

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
Высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет  
имени В.И. Разумовского»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Шварц Юрий Григорьевич

Саратов – 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ.....	2
ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1 Актуальность.....	12
1.2 Контроль артериального давления в период пандемии COVID-19.....	14
1.3 Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с COVID-19 и ГБ.....	16
1.4 Место препаратов, блокирующих РААС в лечении пациентов с ГБ COVID-19.....	18
1.5 Патофизиологические особенности развития системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у пациентов с ГБ и COVID-19.....	20
1.6 Механизмы развития Long-COVID у пациентов с ГБ.....	21
1.7 Дисфункция вегетативной нервной системы как последствия COVID-19.....	23
1.8 Изменения АД у пациентов с ГБ при COVID-19.....	24
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	28
2.1 Характеристика обследованных пациентов.....	28
2.2 Методы исследования.....	32
2.3 Методы статистической обработки данных.....	40
ГЛАВА III. АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ ХАРАКТЕРОМ ДНЕВНЫХ КОЛЕБАНИЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ОСНОВНЫМИ ЛАБОРАТОРНЫМИ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ НА ФОНЕ COVID-19 СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ.....	41
3.1 Особенности клинических и лабораторных характеристик у больных основной и контрольных групп в острый период COVID-19.....	41
3.2 Изменения АД и показателей тяжести заболевания у пациентов с ГБ и COVID-19 средней степени тяжести в первые дни госпитализации.....	47

3.3 Значение различных типов дневных колебаний артериального давления, как предикторов неблагоприятного исхода острого периода COVID-19, с использованием однофакторного и многофакторного анализа.....51

ГЛАВА IV. ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДНЕВНЫХ КОЛЕБАНИЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПАРАМЕТРОВ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХ СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ В ОСТРЫЙ ПЕРИОД COVID-19.....56

4.1 Клинические особенности течения гипертонической болезни через 6 месяцев после COVID-19 средней степени тяжести.....56

4.2 Прогностическое значение дневных колебаний АД и клинико-лабораторных параметров, характеризующих системное воспаление в острый период COVID-19.....62

ГЛАВА V. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ В ПЕРВЫЕ 12 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЁННОЙ ОРВИ ПО ДАННЫМ ОПРОСА .....69

5.1. Клинические особенности течения гипертонической болезни после острой респираторной вирусной инфекции, перенесённой в амбулаторных условиях.....69

5.2. Клинические особенности течения гипертонической болезни после острой респираторной вирусной инфекции, перенесённой в амбулаторных условиях, в зависимости от верификации COVID-19.....75

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....78

ВЫВОДЫ.....89

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....91

ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....93

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК.....94

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....109

ПРИЛОЖЕНИЯ.....111

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность исследования

По данным анализа, проведённого Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), за последние десятилетия, количество пациентов с гипертонической болезнью (ГБ), возросло с 650 миллионов больных, до 1,28 миллиардов [130]. Повышенное артериальное давление (АД), остаётся основной причиной смертности во всем мире и составляет 10,4 млн смертей в год. Пандемия COVID-19 (аббревиатура от англ. COronaVIrus Disease 2019), сопровождалась ростом сердечно-сосудистой смертности. При этом, несмотря на то, что ВОЗ объявила о завершении режима чрезвычайной ситуации и отменила статус пандемии, в настоящее время, всё ещё регистрируется значительное количество больных COVID-19.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), по-прежнему являются одной из наиболее частых коморбидных патологий у пациентов, с коронавирусной инфекцией (КВИ), практически каждый второй пациент с заражением COVID-19 и сопутствующими ССЗ имеет ГБ [30,49]. Некоторыми авторами отмечается роль ГБ, как фактора риска развития более тяжёлого течения COVID-19 [30,49,64,102].

Также, значение АД, является весьма значимым фактором риска развития осложнений COVID-19. Описано, что от 15 до 56% пациентов с ГБ и COVID-19, имели исходно высокие значения АД [27,85,100]. Выявлено, что имеется связь повышения систолического АД (САД), с летальным исходом у пациентов, с подтверждённым COVID-19 и параметрами дыхательной недостаточности. Установлено, что ковариантом в моделях прогнозирования исходов, как смертности, так и выживаемости, является повышенное САД [9,29,41].

Можно также полагать, что не только результаты однократного измерения АД являются информативными. 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 мало изученными 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.

Проблемы прогнозирования постковидных осложнений, их взаимоотношения с ГБ, остаются актуальными до сих пор.

### **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. Определить 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 выявлена их взаимосвязь с изменениями температуры тела ( $t^{\circ}\text{C}$ ), пиковой скоростью выдоха (ПСВ), уровнями гемоглобина (Hb), тромбоцитов (PLT) и ферритина.
2. Выявлена 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, проанализированы их клиническое и прогностическое значение, а также взаимосвязь с характеристиками тяжести воспалительного процесса.
2. Выявлено, 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, отмечаются признаки утяжеления течения ГБ: чаще развиваются эпизоды неконтролируемой артериальной гипертензии (АГ), требующие неотложной помощи, и больным необходим приём большего количества антигипертензивных препаратов для контроля АД.
4. Показано, что изменения сатурации кислорода в крови (SpO<sub>2</sub>), t°С, ПСВ, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), общего холестерина, 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); пациенты без COVID-19 и с ГБ (группа сравнения – 32 больных); больные 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 периода жизни 6 месяцев, после 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 нетяжелого 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 результатов исследования**

В проведённом исследовании, достоверность полученных результатов, определялась 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.

### **Внедрение результатов**

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.

### **Апробация**

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-ой Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара 2023), на 103-у Межрегиональной научно-практической конференции Российского научного медицинского общества терапевтов (Саратов

2023), IV Всероссийский конгресс клинической медицины с международным участием имени С.С. Зимницкого, посвященный 150-летию выдающегося российского врача и ученого (Казань 2023).

### **Степень личного вклада**

Вся работа была выполнена автором самостоятельно. Анализ имеющейся литературы по изучаемой теме, планирование и создание дизайна диссертационного исследования, разработка опросника и проведение самого опроса, отбор контингента испытуемых с учётом критериев включения и невключения, выполнение клинических и основных диагностических исследований, сбор и систематизация лабораторных данных, статистическая обработка полученных данных, написание текста настоящей диссертации осуществлялись диссертантом лично.

### **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).

### **Публикация результатов**

По материалам исследования соискатель имеет 8 опубликованных печатных работ, из них 4 статьи в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации основных научных результатов диссертационного исследования.

### **Объём и структура работы**

Диссертация изложена на 114 страницах машинописного текста и включает в себя введение, обзор литературы, материалы и методы, 3 главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы и список литературы, включающий 130 источников, в том числе 26 на русском языке и 104 на иностранном. Работа иллюстрирована 6 таблицами и 29 рисунками.

## ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Актуальность

Около 40% пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19 и страдающих от его последствий, имеют не менее одного хронического заболевания. В случаях, закончившихся летальным исходом, доля коморбидных пациентов превышает 70%. Наиболее часто пациенты с COVID-19 и отягощённым преморбидным фоном имеют ССЗ, в том числе ГБ. Большинство исследователей отмечают рост неблагоприятных исходов у пациентов с сопутствующей ГБ [6,30,49,55,91,95]. Другими же авторами ГБ не выделяется, как фактор утяжеления течения COVID-19 по данным многофакторного анализа [88]. Вопрос о возможной роли ГБ, в качестве одного из клинических факторов тяжести COVID-19 возник на основе существования общих патогенетических звеньев, так как ГБ является мультифакториальным и многосистемным заболеванием [47,54,71,76,96]. В настоящее время течение ГБ в остром периоде и в Long-COVID, является самой обсуждаемой проблемой практикующих врачей, так как данные в этом отношении не столь многочисленны и не однозначны [91,95,102].

Во время пандемии COVID-19, в Китае была высокая распространённость ГБ среди пациентов с COVID-19 – около 30 – 50% [46]. По данным европейских источников оказалось, что процент пациентов с ГБ среди лиц с COVID-19, близок к проценту распространённости ГБ в целом в популяции. Имеются данные о распространённости ГБ у больных с COVID-19 от 27% до 30%, в то же время другая соматическая патология встречается реже, например, сахарный диабет 2 типа – у 19% пациентов, ишемическая болезнь сердца (ИБС) всего 6 – 8% [50,128]. М. S. Gold и соавторы выявили, что ГБ была более распространена у пациентов с тяжёлым течением COVID-19 (47,5%) и в летальных случаях (47,90%) [56]. По данным регистра АКТИВ, большинство стационарных пациентов с КВИ, имеют хронические заболевания, среди которых превалируют ССЗ, ГБ встречалась у 59,4% госпитализированных и 48,8% амбулаторных пациентов [13,19]. При этом,

наибольшее влияние на риск летального исхода у обследованных оказывала полиморбидность, включавшая ГБ, ожирение, сахарный диабет (СД) и хроническую болезнь почек. По результатам метаанализа, объединившего в себе данные 8 работ (всего 46 248 пациентов), наиболее частой сопутствующей патологией была ГБ (17%), СД (8%), другие ССЗ (5%) и бронхолёгочная патология (2%) [105]. Опубликованы данные проведённого обсервационного исследования в когорте из 12 594 пациентов с КВИ, у 34,6% из них – ГБ. В другом исследовании по ГБ и COVID-19, проведённом в когорте из 5 700 человек, ГБ выявлена у 56,6% больных [104]. В ранее описанном метаанализе было показано, что распространённость ГБ у госпитализированных в инфекционное отделение составила 32%, 26% у больных в палатах интенсивной терапии и 35% среди смертельных исходов [110]. Schönfeld D. и соавторы установили, что в когорте из 207 079 человек с подтверждённой КВИ ГБ была зарегистрирована у 33,9% пациентов, тогда как в отделении интенсивной терапии у 48,9%, при этом летальных исходов было у 54,2% с ГБ [52]. По данным проведённого метаанализа отмечено, что ГБ в значительной степени коррелирует со смертностью от COVID-19, прогрессированием заболевания, переводом в отделение интенсивной терапии и развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [75]. В одном посмертном исследовании COVID-19 у 71% исследуемых была ГБ. У большинства из них были обнаружены связанные с АГ признаки, такие как фиброз интимы артерий, атеросклероз и рубцевание сосудов с вирусоподобными частицами, обнаруженными в эндотелии [103].

Исходя из упомянутых результатов, многие эксперты пришли к выводу, что ГБ у пациентов с КВИ коррелирует с повышением риска неблагоприятного исхода заболевания. Частота развития более тяжелых форм COVID-19, ОРДС и смерти у пациентов с ГБ выше, чем в популяции без ГБ. Сама же по себе КВИ приводит к дестабилизации компенсаторных реакций сердечно-сосудистой системы (ССС), тем самым повышая риск летальности [5]. Вероятно, имеется не только

статистическая связь между ГБ и COVID-19, и, исходя из этого, представляет интерес патофизиологические взаимоотношения между этими заболеваниями.

Сам уровень АД также может быть весьма существенным фактором. По данным различных источников от 15 до 56% пациентов с ГБ и COVID-19, имели исходно высокие значения АД [8,12,48,57,74,86]. Выявлено, что имеется связь повышения САД с летальным исходом у пациентов с подтверждённым COVID-19 и параметрами дыхательной недостаточности.

Можно также полагать, что не только результаты однократного измерения АД являются информативными. 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 мало изученными 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 КВИ.

## **1.2 Контроль артериального давления в период пандемии COVID-19**

Одной из важных и доступных характеристик ГБ является контроль АД. Проблема контроля АД, по отношению к COVID-19, обсуждалась с различных точек зрения. Некоторыми авторами сообщалось об изменении АД у пациентов с ГБ уже на начальных фазах пандемии COVID-19. В исследовании К. Kobayashi et al. было показано увеличение офисного АД  $136,5 \pm 17,5$  и  $78,2 \pm 12,0$  до  $138,6 \pm 18,6$  на  $79,0 \pm 12,2$  мм рт.ст. Эти изменения АД были связаны с усилением хронического стресса в остром периоде пандемии [82]. Анализ данных большого ежегодного

медицинского осмотра в Японии показал, что САД увеличилось в среднем примерно на 1–2 мм рт.ст., а ДАД на 0,5–1 мм рт.ст. в период объявления чрезвычайного положения в стране [122]. Согласно опросу, проведённому японской медицинской компанией среди пациентов, принимавших антигипертензивные препараты – 17,2%, наблюдали изменение своего АД уже после острой стадии COVID-19. В США по результатам ежегодной программы здравоохранения сообщалось о повышении на 1,1 – 2,5 мм рт.ст. САД и 0,1 – 0,5 мм рт.ст. ДАД в острый период COVID-19 [112]. В другом исследовании среднее САД и ДАД увеличилось с апреля – августа 2019 г., по апрель – август 2020 г. с 127,5 мм рт. ст. до 131,6 мм рт. ст. и 79,2 мм рт. ст. до 80,2 мм рт. ст. [82]. По данным исследования STEP, проведённого в Китае, пациенты с повышенным уровнем тревожности, имели более высокую частоту неконтролируемого АД и повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [82]. У российских пациентов с контролируемой АГ, госпитализированных со средней степенью тяжести COVID-19, в стационаре отмечено повышение АД, причём АД более 140 и 90 мм рт.ст., было отмечено почти у 68% больных [69].

Таким образом, выше представленные данные, могут свидетельствовать о том, что изменения образа жизни, психологический стресс и ограниченный доступ к медицинской помощи, влияют на контроль АД на ранней стадии пандемии COVID-19, предрасполагая пациентов с ГБ к повышенному риску ССО. Также очевидно, что кроме перечисленных факторов, немаловажную роль в изменении уровня контроля АД имеет непосредственное действие самого заболевания COVID-19.

Вне зависимости от причин, в целом необходимо признать тенденцию к повышению уровня АД у немалой части больных ГБ на фоне пандемии. Интересные данные были представлены в результате проведённого ретроспективного одноцентрового когортного исследования, в котором выявлена связь повышения САД с летальным исходом у пациентов с подтверждённым COVID-19 и параметрами дыхательной недостаточности. Высокое САД было

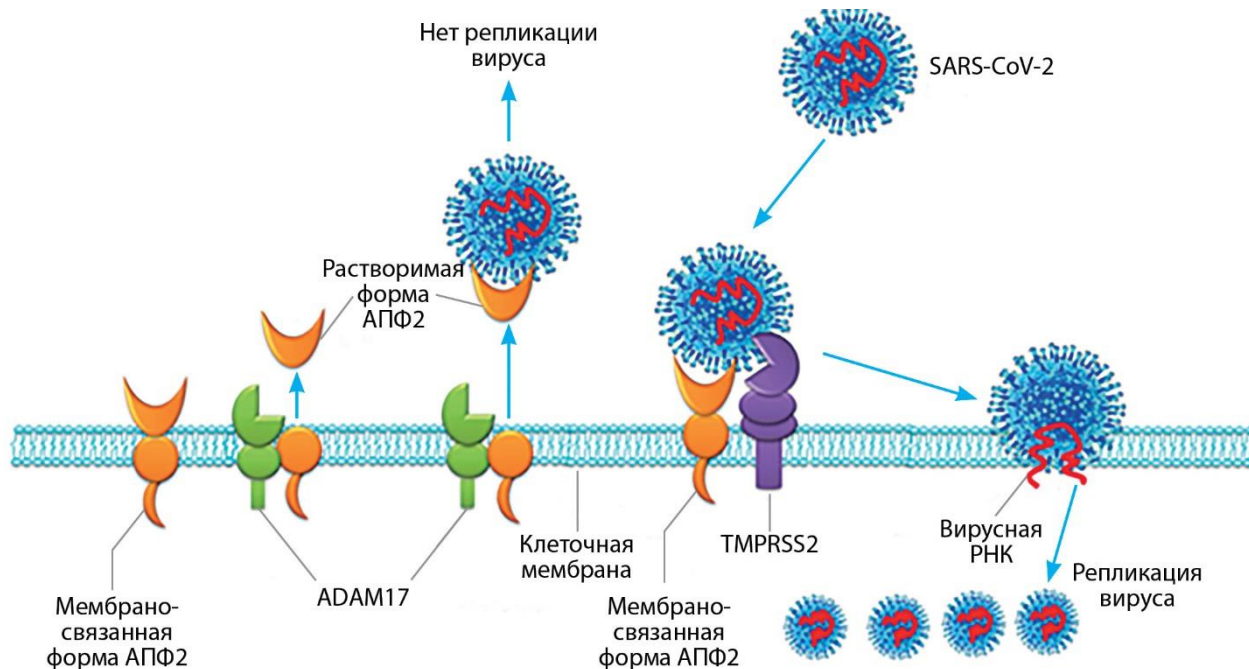
определено как ковариант в моделях прогнозирования, как смертности, так и выживаемости [73]. САД может выступать как маркер ранее имеющегося субклинического повреждения органов и представлять собой важный сопутствующий фактор [115]. Представляет также интерес исследование с участием 12 170 пациентов с COVID-19, в котором САД более 140 мм рт.ст. при поступлении в стационар было расценено, как предиктор смертности от всех причин, особенно в сочетании с повышенным пульсовым давлением  $\geq 60$  мм рт. ст. [80]. В связи с этим сделаны выводы, что неконтролируемое АД, участвуя в развитии ремоделирования сосудов и сосудистой жесткости, может способствовать влиянию ГБ на исход и смертность у пациентов с COVID-19 [127]. Более высокое САД также может быть следствием снижения экспрессии ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)-2, что в свою очередь приводит к накоплению ангиотензина II и ослаблению протективных эффектов ангиотензина 1 – 7, в результате действия вирусной нагрузки при остром COVID-19 [114].

### **1.3 Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с COVID-19 и ГБ**

Как у пациентов с ГБ, так и при КВИ имеются нарушения регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Известно, что вирус SARS-CoV-2 попадает в организм через верхние дыхательные пути (пневмоциты), через эпителиоциты кровеносных сосудов, энтероциты желудка и кишечника [111]. Для того, чтобы вирус мог проникнуть в клетку хозяина, ему необходимо связаться с молекулой на её поверхности – цинк-зависимой пептидазой АПФ-2, также ему необходима мембрано-связанная сериновая протеаза (TMPRSS2) [125]. АПФ-2 представляет собой трансмембранный белок I типа (уровень его экспрессии особенно велик на поверхности альвеолярных клеток II типа, в кардиомиоцитах, желудочно-кишечном тракте, почках, печени и яичниках). Мембранный белок АПФ-2 – экзопептидаза, которая катализирует превращение ангиотензина I в неактивный ангиотензин 1 – 9, с последующим преобразованием его в ангиотензин



1 – 7 под действием АПФ. Как известно, ангиотензин 1-7 оказывает вазопротективный и кардиопротективный эффекты, а также ещё обладает противовоспалительным, антипролиферативным и натрийуретическим. Основными клетками, на которые воздействует вирус SARS-CoV-2, являются энтероциты и пневмоциты. Связывание вируса с рецептором АПФ-2 приводит к протеолитическому перевариванию клеток-хозяина, с помощью протеаз (TMPRSS2) [73,104,123]. TMPRSS2 процессе самой репликации вируса [119] не участвует (рис. 1). Под воздействием металлопротеазы 17 (ADAM17) происходит потеря мембранного рецептора АПФ-2, в результате чего появляется растворимая форма АПФ-2, которая в последующем уже не способствует проникновению вируса SARS-CoV-2 [94]. Вследствие вышеописанного в клетку попадает нуклеокапсид вируса. Сразу после этого, все ресурсы клетки направляются на следующий этап – синтез и сборку новых вирионов. После отсоединения новых вирионов от мембраны клетки, происходит её разрушение и последующим заражением соседних здоровых клеток. И так повторяется много раз [69,104].



**Рис. 1. Патогенез проникновения вируса SARS-CoV-2 в клетку**

(О.К. Викулова\*, З.Т. Зураева, Л.В. Никанкина, М.В. Шестакова. Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23. – №3. – С. 245

Вирус SARS-CoV-2 способствует снижению уровня АПФ-2, вследствие чего происходит нарушение работы РААС [113]. Рецептор SARSCoV-2 – АПФ-2 представляет собой мембраносвязанную аминопептидазу, которая является обратным регулятором РААС, отвечающей за регуляцию давления, проницаемость сосудов, регуляцию водно-электролитного баланса [111]. Это способствует дисфункции эндотелия, росту клеток, окислительному стрессу, воспалению и вазоконстрикции [111], что очевидно может быть одной из причин повышения АД и усугубления клинической картины ГБ. Кроме того, ключевой эффектор в РААС ангиотензин-II у пациентов с КВИ запускает каскад реакций, усиливающих активность НАДФН-оксидазы и образование активных форм кислорода, которые могут активировать несколько сигнальных путей АПФ-2, что приводит к острому повреждению лёгких и сердца [114]. В этой связи, на ранних этапах пандемии, разгорались широко известные дискуссии об использовании препаратов, взаимодействующих с РААС.

#### **1.4 Место препаратов, блокирующих РААС в лечении пациентов с ГБ COVID-19**

Суть противоречий заключается в данных, предполагающих, что при использовании ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторов рецептора ангиотензина II (БРА), может увеличиться экспрессия рецептора АПФ-2, вследствие чего эти препараты могут способствовать увеличению восприимчивости пациента к вирусу SARS-CoV-2. Однако, до сих пор в этом отношении сохраняется некоторая неопределённость. Также в начале пандемии многими экспертами было высказано предположение о том, что иАПФ могут негативно влиять на прогноз пациентов с ГБ. Однако, это предположение в последующем было опровергнуто серией исследований. В том числе в ранее описанном обсервационном исследовании в когорте из 12 594 пациентов не было обнаружено связи между использованием блокаторов РААС и повышенной вероятностью положительного теста на COVID-19 или риска более тяжёлого течения КВИ среди пациентов с положительным тестом на COVID-19 [28]. В ряде

крупных метаанализов с участием 87 951 пациентов, не было выявлено значимой связи между лечением иАПФ и БРА, и смертностью от всех причин или тяжестью заболевания [40]. G. Mancía и соавторами было проведено популяционное исследование «случай – контроль» [109], всего в основной группе было 6 272 пациентов с COVID-19 и в контрольной группе из 30 759 больных (получатели помощи региональной системы здравоохранения, подобранные по принципу совпадения средних демографических показателей) выявлен более частый приём ингибиторов РААС в связи с большей распространённостью ССЗ. Однако, при проведении многопараметрического анализа использование БРА/иАПФ или их комбинации с другими антигипертензивными препаратами не увеличивало заболеваемость COVID-19, частоту тяжёлого или летального исхода инфекции, при отсутствии зависимости между этими переменными и полом обследованных. [33,109]. P. Zhang и соавторы [39] по результатам проведённого исследования 522 пациентов с COVID-19 и ГБ обнаружили, что при приёме иАПФ (21,4%) или БРА (20,8%) больных чаще были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии по сравнению с пациентами, не принимавшими данные группы препаратов (14,8%). По данным проведённого в Китае метаанализа четырех исследований у больных с ГБ и COVID-19 получавших иАПФ/БРА, была выявлена тенденция к уменьшению риска развития более тяжёлого течения COVID-19 по сравнению с группами больных, не принимавшие данные препараты [72]. В другом исследовании пациентов с COVID-19 (1139) и без COVID-19 (11 390) установили, что блокаторы РААС не увеличивают частоту госпитализаций в стационар по поводу COVID-19, включая летальные исходы у пациентов отделения интенсивной терапии и реанимации, принимавшие другие гипотензивные препараты [126].

Также влияние терапии иАПФ или БРА на течение и прогноз у пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, оценивалось несколькими рандомизированными клиническими исследованиями BRACE CORONA [67] и REPLACE COVID [53]. Все пациенты были рандомизированы (1:1) продолжающие приём иАПФ/БРА и отменившие приём данных препаратов.

Результаты исследований продемонстрировали, что продолжение терапии иАПФ/БРА не ухудшало течение и клинические исходы КВИ.

В ранее опубликованных исследованиях, изучавших связь ГБ и приём различных антигипертензивных препаратов с клиническими исходами у пациентов с COVID-19 авторы пришли к выводам, что пациенты с COVID-19 на фоне ГБ имеют более неблагоприятные клинические исходы [37]. При этом пациенты, которые регулярно принимали антигипертензивные препараты, имели более благоприятные клинические исходы [65,66].

К 2023 году не появилось достоверных данных, подтверждающих, что иАПФ вызывают увеличение рецепторов АПФ-2 в тканях человека [59] или иным образом влияют на течение и исходы COVID-19 [124], несмотря на очевидную роль изменений РААС в прогрессировании ГБ. Кроме РААС и других нейроэндокринных систем, немаловажное значение, как в патогенезе ГБ, так и в развитии различных стадий КВИ, имеют воспаление, эндотелит и эндотелиальная дисфункция [103,121].

### **1.5 Патофизиологические особенности развития системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у пациентов с ГБ и COVID-19**

Связь между ГБ и COVID-19, вероятно, обусловлена в том числе и системным воспалением, в результате чего увеличивается миграция клеток и их адгезия к поверхности эндотелия [99]. Повреждение эндотелиальных клеток участвует в дестабилизации АД при COVID-19 [121], опосредуется это взаимодействием с рецепторами АПФ2, присутствующими в эндотелиальной системе. После проникновения SARS-CoV-2 активируется ряд противовирусных иммунных ответов, инициируемых врожденной иммунной системой, которая индуцирует выработку провоспалительных цитокинов в ответ на чужеродные патогены. Иммунная дисрегуляция, развивающаяся при КВИ, характеризуется повышением уровня интерлейкина (ИЛ)-2, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-17, фактора некроза опухоли-альфа, интерферона-гамма, а также снижением уровня простациклина и оксида азота, т.е. эндогенных вазодилататоров. Всё это вносит значительный вклад

в ускоренное повреждение органов-мишеней при ГБ [58]. Характерные для COVID-19 молекулярные нарушения, включая дисрегуляцию иммунных клеток, активацию воспалительных путей и активных форм кислорода, также могут быть вовлечены в патофизиологию эндотелиальной дисфункции при ГБ, которая может предрасполагать к осложнениям КВИ [58,99,121]. Все эти механизмы могут в дальнейшем способствовать повышенной уязвимости пациентов с ГБ и более тяжёлому течению заболевания, более частым развитием ССО и сохранением различных проявлений болезни в Long-COVID.

