонической болезнью:

1. Изучить дневные колебания артериального давления, основных лабораторных и инструментальных показателей на фоне средней степени тяжести COVID-19.
2. Оценить значение различных типов дневных колебаний артериального давления как предикторов неблагоприятного исхода острого периода COVID-19 с использованием однофакторного и многофакторного анализа.
3. Провести сравнительный анализ клинических проявлений гипертонической болезни, а также изменений эмоционального и физического статуса через шесть месяцев после COVID-19 средней степени тяжести и определить в этом контексте прогностическое значение дневных колебаний артериального давления и клинико-лабораторных параметров, характеризующих системное воспаление.
4. Выявить особенности течения гипертонической болезни в первые месяцы после перенесённой острой респираторной вирусной инфекции в лёгкой форме в период пандемии COVID-19.

## **Научная новизна исследования:**

1. У больных с ГБ в острый период COVID-19 выделены определённые типы дневных колебаний АД и установлена их взаимосвязь с изменениями температуры тела, пиковой скоростью выдоха, уровнями гемоглобина, тромбоцитов и ферритина.
2. Обнаружена взаимосвязь характеристик дневных колебаний АД с краткосрочным и среднесрочным прогнозом у больных, перенёсших COVID-19 с ГБ.

3. Продемонстрирована прогностическая значимость показателей, отражающих системное воспаление, в отношении клинических особенностей течения ГБ в первые полгода после средней степени тяжести COVID-19.
4. Установлена взаимосвязь параметров, характеризующих выраженность системного воспаления в острый период COVID-19, с показателями эмоционального и физического статуса через шесть месяцев у больных ГБ.
5. Изучены клинические особенности течения ГБ после перенесённой острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) в период пандемии COVID-19.

#### **Теоретическая и практическая значимость работы:**

1. Выделено четыре типа дневных колебаний АД на фоне средней степени тяжести COVID-19, проанализировано их клиническое и прогностическое значение, а также взаимосвязь с характеристиками тяжести воспалительного процесса.
2. Отмечено, что у больных ГБ определённый тип колебаний АД (снижение в вечернее время) может быть предиктором риска смерти или перевода в отделение реанимации независимо от основных клинических и лабораторных характеристик.
3. Установлено, что через 6 месяцев после перенесённого COVID-19 средней степени тяжести констатируются признаки утяжеления течения ГБ: чаще развиваются эпизоды неконтролируемой артериальной гипертензии, требующие неотложной помощи, и больным необходим приём большего количества антигипертензивных препаратов для контроля АД.
4. Показано, что изменения сатурации кислорода в крови ( $SpO_2$ ), температуры тела ( $t$  °C), пиковой скорости выдоха (ПСВ), скорости клубочковой фильтрации (СКФ), общего холестерина, тромбоцитов (PLT), а также уровня альбумина, лактатдегидрогеназы, эритроцитов (RBC) и диастолического артериального давления (ДАД) ассоциированы с

нарушениями показателей эмоционального и физического статуса через 6 месяцев после COVID-19 у больных с ГБ.

### **Методология и методы исследования**

Исследование состояло из двух частей. Дизайн первой части работы был проспективным. Первоначально согласно критериям включения / исключения были подобраны три группы пациентов: COVID-19 средней степени тяжести и ГБ (основная – 50 больных); без COVID-19 и с ГБ (группа сравнения – 32 больных); без ГБ с COVID-19 (вторая группа сравнения – 21 больной). Всем участникам в течение двух дней утром и вечером определялись основные гематологические и биохимические параметры, отражающие тяжесть течения заболевания, на основании чего изучались их дневные колебания. Через шесть месяцев после первичного обследования осуществлялся телефонный контакт с пациентами, в ходе которого проводился опрос, касающийся последних 6 месяцев с момента госпитализации или амбулаторного обследования. Учитывались основные характеристики течения ГБ, показатели физического и эмоционального статуса.

Второй ретроспективной частью исследования было проведение формализованного опроса 197 добровольцев с ГБ, перенёсших ОРВИ в период пандемии COVID-19. Анализировались клинические особенности течения ГБ после перенесённой ОРВИ.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. У больных с ГБ существуют определённые типы дневных колебаний АД в острый период COVID-19, обладающие клиническим и прогностическим значением.
2. Снижение АД в вечернее время в первые два дня госпитализации по поводу COVID-19 на фоне ГБ обладает независимым негативным прогностическим значением.
3. У больных ГБ после перенесённого нетяжёлого COVID-19 достоверно ухудшаются проявления течения заболевания: увеличивается частота клинически значимых подъёмов АД и необходимость интенсификации лечения, снижаются показатели физического и эмоционального статуса.

4. Изменения показателей системного воспаления в острый период COVID-19 могут быть предикторами неблагоприятного течения ГБ в ближайшие полгода.
5. У больных ГБ в период пандемии COVID-19 перенесённое ОРВИ ассоциируется с существенными негативными изменениями в клинических характеристиках ГБ.

#### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

В проведённом исследовании достоверность полученных результатов детерминирована достаточным объёмом выборки, подобранным контингентом участников исследования, однородностью и сопоставимостью групп включённых пациентов. Были определены чёткие критерии включения / невключения и методы анализа полученных данных. Автор самостоятельно выполняла все этапы работы. Статистическая обработка полученных результатов была осуществлена в соответствии с задачами и типом данных с помощью программ Statistica 10.0 и Microsoft Excel.

Полученные результаты и основные положения проведённой диссертационной работы доложены и обсуждены на ежегодной Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше!» и 62-й сессии ФГБУ НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова Минздрава России (Москва, 2021), региональном конгрессе Российского кардиологического общества «Кардиология-2023 – новая стратегия в новой реальности» (Саратов, 2023), на 12-й Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2023), на 103-й межрегиональной научно-практической конференции Российского научного медицинского общества терапевтов (Саратов, 2023), IV Всероссийском конгрессе клинической медицины с международным участием имени С.С. Зимницкого, посвященной 150-летию выдающегося российского врача и ученого (Казань, 2023).

Полученные результаты внедрены в работу кардиологического и терапевтического отделений университетской клинической больницы № 1 имени С.Р. Миротворцева, лечебно-диагностического центра «Медгард», медицинской

клиники «Di-центр Плюс», клиники «Семейный доктор». Основные положения диссертации используются в ходе практических и лекционных занятий, на кафедре факультетской терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

### **Публикация результатов диссертационного исследования**

По материалам исследования соискатель имеет восемь опубликованных печатных работ, из них четыре статьи в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации основных научных результатов диссертационного исследования.

### **Связь темы диссертации с планом**

#### **основных научно-исследовательских работ университета**

Диссертационное исследование согласуется с инициативным планом комплексной темы кафедры факультетской терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России «Клиническое, патогенетическое и прогностическое значение экстракардиальных факторов в течении сердечно-сосудистых заболеваний» (регистрационный номер АААА-А18-118101590033-8).

### **Объём и структура работы**

Диссертация изложена на 114 страницах машинописного текста и включает в себя введение, обзор литературы, материалы и методы, три главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы и список литературы из 130 источников, в том числе 26 на русском языке и 104 – на иностранном. Работа иллюстрирована 6 таблицами и 29 рисунками.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Дизайн работы, клиническая характеристика больных, методы исследования

Всего в исследовании принял участие 341 человек обоего пола.

После процедуры подписания информированного согласия участниками исследования проводилась оценка соответствия их критериям включения и исключения. Исследование состояло из двух взаимосвязанных частей.

