

Федеральное бюджетное учреждение науки
Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей
и благополучия человека

На правах рукописи

ДЕМИНА Ирина Алексеевна

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НОВОЙ
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 3.1.22 - «Инфекционные болезни»

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор РАН
Плоскирева А.А.

Москва – 2022

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1 Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 – глобальный вызов медицине.	15
а) Патогенез новой коронавирусной инфекции	16
б) Поражение сердечно-сосудистой системы при COVID–19... ..	21
1.2. Артериальная гипертензия – мировая проблема современности.	28
а) Эпидемиология.	28
б) Патогенетические особенности артериальной гипертензии и генетические аспекты многофакторных заболеваний.....	29
в) Артериальная гипертензия и инфекционные заболевания.	37
1.3. Артериальная гипертензия и COVID-19.	40
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	43
2.1. Объект и дизайн исследования.....	43
2.2. Клинико-эпидемиологические, лабораторно- инструментальные и молекулярно-биологические методы исследования.....	49
2.3. Методы статистической обработки материала.....	59
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	60
3.1. Клинико-лабораторные особенности новой коронавирусной инфекции у больных с артериальной гипертензией.....	60
3.2. Особенности течения артериальной гипертензии в разные периоды заболевания COVID-19.....	84
3.3. Анализ генетических полиморфизмов	100

3.4. Факторы риска неблагоприятного течения COVID-19 и артериальной гипертензии	108
---	-----

ГЛАВА 4. АЛГОРИТМ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ И ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ COVID-19 С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ	114
---	-----

ЗАКЛЮЧЕНИЕ	120
------------------	-----

ВЫВОДЫ.....	130
-------------	-----

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	132
---------------------------------	-----

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	133
--	-----

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	134
-------------------------------------	-----

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	135
-------------------------	-----

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 (COrona VIrus Disease 2019) стала серьёзным вызовом человечеству. До пандемии одной из основных глобальных проблем здравоохранения всех стран были заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС), среди которых артериальная гипертензия (АГ), являющаяся ведущим фактором риска развития сосудистых катастроф в виде острого нарушения мозгового кровообращения, инфаркта миокарда.

По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) на все неинфекционные заболевания в 2019 году пришлось 74% летальных исходов, зарегистрированных в мире. Благодаря современному развитию медицины, изменению подходов к лечению на основании полученных научных данных и новых знаний, применению различных профилактических мероприятий, изменению уровня и образа жизни в целом, смертность от инфекционных заболеваний во всем мире значительно и неуклонно снижалась. 2020 год изменил сложившееся десятилетиями представление о болезнях, представляющих большую угрозу здоровью в глобальных масштабах. На первое место стала угроза инфекционного генеза - вирус SARS CoV 2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2), который вызвал COVID-19 [133].

COVID-19 поражает лиц всех возрастных групп и характеризуется высокими показателями летальности, риском осложнений после перенесённой инфекции, включая отдалённые последствия. К марту 2022 года в мире зарегистрировано 461 564 485 случаев COVID-2019, летальных исходов заболевания 6 051 365. Количество стран, в которых зарегистрированы случаи COVID-19 – 227 [68]. Пандемия затронула абсолютно все сферы жизни; экономическую, социальную, медицинскую,

и без преувеличения, коснулась каждого человека. По данным Государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году» расходы Федерального бюджета РФ на борьбу с коронавирусной инфекцией превысили триллион рублей.

Важным аспектом новой коронавирусной инфекции COVID-19 является течение инфекции у больных с отягощённым преморбидным фоном [6, 135], при этом отмечается роль АГ как фактора риска тяжёлых форм [70, 140]. Однако до настоящего времени не определены факторы риска тяжёлого течения и поражения нижних дыхательных путей. Остаётся неизученной роль генетических полиморфизмов в патогенезе данного инфекционного процесса у пациентов с АГ и их влияние на прогноз.

Ведущим клиническим проявлением коронавирусной инфекции COVID-19 является повышение температуры тела, кашель (сухой или с небольшим количеством мокроты), одышка, общая слабость, боль в горле, ринит и ринорея, обонятельные и вкусовые расстройства [10, 92]. Однако до настоящего времени не установлены клинические особенности инфекции у больных с отягощенным преморбидным фоном, в частности с заболеваниями ССС и АГ.

Нет достаточного понимания системных эффектов, в том числе и кардиоваскулярных, которые имеет COVID-19, что является необходимым для оказания своевременной комплексной медицинской помощи пациентам, выбора правильной тактики лечения и профилактики осложнений. Сохраняющийся уровень заболеваемости, появление новых штаммов, ускользание мутантных штаммов от постинфекционного иммунитета, диктует необходимость изучения новой коронавирусной инфекции у пациентов с АГ.

Степень разработанности темы исследования

Основанием для проведения диссертационного исследования послужила пандемия COVID-19, которая диктует целесообразность и необходимость изучения поражения различных органов и систем, а также определения их значения для прогноза течения COVID-19.

Как известно, COVID-19 характеризуется серьезными изменениями кровообращения, обусловленными как непосредственным поражением сердца и сосудов, так и являющимися следствием развития системного васкулита [66; 67; 110; 125]. Существенный вклад в изучение проблемы течения новой коронавирусной инфекции у больных с сердечно-сосудистой патологией внесли целый ряд российских и зарубежных исследователей [46, 87, 139]. Рядом авторов показано, что наличие у пациента АГ может является фактором риска неблагоприятного течения инфекции [6, 26, 119]. В настоящее время остается нерешенным ряд клинических вопросов, в частности установление особенностей течения COVID-19 у больных АГ, как в остром периоде инфекции, так и в периоде реконвалесценции. Помимо этого, важным аспектом представляется выявление факторов, влияющих на развитие тяжелых форм инфекции у больных с АГ, а также установление значимости генетических полиморфизмов для прогноза течения COVID-19. Разрабатываются диагностические методы, схемы лечения и профилактики данного заболевания. Важным практическим аспектом проблемы являются алгоритмы диспансерного наблюдения данной категории пациентов, так как возможны различные сценарии течения АГ в периоде реконвалесценции COVID-19. Медицинское сообщество продолжает накапливать знания о вирусе SARS-CoV-2, а также о патогенезе, картине, осложнениях и последствиях COVID-19. Полиморфизм клинических проявлений в периоде реконвалесценции COVID-19 заключается в целом спектре нарушений различных органов и систем: дыхательной, высшей

нервной деятельности и когнитивной дисфункции, иммунной системы и ССС [59, 82, 98, 115, 129, 137]. Однако течение постинфекционного периода у больных с АГ не изучено.

Требует дальнейшей разработки проблема диспансерного наблюдения за пациентами с АГ в периоде реконвалесценции новой коронавирусной инфекции, обусловленная отсутствием до настоящего времени описаний типов изменения течения АГ в постинфекционном периоде. На основании вышеизложенного, принимая во внимание результаты предыдущих исследований, которые были проведены как в нашей стране, так и за рубежом, разработка новой тактики ведения больных с АГ при коронавирусной инфекции COVID-19 приобретает ключевое значение.

Цель исследования

Оптимизация тактики ведения больных COVID-19 с артериальной гипертензией на основании изучения клинико-лабораторных и патогенетических особенностей в разные периоды инфекции.

Задачи исследования

1. Установить клинико-лабораторные особенности COVID-19 у больных с артериальной гипертензией в разные периоды заболевания и влияние инфекции на течение артериальной гипертензии.
2. Определить факторы риска неблагоприятного течения и сосудистых осложнений COVID-19 у больных с артериальной гипертензией.
3. Выявить патогенетическую и прогностическую значимость полиморфизмов анализируемых генов для риска COVID-19, прогноза течения, развития осложнений и влияние на артериальную гипертензию.

4. Разработать алгоритм тактики ведения и диспансерного наблюдения у больных COVID–19 с артериальной гипертензией в разные периоды инфекции.

Научная новизна исследования

Впервые показано, что наличие у пациента артериальной гипертензии до заболевания COVID–19 не повышает риск развития пневмонии, не влияет на основные клинические симптомы (лихорадочная реакция, поражение верхних дыхательных путей, развитие гастроинтестинального синдрома), однако у данной категории пациентов достоверно чаще возникает поражение легких более 25% и дыхательная недостаточность 2 степени.

Впервые определено, что наличие наследственной предрасположенности к артериальной гипертензии не является фактором, повышающим риск инфицирования вирусом SARS-CoV-2.

Впервые установлено, что наличие редкого аллеля rs1937506-A у носителей генотипов AG и AA может повышать риск развития пневмонии при COVID–19, а аллель rs5186-C является протективным для носителей генотипов AC и CC в отношении развития пневмонии при COVID-19.

Впервые описаны факторы риска манифестации артериальной гипертензии после COVID-19, в том числе, присутствие в генотипе аллеля rs1937506-A и rs662-G.

Теоретическая и практическая значимость

Впервые представлены особенности течения COVID–19 у больных с артериальной гипертензией и проведена оценка маркеров воспаления в периоде реконвалесценции, позволившие получить новые сведения о

причинах высокого риска сердечно-сосудистых осложнений в отдаленном периоде COVID–19.

На современном методическом уровне с использованием молекулярно-генетических методов определены группы риска пациентов по прогрессированию и формированию артериальной гипертензии после COVID–19.

Предложен научно обоснованный и разработанный в ходе исследования алгоритм диагностической и терапевтической тактики ведения больных с артериальной гипертензией в разные периоды COVID–19, который позволит снизить риск осложнений у данной категории пациентов.

Методология и методы исследования

Методологическая основа данной работы спланирована сообразно поставленным целям исследования и задач. В работе применены научные методики, которые позволяют решить поставленные задачи.

Исследование было выполнено по принципу сплошного скрининга. Дизайн наблюдений является сравнительным, открытым и рандомизированным. Он включает в себя использование как клинических, лабораторных и инструментальных, так и статистических методов исследования.

Объектами исследования были 157 пациентов, перенесших COVID-19, у 98 из которых новая коронавирусная инфекция сочеталась с артериальной гипертензией (основная группа), у 59 больных – артериальной гипертензии не было (группа сравнения).

Полученные данные систематизированы, обработаны с использованием статистических методов анализа и изложены в главах собственных наблюдений. На основе полученных данных автором

сформулированы выводы и практические рекомендации. По результатам работы автором определены перспективы дальнейшей разработки темы.