### **1.6 Механизмы развития Long-COVID у пациентов с ГБ**

ВОЗ, объявила о завершении режима чрезвычайной ситуации и отменила статус пандемии COVID-19, в связи со значительным уменьшением количества умерших в острый период КВИ. При этом существенное повышение риска ССО отмечается и после нетяжёлых случаев КВИ, а одной из самых обсуждаемых тем остаётся постковидный синдром и/или Long-COVID. На сегодняшний день, мировое научное сообщество, не сформулировало единое определение терминов Long-COVID и постковидный синдром, поэтому нет общего мнения, считать ли эти два термина синонимами или разными клиническими состояниями.

До настоящего времени нет достаточного понимания отдалённых системных эффектов и продолжающейся органной дисфункции в постинфекционный период, в том числе и у больных ГБ [92]. Согласно современным представлениям, клинические симптомы, получившие название Long-COVID, могут сохраняться после перенесённой КВИ от нескольких недель до года [14,91,95,100,102]. Механизм сохранения симптомов при Long-COVID до конца не ясен. Имеются данные, что на развитие Long-COVID оказывает влияние: иммунная дисрегуляция и аутоиммунные механизмы, синдром системного воспалительного ответа, нарушение гемостаза и васкулопатия; дисбаланс в функционировании пептидов, образующихся в результате действия АПФ-1 и АПФ-2 [89]. Также не совсем понятно, связаны ли эти симптомы непосредственно с прямым цитотоксическим

действием вируса на клетки или возможной персистенцией вируса в постострый период в организме, особенностями протекания воспаления в острый период, с возникновением альтернативного патологического процесса или с проявлениями декомпенсации сопутствующей патологии [14].

Описано, что проявления Long-COVID могут быть связаны с вирусным или иммуноопосредованным повреждением вегетативной нервной системы (ВНС), нарушением работы других органов и эндокринной системы [14,100], в том числе органов и систем участвующих в патогенезе ГБ. Имеются доказательства того, что ГБ является факторами риска развития Long-COVID, наряду с низким уровнем иммуноглобулина М, иммуноглобулина G3, пожилым возрастом, и бронхиальной астмой [98]. Также предполагается, что хроническая воспалительная реакция, вызванная персистенцией вируса в тканях сердца, молекулярная мимикрия, вызывающая аутоиммунный ответ на сердечные антигены, персистирующая эндотелиальная и микроваскулярная дисфункция [48], а также жесткость артерий, ассоциированная с КВИ и постоянно высокая окислительная нагрузка поддерживают сердечно-сосудистую дисфункцию у пациентов в Long-COVID [49,84]. Следует отметить, что во многом перечисленные патогенные механизмы характерны и для ГБ и ее осложнений [79].

Martina Sollini и соавторы провели исследование с помощью ПЭТ/КТ пациентов, перенёсших КВИ, с сохраняющимися симптомами в течение 30 дней. Авторы пришли к выводам, что персистирующие воспалительные процессы и вследствие этого васкулиты в крупных сосудах, способствуют сохранению симптомов после перенесённой КВИ [48].

Ещё одним из возможных механизмов появления долгосрочных симптомов, является нарушение регуляции иммунного ответа при острой КВИ, что может приводить к реактивации основных факультативных патогенов, включая герпесвирусы, цитомегаловирусы, вирус Эпштейна-Барр в Long-COVID [17]. Упомянутые вирусы обладают тропностью к эндотелиоцитам и гладкомышечным клеткам артерий и влияют на агрегационные свойства форменных элементов крови и функцию эндотелиальных клеток, что может играть роль в развитии

эндотелиальной дисфункции, которая важна как при Long COVID [17], так и при ГБ.

Evangelos Oikonomou и соавторы в ходе проведённого проспективного когортного исследования установили, что эндотелиальная дисфункция, оцениваемая с помощью поток-опосредованной дилатации, была значительно выражена у пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19 и в случаях летального исхода [98]. Через 1 и 6 месяцев наблюдения отмечалось улучшение функции эндотелия у пациентов, перенёсших КВИ, но по сравнению со здоровыми пациентами контрольной группы, оставалась нарушенной [98]. Длительное повреждение эндотелиальных клеток считается причиной ССО в Long-COVID, таких как инсульт, инфаркт миокарда, тромбоэмболические нарушения, артериальная гипотензия [98]. Как известно, эндотелиальная дисфункция занимает центральное место во многих патофизиологических процессах, приводит к нарушению микроциркуляции, способствуя снижению перфузии органов и гипоксии тканей [83], что в свою очередь может быть медиатором симпатической гиперактивации, которая в последствии может привести к развитию дисфункции ВНС у пациентов с ГБ [117] при Long-COVID.

### **1.7 Дисфункция вегетативной нервной системы как последствия COVID-19**

ВНС является частью периферической нервной системы, отвечающей за регулирование АД, частоты сердечных сокращений, процесса пищеварения и дыхания, системы свертывания крови и иммунной [22,89,98,117]. Вегетативные расстройства при КВИ могут проявляться по-разному: деафферентация центральных вегетативных центров, может изменить степень или время действия периферических вегетативных эффекторов; поражение вегетативных эфферентных нейронов, может снижать или подавлять вегетативные реакции; лекарства или антитела, действующие на рецепторы вегетативных нейронов, могут вызывать различные патофизиологические явления, начиная от гиперфункции,

гипофункцией и заканчивая потерей функции [35,65]. Вегетативная дисфункция, ассоциированная с КВИ, может возникать на различных стадиях COVID-19, в результате прямого повреждения тканей, иммунной дисрегуляции, гормональных нарушений, повышенного уровня цитокинов и длительной вялотекущей инфекции [35]. Острая вегетативная дисфункция оказывает прямое влияние на риск смертности, учитывая её последствия для дыхательной, сердечно-сосудистой и нервной систем, при этом поздняя дисавтономия возникает у 2,5% пациентов после перенесённой КВИ [65]. Принимая во внимание роль вегетативной дисфункции в заболеваемости и смертности от COVID-19, предложено использовать мониторинг тонуса блуждающего нерва у пациентов с COVID-19, в качестве прогностического маркера течения заболевания COVID-19 [89]. Milovanovic и соавторы выявили, что высокочастотный компонент спектра вариабельности АД, который регулирует САД, значительно увеличивался при КВИ различной степени тяжести [65]. В то же время низкочастотный компонент спектра вариабельности АД, регулирующий ДАД, снижался [84]. Несколько клинических отчетов продемонстрировали развитие дисфункции ВНС и при Long-COVID, которая чаще была представлена лабильным АД с эпизодами неконтролируемой АГ, сменяющиеся гипотонией [22,65,117]. В другом исследовании было показано, что вариабельность сердечного ритма может использоваться в качестве индикатора дисфункции ВНС у пациентов после КВИ и может быть связана с последствиями лёгочного фиброза у пациентов в течение 6 месяцев после КВИ [22,117]. Предполагается, что персистирующее системное воспаление, после перенесённого COVID-19, потенцирует активность оси симпатической нервной системы, что и приводит к повышению риска развития ССО, дестабилизации ГБ и играет важную роль в патогенезе развития Long-COVID. Симптомы, связанные с дисфункцией ВНС, оказывают значительное влияние на качество жизни у больных ГБ, как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе. При этом можно считать, что ВНС у пациентов с ГБ исходно скомпрометирована, а вегетативные нарушения, как известно, являются важным механизмом развития ГБ, т. е. возможно у больных ГБ существует предрасположенность к более значительным последствиям влияния COVID19 на



ВНС. Механизмы, лежащие в основе развития этих явлений, остаются недостаточно известны и требуют дальнейшего изучения [65].

### **1.8 Изменения АД у пациентов с ГБ при COVID-19**

Связь повышения риска развития ССО и летального исхода от всех причин с вариабельностью АД (колебания АД в течение определённого периода времени) имеют большое значение [36,61,129] и рассматриваются, как маркер поражения некоторых органов, как в общей популяции, так и среди пациентов с ГБ [43,93]. В настоящее время мало данных опубликовано о том, коррелирует ли вариабельность АД с неблагоприятным прогнозом у пациентов с ГБ и COVID-19. Имеются исследования о неблагоприятных последствиях высокой вариабельности АД в период госпитализации по поводу критических заболеваний [60]. Необходимо установить, есть ли связь вариабельности АД с неблагоприятными исходами у пациентов с ГБ и COVID-19. В ходе проведённого исследования Чунянь Хе и соавторы установили статистически значимую ассоциацию среднего значения АД с развитием негативных исходов у пациентов с ГБ и COVID-19, с помощью однофакторной регрессии Кокса. В одномерной регрессионной модели Кокса параметры вариабельности САД, включая стандартное отклонение (ОР 1,29, 95% ДИ 1,20–1,40), коэффициент вариации (ОР 1,38, 95% ДИ 1,27–1,51) и вариация, независимая от среднего значения (ОР 1,28, 95% ДИ 1,20–1,37) САД были предикторами смертности у больных с ОРДС при тяжелой степени COVID-19 [106]. В многомерной регрессионной модели стандартное отклонение САД при ОРДС у пациентов с COVID-19, также являлся прогностически значимым показателем в смертности. Что касается вариабельности ДАД, отмечено, что среднее значение и другие параметры вариабельности могут достоверно предсказать смерть и ОРДС в одновариантной модели Кокса, а не в многовариантной модели [91].

В исследовании Finn-Home [70] оценивали прогностическое значение вариабельности АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) в домашних условиях

среди 1866 пациентов от 45 до 74 лет. В течение семи дней пациенты самостоятельно измеряли АД и ЧСС, вариабельность данных показателей определяли, как стандартные отклонения утренних минус вечерних, первых минус вторых измерений. В моделях пропорциональных рисков Кокса, скорректированных с учетом возраста, пола, АД, ЧСС и других сердечно-сосудистых факторов риска выявлено, что большая вариабельность утреннего домашнего АД и ЧСС, являются независимыми предикторами ССО [106].

Ли и соавторы, провели аналогичное исследование, в котором измеряли ежедневную вариабельность АД у 60 пациентов в тяжелом состоянии и у 19 – в критическом, все пациенты были на аналогичной друг другу антигипертензивной терапии. У больных в критическом состоянии, по сравнению с тяжёлыми и выписанными пациентами, наблюдалось значительно ( $p \leq 0,04$ ) большая вариабельность САД (стандартное отклонение 14,92 против 10,84 мм рт.ст., коэффициент вариации 11,39% против 8,56% и вариация, независимая от среднего значения 15,15 против 10,75 единиц) и ДАД (стандартное отклонение 9,38 против 7,50 мм рт. ст., коэффициент вариации 12,66% против 10,75 ед.) 9,80% и вариация, независимая от среднего значения 9,33 против 7,50 ед.). Наблюдались аналогичные тенденции вариабельности ( $p < 0,08$ ), а также большая вариабельность АД, ассоциировалась с худшими клиническими исходами [60].

В другом исследовании установлено, что вариабельность АД была связана с возрастом, уровнем С-реактивного белка (СРБ), креатинфосфокиназы-МВ и NT-proBNP ( $p < 0,05$ ). По данным регрессионного анализа Кокса, пожилой возраст [ $\geq 80$  лет, ОР 10,4, 95% ДИ 2,264–47,772,  $p = 0,003$ ] и более высокий коэффициент вариации среднего АД (ОР 1,617, 95% ДИ, 1,281–2,040,  $p < 0,001$ ), были значимо связаны с внутрибольничной смертностью [51]. Вероятно, активно идущее системное воспаление при COVID-19, может частично объяснить связь между высоким уровнем вариабельности АД и неблагоприятными исходами у пациентов с ГБ и COVID-19 [58,66,77].

Díaz и коллеги предположили, что высокая вариабельность АД связана с эндотелиальной дисфункцией [108,120]. Варга и соавторы обнаружили доказательства того, что SARS-CoV-2 напрямую инфицирует эндотелиальные клетки через белок АПФ-2 и индуцирует эндотелиит в нескольких органах. Посмертный анализ трансплантированной почки, с помощью электронной микроскопии, выявил структуры вирусных включений в эндотелиальных клетках. В результате чего вирусная нагрузка увеличивает риск неблагоприятных исходов для пациентов с ГБ и существующей эндотелиальной дисфункцией, что может служить ещё одним основным механизмом, связывающим высокую вариабельность АД и неблагоприятные исходы у пациентов с ГБ и COVID-19. Для подтверждения особенностей патогенеза, которые лежат в основе данного эффекта, требуется продолжение исследований в этой области, а также необходимо определить прогностическое значение вариабельности АД для пациентов с ГБ и COVID-19 различных степеней тяжести [68].

Колебания АД и в том числе в течение суток у различных групп пациентов с ГБ, считается важным клиническим и прогностическим показателем. В настоящее время остаются не известны механизмы, ассоциированные с большей вариабельностью АД, а также риском развития негативных исходов у больных с COVID-19 и ГБ. Однако, взаимоотношающее действие ГБ и COVID-19 требует дальнейшего изучения.

## ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Характеристика обследованных пациентов

Исследование состояло из двух взаимосвязанных частей. Всего в исследование было включено 341 человек обоего пола.

#### 1) ПЕРВАЯ ЧАСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Первая часть исследования состояла из двух этапов, и проводилась, как проспективное исследование.

Задачей первого этапа изучение дневных колебаний АД, основных лабораторных и инструментальных показателей на фоне COVID-19, средней степени тяжести. Также оценивалось значение различных типов дневных колебаний АД, как предикторов неблагоприятного исхода острого периода COVID-19.

Всего приняли участие 103 пациента, из них 63 женщины и 40 мужчин. Возраст пациентов варьировал от 40 до 75 лет. Включение пациентов проходило с ноября 2020 года по февраль 2021 года. Больные были разделены на три группы.

Группу исследования составили 50 больных с ГБ II – III стадий и очень высокого риска развития ССО (по SCORE-2). Длительность течения ГБ, не менее трёх лет, на стабильной базовой антигипертензивной терапии перед поступлением. Все больные были с подтверждённым COVID-19 средней степени тяжести по критериям временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (Министерство здравоохранения Российской Федерации, версия 9 от 26.10.2020г.) [7]. На момент включения в исследование пациенты находились на стационарном лечении в инфекционном отделении Университетской больницы №1 им. С.Р. Миротворцева СГМУ им. В.И. Разумовского. Диагноз ГБ был верифицирован на основании клинических рекомендаций «Артериальная гипертензия у взрослых 2020г.» российского кардиологического обществ (РКО). [4].

В первую группу сравнения вошли 32 больных без COVID-19 с ГБ II – III стадий и очень высокого риска развития ССО (по SCORE-2). Длительность ГБ три и более лет. При первичном осмотре пациенты находились под амбулаторным наблюдением в Клиническом центре СГМУ им. В.И. Разумовского, обратившиеся за плановой консультацией из-за различных проблем, на фоне удовлетворительного контроля уровня АД. Углублённое обследование проводилось в условиях «дневного стационара».

С учётом значительного разнообразия используемых классов, лекарственных форм и доз антигипертензивных препаратов, мы сочли целесообразным учитывать только количество групп препаратов, принимаемых каждым больным. Антигипертензивная терапия была назначена до исследования лечащим врачом поликлиники. Приём определённых групп антигипертензивных препаратов, учитывался при применении многофакторного анализа и определения прогноза.

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.

Во вторую группу сравнения вошли 21 пациент без верифицированного диагноза ГБ, с подтверждённым COVID-19 средней степени тяжести. На момент включения в исследование пациенты находились на стационарном лечении в инфекционном отделении Университетской больницы №1 им. С.Р. Миротворцева СГМУ им. В.И. Разумовского.

Участники исследования ознакомились и подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, после чего проведена их оценка на предмет критериев включения/невключения.

### **Основными критериями включения были:**

*Основная группа (пациенты с ГБ+COVID-19)*

- подписанное информированное согласие перед вступлением в исследование

- наличие ГБ II – III стадии, очень высокого риска развития ССО (по SCORE-2), длительность ГБ, не менее трёх лет, находящиеся на стабильной базовой антигипертензивной терапии, перед включением в исследование
- установленный диагноз КВИ средней степени тяжести (подтверждённый ПЦР-тест COVID-19)
- возраст от 40 до 75 лет.

*Первая группа сравнения (пациенты с ГБ)*

- подписанное информированное согласие перед вступлением в исследование
- наличие ГБ II – III стадии, очень высокого риска развития ССО (по SCORE-2), длительность ГБ, не менее трёх лет, находящиеся на стабильной базовой антигипертензивной терапии, перед включением в исследование
- возраст от 40 до 75 лет
- без наличия КВИ на момент включения и период наблюдения за пациентами.

*Вторая группа сравнения (пациенты с COVID-19)*

- подписанное информированное согласие перед вступлением в исследование
- установленный диагноз КВИ средней степени тяжести (подтверждённый ПЦР-тест COVID-19)
- возраст от 40 до 75 лет
- без наличия установленного диагноза ГБ.

**Основными критериями исключения для всех групп было:**

- неконтролируемая или резистентная ГБ
- гипертонический криз (ГК), перед госпитализацией в стационар или при поступлении, а также перед наблюдением у врача амбулаторно
- вторичная АГ
- острый коронарный синдром и его осложнения
- острая или декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность
- нарушения ритма с нарушением гемодинамики

- острое нарушение мозгового кровообращения и/или транзиторная ишемическая атака на момент госпитализации или осмотра амбулаторных пациентов
- наличие острых воспалительных процессов любой иной локализации
- онкологические заболевания в настоящее время и в анамнезе
- тяжелая патология почек (в том числе 3 степень хронической болезни почек)
- декомпенсация болезней печени.

Задачей данного этапа было проведение сравнительного анализа клинических проявлений ГБ, а также изменений эмоционального и физического статуса через шесть месяцев после COVID-19.

Через шесть месяцев после включения в исследование осуществлялся телефонный звонок пациентам, в ходе которого проводился формализованный опрос. Телефонные контакты проводились с мая 2021г. по август 2021г. Всего было включено 72 пациентов (29 мужчин и 43 женщины). Из группы пациентов с ГБ и COVID-19 опрошено всего 42 пациента, из группы пациентов с ГБ – 30 больных.

## 2) ВТОРАЯ ЧАСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Вторая часть исследования проводилась, как ретроспективное исследование, целью которого было определение особенностей течения ГБ в первые месяцы после перенесённой ОРВИ, в лёгкой форме в период пандемии COVID-19.

В исследовании приняли участие 238 человек, из них 154 женщины и 84 мужчины. Возраст пациентов от 40 до 75 лет. Включение пациентов проходило с января 2023г. по март 2023г.

### **Основными критериями включения были:**

- подписанное информированное согласие перед вступлением в исследование

- возраст от 40 до 75 лет
- перенесённое ОРВИ до опроса
- отсутствие явного когнитивного дефицита.
- удовлетворительное состояние на момент опроса

**Основными критериями исключения было:**

- наличие острых воспалительных процессов любой локализации
- острый коронарный синдром и его осложнения
- острая или декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность
- нарушения ритма с нарушением гемодинамики
- острое нарушение мозгового кровообращения и/или транзиторная ишемическая атака на момент госпитализации или осмотра амбулаторных пациентов
- онкологические заболевания в настоящее время и в анамнезе
- тяжёлая патология почек (в том числе 3 степень хронической болезни почек)
- декомпенсация болезней печени.

## **2.2 Методы исследования**

### **1) ПЕРВАЯ ЧАСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Первая часть – проспективное кросс-секционное исследование. Всем пациентам было проведено стандартное клиническое обследование, включающее сбор и анализ жалоб, анамнеза жизни и анамнеза заболевания, оценку объективного статуса. Перед госпитализацией все больные регулярно принимали, подобранные лечащим врачом поликлиники антигипертензивные препараты. По указанным выше причинам, нами учитывалось только количество принимаемых групп препаратов перед госпитализацией (табл. 1).



**Группы принимаемых препаратов у пациентов с ГБ и COVID-19 и ГБ без COVID-19**

Группа препаратов	Пациенты с ГБ+COVID-19, % (n=50)	Пациенты с ГБ, % (n=32)
иАПФ/БРА	72	70
Бета-адреноблокаторы	20	22
БМКК*	4	2
Диуретики	4	6

*Примечания: \* – блокаторы медленных кальциевых каналов*

Все пациенты из группы с ГБ и COVID-19, получали патогенетическую терапию глюкокортикостероидами в низких дозах (дексаметазон 8 мг в сутки в/м утром), доза подобрана на основании временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 [7].

Всем включённым в исследование больным, на второй и третий день стационарного лечения или амбулаторного наблюдения дважды в день (утром с 06:30 до 07:30, вечером с 18:30 до 19:30), производился забор крови и измерение лабораторных и инструментальных параметров. Взятие крови осуществлялось утром натощак, вечером минимум через 5 часов после последнего приёма пищи, до перорального и парентерального введения лекарственных средств.

Через 30 – 40 минут после забора крови, врачом осуществлялось измерение уровня АД, пульса (Ps), t°C, SpO<sub>2</sub>, ПСВ.

Измерение АД во всех случаях, осуществлялось в соответствии с правилами измерения АД в кабинете врача по рекомендациям РКО [4]. Пациент находился в положении сидя в спокойной комфортной обстановке в течение 5 минут до начала измерения АД. Проводилось три измерения АД с интервалом 1 – 2 минуты. Дополнительное измерение проводилось только в том случае, если первые два

результата отличались друг от друга на 10 мм рт.ст. и более. Учитывалось среднее из двух последних измерений. Измерение АД осуществлялось с помощью проверенного электронного тонометра (Omron M3 Expert (ALRU)).

Определение SpO<sub>2</sub>, выполнялось неинвазивным методом, пульсоксиметром Riester Ri-fox N.

Измерение ПСВ осуществлялось с помощью пикфлоуметра Omron PF20. Методика измерения ПСВ выбрана на основании клинических рекомендаций по бронхиальной астме: проводилось три измерения в положении сидя с интервалом 2 минуты, для определения в последующем средней величины и максимального (лучшего) значения.

Всем больным измеряли рост, вес, считали индекс массы тела (ИМТ). Расчётную СКФ, считали с использованием формулы СКД-ЕРІ.

Проводились исследования показателей углеводного и липидного обмена, анализ маркеров воспаления (СРБ, ферритин). Определялись стандартные лабораторные показатели крови – гематологические и биохимические: общий белок, альбумин, общий билирубин, мочеви́на, глюкоза, холестерин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), калий и натрий, креатинин и оценка СКФ.

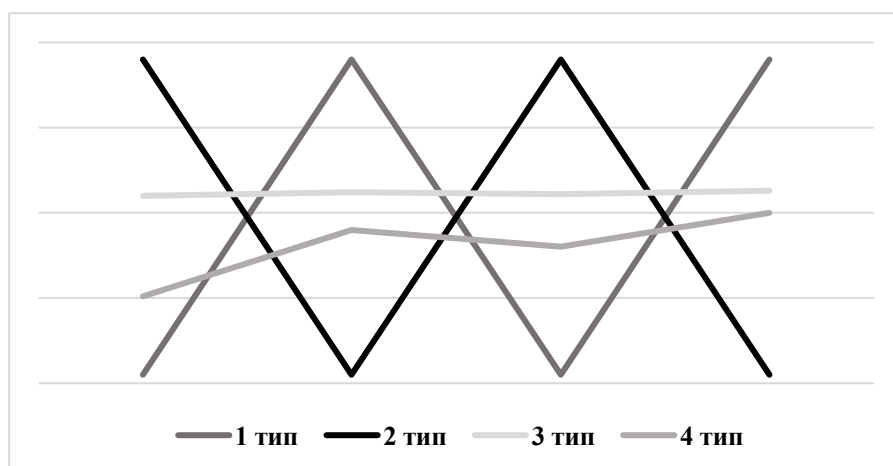
Также изучались дневные колебания АД, Ps, SpO<sub>2</sub>, t°C, ПСВ и лабораторных параметров.

АД – это динамический показатель, закономерно меняющийся в течение суток, но единого определения колебаний АД, в настоящее время не существует. В этой связи, под «дневными колебаниями АД», мы условно подразумевали изменения АД по результатам двукратных измерений, в течение двух суток, т. е. рассматривался график, где отражались 4 точки измерений. Такой же подход использовался для оценки колебаний других измеряемых параметров.

В последующем мы оценивали амплитуду колебаний всех изучаемых показателей, как разность между утренним и вечерним измерениями. Нами были выделены «ригидные» значения колебаний – разница между утренними и вечерними показателями не превышала 15%.

Для оценки амплитуды и направления дневных изменений основных изучаемых параметров, нами было выделено 4 типа колебаний в течение двух дней подряд:

- 1) Первый тип – вечерний биоритм « $\wedge\wedge$ » увеличение показателей в вечернее время по отношению к утренним два дня подряд;
- 2) Второй тип – утренний биоритм « $\vee\vee$ » снижение показателей в вечернее время также два дня подряд;
- 3) Третий тип – ригидный биоритм (аритмичный) « $\neq$ » примерно равные значения в течение суток (отсутствие сдвигов более чем на 15%);
- 4) Четвертый тип – рассогласованный биоритм (хаотичный) « $\times$ » выявление неупорядоченных колебаний, и отсутствие признаков 1, 2 и 3 типов. При наличии 1 или 2 типов изменений белее, чем у 40% пациентов, показатель рассматривался для анализа биоритмов (рис. 2).



**Рис. 2. Схематическое изображение типов колебаний АД**

Все проводимые процедуры исследования, одобрены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России (протокол №06 от 16.01.2024г.), при полном соответствии с требованиями

Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.) и биомедицинской этики, согласно Женевской конвенции о правах человека (1997 г.).