Первая часть состояла из двух этапов. В первом приняли участие 103 пациента, от 40 до 75 лет. Включение пациентов проходило с ноября 2020 года по февраль 2021 года. Задачей данной части было изучение дневных колебаний АД, основных лабораторных и инструментальных показателей на фоне средней степени тяжести COVID-19. Также оценивалось значение различных типов дневных колебаний АД как предикторов неблагоприятного исхода острого периода COVID-19.

#### *Основные критерии включения.*

Основная группа (пациенты с ГБ + COVID-19): наличие ГБ II–III стадии, очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений (по systematic coronary risk evaluation-2), длительность ГБ не менее трёх лет, стабильная базовая антигипертензивная терапия перед поступлением; подтверждённый полимеразной цепной реакцией (ПЦР) SARS-CoV-2, COVID-19 средней степени тяжести; возраст от 40 до 75 лет.

Первая группа сравнения (пациенты с ГБ): те же критерии включения, но без наличия коронавирусной инфекции на момент включения и период наблюдения за пациентами.

Вторая группа сравнения (пациенты с COVID-19): установленный диагноз COVID-19 средней степени тяжести (подтверженный ПЦР-тест COVID-19); возраст от 40 до 75 лет; без установленного диагноза ГБ.

#### *Основные критерии исключения для всех групп.*

Неконтролируемая или резистентная ГБ; другие острые и тяжёлые хронические заболевания, влияющие на изучаемые параметры.

Основные характеристики больных, включённых в первый этап исследования, представлены в табл. 1.

Таблица 1

**Основные клинические характеристики групп обследованных**

Характеристики	ГБ + COVID-19, M ± SD, n (%)	COVID-19, M ± SD, n (%)	ГБ, M ± SD, n (%)	Все обследуем ые, M ± SD, n (%)
Мужчины	20 (40)	7 (33,3)	13 (40,6)	40 (38,8)
Женщины	30 (60)	14 (66,7)	19 (59,4)	63 (61,2)
Средний возраст (лет)	63,6 ± 7,9	59,4 ± 5,4	66,6 ± 10,3	61,2 ± 10,8
Гипертоническая болезнь, длительность (лет)	11,5 ± 4,72	–	13,25 ± 7,25	12,2 ± 5,7
Стенокардия напряжения	14 (28,0)	–	20 (62,5)	34 (41,5)
Перенесённый инфаркт миокарда	3 (6,0)	–	6 (18,8)	9 (10,98)
Фибрилляция предсердий	5 (10,0)	–	14 (43,8)	19 (23,2)
Сахарный диабет 2-го типа	17 (34,0)	4 (19,0)	8 (25,0)	29 (28,2)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	29,4 ± 3,5	26,3 ± 2,6	31,9 ± 4,4	29,5 ± 4,0

Второй этап первой части исследования проводился через шесть месяцев (с мая 2021 г. по август 2021 г.), осуществлялся телефонный звонок пациентам, в ходе которого проводился формализованный опрос. Всего удалось опросить 72 больных. Из группы ГБ и COVID-19 шесть пациентов информировали врача о повторно перенесённой коронавирусной инфекции за период наблюдения, а из группы ГБ без COVID-19 двое больных перенесли COVID-19, в связи с чем они были исключены из дальнейшего исследования. В результате в анализ включено 64 пациента: из группы с ГБ и COVID-19 – 34 больных, с ГБ – 30. Задачей данного этапа было проведение сравнительного анализа клинических проявлений ГБ, а также изменений эмоционального и физического статуса через шесть месяцев после COVID-19.

Вторая часть исследования проведена с целью изучения особенностей течения ГБ в первые месяцы после перенесённой ОРВИ в период пандемии COVID-19. С января 2023 г. по март 2023 г. выполнен формализованный опрос 238 человек. Возраст пациентов – от 40 до 75 лет. С ранее верифицированным диагнозом ГБ и перенесённой ОРВИ было 197 человек, их данные подвергались анализу, а у 41 информация о наличии и характеристиках ГБ либо ОРВИ оказалась неполной, и их ответы в дальнейшем не подвергались статистической обработке.

### **Методы исследования**

#### **1. Первая часть исследования.**

Проспективное кросс-секционное исследование. Всем пациентам было проведено стандартное клиническое обследование, учитывалось количество принимаемых групп антигипертензивных препаратов. Перед госпитализацией все больные регулярно принимали подобранные лечащим врачом поликлиники антигипертензивные препараты. И в стационаре у больных с COVID-19 + ГБ, и сразу после обращения к врачу амбулаторных пациентов с ГБ могла проводиться коррекция принимаемой терапии. Врач-исследователь не участвовала в этом процессе. Также все пациенты с ГБ и COVID-19 на основании временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 (Минздрав РФ, версия 9 от 26.10.2020 г.) получали в том числе патогенетическую терапию глюкокортикостероидами (дексаметазон, 8 мг в сутки, в/м, утром).

Всем включённым в исследование больным на второй и третий день стационарного лечения или амбулаторного наблюдения дважды в день производился забор крови и измерение лабораторных и инструментальных параметров. Через 30–40 минут после забора крови врачом-исследователем осуществлялось измерение уровня АД, пульса (Ps),  $t$  °C, SpO<sub>2</sub>, ПСВ. Измерения данных параметров проводилось в соответствии с правилами актуальных клинических рекомендаций Российского кардиологического общества (РКО). Определялись стандартные лабораторные показатели крови – гематологические и биохимические (в том числе анализировались маркеры воспаления –

C-реактивный белок (СРБ), ферритин), СКФ. В последующем мы оценивали характер колебаний всех изучаемых показателей. Под дневными колебаниями АД мы условно подразумевали изменения АД по результатам двукратных измерений в течение двух суток, т.е. рассматривался график, где отражались четыре точки измерений. Такой же подход использовался для оценки колебаний других измеряемых параметров. С учётом амплитуды и направления дневных изменений основных изучаемых параметров в течение двух дней подряд нами было выделено четыре типа колебаний. Первый тип – вечерний биоритм « $\wedge$ » – увеличение показателей в вечернее время по отношению к утренним два дня подряд. Второй тип – утренний биоритм « $\vee$ » – снижение показателей в вечернее время также два дня подряд. Третий тип – ригидный биоритм « $\neq$ » – примерно равные значения в течение суток (отсутствие сдвигов более чем на 15%). Четвертый тип – рассогласованный биоритм « $\times$ » – выявление неупорядоченных колебаний и отсутствие признаков 1, 2 и 3-го типов. При наличии 1-го или 2-го типов изменений более чем у 40% пациентов показатель рассматривался для анализа биоритмов. В качестве комбинированной конечной точки в данном исследовании считалось наступление одного из следующих неблагоприятных исходов: смерть или перевод в отделение реанимации для проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Через 6 месяцев после первичного обследования врачом-исследователем осуществлялся телефонный контакт с ранее включёнными пациентами. Проводился опрос, охватывающий 6 месяцев после включения: пациенты информировали врача о значимых изменениях в состоянии здоровья (ухудшении / улучшении физического и эмоционального статуса, госпитализациях по поводу ГБ или неотложных обращениях к врачу по данному поводу, развитии ГК, симптомных эпизодах гипотонии – СЭГ). Учитывалось количество принимаемых антигипертензивных препаратов на момент опроса, без детализации и статистического анализа фармакологических групп ввиду небольшого количества опрошенных пациентов и большого разнообразия комбинаций конкретных препаратов. Лечащим врачом поликлиники могла

проводиться коррекция принимаемой терапии. Врач-исследователь не участвовала в этом процессе. Использовались определение и классификация ГК, исходя из клинических рекомендаций по артериальной гипертензии у взрослых 2020 г., в соответствии с целями исследования. Для фиксации СЭГ мы подразумевали эпизоды падения САД ниже индивидуальных средних значений более чем на 15 мм, с характеристиками, описанными в литературе [Ермасова С.А., 2018; 2021]. Затем заполнялся опросник SF-36 «Оценка качества жизни». С учётом всех составляющих шкал физического и эмоционального компонента здоровья по SF-36 для удобства нами условно были приняты термины «физический статус» и «эмоциональный статус».