Положения, выносимые на защиту

1. Частота развития пневмонии при COVID-19 в исследуемых группах статистически значимо не различалась, однако у больных с артериальной гипертензией пневмонии протекали достоверно чаще с поражением легких более 25% и с развитием дыхательной недостаточности 2 степени.

2. Факторами риска тяжелой формы COVID-19 у пациентов с артериальной гипертензией являются повышенный индекс массы тела, наличие в дебюте инфекции гастроинтестинального синдрома и симптомов гиповолемии, при этом пол, возраст старше 60 лет и анамнез артериальной гипертензии более 5 лет не увеличивают риск развития тяжёлой формы заболевания.

3. В периоде реконвалесценции COVID-19 выявлено прогрессирование артериальной гипертензии у 32,7% пациентов, а снижение артериального давления - у 13,2%. У 18,3% пациентов диагностирована манифестация артериальной гипертензии. Данная группа пациентов была без отягощенного преморбидного фона, без значимых отклонений индекса массы тела, средний возраст составил 45 лет, в 61,1 % случаев острый период протекал без развития пневмонии. При этом факторами риска являются эпизоды повышения АД в остром периоде инфекции, симптомы дыхательной недостаточности, а также присутствие в генотипе аллеля rs1937506-A и rs662-G. Колебания АД требуют коррекции антигипертензивной терапии.

4. В периоде реконвалесценции COVID-19 у пациентов с артериальной гипертензией показатели маркеров воспаления (СРБ, ферритин), а также RDW- распределение ширины эритроцитов остаются

статистически значимо повышенными по сравнению с группой сравнения, что позволяет отнести данных пациентов к группе риска по прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний.

5. Носители в геноме аллеля rs1937506-А генотипов AG и AA имеют более высокий риск развития пневмонии при COVID-19, а носители аллеля rs5186-С генотипов AC и CC - более низкий. У носителей генотипов AA и AG локуса rs1937506 снижен риск гиперпротромбинемии, а у носителей генотипа GG - риск тромбообразования повышен, что требует динамического контроля коагулограммы в периоде реконвалесценции COVID-19.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты исследования нашли применение в работе клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, а также внедрены в работу врачей наблюдательного отделения COVID-19 ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина и в программу образовательного центра для обучения клинических ординаторов, аспирантов и врачей.

Личное участие соискателя

Автором осуществлялись: участие в создании дизайна исследования, разработка анкеты и проведение анкетирования, отбор пациентов с учетом критериев включения и невключения и наблюдение за ними в динамике за весь период, забор проб для лабораторного исследования, а также исследования генетических полиморфизмов, был проведен анализ данных клинико-лабораторного и молекулярно-генетического обследования, участие в проведении суточного

мониторирования артериального давления (СМАД), назначение и контроль антигипертензивной терапии, создана база данных. Автором разработан алгоритм диспансерного ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией на фоне артериальной гипертензии в разные периоды заболевания. Автором проведены систематизация, углубленный анализ и статистическая обработка полученных данных. Были сформулированы научные положения, выводы и практические рекомендации. Также были подготовлены материалы для публикаций и оформлена работа.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности полученных результатов основывается на использовании принципов доказательной медицины, репрезентативной выборки пациентов, а также на том, что объёмы проведенных исследований и наблюдений соответствуют поставленным задачам. В работе были использованы адекватные поставленным задачам статистические методы. Выносимые на защиту положения, выводы и практические рекомендации логически обоснованы и аргументированы анализом полученных данных.

Разработанные рекомендации были внедрены в лечебно-диагностический процесс в ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ.

Основные положения работы были доложены и обсуждены в рамках: Конгресса «Молекулярная диагностика и биобезопасность 2021» (28–29 апреля 2021 г., Москва), Первого всероссийского междисциплинарного конгресса по непрерывному профессиональному образованию работников здравоохранения (1-4 декабря 2022 г., Москва) 9-го Конгресса с международным участием «Контроль и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи» (25-26 ноября 2021 г.), XIV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным

болезням имени академика В.И. Покровского (28–30 марта 2022 г, Москва), Конгресса с международным участием «Молекулярная диагностика и биобезопасность 2022» (27–28 апреля 2022 г, Москва), VIII Межведомственной Научно-Практической конференции «Инфекционные болезни – актуальные проблемы, лечение и профилактика» (19-20 мая 2022 г., Москва).

Диссертация апробирована на собрании клинического отдела инфекционной патологии 02.06.2022 г. и на заседании апробационного совета Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт Эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 07.06.2022 года, протокол № 48.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует шифру научной специальности: 3.1.22 – «Инфекционные болезни» как области клинической медицины, изучающей этиологию, клинико-иммунологические особенности, а также подходы к диагностике, лечению и прогнозированию факторов риска и исходов инфекционных болезней у человека, в частности, новой коронавирусной инфекции.

Публикации

Соискатель имеет 8 опубликованных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных в перечне научных изданий ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации по профилю специальности «Инфекционные болезни», где представлены основные результаты исследования.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 152 страницах, включая список использованной литературы. План диссертации содержит введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации. Список литературы состоит из 140 источников, в том числе 89 иностранных. Работа иллюстрирована 21 таблицей, 28 рисунками, 2 клиническими примерами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 – глобальный вызов медицине.

В декабре 2019 г. в провинции Хубэй (Китайская Народная Республика) были зарегистрированы случаи тяжелых вирусных пневмоний с атипичным течением и летальными исходами. Официально первый такой случай был зарегистрирован 8 декабря 2019 г в городе Ухань. [133].

30 декабря 2019 г. комитет здравоохранения города Ухань выпустил срочное уведомление о появлении пневмонии новой неясной этиологии.

7 января 2020 г. возбудитель заболевания был идентифицирован. Им оказался вирус семейства коронавирусов, и ему присвоили временное обозначение 2019-nCoV (novel coronavirus 2019) [103].

30 января 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила эпидемическую ситуацию в провинции Хубэй чрезвычайной ситуацией международного масштаба. Благодаря расположенному в данной провинции институту вирусологии, были быстро проведены генетические исследования, с целью определения генома 2019-nCoV. Он оказался гомологичен представителям семейства коронавирусов MERS-CoV – на 50%, SARS-CoV – на 79% и BtRsCoV – на 88%. На основании проведенных исследований Международный комитет по таксономии вирусов переименовал его в вирус острого респираторного синдрома 2-го типа – SARS-CoV-2.

11 февраля 2020 г. ВОЗ дала заболеванию, связанному с SARS-CoV-2, название - COVID-2019.

11 марта 2020 года Всемирная Организация Здравоохранения объявила эту вспышку пандемией коронавирусной инфекции.

На период марта 2022г всего в мире зарегистрировано 461 564 485 случаев COVID-2019, 6 051 365 летальных исходов заболевания. Количество

стран, в которых зарегистрированы случаи заболевания - COVID-2019 – 227 [68].

а) Патогенез новой коронавирусной инфекции

Коронавирусы (Coronaviridae)— большое семейство вирусов, включающее на январь 2020 г 40 видов РНК-содержащих (Рибонуклеиновая кислота) вирусов [75]. Впервые коронавирус был идентифицирован у человека (HCoV) в 1965 г. в культивированных тканях трахеи человеческого эмбриона. По филогенетической кластеризации они имеют четыре группы: α , β , γ и δ CoVs, из которых два подсемейства α и β вызывают инфекцию у человека и животных [100]. До 2003 г. были известны лишь два вида HCoV: HCoV-229E и HCoV-OC43. [122]

Геном коронавирусов (CoV) – это одноцепочечная (+) РНК, обладающими способностью к быстрой мутации и рекомбинации. Название семейства обусловлено его строением – в суперкапсид встроены гликопротеиновые шиповидные отростки в виде булавы, которые напоминают внешним видом корону. В своем составе коронавирус содержат четыре основных структурных белка: белок шипа (S) (обеспечивает прикрепление к рецептору клетки хозяина и последующее слияние вируса с клеточной мембраной), белок нуклеокапсида (N), белок мембраны (M) и белок оболочки (E)

Они имеют специфический механизм проникновения через мембрану клетки - интернализация вируса в клетку путем эндоцитоза. Он создает имитацию «фальшивыми молекулами» молекул, на которые реагируют трансмембранные рецепторы клеток. После того как рецептор захватывает фальшивую молекулу с «короны», он продавливается вирусом в клетку, и за ним следует РНК вируса.

Длительное время считалось, что коронавирусы представляли серьезную проблему и опасны только для животных и в отношении

человека они не относятся к числу особо опасных с эпидемической точки зрения.

В ноябре 2002 г. в южном Китае в провинции Гуандун впервые произошла вспышка SARS-CoV [120]. Вскоре, после выделения SARS-CoV, подобные SARS-CoV были обнаружены у гималайских пальмовых цивет и енотовидных собак, причем их нуклеотидный состав на 99,8% соответствовал составу SARS-CoV, выделенных у человека [56]. Следующий виток настороженности к данному семейству вирусов произошел в 2012 г., когда выявили природные очаги вируса ближневосточного респираторного синдрома MERS-CoV на территории Аравийского полуострова [71]. Оба заболевания ассоциированы с высокой летальностью. Летальность при MERS-CoV достигала 34% [105].

Первичным источником вируса SARS-CoV-2, по официальным данным, были подковоносые летучие мыши, которые являются природным резервуаром и переносчиком коронавирусов. Предположительно промежуточные животные, через которых вирус передался от мышей человеку - яванские панголины [10]. Источником инфекции являются инфицированные животные и люди, в том числе бессимптомные носители. Достоверно подтвержден воздушно-капельный путь передачи инфекции (аэрозоль при кашле и чихании). Способствуют этому близкий контакт и условия закрытого помещения. Не исключается фекально-оральный путь передачи (вирус обнаруживается в моче и кале заболевших), контактный (при контакте с инфицированными поверхностями) и вертикальный. Определено, что в 1 мл мокроты больного SARS-CoV-2 может содержаться до миллиарда копий РНК вируса, которые сохраняют свою активность на пластиковой поверхности и нержавеющей стали в течение 72 ч [127]

Вирус проникает в организм через верхние дыхательные пути, а именно через эпителиоциты, а также эпителиоциты желудка и кишечника [118]. Для проникновения в клетку хозяина вирус связывается с молекулой на поверхности - цинковой пептидазой ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) или Angiotensin Converting Enzyme (ACE 2)[100]. Для проникновения необходим протеолитический фермент - трансмембранная сериновая протеаза TMPRSS2, которая имеет высокую экспрессию в эпителиальных клетках легких человека [90] (Рисунок 1).