Через 6 месяцев, после первичного обследования, врачом-исследователем, осуществлялся телефонный контакт с ранее включёнными пациентами.

В ходе телефонного разговора проводился опрос, касающийся периода жизни 6 месяцев, после госпитализации или амбулаторного обследования. Опрошенные из группы ГБ без COVID-19, информировали врача об отсутствии каких-либо клинических симптомов КВИ в течение последних 6 месяцев.

Также пациенты информировали врача о значимых изменениях в состоянии здоровья: о госпитализациях или обращениях к врачу по поводу ГБ, о развитии ГК [4], о симптомных эпизодах гипотонии (СЭГ) [10,11], о соблюдении рекомендаций по лечению ГБ. Использовались определение, и классификация ГК исходя из клинических рекомендаций по АГ у взрослых 2020г. [4], в соответствии с целями исследования. Для фиксации СЭГ, мы подразумевали эпизоды «падения» САД ниже индивидуальных средних значений, более чем на 15 мм рт.ст., зафиксированные пациентом ранее при самостоятельном измерении в домашних условиях и сопровождающиеся значимым ухудшением самочувствия (тяжесть в голове, головная боль, головокружение, кардиалгия, одышка, общая слабость) длительностью более 10 минут [10,11,29]. Такой подход был выбран исходя с одной стороны из важности САД как параметра, с другой, из того, что больные существенно лучше запоминают САД. Причём степень снижения АД, при СЭГ, вероятно, индивидуальна и может зависеть от фоновых заболеваний, поражения органов-мишеней, состояния сосудистого русла, антигипертензивной терапии.

Через 6 месяцев также, как и при первичном осмотре, осуществлялась только количественная оценка исходного лечения на момент проведения 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.

При телефонном контакте также заполнялся опросник SF-36 «Оценка качества жизни». Анализ был построен на процентных показателях от 0 до 100 баллов относительно максимально возможного по каждой шкале, затем рассчитывались общие показатели: физический компонент здоровья и психологический компонент здоровья.

Составляющие шкалы физического компонента здоровья: физическое функционирование; ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; интенсивность боли; общее состояние здоровья.

Составляющие шкалы психологического компонента здоровья: психическое здоровье; ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; социальное функционирование; жизненная активность.

Для удобства нами условно были приняты термины «физический статус» и «эмоциональный статус» на основании вышеописанных составляющих SF-36.

«Физический статус» – степень ограничения выполнения физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, перенос тяжестей и т.п.), влияние на выполнение повседневных обязанностей и оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент.

«Эмоциональный статус» – степень эмоционального состояния, которое мешает выполнению повседневной деятельности (уменьшение объема работы, снижение ее качества, трата большего времени на совершение действий, и т.п.); ограничение социальной активности (общение); ощущение пациентом себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным, наличие депрессии или тревоги.

Интерпретация результатов тестирования на момент опроса позволила разделить пациентов на следующие группы: 0%-20% - низкий показатель качества жизни; 21%-40% - пониженный показатель качества жизни; 41%-60% - средний показатель; 61%-80% - повышенный показатель; 81%-100% - высокий показатель.

Также оценивалось улучшение или ухудшение физического и эмоционального статуса, т. е. оценка самим больным динамики вышеописанных характеристик за последние 6 месяцев. Мы посчитали целесообразным, при оценке динамики физического статуса, учитывать мнение больного о нарастании или уменьшении клинических проявлений основного заболевания (боль за грудиной, одышка, головная боль, головокружение, ощущение перебоев в работе сердца, общая слабость, быстрая утомляемость) и восстановление физической работоспособности. В отношении эмоционального состояния имелось в виду наличие изменений за последние месяцы, по мнению пациентов, по тем параметрам, которые оцениваются при использовании опросника SF-36.

## 2) ВТОРАЯ ЧАСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Вторая часть исследования – формализованный опрос среди пациентов с ГБ, перенёсших в течение 6 – 12 месяцев ОРВИ. Всего опрошено 238 пациентов, из них 197 пациентов были с ранее верифицированным диагнозом ГБ, а у 41 информации о наличии и характеристиках ГБ, либо ОРВИ оказались неполными, и их данные в дальнейшем не подвергались статистической обработке.

В итоге включено всего 197 пациентов с ГБ, перенёсших ОРВИ в течение последних 12 месяцев, из них от ГБ лечились амбулаторно и были согласны пройти анкетирование 106 больных, 132 больных на момент проведения опроса являлись пациентами отделения терапии и кардиологии Университетской клинической больницы №1 имени С.Р. Миротворцева. С учётом вышесказанного можно считать, что выборка подобрана эмпирическим путем и является репрезентативной для городских жителей.

На основании личной беседы врача и пациента заполнялся специально разработанный нами опросник. Пациенты сообщали о давности ОРВИ и в последующем были разделены на три группы: болевшие в течение последних трех месяцев – 84 пациента (55 женщин и 29 мужчин), последних шести месяцев – 38 пациентов (22 женщины и 16 мужчин) и шесть-двенадцать месяцев назад – 75

пациентов (49 женщин и 26 мужчин). Статистически значимых различий по основным изучаемым параметрам между пациентами, перенёсшими ОРВИ шесть, девять и двенадцать месяцев назад выявлено не было, в связи с чем было принято решение объединить пациентов из этих групп в одну. Также учитывалось, было ли ОРВИ проявлением COVID-19 по результатам ПЦР-теста на COVID-19.

В последующем анализировалось, как изменялось АД до и после перенесённого ОРВИ: чаще было повышенным или нормальным. Под нормальными значениями АД подразумевалось давление в течение дня в диапазоне 111 – 139 мм рт.ст. САД и/или 71 – 89 мм рт.ст. ДАД [4]. Тогда как под «нестабильным АД» мы подразумевали отклонение значений АД в течение дня и ниже, и выше нормальных значений АД.

Пациент информировал врача о наличии ранее верифицированного диагноза ГБ. Кроме того, оценивалось до и после ОРВИ развитие СЭГ и ГК, а также учащение или урежение данных состояний после ОРВИ. В ходе опроса определялась регулярность приёма антигипертензивной терапии, все больные были разделены на три группы: придерживались регулярного режима лечения антигипертензивными препаратами, принимали их эпизодически (только при повышении АД), вообще не принимали гипотензивных препаратов, несмотря на наличие повышенных значений АД.

Учитывался режим антигипертензивной терапии, назначенный ранее терапевтом в поликлинике. Также определялось изменение количества принимаемых препаратов после перенесённой ОРВИ: стали принимать большее, меньшее или прежнее количество лекарственных средств, либо изменилась доза препаратов снижающих АД (приложение 1).

### **2.3 Методы статистической обработки данных**

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  $M_e$ ,  $Q_{25}$  и  $Q_{75}$ , кросстабуляции для анализа частот с использованием критериев Фишера и  $\chi^2$ , логистической регрессии для выявления независимых предикторов, а также непараметрической корреляции с определением коэффициента Kendall. Статистическая обработка полученных результатов была осуществлена в соответствии с задачами и типом данных с помощью программ «STATISTICA 10.0» и Microsoft Excel.



### ГЛАВА III. АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ ХАРАКТЕРОМ ДНЕВНЫХ КОЛЕБАНИЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ОСНОВНЫМИ ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ НА ФОНЕ COVID-19 СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

#### **3.1 Особенности клинических и лабораторных характеристик у больных основной и контрольных групп в острый период COVID-19**

Было обследовано 103 пациента, из них 50 больных с ГБ и COVID-19 (60% женщины и 40% мужчины), 21 пациент без ГБ и с COVID-19 (67% женщины и 33% мужчины), и 32 пациента без COVID-19 и с ГБ (59,4% женщины и 40,6% мужчины). Возраст пациентов варьировал от 40 лет до 75 лет, средний возраст  $63,6 \pm 7,9$  лет в основной группе; в первой группе сравнения средний возраст  $59,4 \pm 5,4$  лет, во второй группе сравнения –  $66,6 \pm 10,3$  лет. Средняя длительность ГБ у обследованных в группе ГБ и COVID-19 составила  $11,5 \pm 4,72$  лет, в группе с ГБ и без COVID-19 –  $13,3 \pm 7,3$  лет.

В группе пациентов с ГБ и COVID-19 – 17 больных страдали хронической формой ИБС (у 14 – стенокардия напряжения, у 3 – перенесённый инфаркт миокарда), у 5 пациентов была различная форма фибрилляция предсердий, у 17 больных был СД 2 типа, 43 пациента – имели разную степень ожирения (средний ИМТ =  $29,4 \pm 3,5$  кг/м<sup>2</sup>). Большинство пациентов были госпитализированы в среднем на пятые сутки от начала проявлений клинических симптомов COVID-19. Все пациенты из этой группы находились на оксигенотерапии, подача увлажнённого кислорода осуществлялась со скоростью 5 л/мин.

В группе пациентов с COVID-19 и без ГБ – 8 пациентов имели избыточную массу тела (средний ИМТ =  $26,3 \pm 2,6$  кг/м<sup>2</sup>), 4 пациента были с СД 2 типа. Значительная часть больных, в среднем на четвертые сутки от начала клинических проявлений COVID-19, были госпитализированы в инфекционное отделение. Все пациенты из этой группы находились на оксигенотерапии, подача увлажнённого кислорода осуществлялась со скоростью 5 л/мин.

В группе пациентов с ГБ и без наличия COVID-19, у 26 больных имелась хроническая ИБС (у 20 – стенокардия напряжения, 6 пациентов с перенесённым инфарктом миокарда), 14 пациентов страдали различной формой фибрилляции предсердий, 29 больных были с разной степенью ожирения (средний ИМТ=31,9 ± 4,4 кг/м<sup>2</sup>), 8 пациентов имели СД 2 типа. Основные характеристики больных всех групп представлены (табл. 2).

Таблица 2

**Основные клинические характеристики групп обследованных**

<b>Характеристики</b>	<b>ГБ+COVID-19, М±SD, n (%)</b>	<b>COVID-19, М±SD, n (%)</b>	<b>ГБ, М±SD, n (%)</b>	<b>Все группы, М±SD, n (%)</b>
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
ГБ, 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 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

Как видно из таблицы пациенты с ГБ и COVID-19, по сравнению с пациентами из группы без ГБ с COVID-19, были с выраженным избытком массы тела и у значительного числа больных был верифицирован СД 2 типа.

По сравнению с группой пациентов без COVID-19 и с ГБ, у пациентов основной группы чаще был СД 2 типа, более длительное время была ГБ, пациенты были незначительно моложе, средний ИМТ практически одинаков в обеих группах.

В группе пациентов с ГБ и COVID-19, большинство пациентов имели повышенный ИМТ (86%), как и в группе больных с ГБ и без COVID-19 (87,5%),

тогда как в группе пациентов с COVID-19 без ГБ у большинства больных была нормальная масса тела (62%) (табл. 3).

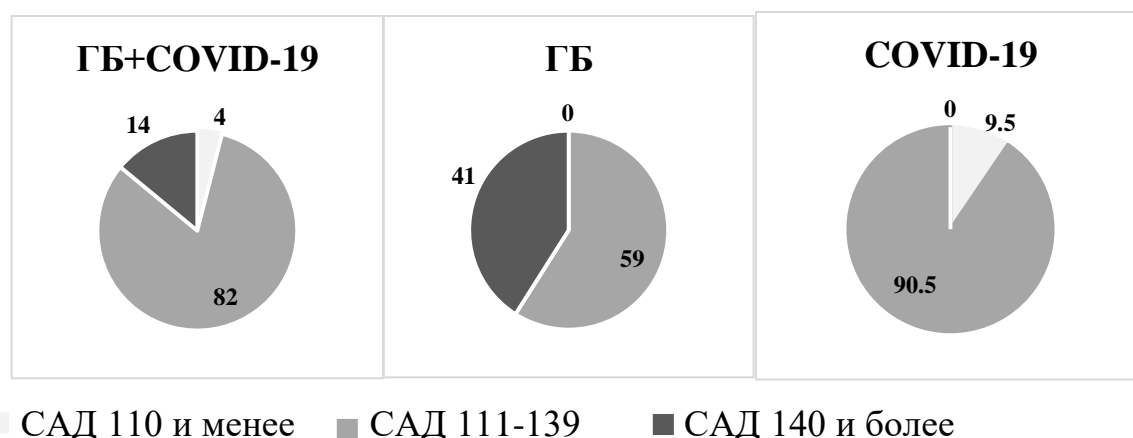
Таблица 3

**Частота встречаемости избыточной массы тела у пациентов,  
включённых в исследование**

Масса тела	ГБ+COVID-19,(%)	COVID-19,(%)	ГБ, (%)
Недостаточная	0	0	0
Нормальная	14	62	12,5
Избыточная	46	19	25
Ожирение 1 степени	28	19	37,5
Ожирение 2 степени	6	0	18,8
Ожирение 3 степени	6	0	6,2

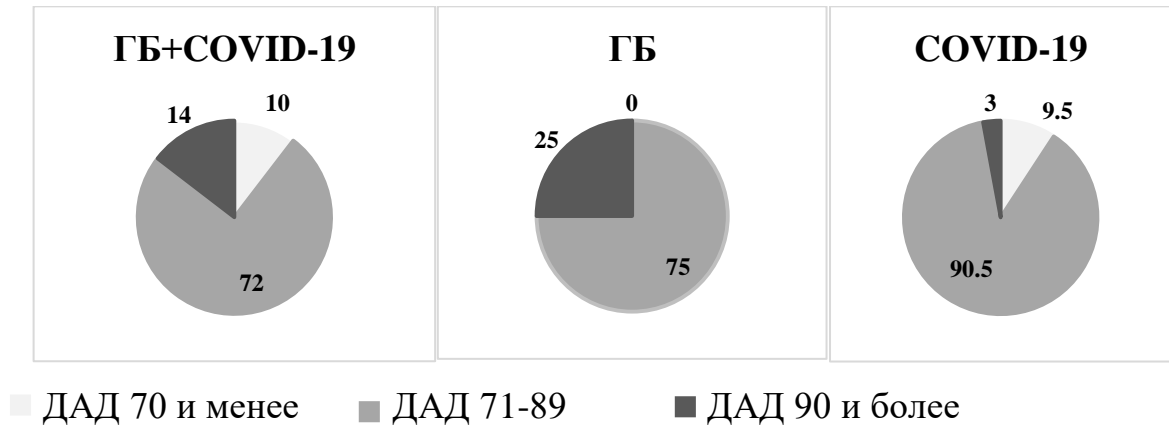
Избыточная масса тела остаётся одним из признанных факторов риска ССО.

В группе исследуемых с ГБ и COVID-19, у большинства больных АД было в пределах нормальных значений, лишь у 14% САД и ДАД было выше 140 и 90 мм рт.ст. В группе пациентов без COVID-19 и с ГБ у половины пациентов АД было в нормотензивном диапазоне, у 41% САД было выше 140 мм рт.ст., а у 25% ДАД было выше 90 мм рт.ст. (рис. 3). У пациентов без ГБ и с COVID-19, средний уровень АД был нормальным, что вполне объяснимо отсутствием у пациентов ГБ.



**Рис. 3. Частота отклонения от нормы дневного САД у пациентов в группах исследования (%)**

При оценке динамики АД в течение первых двух дней госпитализации выявлено, что АД в группе пациентов с ГБ и COVID-19, было ниже, по сравнению с группой пациентов с ГБ без COVID-19 (рис. 4), что вполне объяснимо разными причинами госпитализации и обращения к врачу.



**Рис. 4. Частота отклонения от нормы дневного Д АД у пациентов в группах исследования (%)**

В группе исследуемых с ГБ и COVID-19, было выявлено повышение некоторых лабораторных параметров, а именно ферритина, СРБ, глюкозы, калия и понижение альбумина и общего белка.

В группе пациентов без ГБ и с COVID-19, было отмечено повышение уровня ферритина, глюкозы, лейкоцитов, а уровень альбумина несколько снижен.

При анализе лабораторных показателей у пациентов в группе без COVID-19 и с ГБ было выявлено, что у значительного числа был повышен уровень глюкозы в крови при измерении. По основным клиническим параметрам группы были сопоставимы. Основные исходные лабораторные и инструментальные показатели указаны (табл. 4).

**Основные исходные лабораторные и инструментальные показатели (Ме  
[25%; 75%])**

Параметры	ГБ+COVID-19, n=50	COVID-19, n=21	ГБ, n=32	Значение p
SpO <sub>2</sub> , %	95,2 [94,0; 97,0]	95,4 [95,0; 96,0]	97,0 [96,0; 97,0]	0,001
САД, мм рт.ст.	121,0 [113,0; 132,0]	115,0 [110,0; 128,0]	135,0 [125,0;143,0]	0,00009
ДАД, мм рт.ст.	71,0 [65,0; 84,0]	75,0 [70,0; 80,0]	80,0 [72,0; 89,0]	0,04
Ps, уд./мин.	69,0 [60,0; 80,0]	75,0 [68,0; 80,0]	65,5 [60,0; 72,0]	0,1
ПСВ ср., л/мин.	223,3 [170,0; 331,7]	266,7 [246,7; 290,0]	265,0 [205,0; 328,3]	0,2
WBC*, 10 <sup>9</sup> /л	8,0 [5,9; 9,8]	9,8 [5,4; 13,1]	7,1 [6,3; 8,5]	0,7
RBC, 10 <sup>12</sup> /л	4,7 [4,4; 5,2]	4,9 [4,5; 5,3]	4,5 [4,1; 4,9]	0,2
PLT, 10 <sup>9</sup> /л	222,5 [184,0; 318,0]	253,0 [156,0; 298,0]	220,3 [183,0; 266,5]	0,2
Нб, г/л	135,5 [124,5; 141,0]	145,0 [136,0; 154,0]	123,5 [112,5; 138,5]	0,9
Ферритин, мкг/л	400,0 [380,9; 400,0]	560,0 [336,0; 710,0]	260 [158,0; 297,0]	0,068
Глюкоза, ммоль/л	8,3 (6,0; 10,6)	6,7 [5,6; 8,3]	6,0 [5,7; 6,2]	0,00002
Альбумин, г/л	32,1 [28,5; 34,1]	33,5 [29,7; 35,6]	36,0 [33,1; 37,1]	0,00001
Мочевина, ммоль/л	7,0 [5,1; 8,6]	5,0 [4,5; 5,8]	6,8 [5,2; 8,7]	0,9

Креатинин, мкмоль/л	79,6 [71,2; 90,0]	86,6 [78,9; 96,4]	88,6 [81,4; 100,0]	0,002
ЛДГ, Ед/л	308,1 [224,2; 363,0]	262,4 [210,0; 320,1]	187,3 [150,5; 233,5]	0,0000000 1
АЛТ, Ед/л	38,7 [19,5; 77,2]	31,0 [23,8; 57,8]	23,6 [14,6; 28,4]	0,00009
АСТ, Ед/л	33,2 [26,0; 42,6]	25,1 [17,3; 34,0]	22,6 [18,8; 27,5]	0,0006
Холестерин, ммоль/л	4,9 [4,0; 5,4]	4,1 [3,7; 4,3]	4,5 [3,7; 5,1]	0,00009
Общий белок, г/л	64,9 [64,0; 69,1]	65,4 [62,0; 70,2]	69,0 [64,5; 70,1]	0,2
СРБ мг/л	25,6 [50,0; 10,0]	11,2 [21,0; 5,6]	-	0,01
Калий, ммоль/л	5,6 [5,1; 5,9]	4,3 [3,6; 5,1]	5,0 [4,6; 5,5]	0,0000000 1
Натрий, ммоль/л	136,7 [134,7; 139,0]	137,3 [135,3; 138,6]	140,3 [136,9; 141,7]	0,003

*Примечания: \* – лейкоциты.*

Как видно из таблицы, у пациентов с ГБ и COVID-19, среднее значение Рs и ПСВ несколько ниже по сравнению с группой без ГБ с COVID-19. Если сравнивать средние значения лабораторных параметров в данных группах, то отмечено, в группе исследования более высокий уровень глюкозы, что вероятно обусловлено большим количеством пациентов с СД. В группе пациентов с ГБ и COVID-19, среднее значение общего холестерина было выше, вероятно, эти больные относились к группе более высокого риска ССО.

В основной группе пациентов с ГБ и COVID-19, у трети пациентов в рамках первичного обследования, выявлена гипертермия, а в группе COVID-19 без ГБ, практически у половины (47,6%). В группе пациентов без COVID-19 с наличием

ГБ, отклонений от нормы  $t^{\circ}\text{C}$  не было, что объяснимо отсутствием воспалительного процесса.

В группе пациентов с ГБ и COVID-19, а также с COVID-19 без ГБ среднее значение  $\text{SpO}_2$  было практически на одном уровне, 95,2% и 95,4% соответственно. В результате проведения кросстабуляции выявлено, что уровень  $\text{SpO}_2$  и  $t^{\circ}\text{C}$  зависели от группы исследования, и их значения были хуже, чем у пациентов с COVID-19 и ГБ.

### 3.2 Изменения АД и показателей тяжести заболевания у пациентов с ГБ и COVID-19 средней степени тяжести в первые дни госпитализации

Целью данного этапа было изучить дневные колебания АД, основных лабораторных и инструментальных показателей на фоне COVID-19 средней степени тяжести.

У значительной части больных отмечались колебания АД и основных изучаемых параметров в сторону повышения в вечернее время, то есть первый тип «ΛΛ» колебаний. У пациентов группы сравнения распределение типов колебаний не имело статистически значимых отличий от основной группы. Типы колебаний основных изучаемых параметров (табл. 5).

**Таблица 5**

**Частота типов колебаний основных параметров в течение первых двух дней у пациентов с ГБ и COVID-19 (%)**

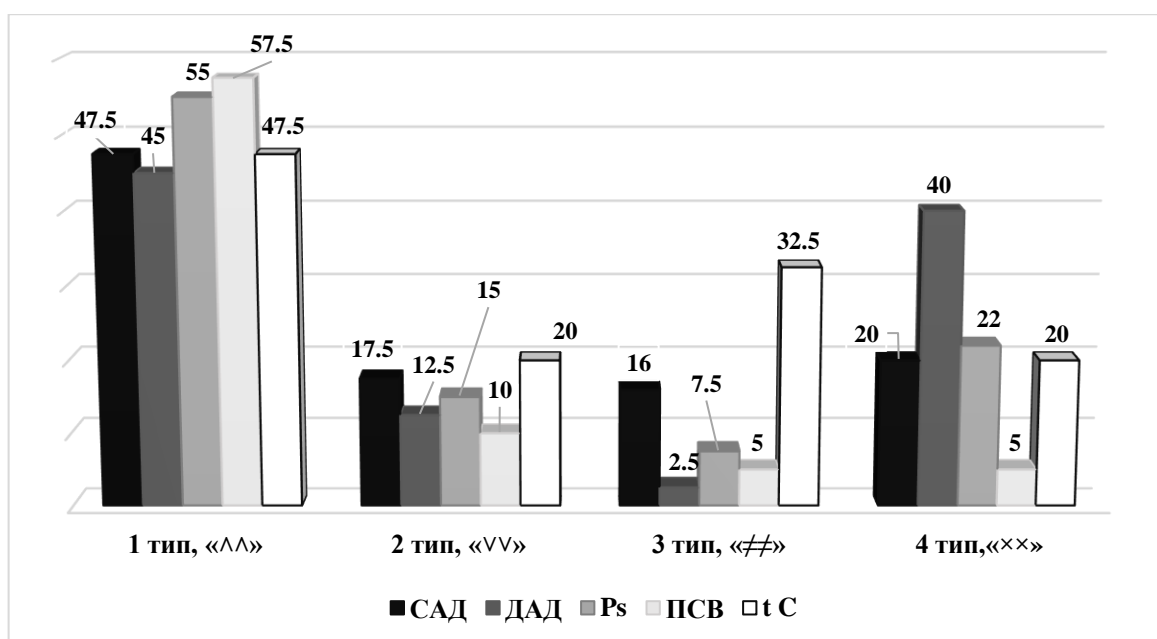
Изучаемый параметр	1 тип, «ΛΛ»	2 тип, «VV»	3 тип, «≠»	4 тип, «xx»
САД	47,5	17,5	15	20
ДАД	45	14,5	2,5	38
Ps	55	15	7,5	22,5
$\text{SpO}_2$	0	7,5	92,5	0
$t^{\circ}\text{C}$	47,5	20	32,5	0
ПСВ	57,5	10	5	27,5

Ферритин	<b>48</b>	14	0	<b>38</b>
СРБ	15	7,5	<b>57,2</b>	20
ЛДГ	32,5	17,5	5	<b>45</b>
Общий белок	12,5	12,5	<b>55</b>	20
Холестерин	20	20	35	25
Глюкоза	20	2,5	<b>52,5</b>	25
АЛТ	2,5	4	<b>55</b>	32,5
АСТ	12,5	20	<b>55</b>	12,5
Общий билирубин	5	10	<b>52,5</b>	32,5
Альбумин	2,5	12,5	<b>75</b>	10
Креатинин	12,5	15	<b>42,5</b>	30
Калий	27,7	2,7	<b>38,8</b>	30,5
Натрий	5	10	<b>70</b>	15
WBC	10	7,5	<b>77,5</b>	5
RBC	0	0	<b>100</b>	0
Hb	25	22,5	22,5	30
Гематокрит	5	5	<b>80</b>	10
Тромбоциты	32,5	15	17,5	35
PLT	10	7,5	5	<b>77,5</b>
СОЭ	30	7,5	30	32,5

*Примечания: \* - 1 тип: «вечерний» биоритм «ΛΛ», 2 тип – «утренний» биоритм «∨∨», 3 тип – ригидный биоритм «≠≠», 4 тип – рассогласованный вариант «××».*

Как видно из таблицы, у значительного числа пациентов имеется повышение САД и ДАД вечером. Данные изменения – это типичный биологический ритм АД. Также первый тип «ΛΛ» колебаний доминировал у Ps, t°C, ПСВ, ферритина (рис. 5). Вероятно, в связи с активно нарастающим воспалительным процессом к вечеру, происходит синхронное изменение работы симпатoadреналовой системы [24,63]. В связи с чем, можно полагать, что эти колебания могут быть универсальной характеристикой, независимо от фоновой патологии.