## 2. Вторая часть исследования.

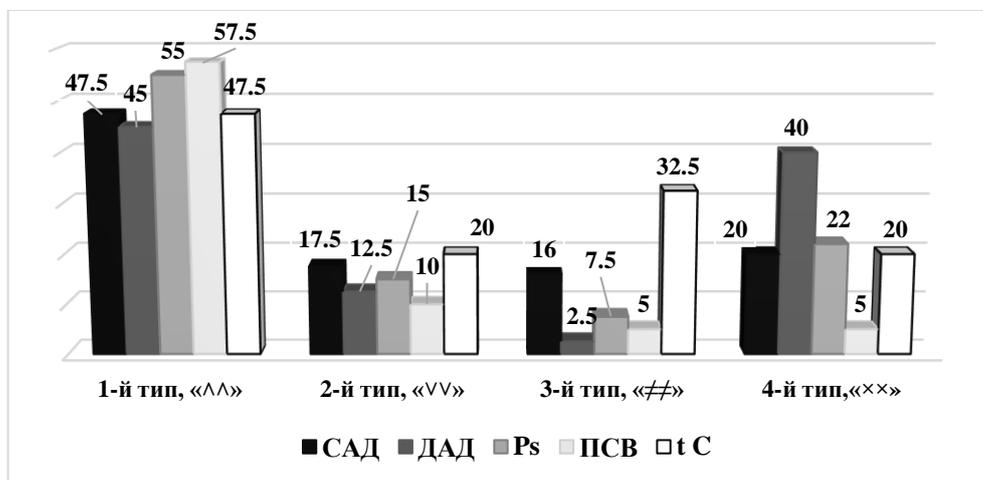
Проводился формализованный опрос врачом пациентов с ГБ, перенёсших в течение последних 6–12 месяцев ОРВИ. Заполнялся специально разработанный опросник. Также учитывалось, было ли ОРВИ очевидным проявлением COVID-19 по результатам ПЦР-теста. В последующем анализировалось, как изменялось АД, развивались ГК и СЭГ до и после перенесённого ОРВИ. Учитывались группы и количество принимаемых антигипертензивных препаратов.

Статистическая обработка полученных результатов с использованием методов графического анализа, дисперсионного анализа с определением  $M \pm SD$ , при ненормальном распределении данных – Kruskal – Wallis ANOVA с определением  $Me$ ,  $Q25$  и  $Q75$ , непараметрической корреляции с определением коэффициента Kendall, а также кросстабуляции для анализа частот с использованием критериев Фишера и  $\chi^2$ , логистической регрессии для выявления независимых предикторов. Использовались программы Statistica 10.0 и Microsoft Excel.

## Результаты исследования

*Анализ взаимосвязи между характером дневных колебаний артериального давления с основными лабораторными и инструментальными показателями на фоне COVID-19 средней степени тяжести.*

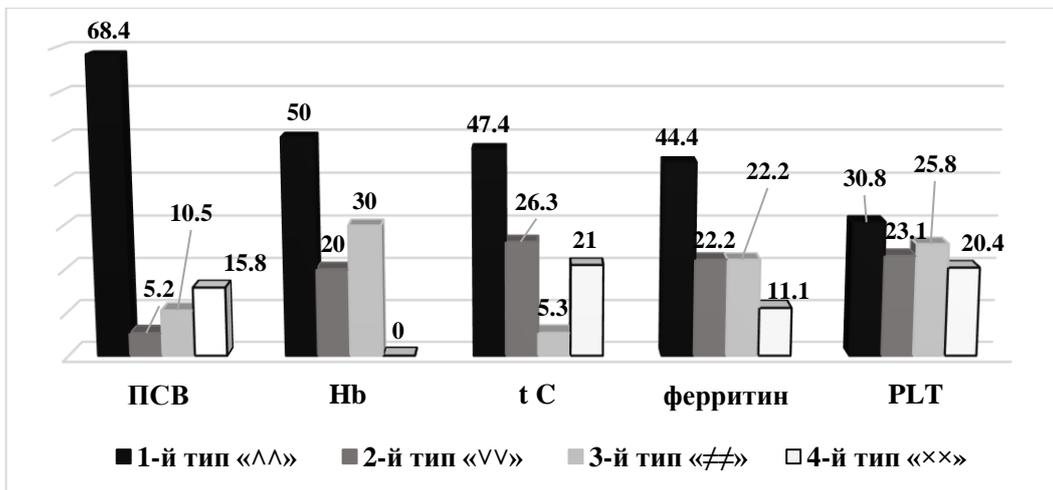
У значительной части больных отмечались колебания АД и основных изучаемых параметров в сторону повышения в вечернее время, т.е. первый тип «ΛΛ» колебаний. Установлено, что «ΛΛ» тип колебаний доминировал для САД и ДАД, Ps, t °C, ПСВ, ферритина (рис. 1).



**Рис. 1. Частота типов колебаний некоторых инструментальных параметров в течение первых двух дней у пациентов с ГБ и COVID-19 средней степени тяжести, %**

Второй тип «VV» колебаний (утренний) встречался значительно реже, чем первый. Более частый третий тип «≠≠» (ригидный – отсутствие значимых изменений) был наиболее характерен для SpO<sub>2</sub>, СРБ, общего белка, глюкозы, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, альбумина, креатинина, натрия, лейкоцитов, эритроцитов, гематокрита. Четвёртый тип «xx» (хаотичные колебания) чаще отмечался в отношении уровня лимфоцитов, лактатдегидрогеназы.

Изучен синхронизм изменений, исследуемых параметров, т.е. совпадение типов колебаний. По результатам кросстабуляции обнаружено, что первый тип «ΛΛ» колебаний САД совпадает с «ΛΛ» типом ПСВ у 68,4% пациентов, гемоглобина – 50%, t °C – 47,4%, ферритина – 44,4%, PLT – 30,8% (рис. 2). Выявленная взаимосвязь указанных характеристик была статистически значимой (p < 0,05).



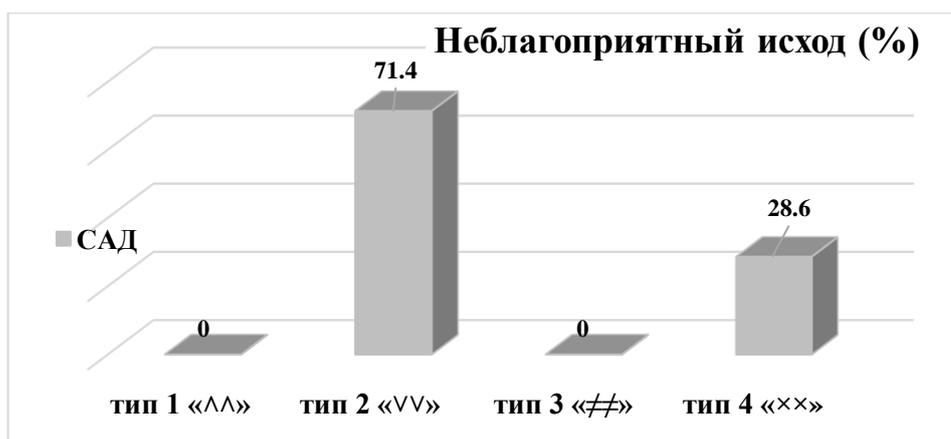
**Рис. 2. Частота сочетаний 1-го типа колебаний САД с 1-4-м типами колебаний некоторых параметров у пациентов с ГБ и COVID-19 средней степени тяжести, %**

Взаимосвязей колебаний АД с исходными значениями основных параметров, в том числе АД, и учитываемыми характеристиками лечения отмечено не было.