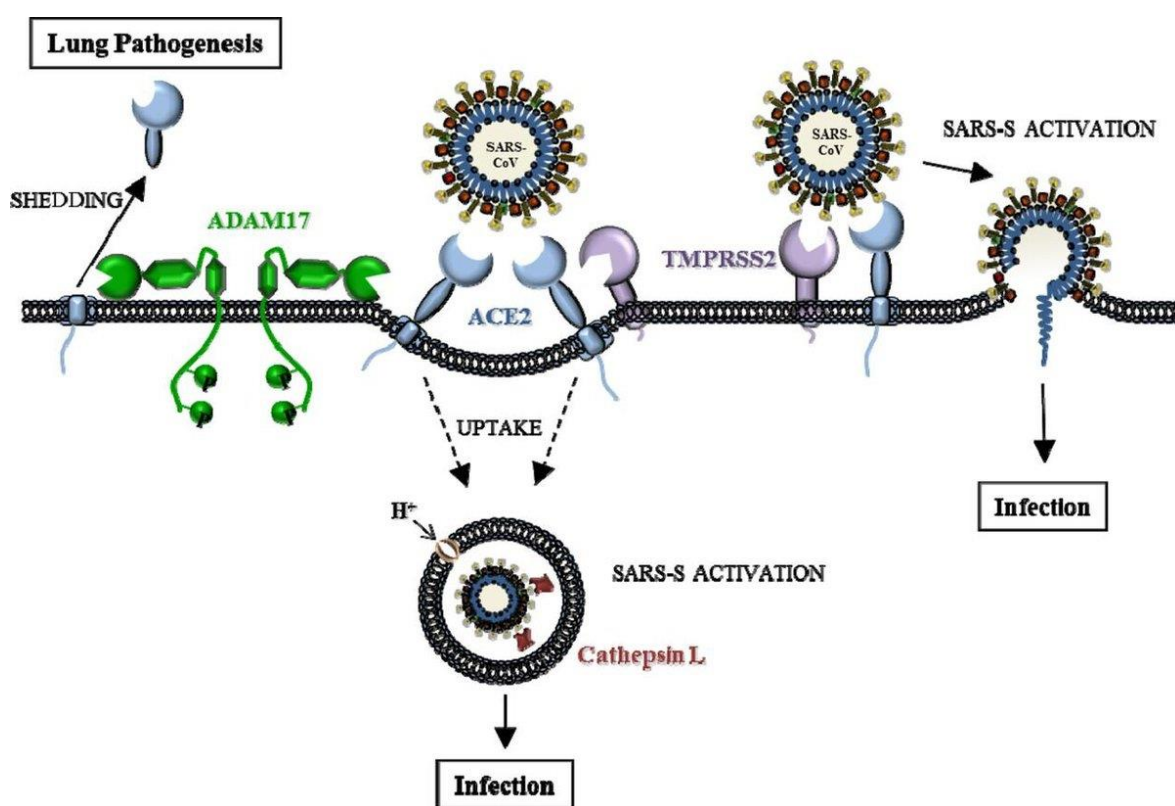


Рисунок 1. Механизм проникновения вируса SARS-CoV-2 в клетку (А.Неурич, Н.Н Hofmann-Winkler, S. Gierer, T. Liepold, O. Jahn, S. Pöhlmann; ASM Journals, Journal of Virology, Vol. 88, No. 2)

Данная протеаза играет роль в процессе проникновения вируса через клеточную мембрану, а не в степени его дальнейшей репликации [108]. Существующая дизинтегрин и металлопротеиназа (ADAM17) приводит к появлению растворимой формы АПФ-2. TMPRSS2-индуцированное расщепление АПФ-2 и тем самым способствует инфицированию клетки

вирусом, а ADAM17-индуцированное расщепление АПФ-2 и появление растворимых форм наоборот ингибирует этот процесс [105]. Известно, что АПФ-2 относится к каскаду ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [71].

РААС играет ведущую роль в регуляции уровня артериального давления (АД). Основным эффекторным пептидом РААС является ангиотензин II (АТ II). Он образуется из неактивного ангиотензина I под действием АПФ (Рисунок 2).

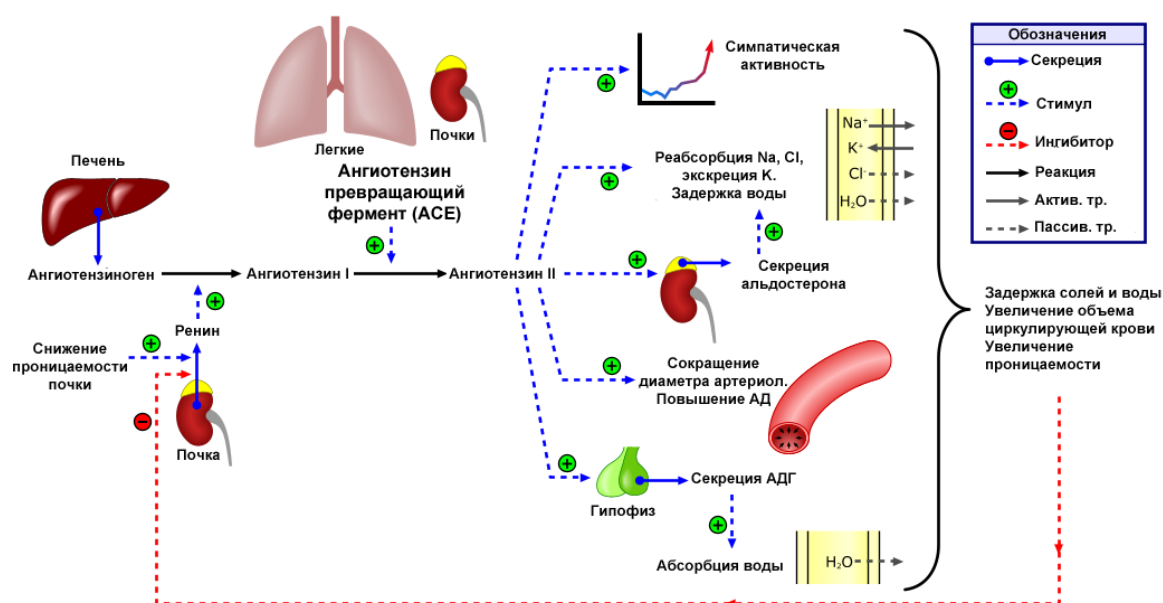


Рисунок 2. Основные компоненты и эффекты РААС

(Андрей Сазонов, «Вся правда о гормонах и не только», Литагент АСТ, 2018 г.)

Вирус SARS-CoV-2 не только проникает внутрь клетки при посредничестве АПФ2, но также снизит концентрацию АПФ2. Конечно же это не может не приводить к дисфункции РААС [134]. Рецептор SARS-CoV-2 – АПФ II представляет собой мембраносвязанную аминокпептидазу, которая является обратным регулятором РААС, отвечающей за регуляцию давления, проницаемость сосудов, регуляцию водно-электролитного баланса [126].

В первую очередь к функциям АПФ относится регуляция сердечно-сосудистой системы, а также участие в метаболизме биологически активных пептидов, образовании компонентов крови [47]. Рецепторы АПФ2 широко представлен по всему организму. Они располагаются в эндотелии артерий и вен, в средней оболочке - гладкомышечном слое сосудов, энтероцитах тонкой кишки, пневмоцитах II типа, в клетках иммунной системы. Кроме того, АПФ2 обнаружен в нейронах коры головного мозга, полосатого тела, гипоталамуса и ствола головного мозга [71] (Рисунок 3).

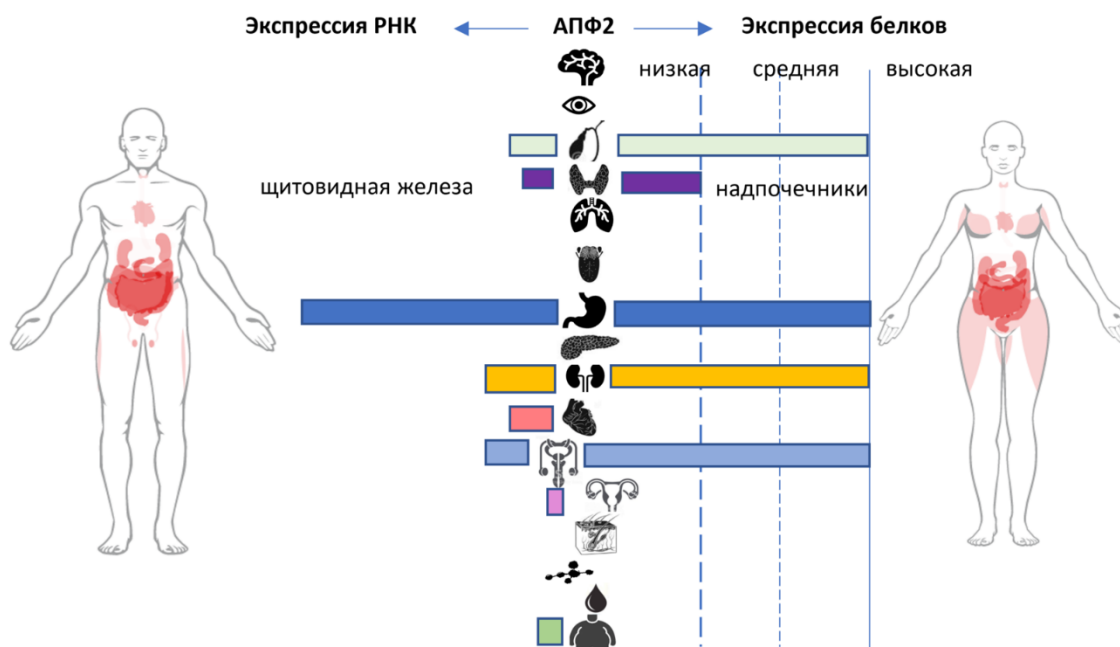


Рисунок 3. Локализация рецепторов АПФ 2 (АСЕ 2) в организме (Медведева Е.А. и Виллевалде С.В. SARS-COV-2/АПФ2 /ИРААС ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова МЗ РФ).