**Рис. 5. Частота типов колебаний некоторых инструментальных параметров в течение первых двух дней у пациентов с ГБ и COVID-19 средней степени тяжести, (%)**

Необходимо отметить, что в основном имеются в виду колебания в пределах нормальных значений.

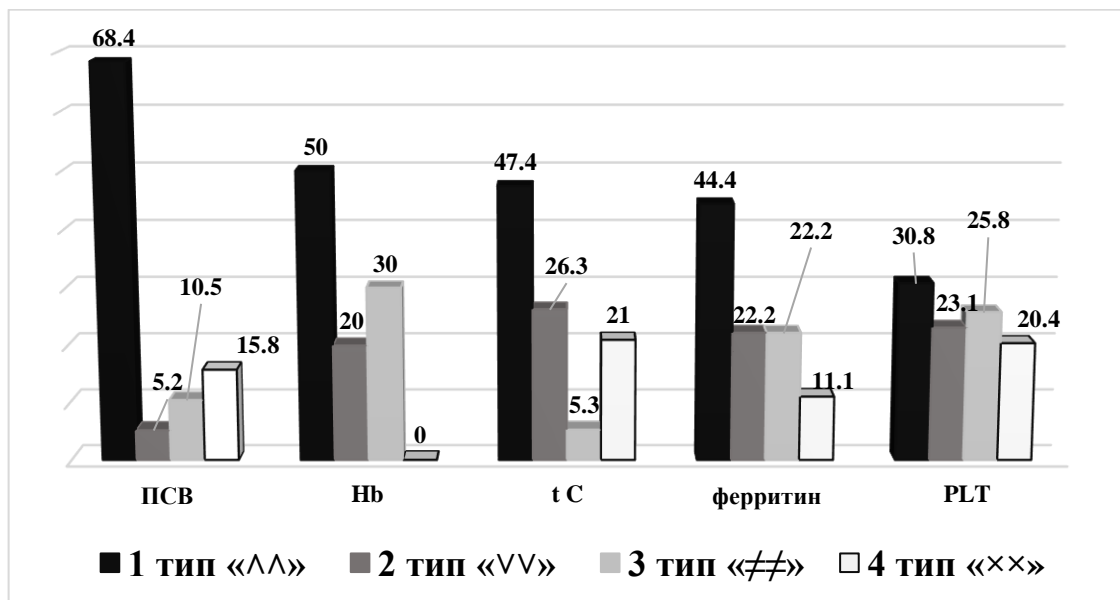
Второй тип «VV» колебаний (утренний) значимо встречался реже, чем первый.

Третий тип (аритмик «≠≠») колебаний наиболее характерен для SpO<sub>2</sub>, СРБ, общего белка, глюкозы, АЛТ, АСТ, общего билирубина, альбумина, креатинина, натрий, WBC, RBC, гематокрита. То есть явных колебаний в течение суток у данных показателей не выявлено.

Четвёртый тип колебаний (хаотичный «××»), отмечен у уровня лимфоцитов, ЛДГ.

Существенный интерес, очевидно, представляет **изучение синхронизма изменений, исследуемых параметров, т. е. совпадение типов колебаний.** В результате проведения кросстабуляции обнаружено, что первый тип «ΛΛ»

колебаний САД (повышение в вечернее время), совпадает с первым типом ПСВ у 68,4% пациентов, Hb – 50%, t°C – 47,4%, ферритина – 44,4%, PLT – 30,8% (рис. 6). Выявленная взаимосвязь указанных характеристик была статистически значимой ( $p < 0,05$ ). Описано, что данные параметры реагируют на мощный выброс провоспалительных цитокинов при COVID-19. Последнее, вероятно и является основой для выявленного совпадения. Следовательно, можно полагать, что колебания САД являются одним из индикаторов изменений воспалительной реакции в течение дня.



**Рис. 6. Частота сочетаний 1 типа колебаний САД с 1-4 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.

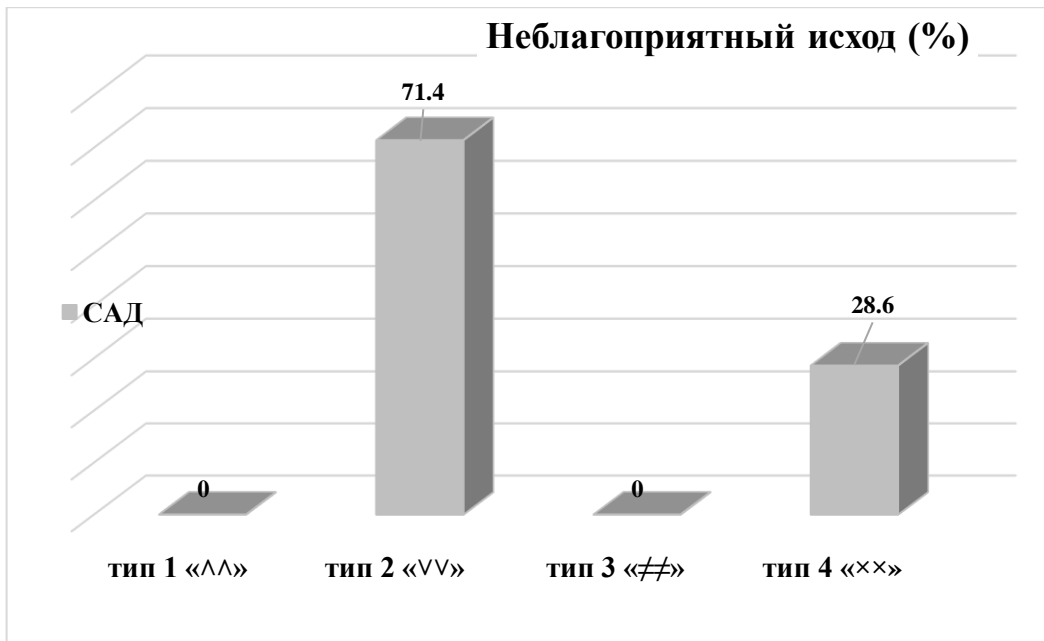
Исходя из полученных данных, было сделано предположение, что колебания САД могут быть предиктором неблагоприятного исхода при COVID-19. Однако, исследований о взаимосвязи колебаний АД с основными лабораторными, клиническими показателями тяжести заболевания и ближайшим прогнозом у пациентов с ГБ и COVID-19 средней степени тяжести, практически нет.

Представляется, что предложенный подход, т. е. исследование ритмических колебаний АД и других параметров, вероятно, является перспективным и подчеркивает важность мониторинга АД, а также дальнейшего изучения основных причин колебаний АД у пациентов со средней степенью тяжести COVID-19.

### **3.3 Значение различных типов дневных колебаний артериального давления, как предикторов неблагоприятного исхода острого периода COVID-19, с использованием однофакторного и многофакторного анализа**

За период наблюдения, комбинированная конечная точка, была достигнута у 7 (14%) пациентов из группы пациентов с ГБ и COVID-19, в том числе у 4 (8%) случая летального исхода.

Для определения независимого влияния изучаемых факторов, на достижение комбинированной конечной точки, проводился пошаговый логистический регрессионный анализ. В качестве предикторов исследовались все учитываемые характеристики пациентов. Оказалось, что прогностическое значение изменения АД в отношении развития летального исхода, имеет тип колебания САД. Установлено, что тип колебания САД был наиболее явно (достоверно) связан с комбинированной конечной точкой (рис. 7), независимо от возраста, ИМТ, уровня SpO<sub>2</sub>, t°С, типа колебания уровня СРБ и ферритина, а также самого САД, которые включались в заключительную регрессионную модель.



**Рис. 7. Частота развития неблагоприятного исхода в зависимости от типа колебания САД у пациентов с ГБ и COVID-19 средней степени тяжести, (%)**

Наиболее неблагоприятной характеристикой было снижение САД в вечернее время (тип 2), с которым ассоциировалась большая часть неблагоприятных исходов (75%). Так же неблагоприятным оказалось отсутствие существенных колебаний СРБ (тип 3). Исходные уровни ферритина, СРБ, других показателей и параметры антигипертензивной терапии, были исключены из регрессионной модели на предварительном этапе статистического анализа из-за их незначимости.

Результаты множественной логистической регрессионной модели, в отношении неблагоприятного исхода, представлены (табл. 6).

Таблица 6

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

Параметр	ОШ	95% ДИ	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
Сатурация кислорода в крови	0,643	0,339 – 1,218	0,160	1,970
Температура тела	0,436	0,039 – 4,834	0,478	0,502
Систолическое АД	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 тип колебаний САД</b>	<b>0,025</b>	<b>0,0002 – 0,821</b>	<b>0,038</b>	<b>2,562</b>

*Примечания: \* – Статистическая значимость уравнения логистической модели высокая (p=0,008).*

До конца не ясна причина связи колебаний САД с клиническими исходами COVID-19. Результаты работы позволяют только предположить, что САД в течение дня изменяется вторично, по отношению к выраженности гипоксии и системного воспаления, а значит и повышению проницаемости сосудов, эндотелиальной дисфункции, нарушению перфузии органов при средней степени тяжести COVID-19. В недавно опубликованном исследовании Nam JH и соавторы установили, что большая вариабельность АД взаимосвязана с высоким риском летального исхода, с пожилым возрастом, более высоким уровнем СРБ, а также и маркерами сердечной недостаточности [6,25,51,125].

Следовательно, было установлено, что особенности колебания САД достоверно связаны с достижением комбинированной конечной точки, независимо от других факторов риска неблагоприятного исхода. Вероятно, определённые

колебания САД, могут служить важным биологическим маркером неблагоприятных исходов COVID-19.

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

В исследовании Finn-Home установлено, что более высокие значения АД в утренние часы, а не вечером, являются независимыми предикторами ССО и смертности у пациентов с ГБ [70], вероятно, в результате активации симпатической нервной системы и увеличения агрегации PLT [70,106,107]. Некоторые исследования описывают, что стабильный уровень АД имеет лучший прогноз, чем колеблющийся уровень у пациентов с ГБ и COVID-19 [51,60].

Выявленное нами отсутствие существенных колебаний СРБ (тип 3), в течение двух дней, имеет неблагоприятный прогноз.

Одним из ограничений в нашем исследовании, была небольшая выборка пациентов, возможное влияние лечения на изменение АД и других изучаемых параметров, а также методика определений типа колебаний показателей, в том числе АД: измерение утром и вечером в течение 2 дней. СМАД возможно было бы более адекватным методом, однако простота предложенной методики и особенности условий ковидного госпиталя, необходимость сочетать исследование АД с динамикой лабораторных показателей, позволяют считать такой методический подход достаточно приемлемым.

## **РЕЗЮМЕ:**

Таким образом, у пациентов с ГБ и COVID-19 средней степени тяжести, в первые два дня госпитализации, определены четыре типа колебаний АД и основных изучаемых параметров. При этом, у значительной части больных, более часто встречается первый тип колебаний (повышение значений этих показателей в вечернее время) АД, Ps, t°C, ПСВ, ферритина.

Также выявлен синхронизм изменений, исследуемых параметров, т. е. совпадение типов колебаний, что представляет большой интерес для дальнейшего изучения. А именно отмечено, что первый тип колебаний САД, совпадает с первым типом ПСВ, Нб, t°C, ферритина, PLT. Вероятно, эти показатели реагируют на мощный выброс провоспалительных цитокинов в период острого COVID-19. Из этого следует, что колебания САД являются одним из индикаторов изменений воспалительной реакции в течение дня.

Также выявлено значение характеристик дневных колебаний АД в краткосрочном и среднесрочном прогнозе у больных перенёсших COVID-19 с ГБ. Следует обратить внимание на то, что определённый тип колебания САД (относительное снижение в вечернее время), был значимо связан с неблагоприятными исходами в период госпитализации, независимо от возраста, ИМТ, исходных значений SpO<sub>2</sub>, t°C, типа колебания уровня СРБ, ферритина, параметров антигипертензивной терапии, а также самого САД. Также неблагоприятным прогнозом у пациентов с ГБ и COVID-19 средней степени тяжести, обладает отсутствие существенных колебаний СРБ (тип 3) в течение двух дней. Вероятно, определённые колебания САД и СРБ, могут служить важным биологическим маркером неблагоприятных исходов у пациентов с ГБ и COVID-19.

## ГЛАВА IV. ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДНЕВНЫХ КОЛЕБАНИЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПАРАМЕТРОВ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХ СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ В ОСТРЫЙ ПЕРИОД COVID-19

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

Через шесть месяцев, после включения в исследование (с мая 2021г. по август 2021г.), осуществлялись телефонные звонки пациентам, ранее включённым в исследование, в ходе которых проводился формализованный опрос.

Всего было опрошено 80 больных (32 мужчин и 48 женщин).

Из группы ГБ и COVID-19, шесть пациентов информировали врача о повторно перенесённой КВИ 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.

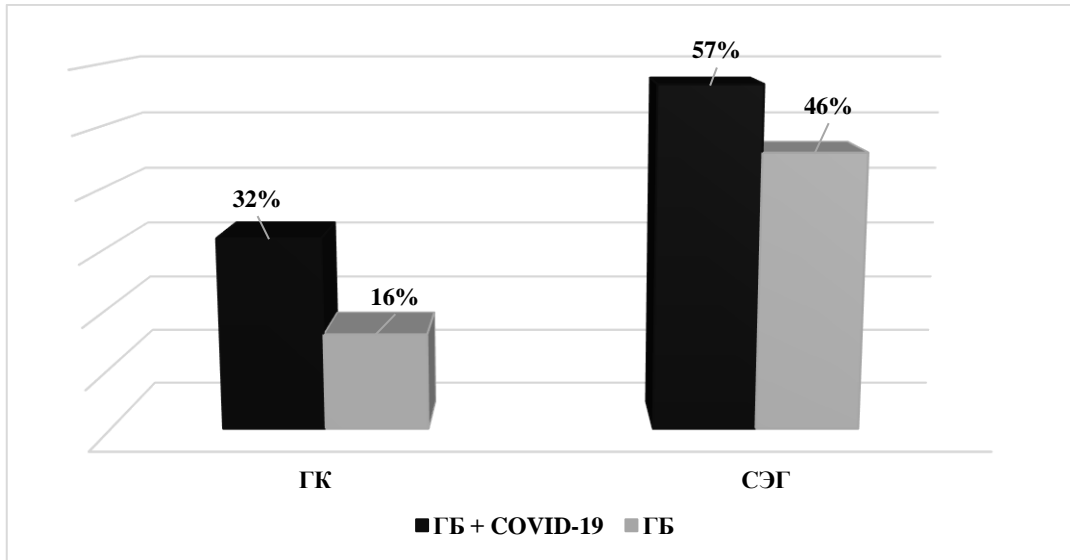
После этого из группы с ГБ и COVID-19, были включены в анализ 42 пациента (26 женщина и 16 мужчин), из группы с ГБ – 30 больных (17 женщин и 13 мужчин). Следует отметить, что опрошенные из группы ГБ без COVID-19, информировали врача об отсутствии каких-либо клинических симптомов ОРВИ, в течение последних 6 месяцев.

Задачей данного этапа было проанализировать особенности течения ГБ после COVID-19 и оценить прогностическое значение дневных колебаний АД, а также клинико-лабораторных параметров, характеризующих системное воспаление в острый период COVID-19, в отношении клинических проявлений ГБ и изменений эмоционального и физического статуса через шесть месяцев после госпитализации.

Через 6 месяцев после включения в исследование в группе с перенесённым COVID-19, 32% больных отмечали развитие ГК ( $p < 0,05$ ), что в два раза больше (рис. 8), чем в группе с ГБ и без COVID-19 (16%).



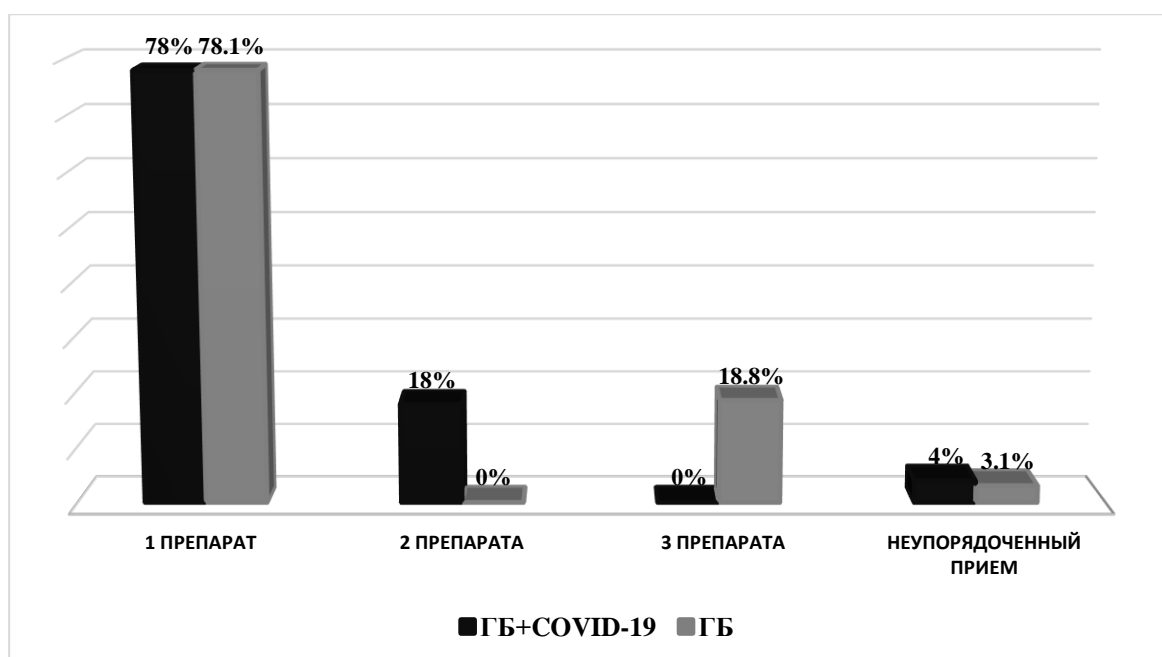
В группе с ГБ и COVID-19 также несколько ( $p>0.05$ ) чаще (57%) отмечались и СЭГ, чем у больных с ГБ без перенесённого COVID-19 (46%). Причём СЭГ были характерны именно для пациентов, у которых отмечалось развитие ГК.



**Рис. 8. Частота развития ГК и СЭГ через 6 месяцев у пациентов с ГБ и COVID-19 и без COVID-19, (%)**

Вероятно, более частые ГК и СЭГ развиваются из-за нарушения ауторегуляции кровотока внутренних органов, в частности, головного мозга, которые, как известно, могут наблюдаться и после перенесённого COVID-19. Может быть, вследствие этого, у пациентов в группе ГБ и COVID-19, СЭГ часто сочетается с ГК, то есть, причина этих явлений могла быть общей.

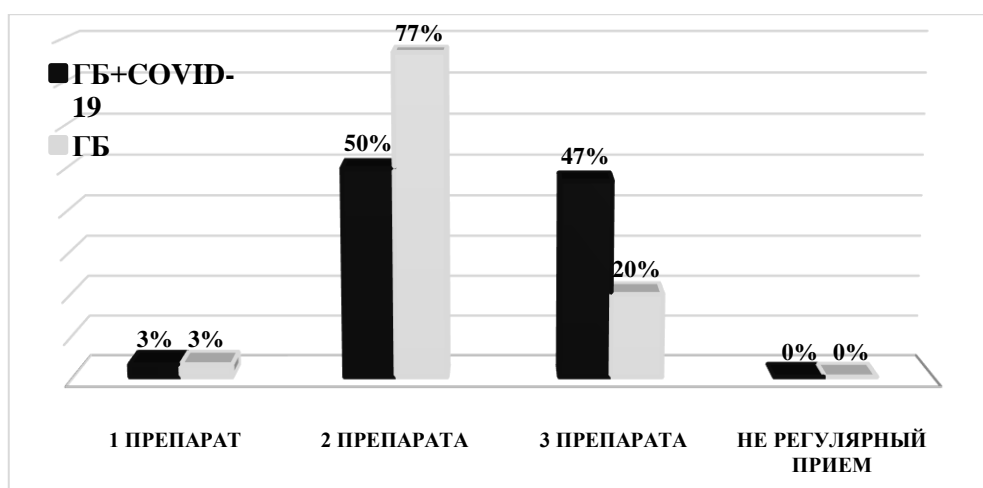
До включения в исследование все пациенты из группы ГБ и COVID-19 получали стандартную базовую антигипертензивную терапию. Из них 39 (78%) принимали монотерапию, двухкомпонентную получали 9 (18%), 2 больных (4%) принимали антигипертензивную терапию неупорядоченно (рис. 9).



**Рис. 9. Количество принимаемых антигипертензивных препаратов у больных с ГБ и COVID-19 и ГБ и без COVID-19 до включения в исследование, (%).**

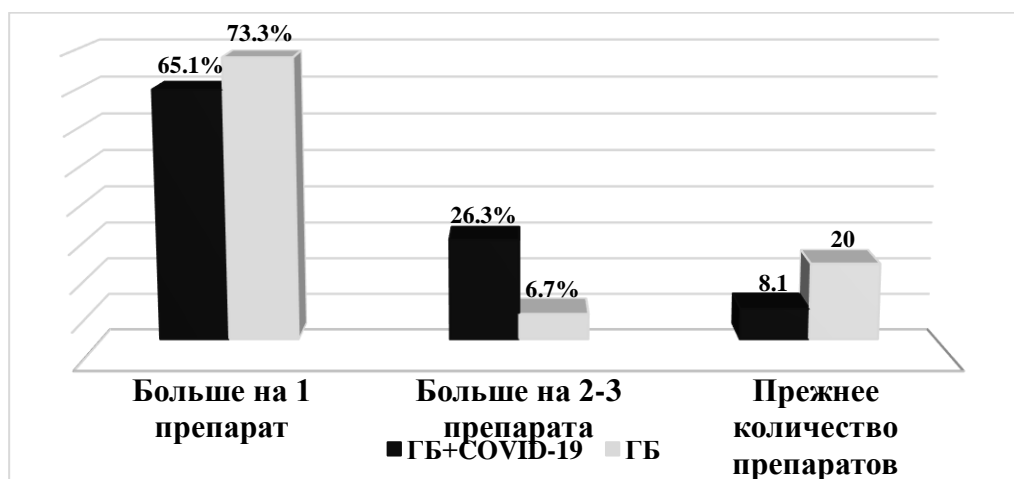
В группе с ГБ и без COVID-19, все включённые также принимали постоянную антигипертензивную терапию. Среди них монотерапию получали 25 (78,1%) пациентов, трёхкомпонентную терапию 6 (18,8%) и 1 больной (3,1%) базовую терапию принимал неупорядоченно. В обеих группах монотерапия была представлена преимущественно иАПФ или БРА, двухкомпонентная чаще всего была в виде комбинации иАПФ/БРА с бета-адреноблокаторами. Таким образом, по описываемым параметрам, группы существенно не отличались.

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 2 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. 10).



**Рис. 10. Количество принимаемых антигипертензивных препаратов через 6 месяцев после включения в исследование у больных с ГБ и COVID-19 и без COVID-19, (%)**

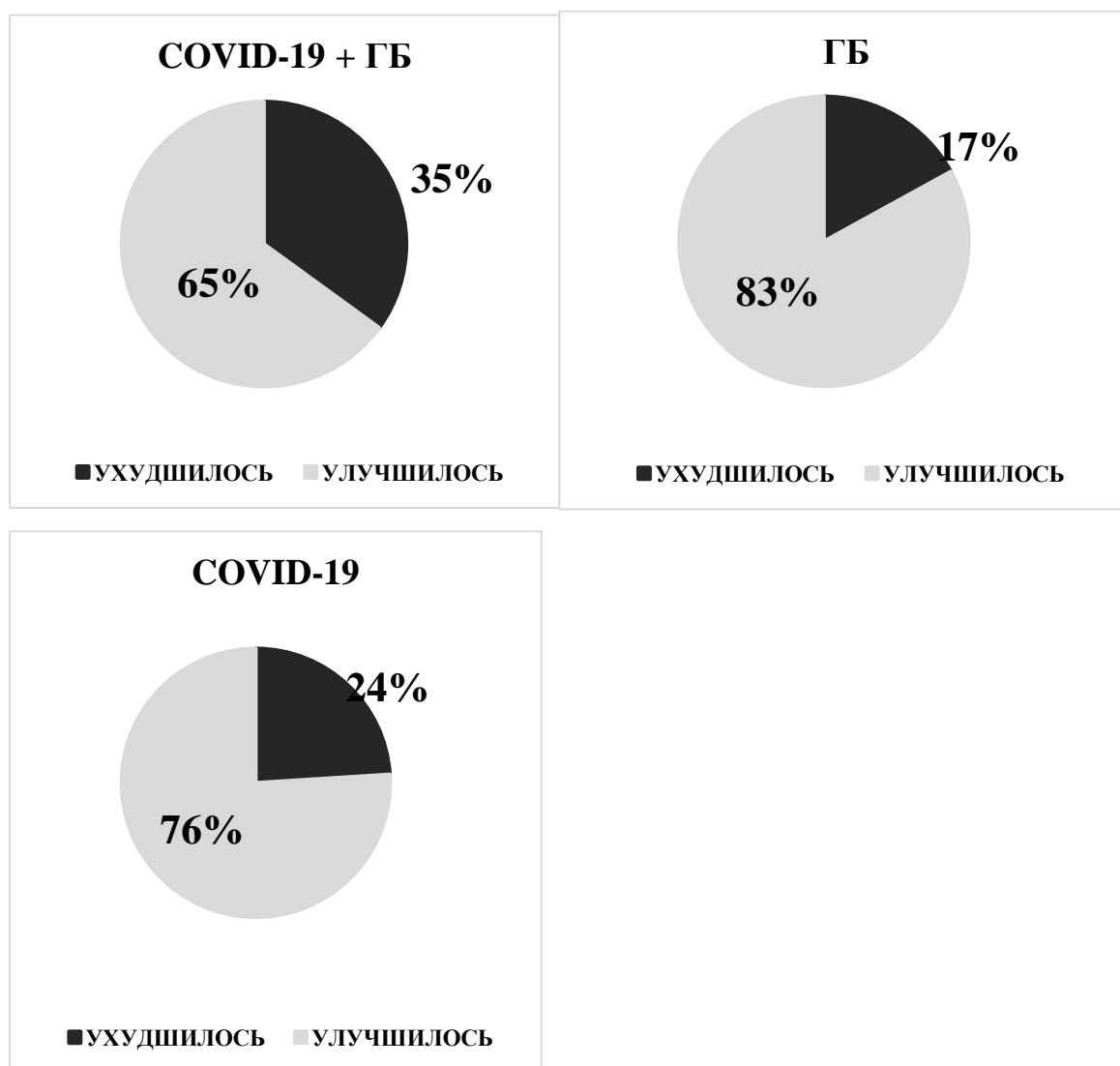
Перенесённый COVID-19, ассоциировался с более значимой интенсификацией лечения ГБ. По сравнению с периодом до включения в исследование, 28,6% больных с перенесённым COVID-19, стали принимать на 2 – 3 препарата больше, и 65,1% на один. В контрольной группе соответственно 6,7% и 73,3% (рис. 11). Остальные не изменили количество принимаемых лекарств.