Следовательно, тип колебаний САД – достаточно независимый показатель, который может обладать самостоятельной диагностической и прогностической ценностью у больных с COVID-19. Это может подтверждаться и тем, что у пациентов групп сравнения типы колебаний АД, их встречаемость и взаимосвязи с лабораторными параметрами значимо не отличались от данных основной группы.

*Значение дневных колебаний артериального давления в краткосрочном прогнозе при использовании однофакторного и многофакторного анализа.*

Установлено, что у больных основной группы тип колебания САД («VV») был значимо связан с комбинированной конечной точкой (рис. 3) независимо от возраста, индекса массы тела, типа колебания уровня SpO<sub>2</sub>, t °C, СРБ и ферритина, а также самого САД.



**Рис. 3. Частота развития неблагоприятного исхода в зависимости от типа колебания САД у пациентов с ГБ и COVID-19 средней степени тяжести, %**

Результаты множественной логистической регрессионной модели в отношении неблагоприятного исхода представлены в табл. 2.

Таблица 2

**Результаты логистического регрессионного анализа факторов, ассоциированных с достижением конечной точки (перевод на искусственную вентиляцию легких и / или смерть)**

Параметр	Отношение шансов	95% Доверительный интервал	p	$\chi^2$ Вальд
Возраст	0,978	0,847–1,128	0,749	0,103
Индекс массы тела	0,924	0,708–1,206	0,547	0,363
SpO <sub>2</sub>	0,643	0,339–1,218	0,160	1,970
t °C	0,436	0,039–4,834	0,478	0,502
САД	1,014	0,928–1,109	0,746	0,105
<b>Тип 3 колебаний СРБ</b>	<b>76,885</b>	<b>1,203–1194,88</b>	<b>0,048</b>	<b>3,998</b>
Тип 2 колебаний ферритина	2,190	0,106–45,253	0,599	0,282
<b>Не 2-й тип колебаний САД</b>	<b>0,025</b>	<b>0,0002–0,821</b>	<b>0,038</b>	<b>2,562</b>

Примечание: статистическая значимость уравнения логистической модели высокая ( $p = 0,008$ ).

Также неблагоприятным оказалось отсутствие существенных колебаний СРБ (тип «≠»). Исходные уровни ферритина, СРБ, других изучаемых

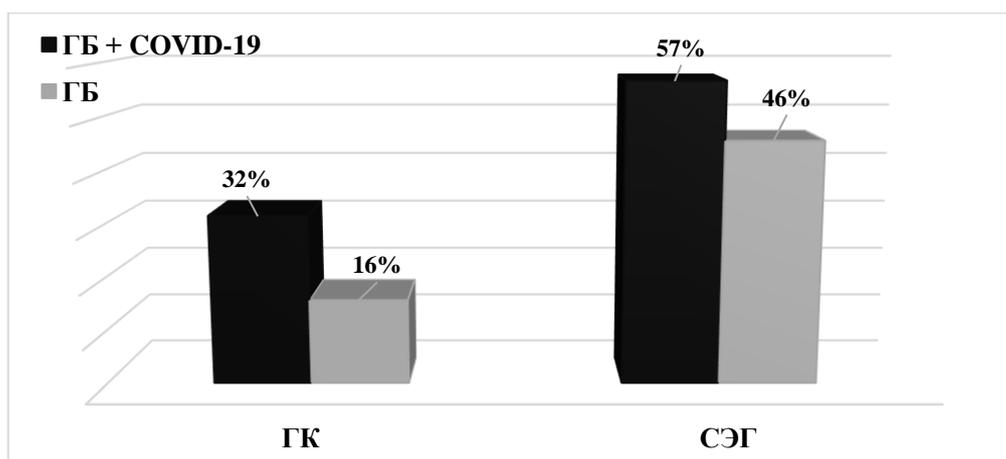
показателей, а также и характеристики антигипертензивной терапии были исключены из регрессионной модели на предварительном этапе статистического анализа из-за их незначимости.

У пациентов без ГБ конечных точек не фиксировалось и прогностическая ценность показателей не рассчитывалась.

*Клинические особенности течения гипертонической болезни через 6 месяцев после COVID-19 средней степени тяжести.*

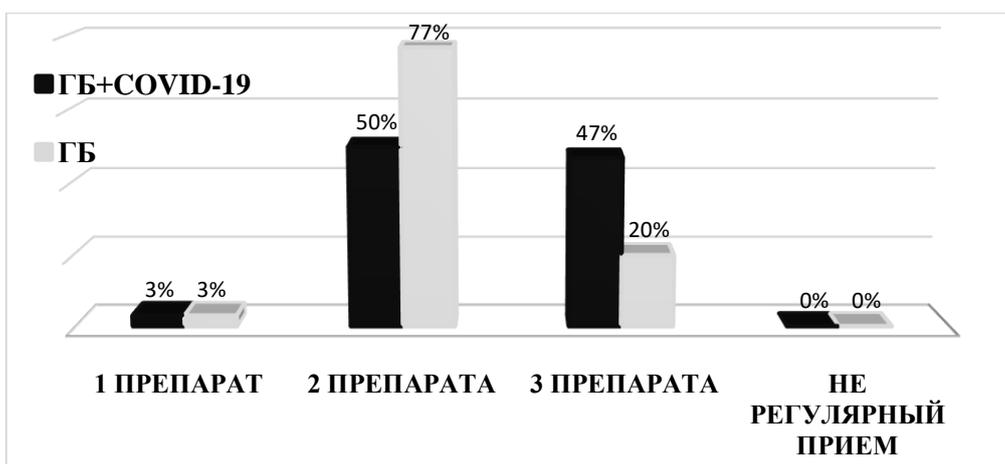
Через 6 месяцев после включения в исследование в группе с перенесённым COVID-19 32% (рис. 4) больных отмечали развитие ГК ( $p < 0,05$ ), что в два раза больше, чем в группе с ГБ и без COVID-19 (16%).

В группе с ГБ и COVID-19 также несколько ( $p > 0,05$ ) чаще (57%) отмечались и СЭГ, чем у больных с ГБ без перенесённого COVID-19 (46%).