В настоящее время накоплено достаточно много информации о проявлениях данной инфекционной болезни. Очевидно, что вирус SARS-CoV-2 и ассоциированная с ним инфекция имеет множество вторичных осложнений, что привело к росту неинфекционных заболеваний, в большей степени сердечно-сосудистых (ССЗ). Учитывая, что пандемия затронула абсолютно все сферы нашей жизни; экономическую,

социальную, медицинскую, уровень стресса возрос многократно. Это является дополнительным фактором риска ССЗ, включая развитие и прогрессирование АГ.

б) Поражение сердечно-сосудистой системы при COVID-19

В связи с тесной связью вируса COVID-19 через РААС, он оказывает большое влияние и приводит к разнообразным сердечно-сосудистым осложнениям. Вызванная SARS-CoV-2 инфекция приводит к развитию острого коронарного синдрома, аритмиям различной тяжести, вплоть до фатальных, к повреждению миокарда, кардиомиопатиям [125]. Эти состояния могут сопровождаться развитием кардиогенного шока, как истинного, так и аритмогенного [66].

В ряде имеющихся исследований авторы показали связь летальных исходов у пациентов с COVID-19 в связи с поражением сердца с развитием вирусного миокардита фульминантного течения – от 5 до 25 % случаев [110, 80, 92, 128, 62, 117].

Миокардит при коронавирусной инфекции развивается преимущественно через 10–15 дней с начала заболевания, что вероятнее свидетельствует о его иммунокомплексном генезе либо специфическом отсроченном вирусном воздействии на кардиомиоциты [88].

Особенно часто повреждение миокарда встречается у госпитализированных пациентов -до 20–30% и достигает 50% у больных с ранее существующими сердечно-сосудистыми заболеваниями [87].

Развитие миокардита ассоциировано с инфильтрацией коронарных артерий и миокарда активированными клетками иммунной системы и, кроме того, напрямую связано с вирусной нагрузкой [113].

В связи с отсутствием данных в начале пандемии вызывал определенные сомнения специалистов вопрос о возможности прямого повреждения вирусом миокарда с развитием типичного миокардита. Обсуждались, в основном, не воспалительные механизмы поражения

сердца. Далее, в серии исследований разных авторов был достоверно подтвержден непосредственно коронавирусный характер воспалительного процесса. Впервые вирус SARS-Cov-2 был идентифицирован в биоптатах, взятых прижизненно у пациента с COVID-19 и кардиогенным шоком. Вирус был выявлен при электронной микроскопии [123]. Далее у больных с клинической и морфологической картиной миокардита идентифицировали РНК вируса SARS-Cov-2 в миокарде [73, 130]. Группа российских исследователей описала случаи панкардита у пациентов с COVID-19. В последующем в аутопсийных материалах миокарда всех пациентов была обнаружена РНК SARS-Cov-2 [99].

Коллектив авторов во главе с Благовой О.В. провели исследование и сделали следующие выводы: «Инфекция SARS-Cov-2 приводит к развитию не только острого, но и подострого / хронического миокардита, клинические проявления которого развиваются в сроки от 1 до 4–6 месяцев после острой COVID-19. Постковидный миокардит проявляется в двух основных клинических формах – изолированной аритмической и декомпенсированной (систолическая дисфункция с дилатацией камер или без нее). Основными механизмами постковидного миокардита являются длительная персистенция SARS-Cov-2 в миокарде (кардиомиоцитах, эндотелии, макрофагах) у части больных (83,3 % в настоящем исследовании, максимальный срок выявления SARS-Cov-2 после COVID-19–9 месяцев) в сочетании с высокой иммунной активностью (высокие титры антикардиальных антител у 93,3 % больных). К его особенностям следует отнести закономерное вовлечение правого желудочка (преимущественно бивентрикулярный характер сердечной недостаточности), возможность развития тяжелой систолической и диастолической дисфункции левого желудочка без его дилатации, стойкое повышение острофазовых показателей и иммуновоспалительных

маркеров у части больных, высокую частоту коронарита с развитием ишемии, а также сочетания с перикардитом и эндокардитом» [5].

Ряд исследователей изучали взаимосвязь повреждение миокарда с летальностью при COVID-19. Оценивался уровень тропонина TnT и TnI, однако без четкой связи с рубрикой какого-либо клинического диагноза. Так, коллектив авторов во главе с С. Huang проанализировали клинические особенности течения инфекционного процесса у 41 пациента с подтвержденной коронавирусной инфекцией методом ПЦР (Полимеразная цепная реакция) [92].

В исследовании Т. Guo с соавторами изучалось каково влияние сердечно-сосудистых заболеваний и повреждения миокарда на летальные исходы у больных с подтвержденной коронавирусной инфекцией COVID-19 [87].

По имеющимся данным второе место среди клинически значимых осложнений у госпитализированных пациентов с COVID-19 занимают аритмии. Их частота доходит до 42%, а у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом достигает 61%. 44% пациентам с развившимися нарушениями ритма сердца потребовался перевод в отделение интенсивной терапии. Преимущественно наблюдаются следующие нарушения ритма и проводимости сердца: блокады проводящей системы сердца (атриовентрикулярная и ножек пучка Гиса), фибрилляция предсердий, желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков. В основе патогенеза аритмий при инфекционно-вирусном заболевании лежат метаболические и электролитные нарушения, клеточная гипоксия, респираторный и метаболический ацидоз, воспаление кардиомиоцитов и миокарда, нейрогуморальная дисрегуляция, активация симпатической вегетативной нервной системы [128].

По данным статистики из Китайской Народной Республики, сердечная недостаточность как осложнение COVID-19 возникает у 23 % пациентов [100], по данным других авторов, – от 7,2 до 17 % [88].

S. Li с соавторами диагностировали у больных при COVID-19 развитие обратимой диастолической дисфункции левого желудочка, встречающуюся при острой SARS-CoV-2 инфекции, даже у пациентов без анамнестического заболевания сердца. Предполагают, что дисфункция левого желудочка в острой фазе может быть связана с явлением «цитокинового шторма». Отмечено, что впервые выявленная систолическая дисфункция левого желудочка, особенно в сочетании со сниженной глобальной сократимостью, является неблагоприятным предиктором. Таким пациентам чаще требуется поддержка гемодинамики, в том числе механическая [102].

Повышенные маркеров повреждения миокарда (тропонина, креатин фосфокиназы), у данных пациентов, свидетельствует о воспалительном поражении кардиомиоцитов в генезе систолической несостоятельности. ЭхоКГ (Эхокардиография) имеет основное значение в определении факта и вида дисфункции сердечной мышцы. Ранняя диагностика и своевременная симптоматическая терапия в полном объеме обеспечивают хороший прогноз у таких пациентов [63].

В отдельных случаях описаны повреждения правого желудочка с развитием *cor pulmonale*, неоднократно фиксировались тромбозы полостей сердца. Так описаны случаи тромбоза полостей сердца даже у пациентов, находящихся на антикоагулянтной терапии (оральные антикоагулянты либо низкомолекулярные гепарины), что потребовало назначения Варфарина в адекватной дозе [58].

Гемостазиологические нарушения при новой коронавирусной инфекции очевидны и уникальны в своем роде. В связи с этим сформулирована концепция ковид-ассоциированной коагулопатии

(COVID-associated coagulopathy/CAC) [93, 67, 77, 52, 11]. Отличительной особенностью CAC является чрезвычайно высокая частота тромботических осложнений [94].

Среди госпитализированных пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией, по данным некоторых авторов, у 22 % регистрируется острый коронарный синдром. Диагноз устанавливается по принятым критериям; клиническая картина, изменения ЭКГ (Электрокардиография), данные ЭХОкг и на основании повышения уровня биомаркеров повреждения миокарда [128].

В США зарегистрированы и описаны несколько случаев, когда у больных с клинической картиной и подозрением на острый коронарный синдром при проведении эндоваскулярного вмешательства не было выявлено гемодинамически значимого нарушения коронарного кровотока. В дальнейшем у них была верифицирована коронавирусная инфекция, таким образом полученные данные позволяют расценить кардиалгию как один из симптомов COVID-19 [89].

Описан один из клинических случаев пациента 65 лет, поступившего в стационар с симптомами COVID-19, который был далее подтвержден. В период стационарного лечения у него развился эпизод ангинозных болей, было зарегистрировано значительное повышение уровня тропонина I, на электрокардиограмме регистрировались очаговые изменения по переднебоковой стенке левого желудочка. При проведении коронароангиографии значимые поражения коронарных артерий отсутствовали, а по данным венстрикулографии была обнаружена зона акинезии верхушки левого желудочка. Через несколько дней описанные лабораторные, электро- и эхокардиографические изменения подверглись полному регрессу. Полученные клинические, лабораторные и инструментальные данных позволили установить диагноз синдрома такоцубо [46].

Синдром такоцубо – это стресс индуцированная кардиомиопатия. Она развивается в результате воздействия избыточных, нефизиологических концентраций катехоламинов. Пусковым механизмом возникновения может явиться любой стресс в виде хирургического вмешательства или инвазивной процедуры, травмы, ургентного состояния или острого неврологического заболевания [35]. Механизмам повреждения миокарда при этом синдроме – гиперстимуляция симпатической нервной системы и токсическое действие катехоламинов на сердечную мышцу. Тяжело и остро протекающий воспалительный процесс также может явиться причиной такой кардиомиопатии.

Ввиду того, что триггерным механизмом заболевания может выступить прямое повреждающее действие вируса COVID-19 на фоне системного воспалительного ответа организма, а также психоэмоциональный стресс, вызванный обстановкой в условиях пандемии случаи синдрома такоцубо представляют особый интерес [44].

Проводилось длительное исследование пациентов, которые излечились от инфекции SARS-CoV. Результаты проведенного исследования демонстрируют, что у 68 % имеется гиперлипидемия, у 60 % – нарушения метаболизма глюкозы, у 44 % – различные заболевания сердечно-сосудистой системы. У пациентов с инфекцией SARS-CoV в анамнезе было выявлено нарушение обмена липидов; концентрации лизофосфатидилэтаноламина и фосфатидилглицерина, свободных жирных кислот и лизофосфатидилхолина значительно увеличены по сравнению с пациентами, не переносившими инфекцию SARS-CoV. Возможно, имеет место негативное влияние вируса на метаболизм. Патогенетический механизм развития отсроченных нарушениям метаболизма глюкозы и липидов до сих пор неясен. Учитывая, что SARS-CoV-2 имеет структуру, схожую с SARS-CoV, этот новый коронавирус

теоретически также может быть причиной метаболических нарушений и инициировать развитие ССЗ, в том числе в отдаленном периоде после перенесенного заболевания [139].