**Рис. 11. Изменение количества принимаемых гипотензивных препаратов через 6 месяцев после включения в исследование, (%)**

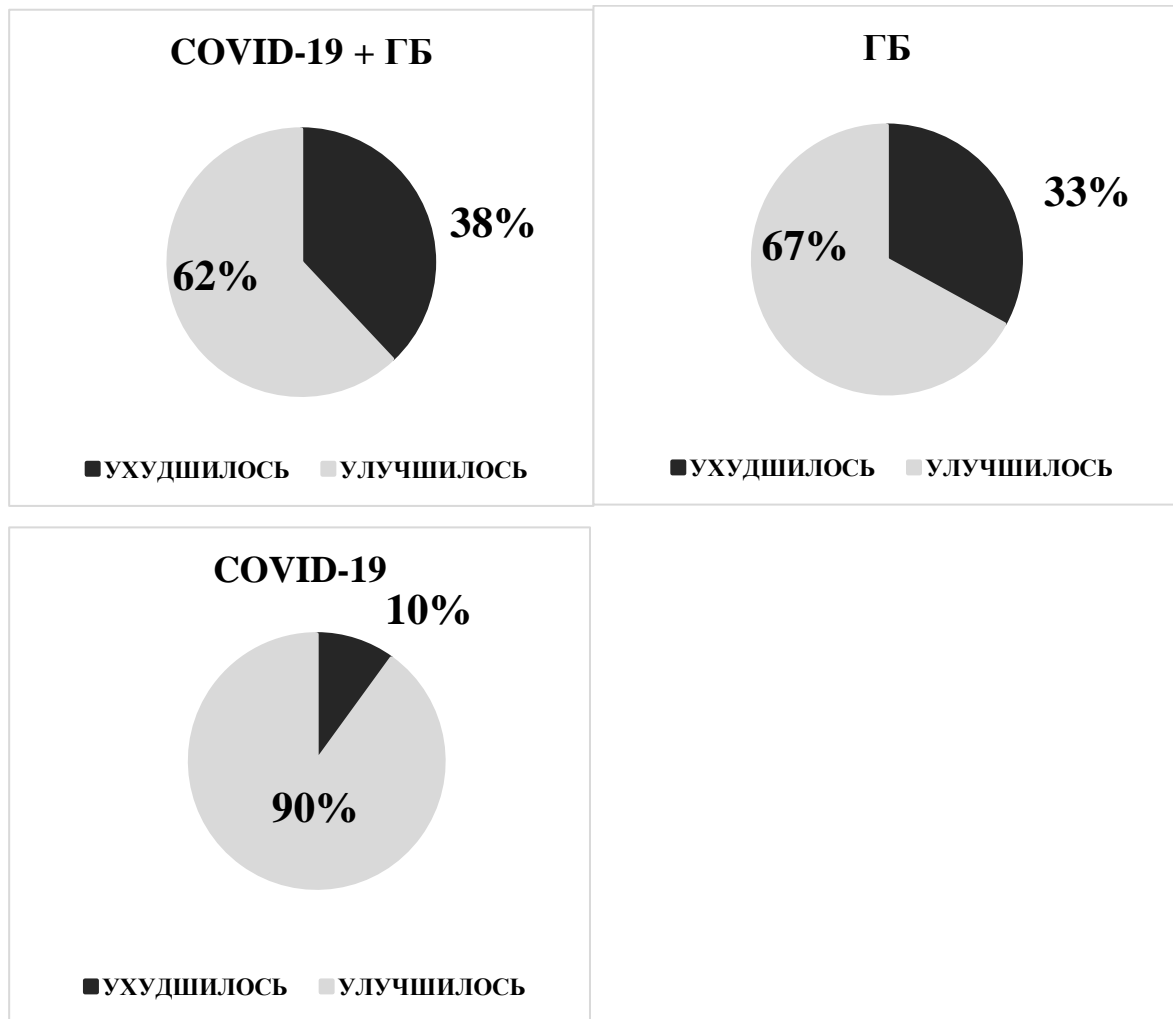
По результатам проведённого опроса с помощью шкалы SF-36, через полгода после выписки и амбулаторного лечения, у пациентов с ГБ и COVID-19, средний

уровень **эмоционального компонента здоровья** был понижен и соответствовал  $40,9\% \pm 3,5$  по SF-36, 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, у исследуемых с ГБ и перенесённым COVID-19, 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. 12), т. е. сочетание ГБ и COVID-19, обладает неблагоприятным влиянием на эмоциональный статус.



**Рис. 12. 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. 13), т.е. комбинация COVID-19 и ГБ также крайне негативно отразилась на динамике изучаемого показателя.



**Рис. 13. Самооценка изменения физического статуса всех групп пациентов через 6 месяцев после включения в исследование, (%)**

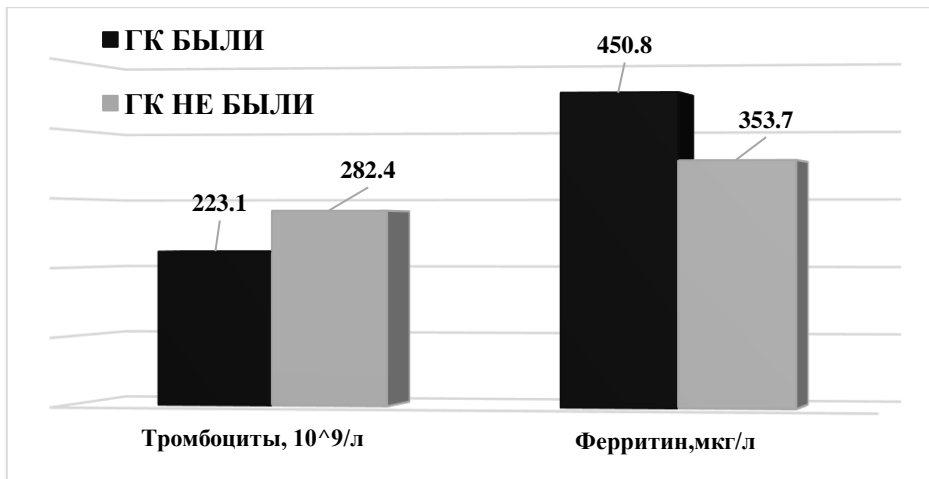
При этом, у группы пациентов с ГБ и COVID-19, среднее значение физического компонента здоровья по SF-36 было ниже ( $40,7\% \pm 3,6$ ), чем у больных без COVID-19 ( $47,1\% \pm 1,4$ ) и без ГБ ( $42,6 \pm 2,1$ ) ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что COVID-19 ухудшает клиническое течение ГБ. Пациенты через 6 месяцев значимо чаще принимали большее количество лекарственных средств, отмечена определённая тенденция к более частому возникновению ГК и СЭГ, и негативные показатели по уровню эмоционального и физического статуса. Как известно, в период острой инфекции, активно системное воспаление обуславливает поражение многих органов и систем, в том числе за счёт развития микроваскулярного повреждения, что усугубляет дисбаланс между прессорными и депрессорными механизмами [21,26]. Последнее, очевидно, и утяжеляет течение ГБ, что проявляется в более частом развитии ГК и необходимости приёма большего количества антигипертензивных препаратов.

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

Нами было сделано предположение, что тип колебания САД может быть предиктором наиболее частого развития ГК и СЭГ в первые 6 месяцев после перенесённой КВИ. Однако, взаимосвязи между типом колебания САД в острый период и частотой развития ГК и СЭГ через 6 месяцев не установлено. Вероятно, несмотря на влияние на ближайший прогноз, особенности типов колебаний АД не отражаются на отдалённом течении заболевания. Возможно, полученные результаты связаны также с тем, что группа с неблагоприятным типом ритмов АД, после смерти части больных в острый период оказалась малочисленной.

При анализе значений уровня лабораторных характеристик в группе с ГБ и COVID-19 оказалось, что ГК 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. 14), 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. 14. Предикторы развития ГК у пациентов ГБ и COVID-19**

Более значимые изменения уровня PLT и ферритина у пациентов в острый период COVID-19 типичны и, вероятно, отражают степень воспалительной реакции, а также более выраженные дисрегуляторные процессы в иммунной системе, о чём соответствуют данные литературы [20,23]. Нельзя исключить, что эти изменения привели к более выраженным повреждениям структур связанных с регуляцией АД, и в последующем эти изменения были связаны с более частым развитием ГК через 6 месяцев после госпитализации.

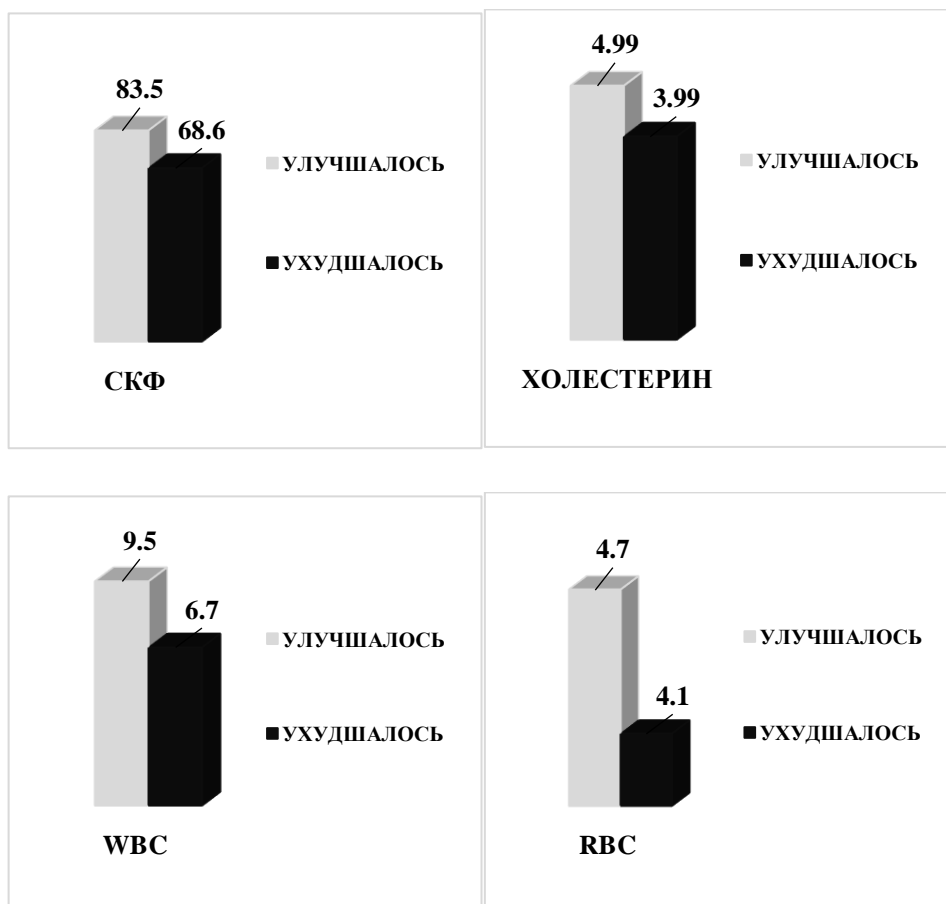
При этом, выявлена ассоциация развития ГК и СЭГ у пациентов с ГБ и COVID-19, с более ригидными значениями PLT в течение двух дней после включения ( $p < 0,05$ ).

Также установлено, что ГК у больных с ГБ и COVID-19 развивались при ригидных значениях  $P_s$ , а СЭГ при  $SpO_2$  и калия в течение первых двух дней от начала госпитализации ( $p < 0,05$ ). Возможно, вышеописанные изменения некоторых лабораторных параметров и их связь с ГК и СЭГ, могут свидетельствовать о более выраженном поражении значимых для ГБ органов и систем.

### **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 (рис. 15), через 6 месяцев после выписки из стационара, статистически значимо ассоциировалось с относительно более высоким уровнем  $t^{\circ}\text{C}$  ( $r=-0,392$ ) 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 ( $r=0,471$ ), WBC ( $r=0,269$ ), RBC ( $r=0,299$ ). Вероятно, данная связь может быть следствием активно идущего воспаления и проходимости бронхов в острый период COVID-19, и в последующем отражать нарушение работы иммунной системы и психики.



**Рис. 15. Изменение эмоционального статуса у больных из группы ГБ и COVID-19 через 6 месяцев после госпитализации в зависимости от исходных лабораторных характеристик**



Публикации последних лет подтверждают наличие значимой связи снижения исходного значения общего холестерина с нарушением эмоционального статуса, хотя эта связь до конца неясна. В настоящее время также активно изучается взаимодействие холестерина с инфекцией COVID-19. Некоторыми авторами отмечается, что более высокий уровень холестерина в мембранах соответствует более эффективному проникновению в клетки вируса SARS-CoV-2 [42].

Напротив, другими авторами сообщается, что более высокий уровень общего холестерина в сыворотке был связан с более низким риском заражения SARS-CoV-2, тогда как уровень холестерина ЛПНП, триглицеридов был связан с более высоким риском [97]. Возможно, у пациентов с более низким уровнем общего холестерина в дальнейшем могло быть усугубление течения болезни из-за большей вирусной нагрузки [78,87]. Вероятно, необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить роль общего холестерина и других липидов, как потенциальных предикторов различных вариантов течения заболевания и отдалённого прогноза у пациентов с COVID-19.

Выявленная взаимосвязь изменения эмоционального статуса и значений СКФ, креатинина у больных с COVID-19 и ГБ, вероятно, обусловлена более выраженным поражением органа-мишени ГБ – почек, в острую фазу болезни. Как почки повреждаются при развитии COVID-19, до сих пор окончательно не установлено, однако предполагается, что опосредованное действие инфекции COVID-19, может способствовать несбалансированной активации РААС, воспалению, фиброзу и вазоконстрикции [18,32,101,118].

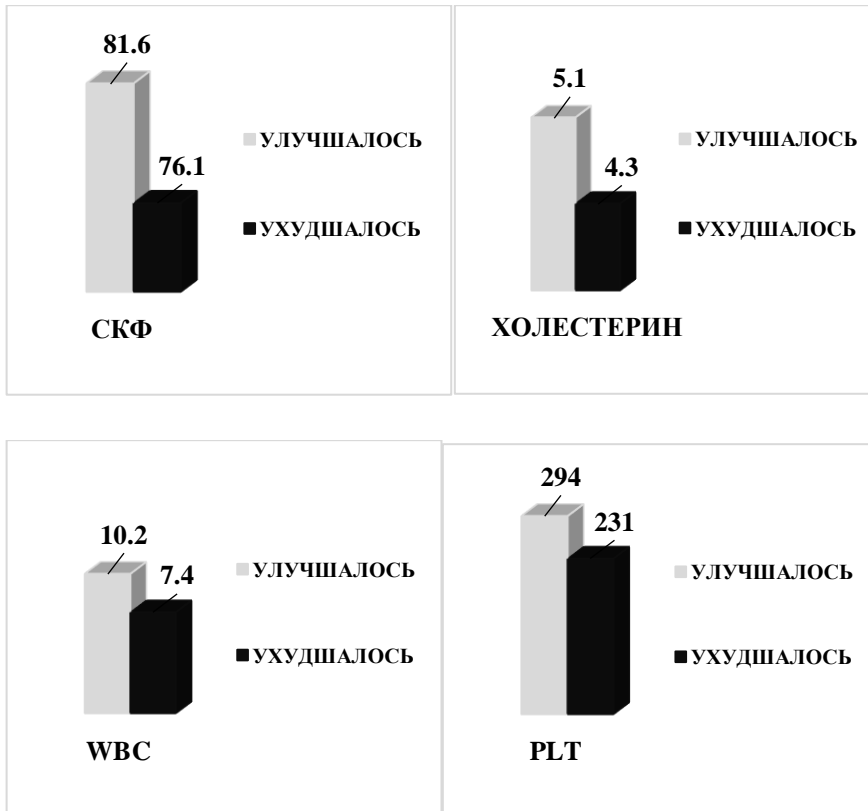
До конца также не ясна связь изменений в эмоциональном статусе с относительно низкими значениями RBC. Нельзя исключить, что тенденция к анемии на фоне острой инфекции, которая отмечалась почти у половины больных с ухудшением эмоционального статуса, обуславливала большую гипоксию и более выраженное поражение центральной нервной системы (ЦНС) и, соответственно, относительно негативный прогноз [81].

В настоящее время активно изучается выраженность психоэмоциональных нарушений у коморбидных больных, страдающих ГБ и перенёсших COVID-19.

Некоторые авторы считают, что COVID-19 может служить вероятной причиной цереброваскулярной ишемии, и как следствие, клинически – формирование психических и эмоциональных нарушений в рамках Long-COVID [16,116].

В Китае проведено исследование, в котором изучалось изменение работы иммунной системы, обусловленное КВИ, которое в последующем приводило к развитию различных психопатий – депрессии, тревоге, бессоннице и обсессивно-компульсивному расстройству [2,16]. Также описано, что данные показатели реагируют на мощный выброс провоспалительных цитокинов при COVID-19. Возможно, ухудшение эмоционального статуса после COVID-19, на протяжении последующих 6 месяцев, обусловлено и сохранением аутоиммунно-опосредованной дисфункцией ВНС [15], которая может играть немаловажную роль в нарушениях психоэмоционального состояния [31,44,62].

Предикторами некоторого снижения физического статуса, через 6 месяцев после COVID-19, у больных с ГБ были почти те же параметры, что и при ухудшении эмоционального статуса (рис. 16). Это относительно низкий уровень СКФ ( $r=0,243$ ), общего холестерина ( $r=0,313$ ), а также WBC ( $r=0,262$ ), PLT ( $r=0,276$ ). Вероятно, у исследуемых больных в определённой степени можно предположить более выраженное повреждение жизненно важных органов, в частности почек, в острый период COVID-19, поскольку упомянутые показатели являются известными маркерами тяжести инфекции COVID-19.



**Рис. 16. Изменение физического статуса у больных из группы ГБ и COVID-19 через 6 месяцев после госпитализации в зависимости от исходных лабораторных характеристик**

Что касается прогностического значения дневных колебаний лабораторных показателей, то выявлено, что ухудшение в физическом статусе отмечалось у пациентов из группы ГБ и COVID-19 при ригидных значениях SpO<sub>2</sub> и калия, и большей вариабельности P<sub>s</sub>, глюкозы в течение первых двух дней ( $p < 0,05$ ). Исходя из полученных данных, можно только предположить определённую значимость дневных колебаний указанных параметров в отдалённом прогнозе, но пока не представляется возможным точно описать механизм этого.

Также нами изучалось наличие связи между типом колебания АД и изменениями в физическом и эмоциональном статусе через 6 месяцев после включения в исследование. Однако, такой взаимосвязи установлено не было. Возможные причины этого нами уже указывались выше.

**РЕЗЮМЕ:**

Таким образом, относительно частые ГК, нарушения в эмоциональном и физическом статусе через 6 месяцев после COVID-19 и ассоциированные с этим изменения уровня некоторых лабораторных и инструментальных параметров, могут быть обусловлены выраженностью системного воспаления в острый период инфекции COVID-19 и его последствиями, и как следствие, повреждением почек, головного мозга и возможно других органов [12,13]. Вероятно, что особенности типов колебаний АД не отражаются на отдалённом течение ГБ.

## ГЛАВА V. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ В ПЕРВЫЕ 12 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЁННОЙ ОРВИ ПО ДАННЫМ ОПРОСА

### 5.1. Клинические особенности течения гипертонической болезни после ОРВИ, перенесённой в амбулаторных условиях

В исследовании (с января 2023г. по март 2023г.) приняли участие 238 человек, из них 154 женщины и 84 мужчины.

С ранее верифицированным диагнозом ГБ было 197 пациентов, а у 41 данные о наличии и характеристиках ГБ либо ОРВИ оказались неполными, и их ответы в дальнейшем не подвергались статистической обработке.

Задачей этой части исследования было определить особенности течения ГБ в первые месяцы после перенесённой ОРВИ в лёгкой форме в период пандемии COVID-19.

Все включённые пациенты (197) перенесли ОРВИ в течение последнего года, из них 71 мужчины (36%) и 126 женщин (64%). Возраст пациентов варьировал от 40 лет до 75 лет, средний возраст  $58,9 \pm 10,1$  лет.

В последние 3 месяца перенесли ОРВИ – 84 пациента, в течение 3 – 6 месяцев – 38 больных, и 6 – 12 месяцев назад перенесли ОРВИ 75 пациентов (рис. 17).

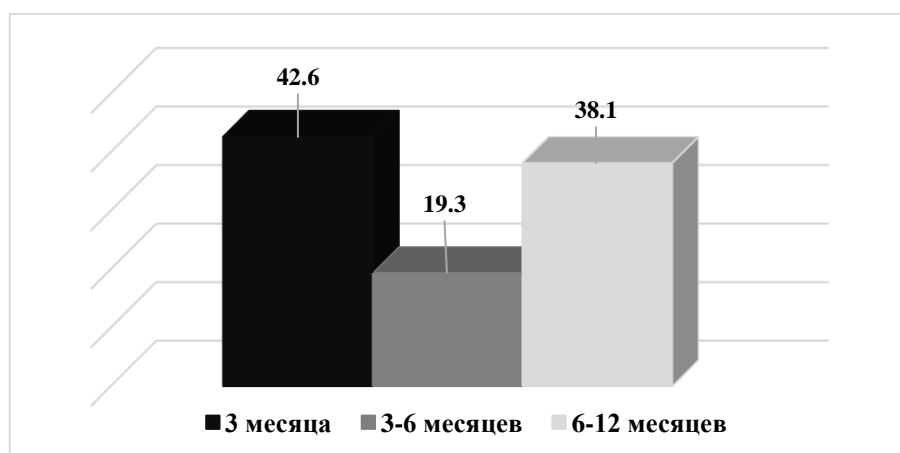
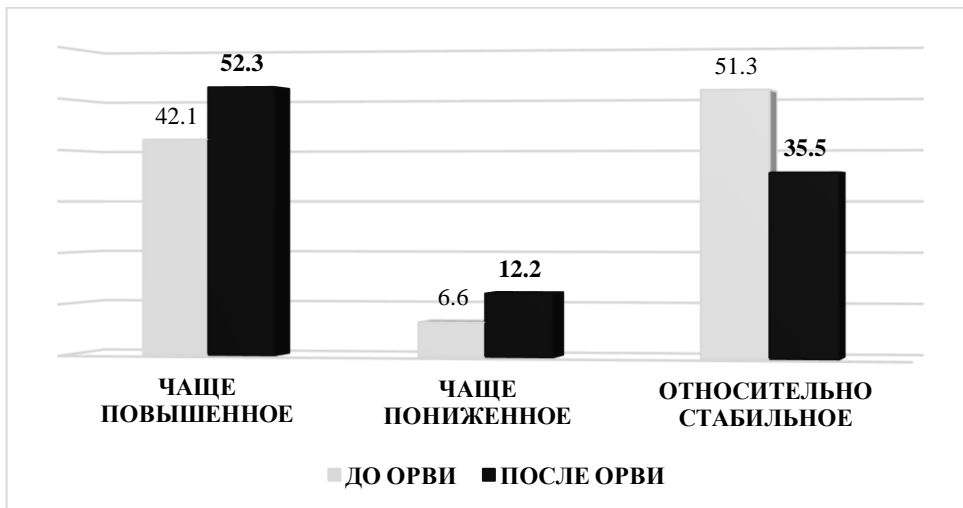


Рис. 17. Частота развития ОРВИ за последние 12 месяцев у пациентов ГБ (%)

Из всех включённых, 42 пациента (21,3%) не имели избыточной массы тела, а 155 (78,7%) больных были с различной степенью ожирения, средний ИМТ = 29,1 ± 4,1 кг/м<sup>2</sup>.

АД у большинства опрошенных до перенесённого ОРВИ было относительно стабильным у 101 (51,3%), чаще было повышенным у 83 (42,1%), а у 13 (6,6%) пациентов отмечалась тенденция к эпизодам гипотонии (рис. 19).