**Рис. 4. Частота развития ГК и СЭГ через 6 месяцев у пациентов с ГБ и COVID-19 и без COVID-19, %**

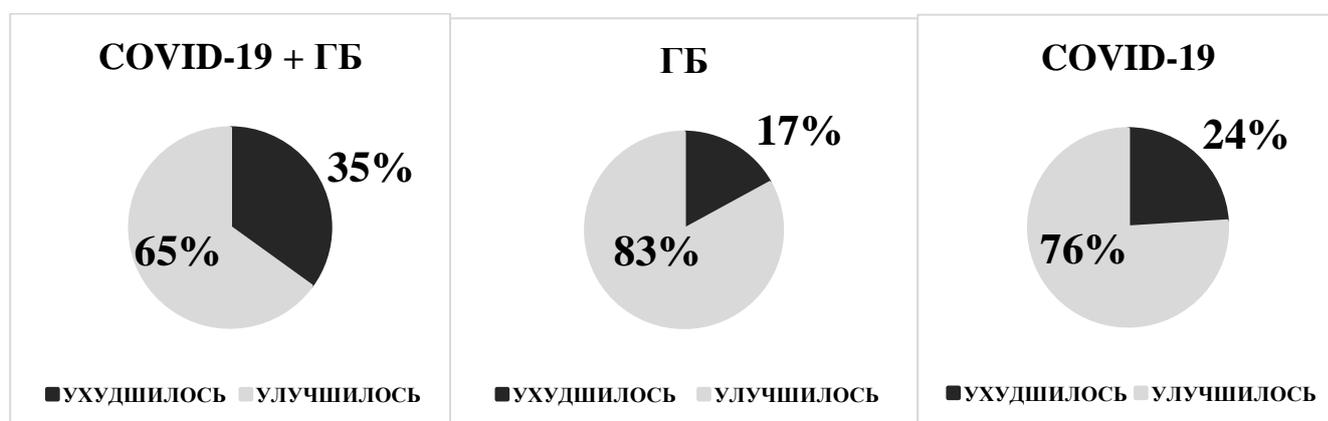
Большинство пациентов с ГБ и COVID-19 до включения в исследование принимали антигипертензивную монотерапию. Через 6 месяцев после выписки 50% пациентов с ГБ и COVID-19 принимали два гипотензивных препарата и 47% были вынуждены принимать три. В группе с ГБ и без COVID-19 – 77% принимали два антигипертензивных средства, а три принимали лишь 20%, т.е. значительно реже, чем после COVID-19. По 3% в каждой группе продолжали принимать один препарат (рис. 5).



**Рис. 5. Количество принимаемых антигипертензивных препаратов через 6 месяцев после включения в исследование у больных с ГБ и COVID-19 и без COVID-19, %**

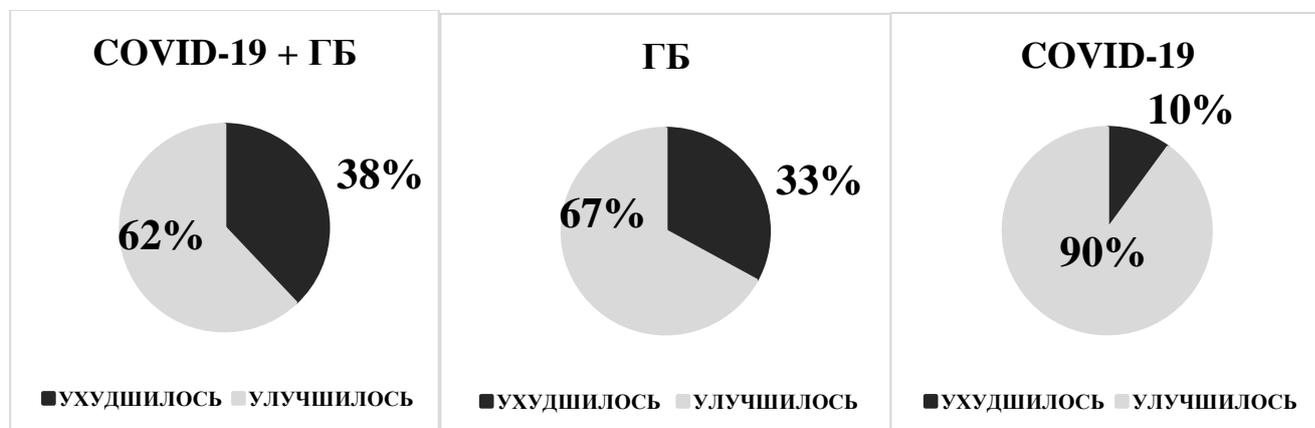
Следовательно, перенесённый COVID-19 ассоциировался с более значимой интенсификацией лечения ГБ.

По результатам проведённого опроса с помощью шкалы SF-36 через полгода после выписки и амбулаторного лечения у пациентов с ГБ и COVID-19 средний уровень эмоционального компонента здоровья был понижен и соответствовал  $40,9 \pm 3,5\%$ , в группах сравнения был средний уровень качества жизни: у больных без COVID-19 –  $45,1 \pm 1,9\%$ , а в группе без ГБ  $42,7 \pm 3,3\%$  ( $p < 0,05$ ). Более того, по оценке самих пациентов, в течение 6 месяцев эмоциональный статус улучшился лишь у 65% опрошенных, тогда как в группах сравнения у значительно большего числа больных: у 83 и 76% (рис. 6).



**Рис. 6. Сравнение самооценки изменения эмоционального статуса всех групп пациентов через 6 месяцев после включения в исследование, %**

Что касается самооценки изменения физического статуса, то лишь у 38% пациентов с ГБ и COVID-19 отмечалось улучшение состояния в последующие 6 месяцев после выписки, при этом в группе без COVID-19 – у 67%, а у пациентов без ГБ после COVID-19 улучшение отметили 90% (рис. 7).



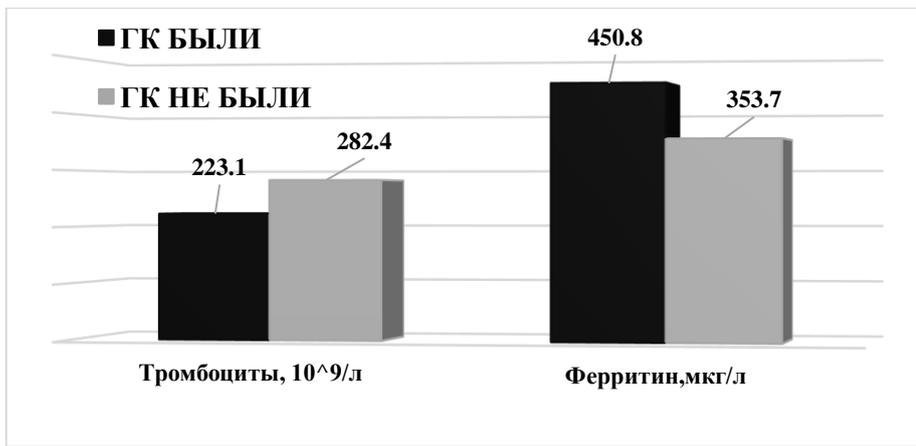
**Рис. 7. Самооценка изменения физического статуса всех групп пациентов через 6 месяцев после включения в исследование, %**

При этом у группы пациентов с ГБ и COVID-19, среднее значение физического компонента здоровья было ниже ( $40,7 \pm 3,6\%$ ), чем у больных без COVID-19 ( $47,1 \pm 1,4\%$ ) и без ГБ ( $42,6 \pm 2,1\%$ ) ( $p < 0,05$ ).

*Прогностическое значение дневных колебаний АД и клинико-лабораторных параметров, характеризующих системное воспаление в острый период COVID-19.*

Взаимосвязи между типом колебания САД в острый период и частотой развития ГК и СЭГ через 6 месяцев не установлено.

Гипертонические кризы в группе больных с ГБ и COVID-19 развивались чаще с исходно более низким уровнем PLT ( $223,1 \cdot 10^9/\text{л} \pm 62,2$ ) и более высоким ( $450,8 \text{ мкг/л} \pm 198,5$ ) уровнем ферритина (рис. 8), чем у больных без ГК ( $282,4 \cdot 10^9/\text{л} \pm 91,6$  и  $353,7 \text{ мкг/л} \pm 117,4$  соответственно).