Патофизиологические причины развития большого разнообразия сердечно-сосудистых осложнений мультифакторна. Конечно, она обусловлена высокой экспрессией АПФ II-рецепторов в клетках: гладкомышечных, в клетках эндотелия, в кардиомиоцитах и фибробластах. Также имеются указания на прямой повреждающий механизм в результате вирусного воздействия [79].

Кроме того, нельзя исключать наличие коморбидных состояний, на фоне которых течение инфекционного заболевания может осложниться прогрессированием ишемии сердечной мышцы, вплоть до развития инфаркта миокарда [135].

В ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России в Москве, который был временно перепрофилирован в COVID-центр, было проведено исследование и установлено частое сочетание COVID-19 и коморбидных хронических заболеваний, в том числе ССЗ. Наиболее часто встречающимся сопутствующим заболеванием оказались артериальная гипертензия – 74,4% пациентов и ожирение (41,6%). Фибрилляция предсердий была самым частым нарушением ритма сердца у данной категории больных и регистрировалась почти у каждого пятого пациента. Часто регистрировались различные формы ишемической болезни сердца: у каждого десятого ранее имело место стенокардия напряжения или покоя, 12,9% имели постинфарктный кардиосклероз, 10,0% ранее проводилась реваскуляризация миокарда, у 8,4% диагностирован периферический атеросклероз, у 14,9% пациентов была сердечная недостаточность. В проведенном исследовании 3,9% пациентов имели сочетание COVID-19 и острого коронарного синдрома: в 3,2% случаев развился острый инфаркт миокарда, в 0,7% – нестабильная стенокардия.

2,5% пациентам в Центре было проведено экстренное чрескожное коронарное вмешательство и реваскуляризация миокарда с имплантацией стента [6].

1.2. Артериальная гипертензия – мировая проблема современности.

а) Эпидемиология.

АГ является самым распространенным заболеванием во многих странах мира. Каждый пятый житель планеты страдает этим недугом, а в России по некоторым данным каждый третий [83].

Повышенное АД является основной причиной смертности и ежегодно уносит 10,4 млн жизней в мире [48].

Для установления диагноза АГ достаточно двух – трех визитов к врачу с интервалом 1-2 недели, во время которых уровень клинического АД был $\geq 140/90$ мм рт. ст. у пациентов, не получающих антигипертензивную терапию.

Основным фактором риска развития кардиоваскулярных ССЗ (инфаркт миокарда, инсульт, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность) является АГ. Также АГ превалирует среди причин развития цереброваскулярных ССЗ (ишемический, геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака) и развития нефроангиосклероза и почечной недостаточности [38].

Распространённость АГ составляет 30-45% взрослого населения [91]. При этом в России в возрасте 25-65 лет распространённость АГ составляет 47% у мужчин и 40% у женщин. С возрастом распространённость АГ увеличивается и составляет 60% у лиц старше 60 лет [40].

В течение нескольких лет наблюдается уверенная тенденция к увеличению количества таких лиц в популяции.

К 2025 г. по мнению экспертов ожидается рост на 15–20% пациентов с АГ и их число достигнет порядка 1,5 млрд человек [96].

Артериальная гипертензия вносит значительный вклад в структуру смертности и инвалидизации от сердечно-сосудистых заболеваний.

Изменение температуры окружающей среды вызывает сезонные колебания АД. При низких температурах в зимний период фиксируются более высокие цифры АД. Особенно большая разница наблюдается у худых людей – более чем на 10 мм.рт.ст.

б) Патогенетические особенности артериальной гипертензии и генетические аспекты многофакторных заболеваний.

Необходимо дать четкое определение данной нозологии и разграничить существующие различные трактовки. Согласно определению, артериальная гипертензия (АГ) — синдром повышения систолического артериального давления (далее — САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления (далее — ДАД) ≥ 90 мм рт.ст. [21].

Впервые предложил называть подъемы артериального давления «эссенциальной гипертензией» Франк в начале XX века. Примерно в то же время немец Бергманн применил название «болезнь высокого кровяного давления», а россиянин Ланг ввел термин «гипертоническая болезнь» [30].

Именно этот термин - «гипертоническая болезнь» (ГБ) получил распространение в Советском Союзе и в современной России. Предложение ВОЗ считать синонимами «эссенциальную гипертензию» и ГБ вынес советский врач Мясников в середине XX века. Применяемым за рубежом понятием «эссенциальная гипертензия» и «артериальная гипертензия» соответствовал термин «гипертоническая болезнь», введенный Лангом.

Согласно требованиям ВОЗ, термины «ГБ» и «гипертония» были заменены понятием «артериальная гипертензия». Только в

лингвистических различиях состоят отличия «гипертонии» и «гипертензии».

По определению, артериальная гипертензия – это увеличение гидростатического давления крови в сосудах большого круга кровообращения, сопротивление, которое оказывает жидкость. Гидростатическое давление – это сила, действующая на жидкость из-за гравитационного притяжения. Артериальное давление является подвидом гидростатического. Это усилие, которое кровь оказывает на стенки сосудов и миокард. Термин «артериальное давление» применяется к показателям кровообращения в артериях большого круга.

В 1922 году Г.Ф. Ланг высказал гипотезу, что гипертоническая болезнь является самостоятельным заболеванием, не ассоциированным с исходным поражением почек. Причину возникновения заболевания ученый связывал с длительно существующим эмоциональным стрессом, нарушением функции высших отделов мозга (в том числе гипоталамуса) и, как итог, активацией симпатической части нервной системы [30]. Предположение Г.Ф. Ланга была основана на многочисленных клинических наблюдениях. При этом гипотеза противоречила существующим на тот момент представлениям о центральной регуляции кровообращения [51].

Под стрессовым влиянием имеют ввиду любой внешний раздражитель, который влечет совокупность нейрогормональных, гемодинамических и поведенческих изменений. По отношению к АГ подразумеваются негативные эмоции. Отрицательные эмоции приводят к развитию агрессивно-оборонительной реакции, которая имеет своим следствием повышение АД. Гипоталамус является активатором моторных и вегетативных проявлений эмоционального ответа [8].

Поиски единой причины АГ закончились неудачей, что привело к появлению комплексной теории.

Было определено, что АГ является полиэтиологическим заболеванием. В каждом отдельном случае вопрос о конкретной причине нарушений остается открытым.

Согласно современным представлениям о патогенезе данного состояния, ключевую роль играют:

- дисфункция эндотелия
- структурные изменения сосудистой стенки артерий мышечного (резистивного) и эластического типа, в том числе вследствие низкоинтенсивного неинфекционного воспаления;
- нарушение микроциркуляции (снижение плотности капилляров);
- генетический компонент, который имеет не только важную, но порой ведущую роль в реализации биохимических и нейрогормональных изменений;

В настоящее время, значимую роль в многофакторном патогенезе АГ отводят психоэмоциональному напряжению, которое оказывает влияние на вегетативную нервную систему [29]. Установлено, что повторное эмоциональное перенапряжение может привести к длительному повышению АД [76, 43].

Этот феномен позволяет обосновать оценка и синтез полученных результатов экспериментальных исследований, выполненных за последние годы. Подтверждено, что при АГ имеются не только нейрохимические, функциональные, но и морфологические трансформации нейронов, относящихся к регуляции кровообращения. [55, 121].

Усиление нейрогенного тонуса сосудов и норадренергической иннервации гладкой мускулатуры сосудов в стрессовых условиях происходит под действием гиперстимуляции глутаматергической интернейронной популяции, которая локализована в

паравентрикулярном гипоталамическом ядре, латеральной вентральной области ствола мозга.

Под действием повышенной иннервации сердца и сосудов происходит изменение размеров, структуры и функциональных свойств всей сердечно-сосудистой системы [30, 51]. Как показано в экспериментальных условиях, ремоделирование системы кровообращения развивается еще до повышения АД. Последовательность патологических процессов «эмоциональный стресс — активация симпатической нервной системы — функциональные изменения сердечно-сосудистой системы» - приводит формированию к АГ.

В настоящее время, одним из основных механизмов развития АГ и сердечно-сосудистых заболеваний, рассматривают эндотелиальную дисфункцию. В основе эндотелиальной дисфункции может находиться дисбаланс между вазоконстрикторными и вазодилатирующими механизмами, особенно на первых этапах развития сердечно-сосудистой патологии [114, 50, 69]. Выявление эндотелиальной дисфункции в реальной клинической практике и коррекция ее признаков происходит не своевременно, и это вызывает развитие осложнений и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний [47].

В повторных исследованиях было показано, что даже при умеренной АГ у лиц молодого возраста имеет место повышение продукции вазоконстриктора эндотелина-1 и снижение уровня вазодилататора оксида азота (NO). При этом снижается индекс NO/ЭТ-1, и это способно оказать существенное влияние на состояние вазомоторной функции эндотелия [60].

Открытие русским врачом Н.С. Коротковым в 1905 г. особенностей аускультативных явлений при декомпрессии плечевой артерии легло в основу современного метода измерения артериального давления. Данный

метод является краеугольным камнем контроля АД в настоящее время и принципиально не изменился за прошедшие годы [22].

После доклада на научной конференции врачей ВМА 1905 г. началось широкое распространение метода Н.С. Короткова среди зарубежных коллег; в 1939 г. объединённый комитет Американской кардиологической ассоциации и Кардиологического общества Великобритании и Ирландии ввёл «метод Короткова» в качестве золотого стандарта при измерении АД. В рекомендациях Американской Ассоциации Сердца (American Heart Association) по измерению АД у людей и экспериментальных животных, опубликованных в 2005 г., подчёркнуто: «удивительно, что через 100 лет после открытия, несмотря на указания о его ограниченной точности, измерение АД по методу Короткова продолжает использоваться без принципиальных модификаций» [131].

Наследственные факторы оказывают ключевое влияние на возникновение практически любых заболеваний человека. В частности, на развитие аутоиммунных, сердечно-сосудистых, онкологических, эндокринных болезней и т. д. [18].

Выделяют группы моногенных и мультифакториальных заболеваний в зависимости от генетических особенностей организма в патогенезе заболевания. Наследственные болезни, обусловленные мутациями в одном гене, называются моногенные. В настоящее время описаны несколько тысяч наследственных болезней, при этом их вклад в общую заболеваемость и смертность составляет примерно в 1%. В настоящее время общепризнанным является мультифакторный характер заболевания. Он обусловлен комбинацией воздействия негативных влияний окружающей среды и многочисленных генетических факторов риска, формирующих наследственную предрасположенность к заболеванию.