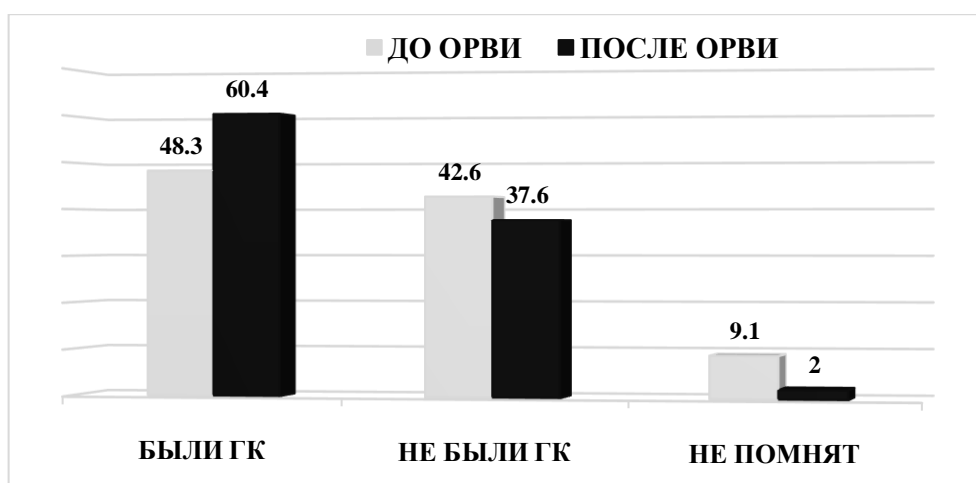
После перенесённого ОРВИ, АД стало чаще повышаться у 103 (52,3%) больных, чаще понижалось у 24 (12,2%) пациентов, осталось относительно стабильным у 70 (35,5%) пациентов (рис. 18).



**Рис. 18. Частота отклонения от нормального/высокого нормального дневного АД у пациентов с ГБ до и после перенесённой ОРВИ (%)**

До ОРВИ практически половина опрошенных пациентов отмечали развитие ГК – у 95 (48,3%) опрошенных, тогда как у 84 (42,6%) их не было, 18 (9,1%) пациентов не смогли точно вспомнить об этом (рис. 19).

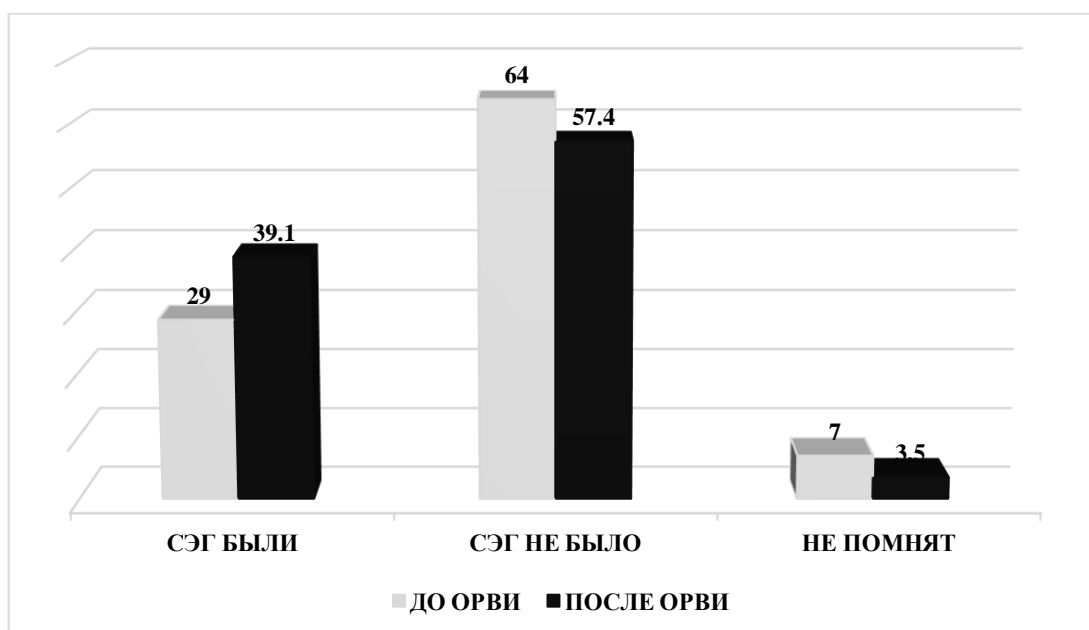
После перенесённой ОРВИ выявлено более частое ( $p < 0,05$ ) развитие ГК (60,4%).



**Рис. 19. Частота развития ГК у пациентов с ГБ до и после перенесённой ОРВИ (%)**

До перенесённой ОРВИ некоторые пациенты отмечали СЭГ у 57 (29%) опрошенных, тогда как у 126 (64%) их не было, 14 (7%) пациентов не помнят о наличии СЭГ.

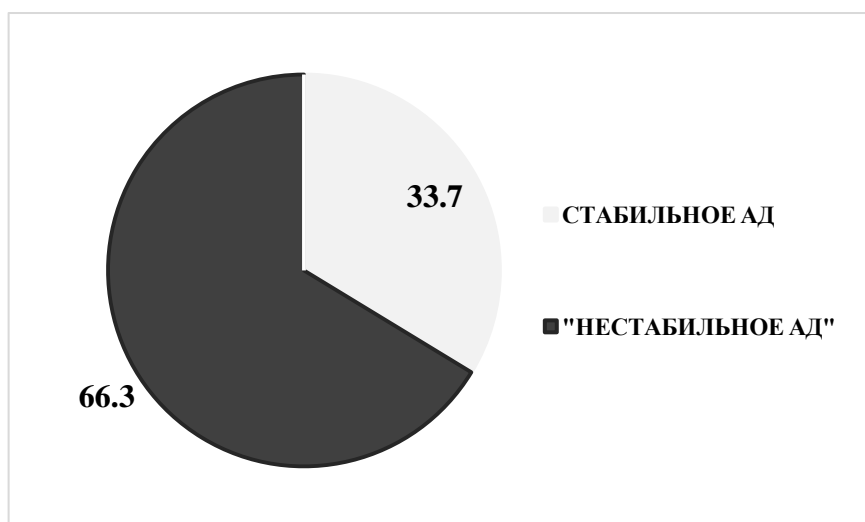
Отмечено, что у большего числа пациентов после перенесённой ОРВИ стали развиваться СЭГ – у 39,1% (рис. 20).



**Рис. 20. Частота развития СЭГ у пациентов с ГБ до и после перенесённой ОРВИ (%)**

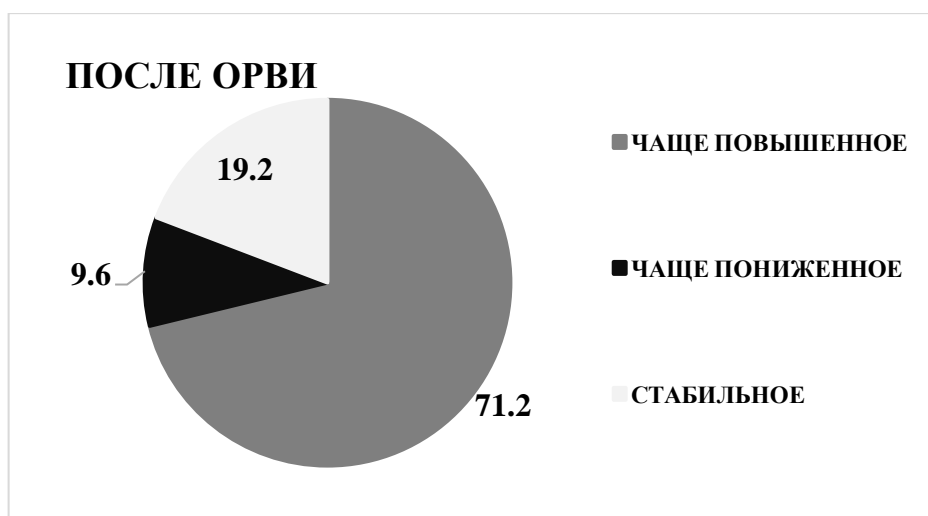
Обращает на себя внимание, что тенденции, обусловленные ОРВИ, в отношении СЭГ были сходны с таковыми в отношении ГК. Вероятно, механизмы, обусловившие описанные изменения встречаемости СЭГ и ГК, были сходными.

Большая часть опрошенных до ОРВИ отмечали тенденцию к дестабилизации АД (рис. 21).



**Рис. 21.** Доля стабильного и «нестабильного» АД у опрошенных до ОРВИ (%).

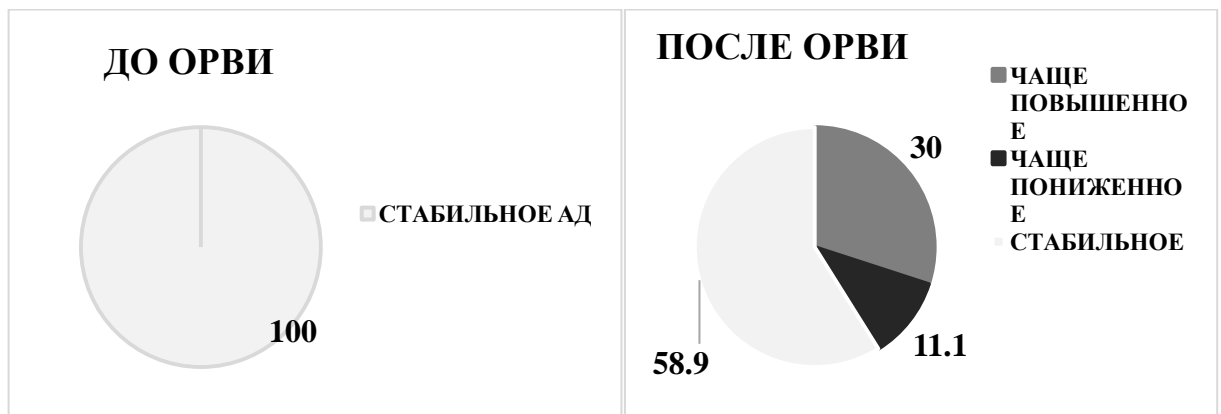
Среди больных с «нестабильным АД» у 71,3% пациентов АД после ОРВИ стало повышаться в ещё большей мере. (рис. 22).





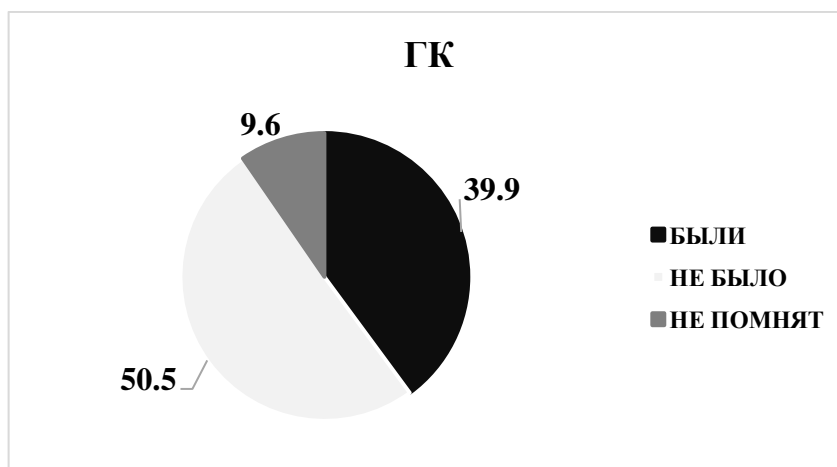
**Рис. 22. Изменение значений АД после ОРВИ у пациентов с «нестабильным АД» до ОРВИ (%)**

Среди больных со стабильными значениями АД до ОРВИ, лишь в 58,9 % случаев после ОРВИ, АД оставалось в прежнем диапазоне, а у 30% АД начало чаще повышаться (рис. 23).



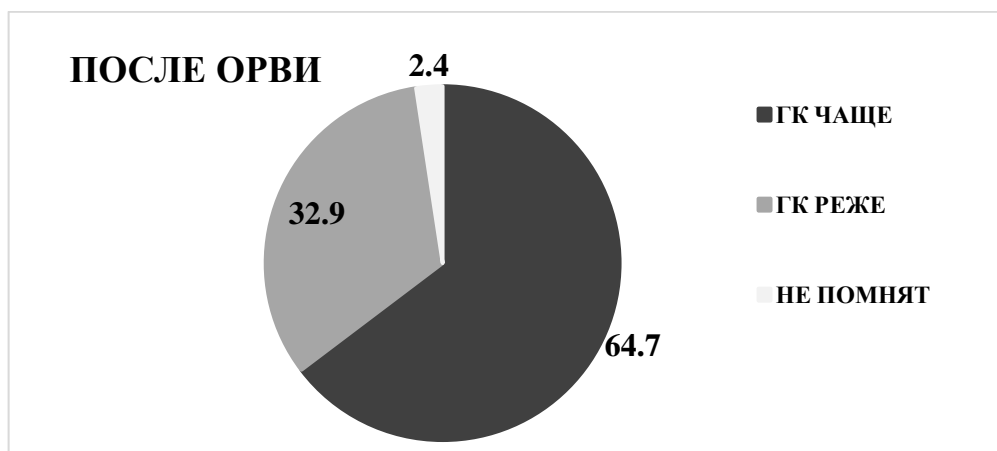
**Рис. 23. Изменение значений АД после ОРВИ у пациентов с исходно стабильными значениями АД до ОРВИ (%)**

Половина опрошенных больных до ОРВИ не отмечали ГК (рис. 24).



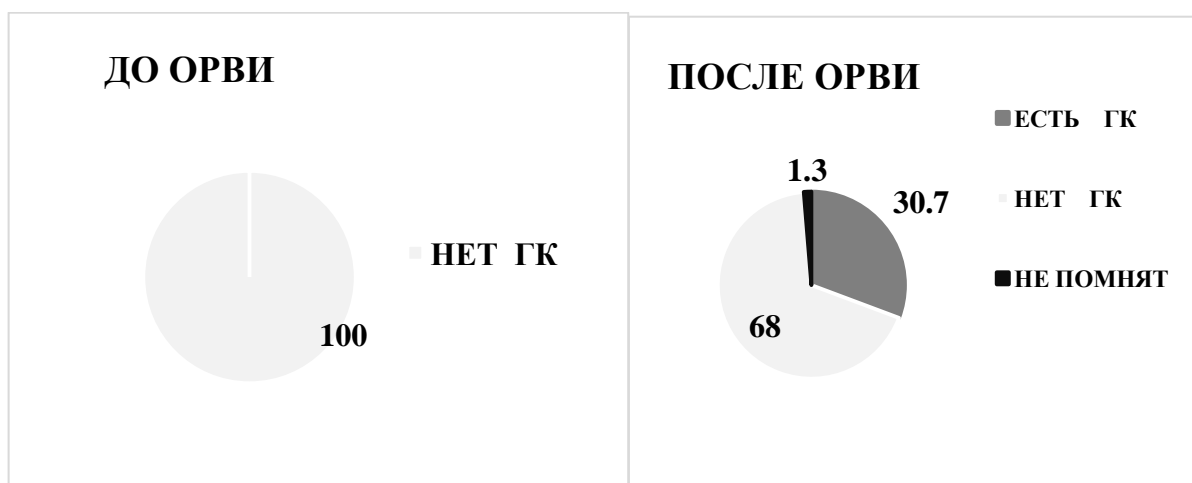
**Рис. 24. Частота развития ГК у опрошенных до ОРВИ (%).**

В группе пациентов с ГК до ОРВИ практически у 65% опрошенных ГК развивались чаще после перенесённой ОРВИ, тогда как у 33% они стали развиваться реже (рис. 25).



**Рис. 25. Изменение частоты развития ГК после ОРВИ у пациентов с наличием ГК до ОРВИ (%)**

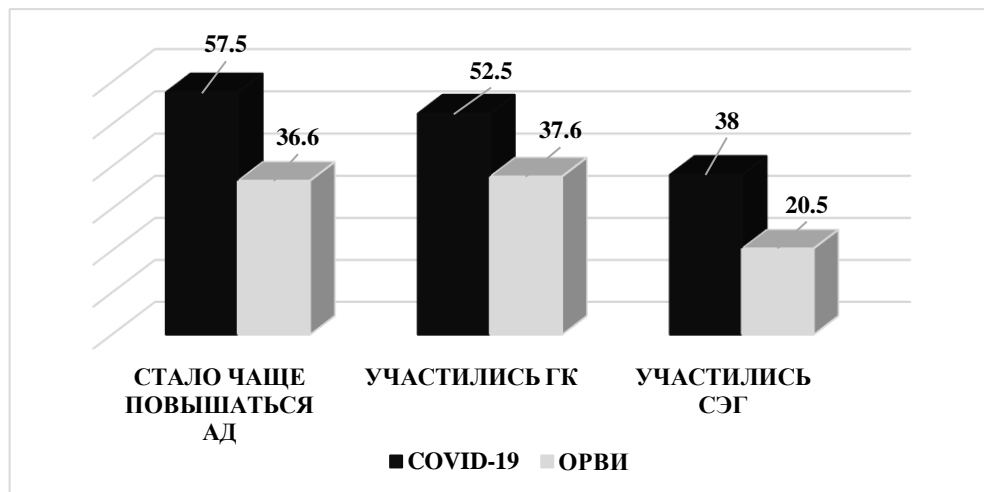
Среди опрошенных без ГК до ОРВИ только у 68% опрошенных сохранилось течение ГБ без ГК, тогда как у 30,7% после ОРВИ стали развиваться ГК (рис. 26).



**Рис. 26. Изменение частоты развития ГК после ОРВИ у пациентов с без ГК до ОРВИ (%)**

## 5.2. Клинические особенности течения гипертонической болезни после острой респираторной 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, у остальных возбудитель установлен не был. С учётом эпидемиологической ситуации и диагностической ценности ПЦР-теста, можно полагать, что большинство опрошенных страдало COVID-19. Между тем, среди больных с подтверждённой COVID-19 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 пациентов без подтверждённого COVID-19 (рис. 27). Следует отметить, что в группе пациентов с негативным ПЦР-тестом, тенденция после ОРВИ по оцениваемым показателям была также негативной.

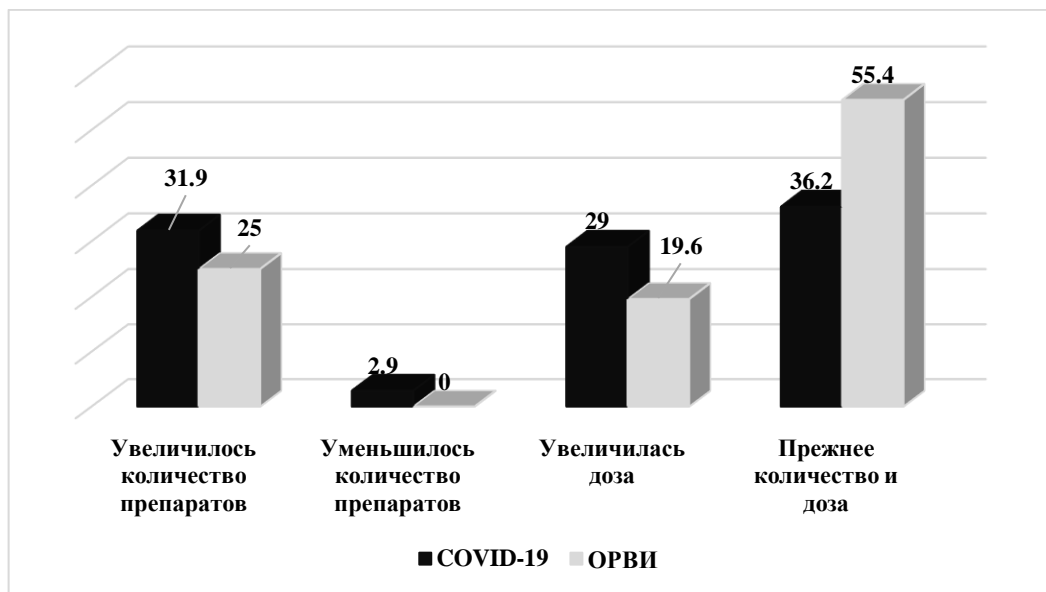


**Рис. 27.** Частота отклонения от нормы дневного АД, развития ГК и СЭГ у пациентов с ГБ после перенесённого COVID-19 и ОРВИ в период пандемии COVID-19 (%)

До включения в исследование практически все пациенты из группы ГБ и COVID-19 получали стандартную базовую антигипертензивную терапию.

Регулярно антигипертензивную терапию до ОРВИ принимали 107 (54,3%) пациентов, неупорядоченный приём был у 78 (39,6%) больных, и не принимали гипотензивных препаратов 12 (6,1%) пациентов.

На прежней антигипертензивной терапии, после COVID-19, остались лишь 36,2% больных, 31,9% – стали принимать большее количество гипотензивных препаратов, а у 30% – увеличилась доза принимаемых препаратов (рис. 28). Тогда как после перенесённого ОРВИ, без верификации возбудителя, большая часть пациентов продолжила принимать прежнее количество препаратов 55,4%. Динамика описанных изменений в группе COVID-19 была значимо ( $p < 0,05$ ) более негативной.



**Рис. 28. Изменение количества принимаемых гипотензивных препаратов у пациентов с ГБ после перенесённого COVID-19 и ОРВИ в период пандемии COVID-19 (%)**

### **РЕЗЮМЕ:**

Следовательно, у значительного числа больных ГБ, после ОРВИ, отмечались негативные изменения в течении ГБ. Выявлено более частое повышение АД,

учащение ГК и СЭГ. Указанные изменения были более выражены у пациентов, перенёсших подтверждённый COVID-19. Также после перенесённой инфекции, интенсификация антигипертензивной терапии, отмечалась у большего количества пациентов с перенесённым, подтверждённым COVID-19.

Обращает на себя внимание, что основные тренды влияния COVID-19, как средней степени тяжести, так и лёгкой, одинаково неблагоприятны для пациентов с ГБ. В обеих группах пациентов, после перенесённого COVID-19, отмечена тенденция к наиболее тяжёлому течению ГБ.

Последнее, очевидно обусловлено тем, что существует взаимосвязь системного воспаления, развития эндотелиальной дисфункции и нарушения микроциркуляции в период острой инфекции COVID-19, с нарушением работы РААС и ЦНС [5]. Иммуновоспалительные механизмы также вносят значительный вклад в потенцирование повреждения органов-мишеней и более частое неконтролируемое течение ГБ [3,45,79]. Вероятно, не только острый, но и продлённый COVID-19, может быть прогностически неблагоприятным фактором для пациентов с ГБ.

Исходя из вышеописанного следует, что пациенты с ГБ весьма уязвимы после подтверждённого COVID-19. По сравнению с периодом до перенесённой инфекции, выявляется большее количество пациентов с неконтролируемым течением ГБ. Более частая дестабилизация АД, возникновение ГК и СЭГ в последующем требуют интенсификации лечения, и, очевидно, проведения дополнительного обследования, динамического наблюдения и большего внимания к данной группе пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данная работа была посвящена изучению особенностей развития заболевания у больных с ГБ и COVID-19, а также установлением клинического и прогностического значения дневных колебаний АД с параметрами воспалительной реакции.

Несмотря на то, что ВОЗ объявила о завершении режима чрезвычайной ситуации и отменила статус пандемии COVID-19, в настоящее время всё ещё регистрируется значительное количество больных COVID-19. Нельзя исключить в будущем распространение новых штаммов КВИ. А также во всем мире, необходимость борьбы с последствиями перенесённой инфекции сохраняется.

ГБ — это один из важнейших факторов риска развития различных ССЗ и ССО. Повышенное АД, является основной причиной смертности во всем мире. Пандемия COVID-19 поражает лиц всех возрастных групп и характеризуется также высокими показателями летальности по всему миру, особенно у пациентов с наличием ССЗ. Отмечается роль ГБ, как фактора риска развития более тяжёлого течения COVID-19. Также весьма важен и сам уровень АД. Отмечается ассоциация повышенного САД с летальным исходом у пациентов с подтверждённым COVID-19. Можно также полагать, что колебания АД в течение дня у пациентов с ГБ, считаются важным клиническим и прогностическим показателем, однако в отношении больных с сочетанием ГБ и COVID-19, подобные исследования в настоящее время малочисленны.

Исследование состояло из двух частей. Первая часть состояла из двух этапов, в которую было включено 103 пациента. Во второй части приняли участие 238 человек.

Мы исследовали наличие взаимосвязи между характером дневных колебаний АД и основными лабораторными и инструментальными показателями на фоне средней степени тяжести COVID-19. Также мы рассматривали колебания АД, как

предиктор неблагоприятного исхода острого периода COVID-19, с использованием однофакторного и многофакторного анализа.

Согласно критериям включения/исключения, были подобраны три группы пациентов: с COVID-19 средней степени тяжести и ГБ (основная), находившиеся на стационарном лечении в инфекционном отделении, пациенты без COVID-19 и с ГБ (группа сравнения), находившиеся на момент проведения исследования под амбулаторным наблюдением, и больные без ГБ с COVID-19, средней степени тяжести, лечившиеся в условиях инфекционного отделения. Всем пациентам был проведён сбор и анализ жалоб, анамнеза жизни и анамнеза заболевания, оценка объективного статуса. На момент первичного осмотра, все больные принимали стабильные дозы антигипертензивных препаратов.

Участникам всех групп, на второй и третий день (утром и вечером), определялись основные гематологические и биохимические параметры. Дважды в сутки, в течение двух дней, фиксировались клинические, лабораторные и инструментальные показатели, отражающие тяжесть течения заболевания, на основании чего изучались их дневные колебания, а также были выделены определённые типы этих колебаний. Через шесть месяцев после первичного обследования осуществлялся телефонный контакт с пациентами, в ходе которого проводился опрос, касающийся периода жизни 6 месяцев после госпитализации или амбулаторного обследования. Учитывались основные характеристики течения ГБ, показатели физического и эмоционального статуса.