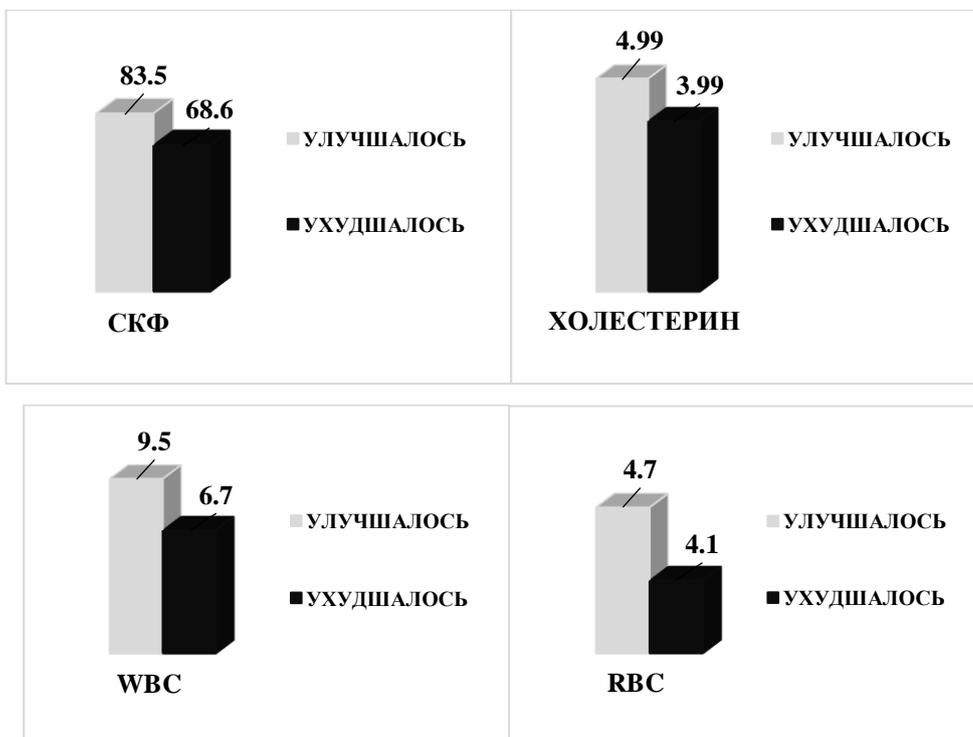
**Рис. 8. Предикторы развития ГК у пациентов с ГБ и COVID-19**

Выявлена ассоциация развития ГК и СЭГ у пациентов с ГБ и COVID-19 с более ригидными значениями PLT в течение двух дней после включения ( $p < 0,05$ ). Также установлено, что ГК у больных с ГБ и COVID-19 развивались при ригидных значениях Ps, а СЭГ при SpO<sub>2</sub> и калия в течение первых двух дней от начала госпитализации ( $p < 0,05$ ).

*Прогноз изменений эмоционального и физического статуса.*

По данным корреляционного и дисперсионного анализа установлено, что предикторами ухудшения эмоционального и физического статуса оказались практически аналогичные параметры. Ухудшение эмоционального статуса через 6 месяцев после выписки из стационара статистически значимо ассоциировалось с относительно более высоким уровнем  $t \text{ } ^\circ\text{C}$  ( $r = -0,392$ ) и более низкими значениями ПСВ ( $r = 0,399$ ), ригидными значениями креатинина в течение 2 дней госпитализации, а также с исходно относительно низкими значениями СКФ ( $r = 0,339$ ), общего холестерина ( $r = 0,471$ ), лейкоцитов (WBC) ( $r=0,269$ ), RBC ( $r = 0,299$ ).

Дисперсионный анализ подтвердил результаты корреляционного (рис. 9).

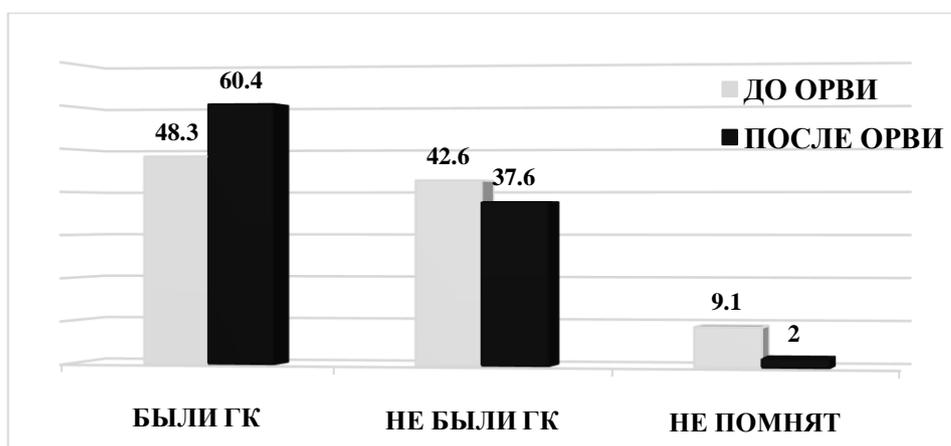


**Рис. 9. Изменение эмоционального статуса у больных из группы ГБ и COVID-19 через 6 месяцев после госпитализации в зависимости от исходных лабораторных характеристик**

Выявлена также достоверная ассоциация снижения физического статуса через 6 месяцев после COVID-19 у больных с ГБ с относительно низким уровнем СКФ ( $r = 0,243$ ), общего холестерина ( $r = 0,313$ ), WBC ( $r = 0,262$ ), PLT ( $r = 0,276$ ).

*Клинические особенности течения гипертонической болезни после острой респираторной вирусной инфекции, перенесённой в амбулаторных условиях.*

Артериальное давление у большинства (51,3%) опрошенных до перенесённой ОРВИ было относительно стабильным. После перенесённой ОРВИ АД стало чаще повышаться у 103 (52,3%) больных. До ОРВИ практически половина опрошенных пациентов отмечала развитие ГК – у 95 (48,3%) после ОРВИ выявлено более частое ( $p < 0,05$ ) развитие (рис. 10) ГК (60,4%).

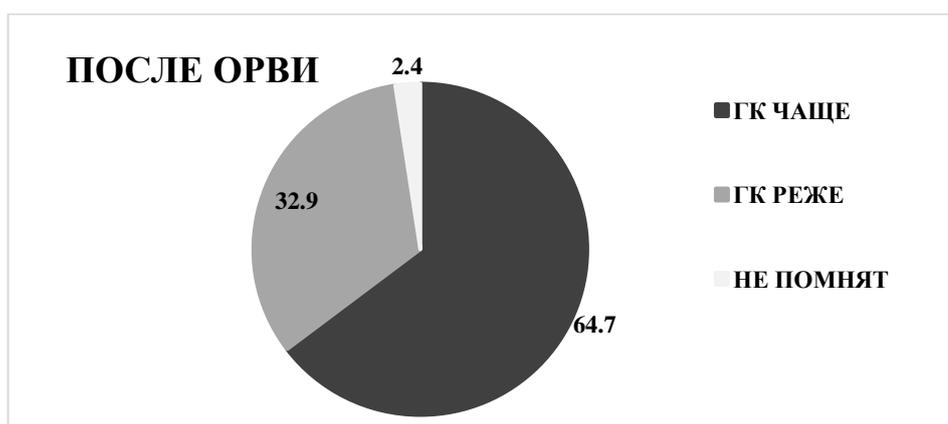


**Рис. 10. Частота развития ГК у пациентов с ГБ до и после перенесённой ОРВИ, %**

До ОРВИ у большинства пациентов не было СЭГ, после ОРВИ у 39,1% СЭГ начали развиваться.

Большую часть опрошенных (66,3%) до ОРВИ беспокоили эпизоды повышения АД, из них у 71,3% пациентов после ОРВИ АД стало повышаться ещё чаще.