К мультифакториальной группе заболеваний относится подавляющее большинство хронических болезней. Инфекционные болезни также можно причислить к этой группе заболеваний, так как вероятность возникновения, прогноз и тяжесть течения их детерминирована на генетическом уровне. Это обусловлено тем, что тяжесть течения любого инфекционного заболевания определяется не только особенностью возбудителя (инфицирующая доза, факторы вирулентности и прочее), но и генетической способностью к возникновению и степени выраженности медиаторного ответа на инфекционный агент [53, 61, 65, 3].

Одно из основных положений молекулярной биологии-последовательность передачи генетической информации в направлении ДНК-РНК-белок. На матрице молекулы ДНК (Дезоксирибонуклеиновая кислота) синтезируется молекула иРНК. Молекула иРНК является основой для конструирования на рибосомах полипептидных цепей протеинов. Реализацию генетической информации осуществляют именно протеины [57].

Наличие полиморфизма генов обуславливает нарушение структур и свойств белков, синтезирующих в организме. Различные вариации генов, обеспечивающие генетическое разнообразие, называется генетическим полиморфизмом (poly – много, morpho – форма) [109,107].

Замена нуклеотидов нуклеотидными повторами, выпадениями и дупликацией вызывает генетический полиморфизм. Генетический полиморфизм может иметь качественный или количественный характер. Одни полиморфизмы встречаются очень редко, другие довольно часто [7, 97].

Однонуклеотидные полиморфизмы (Single nucleotide polymorphism, SNP) являются превалирующими по частоте [13].

При генетическом полиморфизме могут возникать функции, которые являются: выгодными, нейтральными, отрицательными, негативными или выгодными в определенных условиях и негативными в других. В геноме представителей одного вида возникает отличие в последовательности ДНК размером в один нуклеотид (А, Т, G или С), при однонуклеотидном полиморфизме (ОНП) [12].

Именно ОНП, которые образуются в результате точечных мутаций, особенно важны для молекулярной диагностики болезней. Такие заболевания как рак, аутоиммунные заболевания, инфекционные, серповидно клеточная анемия и другие связаны с ОНП. Именно ОНП могут препятствовать или предрасполагать развитие различных заболеваний при определенных условиях.

Полиморфизмами, в отличие от мутаций, принято называть изменения в геноме, регистрирующиеся в наблюдаемой популяции с частотой не менее 170.

Обширный спектр молекулярно-биологических методов, основанных на ПЦР, используется для идентификации ОНП.

В настоящее время выявлено множество генетических локусов, которые связаны с развитием мультифакториальных заболеваний. Полиморфизмы в нескольких генах в присутствии неблагоприятных факторов среды в большинстве случаев вызывает риск возникновения мультифакторных заболеваний. ПЦР в режиме реального времени, минисеквенирование с последующим масс-спектрометрическим анализом, а также К наиболее распространенным методам идентификации ОНП относятся - гибридизацию с использованием ДНК-чипов, анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов, пиросеквенирование и секвенирование ДНК, аллель-специфическую ПЦР [20, 64, 72, 112].

При таком мультифакториальном заболевании как АГ, генетический компонент имеет не только важную, но иногда и ведущую роль в реализации биохимических и нейрогормональных изменений [132].

Полиморфизм с рядом следующих генов, которые исследуются для выявления, ассоциирован с генетически опосредованным риском развития АГ.

Ген ADRB2 кодирует В-адренорецептор, который является частью симпатoadреналовой системы. Через данный тип рецептора происходит расслабление гладких мышц сосудов, бронхов, мышц матки, а также он участвует в регуляции сократительной способности миокарда и регуляции частоты сердечных сокращений.

В частности, компонент РААС, который участвует в регуляции АД, кодируется геном ACE. При частоте инерционного аллеля — (0,40) — делеция 289 пар нуклеотидов в 16-м интроне, полиморфизм rs4646994, т влияет на количество продуцируемого фермента. Отмечается почти двукратное увеличение уровня АПФ плазмы у гомозиготных носителей по сравнению с гомозиготными носителями I/I.

В среднем и пожилом возрасте, комбинация полиморфизмов Arg16Gly и Glu298Asp в генах ADRB2 и NOS3, значительно увеличивает риск развития АГ. Риск развития АГ у носителей генотипа Gly/Gly в гене ADRB2 по сравнению с носителями генотипов Arg/Arg и Arg/Gly составил 2,87.

Белок ангиотензиноген — предшественник ангиотензина II, который обладает прямым вазоконстрикторным действием и усиливает секрецию альдостерона, кодируется геном AGT. У гомозиготных носителей аллеля 235M уровень ангиотензиногена значительно ниже, чем у носителей аллеля 235T.

У носителей генотипов AA и AC риск развития АГ снижен до 7,3 по сравнению с носителем генотипа CC. Ген AGTR1 кодирует рецептор 1 к ангиотензину II. Полиморфизм A1166C (rs5186, частота минорного аллеля — 0,19-0,31) приводит к изменению ответа рецептора на действие ангиотензина II.

Проведенные иностранными авторами генетические исследования позволяют полагать, что сравнительная защищенность от COVID-19 людей с O(I) группой крови связана с отсутствием повышения у них VWF [106, 101].

Определенные полиморфизмы генов системы ABO ассоциированы с тяжелым течением COVID-19 и развитием дыхательной недостаточности. Такие свойства предписывают полиморфизму гена гликозилтрансферазы [116, 81].

Также имеются генетические гипотезы о роли полиморфизма генов ангиотензин-превращающего пути [111] и формилпептидного рецептора 1 (FPR1), участвующего в иммунном ответе на инфекцию [14].

Группой российских исследователей выполнено определение мутаций и аллельных полиморфизмов генов: FII, FV, Gp1a (ITGA2), FVII, F13A1. По результатам было определено, что крайне тяжелое течение COVID-19 следует ожидать при гомозиготной мутации в гене FII, полиморфизмах по Gp1a и F13A1 и отсутствии защитного полиморфизма по FVII. При выявлении тромбофилии рекомендовано назначение лечебных доз антикоагулянтов, однако следует учитывать, что у таких пациентов имеется риска развития тромбоцитопении [82].

в) Артериальная гипертензия и инфекционные заболевания.

На характер АГ оказывает влияние присоединение инфекционной патологии, особенно при манифестном ее течении. Г.Ф. Ланг (1950) указывал на то, что «при гипертонической болезни все острые лихорадочные состояния вызывают снижение артериального давления, а

хронические инфекционные заболевания, сопровождающиеся лихорадкой, при гипертонической болезни также понижают давление, но не в такой степени и не так регулярно, как острые инфекции» [30].

Доказано, что с гипотензией могут протекать такие инфекционные болезни как дифтерия, ботулизм, грипп, малярия и брюшной тиф [78].

Гипотонические состояния были изучены коллективом советских ученых. Была создана классификация острых и хронических форм гипотензий даны определения и охарактеризованы физиологическая и патологическая артериальная гипотензия. Были установлены механизмы их возникновения, пути коррекции и подходы к терапии [37, 9].

Такие заболевания как: пневмония, гастрит, язвенная болезнь, и прочие были отмечены в ходе проведенной работы в качестве патогенетических факторов гипотензии.

Также изучался механизм развития постуральной гипотензии у исходных нормотоников с актуальной внутренней патологией. Было доказано, что у мужчин молодого возраста в период разгара внебольничной очаговой пневмонии нетяжелого течения, по сравнению с контрольной группой снижение толерантности к кортостазу и значительное увеличение частоты положительных результатов активной ортостатической пробы в 1,7 раза. Была выявлена прямая зависимость риска развития транзиторной постуральной гипотензии у исследуемых от исходного уровня систолического и пульсового АД. Отмечалось относительное уменьшение базальной секреции альдостерона у пациентов, которых в период активной фазы течения внебольничной пневмонии возникала ортостатическая гипотензия. Отражением снижения активности симпатической нервной системы являются выявленные изменения [4, 54].

Метаболическая теория гласит, что артериальная гипотензия возникает в результате нарушения метаболизма веществ с гипертензивным и гипотензивным действием. Возможные причины таких нарушений - дистрофические изменения в органах и тканях, которые возникают при инфекции, хронической интоксикации, голодании. Понижение АД при этом обусловлено снижением выработки метаболических веществ, обладающих гипертензивным действием, таких как ангиотензиноген, эндотелин, тромбоксана А₂, и иных. Кроме того - падением тонуса гладкомышечного слоя стенок артериол, снижением сократительной способности миокарда. Указанные факторы совместно обуславливают стойкое снижение АД [31, 32, 36, 42, 49].

Возникающее спонтанное снижение АД у пациентов с АГ заслуживает внимания к себе. Не менее опасным, чем стабильное повышение АД в диапазоне высоких цифр, является избыточная вариабельность АД с большими колебаниями и с достижением гипотензивного диапазона. Большая вариабельность АД с эпизодами гипотензии имеет высокий риск поражения так называемых органов-мишеней и непосредственное отношение к общему прогнозу [25].

Отмечено, что при тяжелых и осложненных формах гриппа на первых стадиях АД несколько снижено. По мере прогрессирования тяжести состояния развивается стойкая гипотония [45, 16, 39].

При заболевании малярией также возможно развитие гипотензии [33, 104, 95, 86].

У больных брюшным тифом при прогрессировании заболевания, на более поздних стадиях отмечается гипотония. Тоны сердца глухие, наряду с относительной брадикардией у многих выявляется дикротия пульса [23, 24].

В военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (г. Санкт-Петербург), было проведено исследование, которое доказало, что

пациенты с умеренной и мягкой АГ, которая сочетается с хроническим вирусным гепатитом С, нетяжелого течения, имеют более выраженное и стабильное повышение АД по сравнению с отсутствием сопутствующего вирусного заболевания печени. Доказано, что среднесуточный уровень САД у больных с изолированной АГ достоверно ниже ($p < 0,05$), чем у пациентов в сочетании с хроническим вирусным гепатитом С нетяжелого течения. Опираясь на ранее полученные научные данные, авторы работы считают, что гипертензивный эффект обусловлен активацией внутрипеченочной системы РААС. Противовоспалительные субстанции запускают каскад патологических реакций, и они приводят к дисфункции эндотелия и пролиферацию гладкомышечных клеток. Каскад реакций способствует прогрессированию АГ и усиливает вазоконстрикцию [34].