Нами выявлено, что у значительной части больных отмечались колебания АД и основных изучаемых параметров в сторону повышения в вечернее время, то есть первый тип колебаний. Также первый тип колебаний отмечен у Ps, t°C, ПСВ, ферритина. Вероятно, в связи с активно нарастающим воспалительным процессом к вечеру, происходит синхронное изменение работы симпатoadреналовой системы. В связи с чем эти колебания могут быть универсальной характеристикой, независимо от фоновой патологии. Частота встречаемости типов колебаний САД у

пациентов с ГБ и COVID-19 и пациентов из группы COVID-19 без ГБ, не имело статистически значимых отличий.

Второй тип «VV» колебаний (утренний) значимо встречался 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, Нв, t°C, ферритина, PLT. Выявленная взаимосвязь указанных характеристик была статистически значимой (p < 0,05). Описано, что данные параметры реагируют на мощный выброс провоспалительных цитокинов при COVID-19. Последнее, вероятно и является основой для выявленного совпадения. Можно полагать, что колебания САД являются одним из индикаторов изменений характера воспалительной реакции в течение дня.

Следовательно, тип колебаний САД достаточно информативный показатель, который может обладать самостоятельной диагностической и прогностической ценностью у больных с COVID-19.

Исходя из полученных данных, было сделано предположение, что колебания САД могут быть предикторами неблагоприятного исхода при COVID-19. При этом следует отметить, что исследований о взаимосвязи колебаний АД с основными лабораторными, клиническими показателями тяжести заболевания и ближайшим прогнозом у пациентов с ГБ и COVID-19 средней степени тяжести практически нет.

Для определения независимого влияния изучаемых факторов на достижение комбинированной конечной точки проводился пошаговый, логистический,



регрессионный анализ. В качестве предикторов исследовались все учитываемые характеристики пациентов. Оказалось, что прогностическое значение изменения АД в отношении развития летального исхода, имеет тип колебания САД. Установлено, что тип колебания САД, был значимо связан с комбинированной конечной точкой, независимо от других параметров, которые включались в заключительную регрессионную модель.

Наиболее неблагоприятной характеристикой, было относительное снижение АД в вечернее время (тип 2), с которым ассоциировалась большая часть неблагоприятных исходов. Так же неблагоприятным оказалось отсутствие существенных колебаний СРБ (тип 3). 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.

До конца не ясна причина связи колебаний САД с клиническими исходами COVID-19. Результаты работы позволяют только предположить, что САД в течение дня изменяется вторично по отношению к выраженности гипоксии и системного воспаления, а значит и повышению проницаемости сосудов, эндотелиальной дисфункции, нарушению перфузии органов при средней степени тяжести COVID-19.

Наиболее важным представляется то, что особенности колебания САД оказались достоверно связаны с достижением комбинированной конечной точки, независимо от других факторов риска неблагоприятного исхода. Вероятно, определённые колебания САД, могут служить важным биологическим маркером неблагоприятного течения и высокого риска негативных исходов COVID-19. Также немаловажным можно считать отсутствие существенных колебаний СРБ (тип 3) в течение двух дней, которое ассоциируется с неблагоприятным прогнозом.

Через шесть месяцев после включения в исследование осуществлялись телефонные звонки пациентам, ранее включённым в исследование, в ходе которого проводился формализованный опрос. Всего было опрошено 80 больных.

На данном этапе мы анализировали особенности течения ГБ после COVID-19 и прогностическое значение дневных колебаний АД, а также клиничко-лабораторных параметров, характеризующих системное воспаление в острый период COVID-19, в отношении клинических проявлений ГБ и изменений эмоционального и физического статуса, через шесть месяцев после госпитализации.

Через 6 месяцев после включения в исследование, в группе с перенесённым COVID-19, в два раза чаще отмечались ГК и несколько чаще отмечались СЭГ, чем в группе с ГБ и без COVID-19. Причём СЭГ были характерны именно для пациентов, у которых отмечалось развитие ГК. Вероятно, более частые ГК и СЭГ могут быть следствием нарушения ауторегуляции кровотока внутренних органов, в частности, головного мозга, которые, как известно, могут наблюдаться и после перенесённого COVID-19.

До включения в исследование все пациенты из группы ГБ и COVID-19, получали стандартную базовую антигипертензивную терапию. По данному и другим описываемым параметрам, кроме перенесённого COVID-19, группы существенно не отличались.

Оказалось, что через 6 месяцев после выписки, половина пациентов с ГБ и COVID-19, принимали два гипотензивных препарата, практически все остальные были вынуждены принимать три. В группе с ГБ и без COVID-19, большинство больных принимали два антигипертензивных средства, а три препарата принимали гораздо меньше пациентов, по сравнению с группой исследования.

По результатам проведённого опроса, с помощью шкалы SF-36, через полгода после выписки и амбулаторного лечения, у больных в группах сравнения, показатель качества жизни был чаще на среднем уровне, тогда как у ГБ и COVID-

19, фиксировались пониженные значения в сфере эмоционального и физического компонента здоровья.

Более того, у исследуемых с ГБ и перенесённым COVID-19, эмоциональный и физический статус, по оценке самих пациентов, в течение 6 месяцев улучшился у меньшего количества пациентов, чем в группе сравнения, т. е. сочетание ГБ и COVID-19, обладает неблагоприятным влиянием на эмоциональную и физическую сферу.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что COVID-19 ухудшает клиническое течение ГБ. Пациенты через 6 месяцев значительно чаще принимали большее количество антигипертензивных препаратов, отмечена определённая тенденция к более частому возникновению ГК и СЭГ, и негативные показатели по уровню эмоционального и физического статуса.

Нами было сделано предположение, что тип колебания САД, может быть предиктором наиболее частого развития ГК и СЭГ, в первые 6 месяцев после перенесённого COVID-19. Однако, взаимосвязи между типом колебания САД в острый период и частотой развития ГК и СЭГ через 6 месяцев не установлено.

Вероятно, несмотря на влияние на ближайший прогноз, особенности типов колебаний АД не отражаются на отдалённом течение заболевания. Возможно также, полученные результаты связаны и с тем, что группа с неблагоприятным типом ритмов АД, после смерти части больных в острый период, оказалась малочисленной, и у исследования не хватило статистической мощности.

Анализ прогностической роли лабораторных характеристик в группе с ГБ и COVID-19 показал, что ГК в группе больных с ГБ и COVID-19 развивались чаще с исходно более низким уровнем PLT и более высоким уровнем ферритина, чем у больных без ГК. Нельзя исключить, что эти изменения, являющиеся известными маркерами тяжести заболевания при COVID-19, ассоциировались с более выраженным повреждением структур, связанных с регуляцией АД. Соответственно, в последующем эти изменения были связаны с более частым развитием ГК.

При этом, выявлена ассоциация развития ГК и СЭГ у пациентов с ГБ и COVID-19 с более ригидными значениями PLT в течение двух дней после включения.

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. Возможно, отсутствие ритмических колебаний некоторых лабораторных параметров и их связь с ГК и СЭГ, могут свидетельствовать о более выраженном поражении значимых для ГБ органов и систем в период инфекции. Полученные данные не позволяют точно описать механизмы подобных взаимосвязей, указывая при этом на перспективность исследований в этом направлении.

В исследовании выявлено, что ухудшение эмоционального статуса, через 6 месяцев после выписки из стационара, ассоциировалось с относительно более высоким уровнем t<sup>°</sup>C и более низкими значениями ПСВ. Вероятно, данная связь может быть следствием влияния активно идущего воспаления и нарушения проходимости бронхов на ЦНС в острый период COVID-19, и в последующем приводить к нарушениям психологического статуса.

Что касается лабораторных данных, то эмоциональный статус у группы ГБ и COVID-19, через 6 месяцев после госпитализации, ухудшался при более ригидных значениях креатинина в течение 2 дней госпитализации, а также при исходно относительно низких значениях СКФ, общего холестерина, WBC, RBC.

По данным корреляционного и дисперсионного анализа предикторами некоторого снижения физического статуса, через 6 месяцев после COVID-19, у больных с ГБ были почти те же параметры, что и ухудшения эмоционального статуса. Это относительно низкий уровень СКФ, общего холестерина, а также WCB, PLT. Поскольку упомянутые показатели являются известными маркерами тяжести инфекции COVID-19, вероятно, у исследуемых больных можно предположить более существенные повреждения жизненно важных органов, в частности почек, в острый период COVID-19.

Что касается значения дневных колебаний изучаемых характеристик, то установлено ухудшение в физическом статусе у пациентов из группы ГБ и COVID-19, при более ригидных значениях SpO<sub>2</sub> и калия, и большей вариабельности Ps и глюкозы, в течение первых двух дней госпитализации. Исходя из полученных данных, можно только предположить определённую значимость дневных колебаний указанных параметров в отдалённом прогнозе, но пока не представляется возможным точно описать механизм этого.

Также нами изучалось наличие связи между типом колебания АД и изменениями в физическом и эмоциональном статусе, через 6 месяцев после включения в исследование. Однако, такой взаимосвязи установлено не было. Возможные причины этого нами уже указывались выше.

Таким образом, относительно частые ГК, нарушения в эмоциональном и физическом статусе, через 6 месяцев после COVID-19, и ассоциированные с этим изменения уровня некоторых лабораторных и инструментальных параметров, которые могут быть обусловлены выраженностью системного воспаления, стресса и гипоксии в острый период инфекции COVID-19 и, как следствие, повреждением почек, головного мозга и возможно других органов. Вероятно, также, что особенности типов колебаний АД пока нельзя использовать для прогнозирования постковидного течения ГБ.

Вторая часть исследования – формализованный опрос среди пациентов с ГБ перенёвших в течение последнего года ОРВИ, проводилась как проспективное исследование. Задачей второй части исследования было определить клинические особенности течения ГБ в первые 6 – 12 месяцев после ОРВИ, перенесённой в амбулаторных условиях, в период пандемии COVID-19. Подразумевалось, что большинство случаев ОРВИ в этот период вызвано вирусом SARS-CoV2.

АД у большинства опрошенных до перенесённого ОРВИ, было относительно стабильным, а после перенесённого ОРВИ, АД у 50% чаще повышалось. После перенесённой ОРВИ выявлено более частое развитие ГК, чем до ОРВИ.

До перенесённой ОРВИ, лишь у некоторых пациентов развивались СЭГ, но у большинства их не было. Тогда как после перенесённой ОРВИ, более половины опрошенных пациентов стали отмечать у себя СЭГ.

Анализ подгрупп также продемонстрировал негативное значение COVID-19 для больных с ГБ. Так, до ОРВИ у большего числа опрошенных с «нестабильным АД» после ОРВИ, АД начало повышаться ещё чаще. Даже среди больных со стабильным АД до ОРВИ у трети опрошенных, АД стало часто повышаться после перенесённой инфекции.

Среди пациентов с ГК до ОРВИ, после перенесённой ОРВИ у значительного числа отмечалось более частое развитие ГК. Среди опрошенных без ГК до ОРВИ, у трети опрошенных стали развиваться ГК.

При анализе этиологической структуры ОРВИ выявлено, что 33% пациентов были с подтверждённым ПЦР-тестом COVID-19, у остальных возбудитель установлен не был.

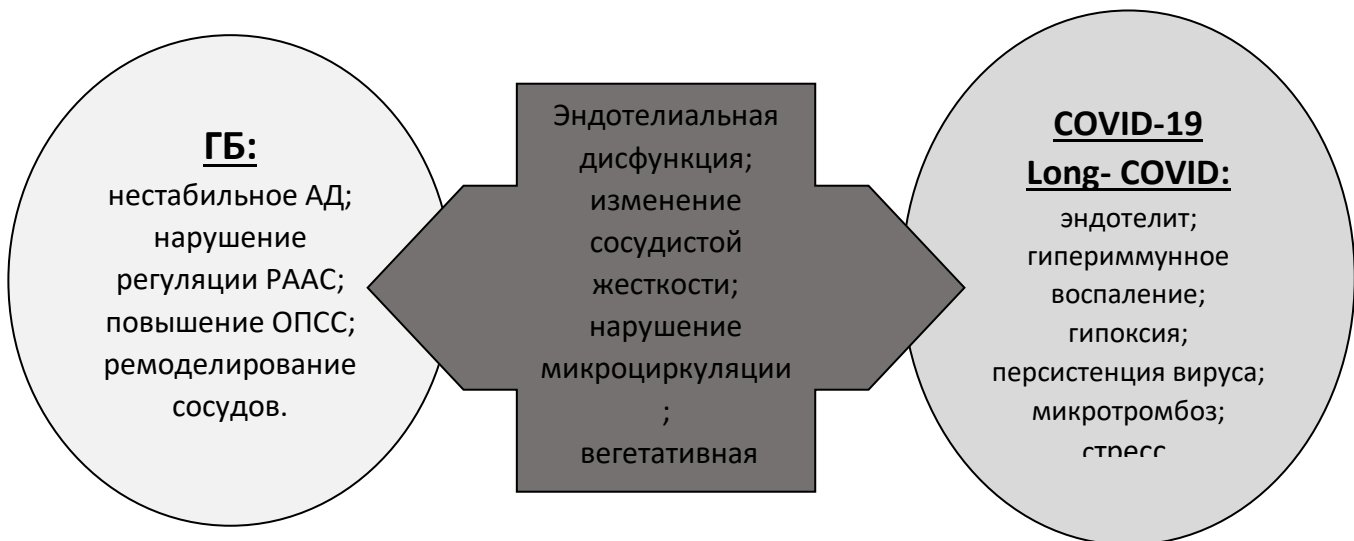
Между тем, среди больных с подтверждённой COVID-19, значительно большее число опрошенных, отмечали более частое повышение АД, развитие ГК и СЭГ, чем пациенты без подтверждённого COVID-19, которые также отмечали негативные тенденции в этом плане.

До включения в исследование, практически все пациенты из группы ГБ и COVID-19, получали стандартную базовую антигипертензивную терапию. После COVID-19 пациенты стали чаще принимать большее количество антигипертензивных препаратов, либо прежнее количество препаратов в большей дозировке. Тогда как после перенесённой ОРВИ, без верификации возбудителя, большая часть пациентов продолжила принимать прежнее количество препаратов.

Следовательно, у значительного числа больных ГБ, после ОРВИ отмечались негативные изменения в течении ГБ. Выявлено наиболее частое повышение АД, учащение ГК и СЭГ. Указанные изменения были более выражены у пациентов, перенёвших подтверждённый COVID-19.

Обращает на себя внимание, что в основном влияние COVID-19, как средней степени тяжести, так и лёгкой, одинаково неблагоприятно для пациентов с ГБ. В обеих группах пациентов, после перенесённого COVID-19, отмечена явная тенденция к более тяжёлому течению ГБ.

Последнее, очевидно обусловлено тем, что существует взаимосвязь системного воспаления, развития эндотелиальной дисфункции и нарушения микроциркуляции в период острой инфекции COVID-19, с нарушением работы РААС и ЦНС. Иммуновоспалительные механизмы также вносят значительный вклад в потенцирование повреждения органов-мишеней и более частое неконтролируемое течение ГБ. Вероятно, не только острый, но и Long-COVID-19, может быть неблагоприятным фактором в отношении клинического течения ГБ (рис. 29)



**Рис. 29. Клинические и патогенетические аспекты двунаправленного взаимоотношения между ГБ и острым и продленным COVID-19**

Таким образом, пациенты с ГБ достаточно уязвимы, после подтверждённого COVID-19. По сравнению с периодом до перенесённой инфекции, выявляется большее количество пациентов с неконтролируемым течением ГБ. Более частая дестабилизация АД, возникновение ГК и СЭГ, в последующем требуют

интенсификации лечения, и, очевидно, проведение дополнительного обследования, динамического наблюдения и большего внимания к данной группе пациентов.

В целом проведённое исследование существенно дополнило представление о взаимоотношении ГБ и COVID-19, продемонстрировало клиническое и прогностическое значение, как дневных колебаний АД, так и параметров, характеризующих тяжесть COVID-19, в отношении течения заболевания в острый период и особенностей ГБ в дальнейшем.



## 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 значительной части больных наиболее часто встречается первый тип колебаний артериального давления, пульса, температуры тела, пиковой скорости выдоха, ферритина, то есть 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 тип колебания (2) систолического артериального давления (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, уровня общего холестерина, лейкоцитов, тромбоцитов, эритроцитов.
5. Для значительного числа больных гипертонической болезнью, в первые месяцы после лёгкой формы ОРВИ 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 АД и определять типы колебаний САД, при наблюдении за больными с ГБ, в первые 2 дня госпитализации по поводу COVID-19. Выделенные типы колебаний САД, обладают определённой диагностической ценностью, поскольку отражают изменения характера воспалительной реакции и могут сочетаться с колебаниями ПСВ, Hb, t°C, ферритина, PLT. При прогнозировании неблагоприятного исхода у больных с ГБ следует выделять тип колебаний САД, с относительным снижением АД в вечернее время, который ассоциируется с достижением комбинированной конечной точки (смерть, перевод на ИВЛ), у пациентов с ГБ и COVID-19 средней степени тяжести.

При ведении больных с ГБ перенёсших COVID-19 средней и лёгкой степени тяжести, следует ожидать возможно более частого развития неконтролируемой АГ, СЭГ, большей потребности антигипертензивной терапии в постковидный период.

У пациентов с ГБ, необходимо обращать внимание на такие параметры, как исходный уровень ферритина и PLT, а также «ригидный» тип изменений значений PLT, Ps и SpO<sub>2</sub>, в первые два дня госпитализации в острый период COVID-19, которые являются прогностически значимыми, в отношении вероятности развития ГК и СЭГ в период Long-COVID. Высокая вероятность подобной нестабильности АД, у данной категории пациентов, позволяет выделить их в группу для более активных мероприятий в постковидном периоде, а именно более тщательного амбулаторного наблюдения у кардиолога и регулярного контроля АД.

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 ГБ и COVID-19 средней степени тяжести, следует учитывать, как показатель риска, отсутствие существенных колебаний СРБ 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 ГБ, после перенесённого COVID-19, особое внимание следует уделять пациентам с относительно низким (близко к нижней границе нормы) уровнем общего холестерина, WBC, PLT, RBC, СКФ. 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, в контексте анализа биоритмов и колебаний АД, а также других характеристик гомеостаза. Всестороннее исследование клинического и прогностического значения указанных колебаний 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.

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Ж.Д. Кобалава, А.О., Конради, С.В. Негода [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 16. – №11. – С. 636-644.
2. Анализ психоэмоционального статуса пациентов пожилого возраста с гипертонической болезнью, перенёсших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) / М.А. Хвостова, Е.Ю. Есина, Ю.А. Котова, А.А. Зуйкова // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2023. – Т. 12. – №3. – С. 6-14.
3. Артериальная гипертензия и COVID-19 — современное состояние вопроса и перспективы / И.В. Долгалев, Ю. Г. Самойлова, К.Ю. Максимова [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2023. – Т. 29. - №6. – С. 557-567.
4. Артериальная гипотензия: патогенез, диагностика, лечение / А.Л. Верткин, П.М. Волобуев, В.Г. Москвичев, В.А. Папихин // Фарматека. — 2012. — № 17. — С.108—111.
5. Бибалаева, А.А. COVID-19 и артериальная гипертензия (обзор данных, опубликованных в литературе) / А.А. Бибалаева, К.Н. Мустафаева, Н.Н. Терентаева // Научный медицинский вестник Югры. – 2022. – Т. 32. – №2. – С.13-15.
6. Бойцов, С.А. Клиническая картина и факторы, ассоциированные с неблагоприятными исходами у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 / С.А. Бойцов, Н.В. Погосова, Ф.Н. Палеев [и др.] // Кардиология. – 2021. – Т. 61. –№2. – С. 4–14.
7. Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (Министерство здравоохранения Российской Федерации Версия 9 (26.10.2020).
8. Догоспитальный период у больных COVID-19: кардиоваскулярная коморбидность и фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний в

- период первой эпидемической волны (данные госпитального регистра) / С.Ю. Марцевич, М.М. Лукьянов, А.А. Пулин [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2021. – Т. 17. – №6. – С. 873-879.
9. Ермасова, С. А. Вариабельность артериального давления и эпизоды гипотензии у пациентов с артериальной гипертензией / С.А. Ермасова, Ю.Г. Шварц // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 6. – №3. – С. 65–73.
10. 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. 15-27.
11. Ермасова, С.А. Клинико-диагностическое значение эпизодов симптомной гипотонии у пациентов с артериальной гипертензией: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 3.1.20 / Ермасова Светлана Александровна. – Саратов, 2021. – С. 20-21.
12. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра "Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенёсших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)" (12 месяцев наблюдения) / Г.П. Арутюнов, Е.И. Тарловская, А.Г. Арутюнов [и др.] // Российский Кардиологический Журнал. – 2023. – Т.28. – №1. – С. 5270.
13. Международный регистр “Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенёсших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)”: анализ 1000 пациентов / Г.П. Арутюнов, Е.И. Тарловская, А.Г. Арутюнов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т.25. – №11. – С. 4165.
14. Методические рекомендации «Особенности течения long-COVID-инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия» / А.И. Мартынов, А.В. Горелов, А.Г. Малявин [и др.] // Терапия. – 2022. – №5 (Приложение). С. 1–147.

15. Мосолов, С.Н. Длительные психические нарушения после перенесённой острой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 / С.Н. Мосолов // Современная терапия психических расстройств. – 2021. – №3. – С 2-23.
16. Неврологические аспекты COVID-19. Тактика ведения пациентов неврологом с учётом эпидемиологической ситуации / Е.Г. Демьяновская, С.М. Крыжановский, А.С. Васильев, В.И. Шмырев // Лечащий врач. – 2021. – №2. – С. 54-60.
17. Патогенетические механизмы поражения сердечно-сосудистой системы при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / А.А. Степченко, Е.С. Гнездилова, М.А. Степченко, А.В. Тригуб // Человек и его здоровье. – 2022. – Т. 25. – № 4. – С.11-20.
18. Поражение почек при инфекции / Л.Р. Выхристенко, А.И. Счастливленко, Л.И. Бондарева [и др.] // Вестник ВГМУ. – 2021. – Т. 20. – №1. – С. 7-23.
19. Проблема перекрестного риска прогрессирования артериальной гипертензии, синдрома обструктивного апноэ сна и COVID-19 / К.А. Попов, Ю.В. Булаева, С.А. Ермасова, Ю.Г. Шварц // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28. – № 2S. – С. 5334.
20. Роль ферритина в оценке тяжести COVID-19 / Ю.С. Полушин, И. В. Шлык, Е. Г. Гаврилова, Е. В. Паршин, А. М. Гинзбург // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18. – № 4. – С.20-28.
21. Серебренникова, С.Н. Патофизиология воспалительного процесса: учебное пособие / С.Н. Серебренникова, И.Ж. Семинский; ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России. – Иркутск: ИГМУ, 2014. – 82 с.
22. Сказкина, В.В. Анализ особенностей нестационарного поведения контуров вегетативной регуляции кровообращения пациентов с артериальной гипертензией и COVID-19 / В.В. Сказкина, К.А. Попов // Фундаментальная и прикладная медицина. – 2022. – С. 143-144.
23. Уровень ферритина как предиктор тяжелого течения COVID-19 / Л.П. Сизякина, В.Я. Закурская, Н.А. Скрипкина, Е.А. Антонова // Клиническая иммунология. – 2021. – Т. 42. – №5. – С. 218-525.



24. Цибульская, Н.Ю. Клинико-гемодинамическая характеристика больных гипертонической болезнью с различными суточными биоритмами / Н.Ю. Цибульская, Л.С. Поликарпов, М.М. Петрова // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – Т. 28. – №1. – С. 34-37.
25. Цитокиновый шторм при COVID-19 / С.А. Костюк, В.В. Симирский, Ю.Л. Горбич [и др.] // Проблемные статьи и обзоры. – 2020. – №10. – С. 4-8
26. Черешнев, В.А. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления / В.А. Черешнев, Е.Ю. Гусев // Медицинская иммунология. – 2012. – Т. 14. – № 1-2. – С.9-20.
27. 2018 ESC / ESH Guidelines for the management of arterial hypertension (published correction appears in Eur) / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.] // Heart journal. – 2019. – Vol. 39(33). – P. 3021-3104.
28. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin / P. Zhou, X.L. Yang, X.G. Wang [et al.] // Nature. – 2020. – Vol. 579. – P. 270-273.
29. A Systematic Review on the Efficacy of Amlodipine in the Treatment of Patients with Hypertension with Concomitant Diabetes Mellitus and/or Renal Dysfunction, When Compared with Other Classes of Antihypertensive Medication / J. W. Barrett, R. MS Jeffery, R. Ph. Bhambri, D. Wajsbrot // American Journal of Therapeutics. – 2015. – Vol. 22. – №5. – P. 322-341.
30. Age and multimorbidity predict death among COVID-19 patients: results of the SARS-RAS Study of the Italian Society of hypertension / G. Iaccarino, G. Grassi. C. Borghi [et al.] // Hypertension. – 2020. – Vol. 76 №2. – P. 366-372.
31. Alteration of Autonomic Nervous System Is Associated with Severity and Outcomes in Patients with COVID-19 / Y. Pan, Z. Yu, Y. Yuan [et al.] // Front Physiol. – 2021. – Vol. 12. – P. 630038.
32. Altered kidney function induced by SARS-CoV-2 infection and acute kidney damage markers predict survival outcomes of COVID-19 patients: a prospective pilot study / M.Z. Temiz, I. Hacibey, R.O. Yazar [et al.] // Ren Fail. – 2022. – Vol. 44. – №1. – P. 233-240.