Среди больных со стабильными значениями АД до ОРВИ лишь в 58,9% случаев после ОРВИ АД оставалось в прежнем диапазоне, у остальных АД стало часто повышаться. В группе пациентов с ГК до ОРВИ практически у 65% опрошенных после ОРВИ ГК развивались чаще (рис. 11).



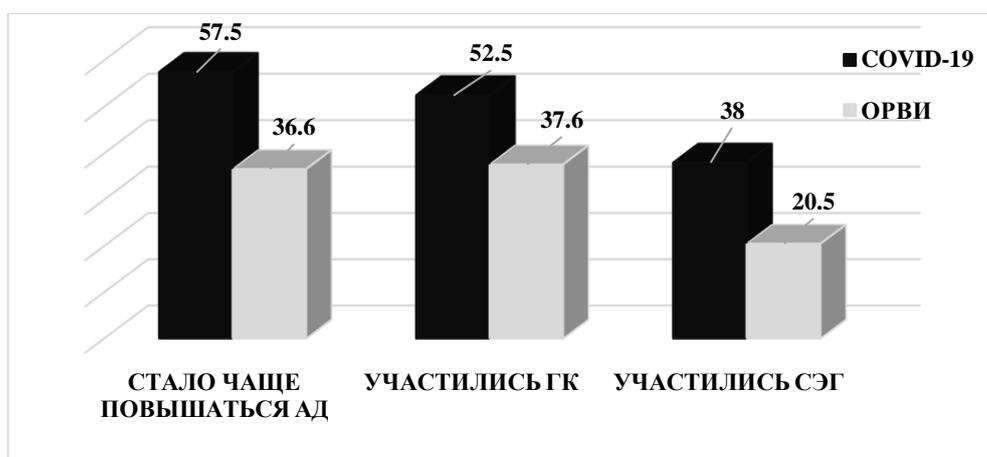
**Рис. 11. Изменение частоты развития ГК после ОРВИ у пациентов с наличием ГК до ОРВИ, %**

Среди опрошенных без ГК до ОРВИ только у 68% пациентов сохранилось стабильное течение ГБ, у 32% пациентов появились ГК.

*Клинические особенности течения гипертонической болезни после острой респираторной вирусной инфекции, перенесённой в амбулаторных условиях, в зависимости от верификации COVID-19.*

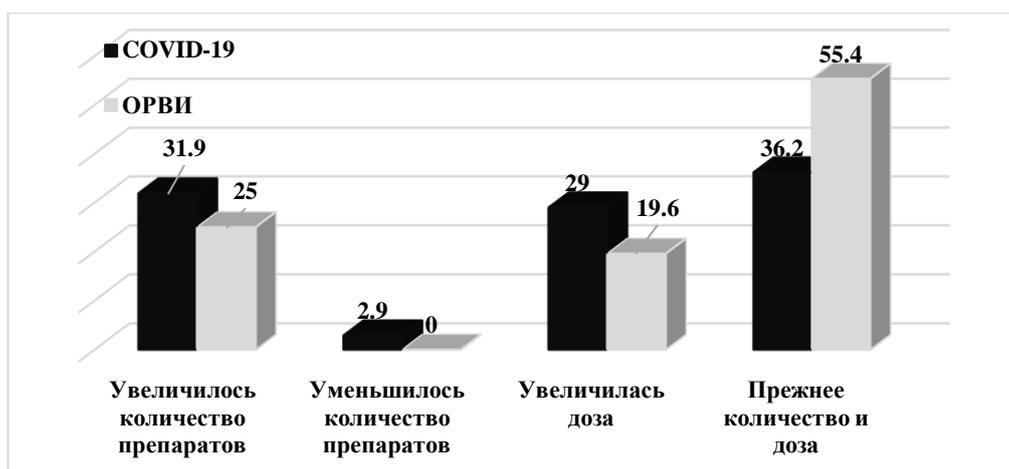
При анализе этиологической структуры ОРВИ выявлено, что 33,6% пациентов были с подтверждённым ПЦР-тестом COVID-19.

В этой группе опрошенных АД после перенесённой инфекции стало чаще повышаться у 57,5%, участились ГК у 52,5%, а СЭГ стали чаще у 38,0% пациентов, что значительно ( $p < 0,05$ ) больше, чем у больных без подтверждённого COVID-19 (рис. 12).



**Рис. 12. Частота отклонения от нормы дневного АД, развития ГК и СЭГ у пациентов с ГБ после перенесённого COVID-19 и ОРВИ в период пандемии COVID-19, %**

Из группы пациентов с ГБ и COVID-19 регулярно антигипертензивную терапию до ОРВИ принимали 107 (54,3%) пациентов. Из них на прежней антигипертензивной терапии после COVID-19 остались лишь 36,2% больных (рис. 13), тогда как после ОРВИ (без верификации возбудителя) большая часть пациентов продолжила принимать прежнее количество препаратов – 55,4%.



**Рис. 13. Изменение количества принимаемых гипотензивных препаратов у пациентов с ГБ после перенесённого COVID-19 и ОРВИ в период пандемии COVID-19, %**

Таким образом, данная работа была посвящена изучению особенностей развития заболевания у больных с ГБ и COVID-19, а также установлению клинического и прогностического значения дневных колебаний АД и их взаимосвязи с параметрами воспалительной реакции.

Наиболее важным представляется то, что особенности колебаний САД оказались достоверно связаны с вероятностью развития острой дыхательной недостаточности и госпитальной смерти, независимо от других факторов риска. Вероятно, определённые колебания САД могут служить важным маркером изменений параметров системной воспалительной реакции, неблагоприятного течения заболевания и высокого риска негативных исходов COVID-19. Также полученные данные свидетельствуют о том, что и средней, и лёгкой степени тяжести COVID-19 ухудшает клиническое течение ГБ.

### **ВЫВОДЫ:**

1. У пациентов с гипертонической болезнью и COVID-19 средней степени тяжести в первые два дня госпитализации выявлены четыре типа колебаний артериального давления и основных характеристик воспалительного процесса. У значительного числа больных наиболее часто встречается первый тип колебаний артериального давления, пульса, температуры тела, пиковой скорости выдоха, ферритина, т.е. повышение значений этих

показателей в вечернее время; такой тип колебаний систолического артериального давления нередко совпадает с характером изменений пиковой скорости выдоха, температуры тела, уровня ферритина, гемоглобина, тромбоцитов в крови.

2. Определённый (второй) тип колебания систолического артериального давления, т.е. относительное снижение в вечернее время, был ассоциирован с неблагоприятными исходами в период госпитализации независимо от возраста, индекса массы тела, исходных значений сатурации кислорода в крови, температуры тела, колебаний уровня С-реактивного белка, ферритина, а также исходного уровня систолического артериального давления.
3. У пациентов с гипертонической болезнью через 6 месяцев после госпитализации по поводу средней степени тяжести COVID-19 отмечена значимая тенденция к более частому развитию неконтролируемого течения артериальной гипертензии и симптомных эпизодов гипотонии, а также интенсификации антигипертензивного лечения. Влияния на прогноз в этом плане типа колебаний артериального давления не установлено. Негативным прогностическим значением обладали исходный уровень ферритина и тромбоцитов, а также «ригидный» тип изменения уровня тромбоцитов, частоты пульса и сатурации кислорода в крови в первые два дня госпитализации.
4. Предикторами снижения показателей физического и эмоционального статуса, которое отмечается через шесть месяцев после средней степени тяжести COVID-19, у больных с гипертонической болезнью оказались такие маркеры тяжести COVID-19, как относительное снижение уровня скорости клубочковой фильтрации, общего холестерина, лейкоцитов, тромбоцитов, эритроцитов.
5. Для значительного числа больных гипертонической болезнью, в первые месяцы после лёгкой формы острой респираторной вирусной инфекции в период пандемии COVID-19 характерно более частое повышение