Как практически любая патология, проблема спонтанного снижения АД при АГ в отношении патогенеза – многофакторна.

1.3. Артериальная гипертензия и COVID-19.

На основании проведенных исследований частота развития тяжелых форм COVID-19 с возникновением острого респираторного дистресс-синдрома и смерти у пациентов с АГ выше, чем в популяции пациентов без АГ. Опираясь на полученные данные предложено выделить АГ как независимый фактор риска, обуславливающий степень тяжести течения COVID-19 [140, 70, 117, 136, 66].

По результатам крупного анализа случаев новой коронавирусной инфекции, проведенного в Китае ($n = 1509$), частота развития неблагоприятного течения (перевод в ОРИТ, необходимость проведения инвазивной искусственной вентиляции легких и летальный исход,) возрастала при увеличении числа коморбидных состояний. Так у лиц без сопутствующей патологии она составила 4,5%, при наличии одного сопутствующего заболевания увеличивалась до 19,3%, а при наличии двух заболеваний и более возрастала до 28,5%. Даже при учете фактора

риска курения и фактора возраста у пациентов с АГ риск неблагоприятного исхода и тяжелого течения был в 1,5 раза выше [85].

Уже неоднократно доказана повышенная летальность от новой коронавирусной инфекции, протекающей на фоне сопутствующей АГ [119].

Группой российских исследователей получены данные, что у пациентов с сопутствующей АГ гиперферринемия при COVID-19 наблюдается достоверно чаще, чем в контрольной (без АГ). При этом также установлено, что у мужчин чаще развивается выраженная гиперферритинемия, в то время как у женщин с COVID-19 на фоне АГ преимущественно выявлялось повышение уровня ферритина до умеренных значений [19].

Проводимая комплексная оценка маркеров воспаления (СРБ, ферритин, ИЛ-6) позволяет предположить наличие взаимосвязи АГ с выраженностью ответной общей воспалительной реакции организма при инфекции вызванной SARS-CoV-2. В качестве причины данной взаимосвязи могут являться несколько факторов, и основной среди них это присутствие в большом количестве эндотелии сосудов ангиотензин-превращающего фермента II, который SARS-CoV-2 использует для внедрения в клетки-мишени. В итоге, сосуды травмированные эндотелиальной дисфункцией в результате АГ, подвергаются прямому поражению [138, 15, 74].

Было отмечено, что у пациентов COVID-19, в том числе у страдающих АГ, во время острого заболевания имелись случаи гипотонии, не обусловленные гиповолемией или иными известными вторичными причинами.

Коллектив авторов ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова», Санкт-Петербург также свидетельствует, что у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, как и больных с другими острыми

респираторными инфекциями, может наблюдаться выраженное снижение АД. Этой группе пациентов показаны мониторинг АД и, при необходимости, коррекция доз лекарственных средств [26].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 25 февраля 2021 г. признала существование постковидных проблем и опубликовала заявление профессора Мартина Макки о длительном течении COVID-19. Термин постковидный синдром внесен в Международную классификацию болезней МКБ-10 под рубрикой U09.9 «Состояние после COVID-19 неуточненное». Полученные данные свидетельствуют о достоверном поражении миокарда и его структур во время острой фазы коронавирусной инфекции, провоцируют обострение хронических сердечно-сосудистых заболеваний, влияют на последующие нарушения метаболизма. Эти факты диктуют нам необходимость дальнейшего изучения вопроса и тщательного контроля состояния больных с COVID-19 в направлении диагностики заболеваний ССС как во время острого периода инфекции, так и в отдаленном постинфекционном периоде.

Дифференциальная и своевременная диагностика гипотензии является ключевой не только в связи с целью профилактики осложнений коморбидных состояний и жизнеугрожающих ситуаций, но и с необходимостью контроля гемодинамических показателей.

На основании многочисленных клинических наблюдений имеются сведения о изменении течения АГ у пациентов на фоне и после перенесенной коронавирусной инфекции.

Не типичным для изменения регуляции симпатической нервной системы на фоне инфекционного процесса и динамикой АД на этом фоне, является то, что изменения АД сохраняются длительно в период реконвалесценции.

Несмотря на уже имеющиеся сведения о новой коронавирусной инфекции остаются нерешенными ряд важных вопросов. Так, не изучены

особенности течения острого периода и периода реконвалесценции коронавирусной инфекции у обширной уязвимой группы больных – больных АГ. Достоверно не известно есть ли клинические и лабораторные особенности течения коронавирусной инфекции в остром периоде у пациентов с АГ. В доступных литературных источниках на момент написания работы мы не встретили публикаций о причинах дестабилизации и особенно манифестации АГ после перенесенной коронавирусной инфекции. Нет ответа на вопрос как длительно данные изменения будут сохраняться. Не описан фенотип АГ таких пациентов, представление о котором необходимо иметь для подбора эффективной терапии. Каковы должны быть подходы к обследованию и лечению таких групп пациентов? Остаются не известными факторы риска неблагоприятного течения COVID-19 у больных АГ. Отсутствуют сведения о связи изменения фенотипа АГ с полиморфизмом генов системы РАСС, а также возможных других смежных генов. До настоящего времени не до конца выяснено, влияют ли генетические факторы, ассоциированные с риском АГ, на восприимчивость и тяжесть течения коронавирусной инфекции.

На момент написания работы в доступных литературных источниках мы не встретили публикаций на эту тему.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Объект и дизайн исследования

Диссертация была выполнена на базе клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора в рамках научно-исследовательской работы в 2020-2022 гг. по теме «Клинико-патогенетические особенности новой коронавирусной инфекции у пациентов с артериальной гипертензией». На базе ГБУЗ Городская клиническая больница

им. С.П. Боткина ДЗ Москвы (главный врач д.м.н., профессор, академик РАН, главный хирург ДЗ Москвы, заведующий кафедрой хирургии РМАНПО Шабунин А.В.) под наблюдением находилось 157 пациентов, перенесших COVID-19. У 98 пациентов новая коронавирусная инфекция сочеталась с артериальной гипертензией (1 группа- основная), у 59 больных – артериальной гипертензии не было (2 группа- контрольная).

Исследование проводили после одобрения локального этического комитета (№ протокола 115 от 27.05.2021г.) при полном соответствии с требованиями Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.) и биомедицинской этики согласно Женевской конвенции о правах человека (1997 г.).

Наблюдались пациенты с новой коронавирусной инфекцией степенью от легкой до тяжелой в возрасте от 27 до 74 лет, у которых было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. У всех пациентов терапия коронавирусной инфекции была идентичной и соответствовала действующим на период первого подъема заболеваемости в 2020г временным рекомендациям Министерства здравоохранения. Она включала антибактериальную терапию (препарат первой линии Азитромицин), гидроксихлорохин, симптоматическую терапию.

Пациенты в исследование были включены с учетом разработанных критериев включения и невключения.

Критерии включения в исследование:

Основная группа

- установленный диагноз коронавирусной инфекции COVID-19;
- подписанное добровольное информированное согласие;
- наличие АГ I-II стадии, 1-3 степени;
- возможно наличие сопутствующих заболеваний: ожирением не более II степени, сахарный диабет 2 типа, метаболический синдромом,

нарушение толерантности к углеводам, а также иных заболеваний, не способных изменить течение артериальной гипертензии.

Группа сравнения

- установленный диагноз коронавирусной инфекции COVID-19;
- подписанное добровольное информированное согласие;
- отсутствие ранее установленного диагноза артериальной гипертензии;
- возможно наличие сопутствующих заболеваний как у пациентов основной группы.

Критерии невключения пациента в наблюдение:

- наличие факторов, способных изменить течение артериальной гипертензии; - вторичная артериальная гипертензия;
- тиреотоксикоз;
 - ожирение III степени;
 - бронхообструктивный синдром;
 - манифестные формы ИБС, клинически выраженная ишемическая болезнь сердца, перенесенные в прошлом инфаркт миокарда или инсульт;
 - ХСН II–IV функциональных класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA);
 - сложные нарушения ритма и проводимости сердца;
 - участие пациента в клинических исследованиях лекарственных препаратов в течение последних 6 месяцев.

Дизайн нашего исследования представлен на рисунке 4.



Рисунок 4. Дизайн исследования

Первым этапом, после изучения предмета исследования и имеющихся публикаций и научных данных, среди пациентов с COVID-19 проводилось анкетирование для выявления больных, соответствующих всем разработанным критериям включения и невключения. Для наиболее быстрого определения соответствия критериям у больных нами была разработана экспресс-анкета (Таблица 1).

Таблица 1. Экспресс-анкета

Фамилия Имя Отчество			
Дата заболевания COVID-19			
Дата и место рождения			
Отделение №			
Ваш вес			
У Вас есть артериальная гипертензия?			
	ДА		НЕТ
У Вас есть ишемическая болезнь сердца?			
	ДА		НЕТ
У Вас есть атеросклероз иной локализации (БЦА, артерий нижних конечностей)?			
	ДА		НЕТ
У Вас есть заболевание щитовидной железы с изменением уровня гормонов?			
	ДА		НЕТ
У Вас есть бронхиальная астма?			
	ДА		НЕТ
СПАСИБО ЗА УЧАСТИЕ!			

В результате из большого числа опрошенных было отобрано 157 пациентов соответствующие требуемым критериям и сформировано две группы наблюдения.

На втором этапе, после получения добровольного письменного информированного согласия, всем пациентам в группах наблюдения было проведено комплексное обследование, которое включало: сбор анамнеза, физикальный осмотр, пульсоксиметрия, измерение АД и веса, клинический анализ крови, коагулограмму с Д-димером, определение общего белка крови, глюкозы и ферритина, уровня С-реактивного белка, тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ), гликированного гемоглобина, СМАД, исследование анализируемых генетических полиморфизмов, в остром периоде по показаниям осуществляли рентгенографию грудной клетки и КТ. Сбор анамнеза, учет симптомов и данных проводился по разработанной нами анкете, которая включала необходимые моменты контроля (Таблица 2).