33. An overview of SARS-COV-2 epidemiology, mutant variants, vaccines, and management strategies / T. Farooqi, J.A. Malik, A.H. Mulla [et al.] // *J Infect Public Health* 2021. – Vol. 14. – №10. – P. 1299-1312.
34. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers use and COVID-19 infection among 824 650 patients with hypertension from a US integrated healthcare system / J. An, R. Wei, H. Zhou [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2020. – Vol. 10. – №3. – P. e019669.
35. Assessment of Autonomic Nervous System Dysfunction in the Early Phase of Infection with SARS-CoV-2 Virus / B. Milovanovic, V. Djajic, D. Bajic [et al.] // *Front Neurosci.* – 2021. – Vol. 21. – №15. – P. 640835.
36. Association between different methods of assessing blood pressure variability and incident cardiovascular disease, cardiovascular mortality and all-cause mortality: a systematic review / T.O. Smith, J.A. Sillito, C.H. Goh [et al.] // *Age Ageing.* – 2020. – Vol. 49. – №2. – P. 184-192.
37. Association of cardiovascular disease and 10 other pre-existing comorbidities with covid-19 mortality: a systematic review and meta-analysis / P. Ssentongo, A.E. Ssentongo, E.S. Heilbrunn [et al.] // *PLoS One.* – 2020. – Vol. 15. – №8. – P. e0238215.
38. Association of hypertension and antihypertensive treatment with COVID-19 mortality: a retrospective observational study / C. Gao, Y. Cai, K. Zhang [et al.] // *Eur Heart J.* – 2020. – Vol. 41. – №22. – P. 2058-2066.
39. Association of Inpatient Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers with Mortality among Patients with Hypertension Hospitalized with COVID-19 / P. Zhang, L. Zhu, J. Cai [et al.] // *Circ Res.* – 2020. – Vol. 26. – №12. – P. 1671–1681.
40. Association of use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin ii receptor blockers with testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19) / N. Mehta, A. Kalra, A.S. Nowacki [et al.] // *JAMA Cardiol.* – 2020. – Vol. 5. – №9. – P. 1020–1026.

41. Autonomic dysfunction in ‘long COVID’: rationale, physiology and management strategies / M. Dani, A. Dirksen, P. Taraborrelli [et al.] // *Clinical Medicine Journal*. – 2021. – Vol. 21. – №1. P. e63–e67.
42. *Biochimica et biophysica acta. Molecular and cell biology of lipids* / Amsterdam: Elsevier; 2017. – Vol.1866. – №2. – P. 158849
43. Blood pressure variability: assessment, predictive value, and potential as a therapeutic target / G. Parati, J.E. Ochoa, C. Lombardi, G. Bilo // *Curr Hypertens Rep*. – 2015. – Vol. 17. – №4. – P.537.
44. Bonaz, B. Parameters matter: modulating cytokines using nerve stimulation / B. Bonaz // *Bioelectron Med*. – 2020. – Vol. 6. – №12.
45. Caillon, A. Role of inflammation and immunity in hypertension: recent epidemiological, laboratory, and clinical evidence / A. Caillon, E.L. Schiffrin // *Curr Hypertens Rep*. – 2016. – Vol. 18. – №3). – P. 21.
46. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) / T. Guo, Y. Fan, M. Chen [et al.] // *JAMA cardiology*. – 2020. Vol. 5. – №7. – P.811-818.
47. Christian, A. ACE2 Receptor Polymorphism: susceptibility to SARS-CoV-2, Hypertension, Multi-Organ Failure, and COVID-19 disease outcome / C. A. Devaux, J.-M. Rolain, D. Raoult // *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. – 2020. – Vol. 53. – №3. – P. 425-435.
48. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China / D. Wang, B. Hu, F. Zhu, X Liu [et al.] // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323. – №11. – P. 1061-1069.
49. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du [et al.] // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 395. – №10229. – P. 1054-1062.
50. Clinical determinants for fatality of 44,672 patients with COVID-19 / G. Deng, M. Yin, X. Chen, F. Zeng // *Crit Care*. – 2020. – Vol. 24. – №1. – P. 179.

51. Clinical impact of blood pressure variability in patients with COVID-19 and hypertension / J.H. Nam, J.I. Park, B.J. Kim [et al.] // *Blood Press Monit.* – 2021. – Vol. 26. – №5. – P. 348-356.
52. Clinical presentation and outcomes of the first patients with COVID-19 in Argentina: results of 207079 cases from a national database / D. Schönfeld, S. Arias, J.C. Bossio [et al.] // *PLoS One.* – 2021. – Vol. 16. – №2. – P. e0246793.
53. Continuation versus discontinuation of renin-angiotensin system inhibitors in patients admitted to hospital with COVID-19: a prospective, randomised, open-label trial / J.B. Cohen, T.C. Hanff, P. William [et al.] // *Lancet Respir Med.* – 2021. – Vol. 9. – №3. – P. 275-284.
54. COVID-19 and arterial hypertension: Hypothesis or evidence? / M. Tadic, C. Cuspidi, G. Grassi, G. Mancia // *Journal of clinical hypertension.* – 2020. – Vol. – 22. – №7. – P. 1120-1126.
55. COVID-19 and cardiovascular disease / K.J. Clerkin, J.A. Fried, J. Raikhelkar [et al.] // *Circulation.* – 2020. – Vol. 141. Vol. 20. – P. 1648–1655.
56. COVID-19 and comorbidities: a systematic review and meta-analysis / M.S. Gold, D. Sehayek, S. Gabrielli [et al.] // *Postgrad Med.* – 2020. – Vol. 132. – №8. – P. 749-755.
57. Covid-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review / R.B. Azevedo, B.G. Botelho, J.V.G. de Hollanda [et al.] // *J Hum Hypertens.* – 2021. – Vol. 35. – №1. – P. 4-11.
58. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression / P. Mehta, D.F. McAuley, M. Brown [et al.] // *The Lancet.* – 2020. – Vol. 395. – №10229. – P. 1033–1034.
59. Danser, A.H.J. Renin-Angiotensin System Blockers and the COVID-19 Pandemic: At Present There Is No Evidence to Abandon Renin-Angiotensin System Blockers / A.H.J. Danser, M. Epstein, D. Battlle // *Hypertension.* – 2020. – Vol. 75. – №6. – P. 1382-1385.

60. Day-by-day blood pressure variability in hospitalized patients with COVID-19 / Fei-Ka Li MD, De-Wei an MD, Qian-Hui Guo MD [et al.] // *The Journal of clinical hypertension*. – 2021. – Vol. 23. – № 9. – P. 1675-1680.
61. Day-by-day variability of home blood pressure and incident cardiovascular disease in clinical practice: The J-HOP Study (Japan morning surge-home blood pressure) / S. Hoshida, Y. Yano, H. Mizuno [et al.] // *Hypertension*. – 2018. – Vol. 71. – №1. – P. 177-184.
62. del Rio, R. Potential Role of Autonomic Dysfunction in Covid-19 Morbidity and Mortality / R. del Rio, N.J. Marcus, N.C. Inestrosa // *Front Physiol*. – 2020. – Vol.11. – P. 561749.
63. Does the biorhythm of morningness or eveningness predict the arterial blood pressure level? / A. Uusitalo, J.P. Ahonen, P. Gorski [et al.] // *Ann Clin Res*. – 1988. – Vol. 20 Suppl 48:51. – C.3.
64. Dong, E. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time / E. Dong, H. Du, L. Gardner // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2020. – Vol.20. – №5. – P. 533–534.
65. Dysautonomia in COVID-19 Patients: A Narrative Review on Clinical Course, Diagnostic and Therapeutic Strategies / F. Carmona-Torre, A. Minguez-Olaondo, A. Lopez-Bravo [et al.] // *Front Neurol*. – 2022. – Vol. 27. – 13. P. 886609.
66. Dysregulation of immune response in patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China / C. Qin, L. Zhou, Z. Hu [et al.] // *Clin Infect Dis*. – 2020. – Vol. 71. – №15. – P. 762-768.
67. Effect of discontinuing vs continuing angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on days alive and out of the hospital in patients admitted with COVID-19: a randomized clinical trial / R.D. Lopes, A.V.S. Macedo, E. de Barros [et al.] // *JAMA*. – 2021. – Vol. 325. – №3. – P.254-264.
68. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Z. Varga, A.J. Flammer, P. Steiger, M. Haberecker [et al.] // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 395. – №10234. – P.1417-1418.

69. Ermasova, S. Relationship between transient symptomatic hypotensive episodes and 24-hour blood pressure variability in patients with arterial hypertension / S. Ermasova, K. Popov, Y. Shvarts // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42. – №1. – P. ehab724.2315.
70. Factors affecting the difference between morning and evening home blood pressure: The Finn-Home study / J.K. Johansson, T.J. Niiranen, P.J. Puukka, A.M. Jula // *Blood Press*. – 2011. – Vol. 20. – №1. – P. 27-36.
71. Gallo, G. Hypertension and COVID-19: Current Evidence and Perspectives. High blood pressure and cardiovascular prevention / G. Gallo, V. Calvez, C. Savoia // *the official journal of the Italian Society of Hypertension*. – 2022. – Vol. 29. – №2. – P. 115-123.
72. Grover, A. A Systematic Review and Meta-Analysis to Evaluate the Clinical Outcomes in COVID-19 Patients on Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers / A. Grover, M. Oberoi // *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. – 2020. – Vol. 7. – №2. – P. 148-157.
73. High systolic blood pressure at hospital admission is an important risk factor in models predicting outcome of COVID-19 patients / A. Caillon, K. Zhao, K.O. Klein [et al.] // *Am J Hypertens*. – 2021. – Vol. 34. – №3. – P. 282–290.
74. Hypertension and COVID-19 / E.L. Schiffrin, J.M. Flack, S. Ito et al. // *Am J Hypertens*. – 2020. – Vol. 33. – №5. – P. 373-374.
75. Hypertension is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia: a systematic review, meta-analysis and meta-regression / R. Pranata, M.A. Lim, I. Huang [et al.] // *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. – 2020. – Vol. 21. – №2. – P. 1470320320926899.
76. Hypertension, the renin–angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19 / R. Kreutz, E.A. Algharably, M. Azizi [et al.] // *Cardiovascular research*. – 2020. – Vol. 116. – №10. – P. 1688-1699.
77. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence /

- C. Sardu, J. Gambardella, M.B. Morelli [et al.] // *J Clin Med.* – 2020. – Vol. 9. – №5. – P. 1417.
78. Hypolipidemia is associated with the severity of COVID-19 / X. Wei, W. Zeng, J. Su [et al.] // *J. Clin. Lipidol.* – 2020. – Vol. 14. – №3. – P. 297-304.
79. Immunometabolism and atherosclerosis: perspectives and clinical significance: a position paper from the Working Group on Atherosclerosis and Vascular Biology of the European Society of Cardiology / D.F.J. Ketelhuth, E. Lutgens, M. Bäck [et al.] // *Cardiovasc Res.* – 2019. – Vol. 115. – №9. – P.1385–1392.
80. Impact of arterial stiffness on all-cause mortality in patients hospitalized with COVID-19 in Spain / E. Rodilla, M.D. López-Carmona, X. Cortes [et al.] // *Hypertension.* – 2021. – Vol. 77. – 3. – P. 856–867.
81. Implication of COVID-19 on erythrocytes functionaliti: red blood cell biochemical implications and morpho-functional aspects / A. Russo, E. Tellone, D. Barreca [et al.] // *International Journal of Molecular Sciens.* – 2022. – Vol. 23. – №4. – P. 2171.
82. Influence of stress induced by the first announced state of emergency due to coronavirus disease. 2019 on outpatient blood pressure management in Japan / K. Kobayashi, K. Chin, S. Umezawa [et al.] // *Hypertens Res.* – 2022. – Vol. 45. – №4. – P. 675–685.
83. Investigating the possible mechanisms of autonomic dysfunction post-COVID-19 / M. Jammoul, J. Naddour, A. Madi [et al.] // *Auton Neurosci.* – 2023. – Vol. 245. P.103071.
84. Iqbal, AM. Essential Hypertension. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024 Jan.
85. Jose, R. J. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation / R. J. Jose, A. Manuel // *Lancet Respir Med.* – 2020. – Vol. 8 №6. – P. e46-e47.
86. Kulkarni, S. COVID-19 and hypertension / S. Kulkarni, B.L. Jenner, I.J. Wilkinson // *RAAS - J ReninAngiotensin-Aldosterone Syst.* – 2020. – Vol. 21. – №2. – P. 1470320320927851.

87. Letter to the Editor: Low-density lipoprotein is a potential predictor of poor prognosis in patients with coronavirus disease 2019 / J. Fan, H. Wang, G. Ye [et al.] // *Metabolism. Clinical and Experimental*. – 2020. – Vol. 107. – P. 154243.
88. LICORN and the Lille COVID-19 and Obesity study group. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation / A. Simonnet, M. Chetboun, J. Poissy [et al.] // *Obesity (Silver-Spring)*. – 2020. – Vol. 28. – №7. – P. 1195-1199.
89. Long COVID and hypertension-related disorders: a report from the Japanese Society of Hypertension Project Team on COVID-19 / C. Matsumoto, S. Shibata, T. Kishi [et al.] // *Hypertens Res*. – 2023. – Vol. 46. – №3. – P. 601–619.
90. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations / H.E. Davis, L. McCorkell, J.M. Vogel, E.J. Topol // *Nat Rev Microbiol*. – 2023. – Vol. 21. – №3. – P. 133–146.
91. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus / B. Raman, D.A. Bluemke, T.F. Lüscher, S. Neubauer // *European Heart Journal*. – 2022. – Vol. 43. – №11. – P. 1157–1172.
92. Long-Term Cardiovascular Effects of COVID-19: Emerging Data Relevant to the Cardiovascular Clinician / D.L. Tobler, A.J. Pruzansky, S. Naderi [et al.] // *Springer link*. – 2022. – Vol. 24. – №10229. – P. 563-570.
93. Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study / G. Mancia, M. Bombelli, R. Facchetti [et al.] // *Hypertension* 2007. – Vol. 49. – №6. – P. 1265–1270.
94. McIntosh, K. 157 – Coronaviruses, including severe acute respiratory syndrome (SARS) and middle east respiratory syndrome (Mers) / K. McIntosh. S. Periman // *Mandell, Douglas, and Bennetts principles and practice of infectious disease*. – 2015. – Vol. 2. – P. 1928-1936.e2.
95. 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.] // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11. – P. 16144.



96. NADPH oxidases and oxidase crosstalk in cardiovascular diseases: novel therapeutic targets / Y. Zhang, P. Murugesan, K. Huang, H. Cai // *Nature reviews Cardiology*. – 2020. – Vol. 17. – №3. – P. 170-194.
97. Natural small molecules as inhibitors of coronavirus lipid-dependent attachment to host cells: A possible strategy for reducing SARS-COV-2 infectivity? / M. Baglivo, M. Baronio, G. Natalini [et al.] // *Acta Biomed*. – 2020. – Vol. 91. – №1. – P. 161-164
98. Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review / D. Castanares-Zapatero, P. Chalon, L. Kohn [et al.] // *Ann Med*. – 2022. – Vol. 54. – №1. – P. 1473-1487.
99. Patrick, D.M. The role of inflammation in hypertension: novel concepts / D.M. Patrick, J.P. Van Beusecum, A. Kirabo // *Curr Opin Physiol*. – 2021. – Vol. 19. – P. 92–98.
100. Pezzini, A. Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19 / A. Pezzini, A. Padovani // *Nat Rev Neurol*. – 2020. – Vol. 16. – №11. P. 636-644.
101. Post-acute COVID-19 syndrome and kidney diseases: what do we know? / S. Copur, M. Berkkan, C. Basile [et al.] // *J Nephrol*. – 2022. – Vol. 35. – №3. – P. 795–805.
102. Post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection: Caring for the ‘long-haulers’ / S. Vehar, M. Boushra, P. Ntiamoah, M. Biehl // *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. – 2021. – Vol. 88. – №5. – P. 267-272.
103. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction / T. Menter, J.D. Haslbauer, R. Nienhold [et al.] // *Histopathology*. – 2020. – Vol. 77. – №2. – P. 198-209.
104. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized With COVID-19 in the New York City area / S. Richardson, J.S. Hirsch, M. Narasimhan [et al.] // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323. – P. 2052-2059.

105. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis / J. Yang, Y. Zheng, X. Gou [et al.] // *Intern J Infectious Dis.* – 2020. – Vol. 94. – P. 91-95.
106. Prognostic significance of day-by-day in-hospital blood pressure variability in COVID-19 patients with hypertension / C. He, C. Liu, J. Yang [et al.] // *J Clin Hypertens (Greenwich).* – 2022. – Vol. 24. – №3. – P. 224-233.
107. Prognostic value of the variability in home-measured blood pressure and heart rate: The Finn-Home study / J.K. Johansson, T.J. Niiranen, P.J. Puukka, A.M. Jula // *Hypertension.* – 2012. – Vol. 59. – №2. – P. 212-218.
108. Relationship of visit-to-visit and ambulatory blood pressure variability to vascular function in African Americans / K.M. Diaz, P. Veerabhadrapa, M.A. Kashem [et al.] // *Hypertens Res.* – 2012. – Vol. 35. – №1. – P. 55-61.
109. Renin-Angiotensin Aldosterone System Blockers and the Risk of COVID-19 / G. Mancia, F. Rea, M. Ludergnani [et al.] // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 382. – №25. – P. 2431–2440.
110. Renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19 / H.R. Reynolds, S. Adhikari, C. Pulgarin [et al.] // *The New England journal of Medicine.* – 2020. – Vol. 382. – №25. – P. 2441–2448.
111. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19 / M. Vaduganathan, O. Vardeny, T. Michel [et al.] // *The New England journal of Medicine.* – 2020. – Vol. 382. – №17. – P. 1653–1659.
112. Rise in blood pressure observed among US adults during the COVID-19 pandemic / L.J. Laffin, H.W. Kaufman, Z. Chen [et al.] // *Circulation.* – 2022. – Vol. 145. – №3. – P. 235–237.
113. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China / C. Wu, X. Chen, Y. Cai [et al.] // *JAMA Intern Med.* – 2020. – Vol. 180. – №7. – P.934-943.

114. Samavati, L. ACE2, Much More Than Just a Receptor for SARS-COV-2 / L. Samavati, B.D. Uhal // *Frontiers Cellular Infection Microbiology*. – 2020. – Vol. 10. – P. 317.
115. Savoia, C. Hypertension, a moving target in COVID-19: current views and perspectives / C. Savoia, M. Volpe, R. Kreutz // *Circ Res*. – 2021. – Vol. 128. – №7. – P. 1062–1079.
116. Shukla, A.K. Angiotensin. Converting-Enzyme 2 and Renin-Angiotensin System Inhibitors in COVID-19: An Update / A.K. Shukla, M. Banerjee // *High Blood Press Cardiovasc Prev*. – 2021. - Vol. 28. – P 129–139.
117. Skazkina, V.V. Spectral analysis of signals of autonomic regulation of blood circulation in patients with COVID-19 and arterial hypertension / V.V. Skazkina, K.A. Popov, N.S. Krasikova // *Cardio-IT*. – 2021. – Vol. 8. – №2.
118. The Association between COVID-19 Infection and Kidney Damage in a Regional University Hospital / G. Zulpaite L. Rimsevicius L. Jancoriene [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. – 2023. – Vol. 59. – №5. – P. 898.
119. The biological significance of angiotensin-converting enzyme inhibition to combat kidney fibrosis / T. Nagai, K. Nitta, M. Kanasaki [et al.] // *Clin Exp Nephrol*. – 2015. – Vol. 19. – №1. – P. 65–74.
120. The relationships between visit-to-visit blood pressure variability and renal and endothelial function in chronic kidney disease / C. Nakano, S. Morimoto, M. Nakahigashi [et al.] // *Hypertens Res*. – 2015. – Vol. 38. – №3. – P. 193-198.
121. The vascular endothelium: The cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection Crit / S. Pons, S. Fodil, E. Azoulay, L. Zafrani // *Care*. – 2020. – Vol. 24. – №1. – P. 353.
122. Time-series analysis of blood pressure changes after the guideline update in 2019 and the coronavirus disease pandemic in 2020 using Japanese longitudinal data / M. Satoh, T. Murakami, T. Obara, H. Metoki // *Hypertens Res*. – 2022. – Vol. 45. – №9. – P. 1408–1417.
123. TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome

- coronavirus spike protein / A. Heurich, H. Hofmann-Winkeler, S. Gieré [et al.] // *J Virol.* – 2014. – Vol. 88. – №2. – P. 1293–1307.
124. Treatment with AПФ inhibitors or ARBs and risk of severe/lethal COVID-19: A meta-analysis / M.E. Flacco, C A. Martellucci, F. Bravi [et al.] // *Heart.* – 2020. – Vol. 106. – №19. – P. 1519-1524.
125. Tumor necrosis factor-alpha convertase (ADAM17) mediates regulated ectodomain shedding of the severe-acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) receptor, angiotensin-converting 147 enzyme-2 (ACE2) / D.W. Lambert, M. Yarski, F.J. Warner [et al.] // *J Biol Chem.* – 2005. – Vol. 280. – №34. – P. 30113–30119.
126. Use of reninangiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study / F.J. de Abajo, S. Rodríguez-Martín, V. Lerma [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395. – №10238. – P.1705-1714.
127. Vascular Aging and Central Aortic Blood Pressure: From Pathophysiology to Treatment. Vascular aging and central aortic blood pressure: from pathophysiology to treatment / A. Battistoni, A. Michielon, G. Marino, C. Savoia // *High Blood Press Cardiovasc Prev.* – 2020. – Vol. 27. – №4. – P. 299–308.
128. Vincent, J.L. Understanding pathways to death in patients with COVID-19 / J.L. Vincent, F.S. Taccone // *Lancet Respir Med.* – 2020. – Vol. 8. – №5. – P. 430–432.
129. Visit-to-visit blood pressure variability is a risk factor for all-cause mortality and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis / J. Wang, X. Shi, C. Ma [et al.] // *J Hypertens.* – 2017. – Vol. 35. – №1. – P. 10-17.
130. 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 / B. Zhou, R.M. Carrillo-Larco, G. Danaei [et al.] // *The Lancet.* – 2021. – Vol. 398. – №10304. – P.957-980.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АД – артериальное давление

АГ – артериальная гипертензия

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспаратаминотрансфераза

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II

ВНС – вегетативная нервная система

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ГБ – гипертоническая болезнь

ГК – гипертонический криз

ДАД – диастолическое артериальное давление

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИЛ – интерлейкин

ИМТ – индекс массы тела

КВИ – коронавирусная инфекция

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ПСВ – пиковая скорость выдоха

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РКО – российское кардиологическое общество

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СРБ – с –реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание

ССО – сердечно-сосудистое осложнение

ССС – сердечно-сосудистая система

СЭГ – симптомные эпизоды гипотонии

ЦНС – центральная нервная система

ЧСС – частота сердечных сокращений

COVID-19 – (аббревиатура от англ. COronaVirus Disease 2019)

Нб – гемоглобин

TMPRSS2 – трансмембранная сериновая протеаза

t°C – температуры тела

PLT – тромбоциты

Ps – пульс

RBC – эритроциты

SpO<sub>2</sub> – сатурация кислорода в крови

WBC – лейкоциты

**ПРИЛОЖЕНИЯ**

## Приложение 1

Ваш пол:

Ваш возраст:

Вес (приблизительно)

Рост (приблизительно)

ФИО

1) Как давно Вы болели какой-либо ОРВИ (острой респираторной вирусной инфекцией) с повышением температуры тела, или кашлем, или дискомфортом в горле, или насморком?

- Приблизительно в течение последних трех месяцев;
- Приблизительно в течение последних шести месяцев;
- Приблизительно более шести месяцев назад;
- Приблизительно более девяти месяцев назад;
- Приблизительно девять -двенадцать месяцев назад;
- Болею в настоящее время.

2) Была ли вирусная инфекция подтвержденной коронавирусной инфекцией?

- да;
- нет;
- не знаю.

3) Каким было Ваше артериальное давление ПЕРЕД последней ОРВИ?

- Чаще повышенным;
- Чаще пониженным;
- Осталось относительно стабильным.

4) Как изменилось Ваше артериальное давление ПОСЛЕ последней перенесённой ОРВИ?

- Стало чаще повышаться;
- Стало чаще понижаться;
- Осталось относительно стабильным;
- Нормализовалось.

5) Были ли у Вас выраженные подъёмы артериального давления с ухудшением самочувствия ПЕРЕД последней ОРВИ?

- Да;
- Нет;
- Не знаю.

6) Были ли у Вас выраженные подъёмы артериального давления с ухудшением самочувствия ПОСЛЕ последней ОРВИ?

- Да;
- Нет;
- Не знаю.

Если «ДА», то стали ли эти подъёмы чаще?

- Да;
- Нет;
- Не знаю.

7) Были ли у Вас симптомные эпизоды гипотонии (то есть снижения артериального давления, сопровождающиеся неприятными ощущениями) ПЕРЕД последней ОРВИ?

- Да;
- Нет;
- Не знаю.



8) Были ли у Вас симптомные эпизоды гипотонии (то есть снижения артериального давления, сопровождающиеся неприятными ощущениями) ПОСЛЕ последней ОРВИ?

- Да;
- Нет;
- Не знаю.

Если «ДА», то стали ли эти подъёмы чаще?

- Да;
- Нет;
- Не знаю.

9) Выставлялся ли Вам когда-нибудь диагноз гипертоническая болезнь?

- да;
- нет;
- не знаю.

Если да, то принимаете ли Вы препараты, снижающие артериальное давление?

- принимаю регулярно;
- принимаю только при повышении артериального давления;
- не принимаю никогда;

10) Если помните, напишите названия препаратов, снижающих артериальное давление, которые Вы принимали ПЕРЕД последней ОРВИ?

---



---

11) Если помните, напишите названия препаратов, снижающих артериальное давление, которые Вы принимали ПОСЛЕ последней перенесённой ОРВИ?

---



---

12) Изменилось ли количество принимаемых лекарственных препаратов **ПОСЛЕ** последней перенесённой ОРВИ?

- Да, стали принимать большее количество препаратов;
- Да, стали принимать меньшее количество препаратов;
- Увеличилась доза препаратов;
- Нет, не изменилось, принимаю те же препараты.