артериального давления, развитие клинически значимых подъёмов артериального давления и симптомных эпизодов гипотонии, а также увеличение потребности в регулярно принимаемых гипотензивных препаратах. Указанные изменения были более выражены у пациентов, перенёвших подтверждённый COVID-19.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Целесообразно учитывать значения утреннего и вечернего измерения артериального давления и определять типы колебаний систолического артериального давления при наблюдении за больными с гипертонической болезнью в первые два дня госпитализации по поводу COVID-19. Выделенные типы колебаний систолического артериального давления обладают определённой диагностической ценностью, поскольку отражают изменения характера воспалительной реакции и могут сочетаться с колебаниями пиковой скорости выдоха, гемоглобина, температуры тела, ферритина, тромбоцитов. При прогнозировании неблагоприятного исхода у больных с гипертонической болезнью и COVID-19 средней степени тяжести следует выделять тип колебаний систолического артериального давления с относительным снижением артериального давления в вечернее время, который ассоциируется с повышенным риском перевода на искусственную вентиляцию легких и госпитальной смерти.

При ведении больных с гипертонической болезнью, перенёвших COVID-19 средней и лёгкой степени тяжести, следует ожидать возможно более частого развития неконтролируемой артериальной гипертензии, симптомных эпизодов гипотонии, большей потребности антигипертензивной терапии в постковидный период.

У пациентов с гипертонической болезнью необходимо обращать внимание на такие параметры, как исходный уровень ферритина и тромбоцитов, а также «ригидный» тип изменений значений тромбоцитов, пульса, сатурации кислорода крови в первые два дня госпитализации в острый период COVID-19, которые являются прогностически значимыми в отношении вероятности развития

гипертонических кризов и симптомных эпизодов гипотонии в постковидный период. Высокая вероятность подобной нестабильности артериального давления у данной категории пациентов позволяет выделить их в группу для более активных мероприятий в этот период, а именно более тщательного амбулаторного наблюдения у кардиолога и регулярного контроля артериального давления.

Необходимо рассмотреть возможность динамического определения маркеров воспаления в первые дни острого периода COVID-19, утром и вечером в первые два дня. При прогнозировании неблагоприятных исходов у пациентов с гипертонической болезнью и COVID-19 средней степени тяжести следует учитывать как показатель риска отсутствие существенных колебаний С-реактивного белка в течение первых двух дней госпитализации.

При разработке мер по выявлению и профилактике нарушений эмоционального и физического статуса, а также реабилитационных мероприятий у пациентов с гипертонической болезнью после перенесённого COVID-19 особое внимание следует уделять пациентам с относительно низким (близко к нижней границе нормы) уровнем общего холестерина, лейкоцитов, тромбоцитов, эритроцитов, скорости клубочковой фильтрации. Указанные отклонения ассоциируются с вероятностью значимого ухудшения в эмоциональном и физическом статусе в ближайшие полгода после перенесённой инфекции.

### **ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Перспектива дальнейшей разработки изучаемой темы связана с актуальностью исследования проблемы взаимоотношения ГБ и COVID-19 во взаимосвязи с анализом ритмических изменений АД и других характеристик гомеостаза. Всестороннее исследование клинического и прогностического значения указанных изменений у пациентов с ГБ, перенёвших COVID-19, позволит не только уточнить механизмы прогрессирования ГБ после перенесённой инфекции, но и наметить пути к коррекции или профилактике этих нарушений.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

- 1. Артериальная гипертония и сочетанная патология. Особенности патогенеза, клиники и лечения / А. Р. Тяпаева, А. С. Чирин, Д. О. Лункевич (Федосеева), Ю. Г. Шварц, Е. А. Наумова // Кардиология в Беларуси. – 2020. – Т. 12, № 6. – С. 902 – 912.**
2. Колебания артериального давления, показателей воспаления и проходимости бронхов у больных с артериальной гипертонией и пневмонией, ассоциированной с COVID-19 / Д. О. Лункевич (Федосеева), И. М. Соколов, Ю. Г. Шварц // Кардиологический вестник. – 2021. – Т. 16 (спец. вып.). – С. 10.
- 3. 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.**
4. Особенности, ближайший и отдаленный прогноз при гипертонической болезни и среднетяжелой форме COVID-19 / Д. О. Федосеева, И. М. Соколов, Ю. Г. Шварц // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28 (доп. вып.), № 8S. – С. 36.
5. Клинические особенности гипертонической болезни после перенесенной острой респираторной инфекции в период пандемии COVID-19 / Д. О. Федосеева, Е. Н. Корсунова, Р. Т. Нуриева, Н. С. Стрекаева // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28 (доп. вып.), № 8S. – С. 46.
6. Результаты шестимесячного наблюдения пациентов с гипертонической болезнью после среднетяжелой степени коронавирусной инфекции / Д. О. Федосеева, И. М. Соколов, Ю. Г. Шварц // IV Всерос. конгресс клинической медицины с междунар. участием им. С. С. Зимницкого, посвящ. 150-летию выдающегося рос. врача и ученого – 2023: сб. – Казань, 2023. – С. 62.
- 7. Гипертоническая болезнь при остром и продленном COVID-19 / Д. О. Федосеева, И. М. Соколов, Ю. Г. Шварц // Современные проблемы науки и образования. – 2024. – № 1. – [15 с.]. Режим доступа: <https://science-education.ru/article/view?id=33229> (дата обращения: 28.01.2024).**

**8. Изменения артериального давления в первые дни госпитализации и показатели тяжести заболевания у пациентов с гипертонической болезнью и COVID-19 средней степени тяжести / Д. О. Федосеева, И. М. Соколов, Ю. Г. Шварц // Современные проблемы науки и образования. – 2024. – № 2. – [13 с.]. Режим доступа: <https://science-education.ru/article/view?id=33263> (дата обращения: 26.02.2024).**

#### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АД – артериальное давление	СРБ – С-реактивный белок
ВОЗ – всемирная организация здравоохранения	ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ГБ – гипертоническая болезнь	СЭГ – симптомные эпизоды гипотонии
ГК – гипертонический криз	COVID-19 – Coronavirus Disease 2019 (коронавирусная инфекция 2019 года)
ДАД – диастолическое артериальное давление	PLT – тромбоциты
ИВЛ – искусственная вентиляция легких	Ps – пульс
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция	RBC – эритроциты
ПСВ – пиковая скорость выдоха	SF-36 – The Short Form-36
ПЦР – полимеразная цепная реакция	SpO <sub>2</sub> – сатурация кислорода в крови
РКО – Российское кардиологическое общество	t °C – температура тела
САД – систолическое артериальное давление	WBC – лейкоциты
СКФ – скорость клубочковой фильтрации	«^^» – первый тип
	«VV» – второй тип
	«≠» – третий тип
	«XX» – четвертый тип

*Научное издание*

**Федосеева Диана Олеговна**

**КЛИНИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ  
НЕТЯЖЕЛОГО COVID-19, КОЛЕБАНИЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ  
И ПАРАМЕТРОВ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ У БОЛЬНЫХ  
С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ**

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Подписано в печать «21» июня 2024 г.

Формат 60 х

84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>.

Тираж 100 экз. Заказ №

Отпечатано в типографии: «Техно-декор» по адресу:

410012, г. Саратов, ул. Московская, 160

Тел. +7(8452) 77-08-48.