Таблица 2. Лист учета личных данных и симптомов COVID-19

ФИО			
Возраст (полных лет)		Место рождения	
Место работы/специальность			
№ истории болезни		Дата заболевания COVID-19	
Анамнез по АГ			
Базовая терапия АГ			
Сопутствующие заболевания			
Лечение сопутствующих заболеваний			
Симптомы COVID-19			
Был-ли ринит?		Была-ли anosmia?	
Была-ли агевзия?			
Было-ли извращение обоняния, на какой день болезни возникло, период восстановления?			
Была-ли миалгия?		Была-ли артралгия?	
Был-ли фарингит?		Была-ли сухость слизистых?	
Была-ли жажда?		Была-ли общая слабость?	
Была-ли диспепсия?		Была-ли диарея?	
Была-ли головная боль?		Был-ли кашель?	
Было-ли отсутствие пота?		Была-ли сыпь?	
Было-ли выпадение волос, в какой степени, период восстановления?			
Было-ли нарушени сна, длительность?			
Была-ли астенизация, длительность?			
Была-ли лихорадка, длительность?			
Реакция АД при болезни, длительность?			
Коррекция терапии АГ			
Изменение веса при болезни?			
Степень поражения легких по КТ		Дыхательная недостаточность	
Осложнения COVID-19			
Течение АГ после COVID-19			
Коррекция терапии АГ после COVID-19 (повышение доз, снижение доз, отмена препаратов, длительность)			
Вес	Рост	ИМТ	
Отеки	Кожные покровы		Цианоз губ
АД	ЧСС	ЧДД	
Сатурация	Хрипы	Остаточный кашель, интенсивность	

На третьем этапе проводился анализ полученных клинических и лабораторно-инструментальных данных. Для выявления факторов риска

развития пневмонии при COVID-19, тяжелого течения, дестабилизации и изменения течения АГ на основании анализа данных проводили оценку особенностей преморбидного фона, клинической картины, данных лабораторно-инструментального обследования и роли анализируемых генетических полиморфизмов. В течение 12 месяцев после COVID-19 проводилось наблюдение пациентов, сбор информации по динамике симптомов периода реконвалесценции и течению АГ, оценка изменения концентрации IgG, как показателя постинфекционного иммунитета.

2.2. Клинико-эпидемиологические, лабораторно-инструментальные и молекулярно-биологические методы исследования.

Всем пациентам проводилось комплексное обследование, которое включало в себя: сбор анамнеза болезни, объективный осмотр, лабораторные исследования (клинический анализ крови, коагулограмма, определение уровня IgG в динамике, биохимии крови, гормонов щитовидной железы, гликозилированного гемоглобина, исследование генетических полиморфизмов), инструментальные методы исследований (измерение АД, пульсоксиметрия, взвешивание, проведение СМАД, проведение КТ ОГП или рентгенографии). Примененные в нашей работе методы исследований и объем проведенных работ представлены в таблице 3.

Таблица 3. Методы и объем проведенных исследований

Направление исследования	Методы исследования	Объем работ
Сбор жалоб и анамнеза	Пациенты с COVID-19 в разные периоды заболевания	157 человек
	Оценка домашнего мониторинга АД	157/314 чел./проб
Физикальный осмотр	Аускультация, определение антропометрических данных, ИМТ	157 человек
Работа с медицинской документацией	Анкетирование и заполнение опросника	157 человек
	Ведение индивидуальной карты больного	157 человек
Общие лабораторные исследования	Клинический анализ крови	157/314 чел./проб
	Биохимический анализ крови (общий белок, СРБ, ферритин, глюкоза)	157/314 чел./проб
	Коагулограмма (АЧТВ, фибриноген, протромбин, МНО, Д-димер)	157/314 чел./проб
	Гормональный анализ крови (ТТГ, гликированный гемоглобин)	157/157 чел./проб
	Определение гуморального звена иммунной системы IgG к SARS COV-2	157/806 чел./проб
Молекулярно-биологические исследования	Определение однонуклеотидных полиморфизмов методом ПЦР с детекцией в режиме реального времени (rs1937506, rs662, rs5186, rs5918, rs1143623, rs1799983)	153/153 чел./проб
Инструментальные методы	Измерение артериального давления	157/945 чел./проб
	Пульсоксиметрия	157/314 чел./проб
	Компьютерная томография органов грудной клетки (КТ)	84/132 чел./проб
	Рентгенография органов грудной клетки	37/37 чел./проб
	Измерение веса и роста	157/157 чел./проб
	Суточное мониторирование артериального давления (СМАД)	157/157 чел./проб
Статистическая обработка материала	Статистическая обработка полученных данных осуществлялась на основании ГОСТ Р 50779.21-2004 с использованием лицензионной программы Microsoft Excel, с применением t-критерия Стьюдента, используя критерий χ^2 , отношения шансов с 95% доверительным интервалом.	Все показатели
	Данные молекулярно-биологического исследования анализировали в среде R с использованием встроенных функций и специализированных пакетов SNPassoc, с использованием поправки Холма-Бонферрони.	Все показатели

Клинические методы

Проводился сбор анамнестических данных у пациентов групп наблюдения, оценивались наличие лихорадки, общесоматический статус, выраженность катарального синдрома и всего симптомокомплекса COVID-19 в разные периоды заболевания. Оценивалась динамика АД и изменение течения АГ в остром периоде заболевания COVID-19 и в периоде реконвалесценции. Уточнялась проводимая антигипертензивная терапия в основной группе с выяснением групп препаратов, их комбинаций и дозировок. Затем производился физикальный осмотр с

аускультацией тонов, шумов и ритма сердца, аускультацией легких с оценкой наличия хрипов и их характера при наличии с использованием стетофонендоскопа. При физикальном осмотре определялся цвет кожных покровов, наличие цианоза и периферических отеков. Подсчитывалась частота сердечных сокращений за 1 мин и частота дыхательных движений за 1 мин.

Лабораторная диагностика

Лабораторная диагностика проводилась на базе ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗ Москвы, заведующая отделением лабораторной диагностики Э.Б. Емельянова.

Исследовался клинический анализ крови с использованием гематологического анализатора Sysmex XN 2000 по унифицированной методике с использованием реактивов фирмы-производителя, страна-производитель Япония. Материалом для исследования являлась венозная кровь, полученная методом пункции периферической вены в объеме 4 мл в вакуумную пробирку с ЭДТА. В анализе оценивался уровень эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, эозинофилов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, СОЭ (стандартные референсные значения показателей).

Пациентам определялись биохимические показатели крови (автоматический биохимический анализатор модульного типа Beckman Coulter серии AU5800, производство США, набор реактивов производителя, гликемическая раскладка), среди которых: глюкоза (4,1-5,9 ммоль\л), ферритин (10 – 120 мкг\л), общий белок (66 – 83 г\л), С-реактивный белок (0-5 мг\л). Материалом для исследования являлась венозная кровь в объеме 10 мл, полученная при пункции периферической вены в вакуумную пластиковую пробирку с активатором свертывания.

Определялся гликированный гемоглобин (4-6%) на анализаторе Sebia Capillarys 2 Flex Piercing (производство Франция).

Производилось исследование тиреотропного гормона (ТТГ) (0,4- 4 мкМЕ\мл) на анализаторе Beckman Coulter серии UniCel® DxI 800 страна-производитель США.

Исследовалась коагулограмма (анализатор Instrumentation Laboratory ACL TOP 750 с использованием оригинальных реактивов, производство Италии). Материалом служила венозная кровь пациента, полученная при пункции периферической вены в вакуумную пробирку с цитратом натрия 3,2% в объеме 2,7 мл. Референсные значения исследуемых показателей: протромбин 70-120%, МНО 0,7- 1,2, АЧТВ 25,4 – 36,9 с, фибриноген 2,3 – 4,9 г\л, Д-димер 0-243 нг\мл.

Оценку динамики постинфекционного иммунитета после COVID-19 проводили в течение 12 месяцев при помощи метода ИФА, определяли в крови концентрацию специфических антител классов IgG к SARS-CoV-2 в ед\мл с использованием иммунохемилюминесцентного анализатора Mindray (производство Китай). В работе использовались коммерческие тест-системы. Определение содержания иммуноглобулина в сыворотке крови пациентов проводили по инструкциям производителя.

Изучение генетических полиморфизмов

Исследование проводилось на базе ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора научной группой разработок новых методов выявления генетических полиморфизмов (руководитель, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник Миронов К. О.).

Материалом для исследования являлась венозная кровь пациента в объеме 5 мл, полученная путем пункции периферической вены на верхней конечности в пластиковую пробирку «Vacutainer®» с ЭДТА. Образцы биологического материала замораживали и хранили до исследования при температуре – 20°C. Выделение геномной ДНК из лейкоцитов периферической крови проведено стандартным методом

фенольнохлороформной экстракции. Исследование анализируемых полиморфизмов осуществлялось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией в режиме реального времени (Real-time PCR) на приборе «Rotor-Gene» – модели «6000». Прибор производства компании «Corbett Research Pty Ltd.», страна-производитель Австралия.

В работе изучалось шесть ОНП, ассоциированных с различными патологическими процессами, приводящими к сердечно-сосудистым заболеваниям:

- rs1937506, расположенный в некодирующей области (13q21) ассоциирован с артериальной гипертензией [82];

- rs662 в гене параоксоназы 1 (PON1) связан с образованием низкоактивного фермента и ассоциирован с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний [115];

- rs5186 в гене рецептора I типа ангиотензина II (AGTR1) ассоциирован с повышенным риском артериальной гипертензии [59];

- rs5918 в гене интегрина $\beta 3$ (ITGB3) ассоциирован с нарушениями свертываемости крови и риском тромбозов [129];

- rs1143623 в гене интерлейкина 1B (IL1B) ассоциирован с особенностями воспалительных процессов, предположительно связанных с повышенным риском повреждения сосудистой стенки [137];

- rs1799983 в гене синтазы окиси азота 3 (NOS3) ассоциирован с риском артериальной гипертензии [98].

Аллели детектировали с использованием ПЦР в режиме реального времени. Методики для определения ОНП были разработаны и подтверждены ранее [27, 28].

Все использованные реактивы и наборы реагентов для выделения ДНК и проведения ПЦР были разработаны в ФБУН Центральном НИИ

Эпидемиологии («АмплиСенс©», Россия), определение аллелей ОНП проводились аналогично [17].

Методики для определения аллелей ОНП rs1937506 и rs1799983 входят в состав набора реагентов «АмплиСенс© Геноскрин Stroke SNP-FL» (регистрационное удостоверение № РЗН 2019/8874 от 05.09.2019).

Инструментальные методы исследования

Всем пациентам производилось измерение уровня насыщения крови кислородом - пульсоксиметрия. Пульсоксиметрия осуществлялась неинвазивным методом, определялось насыщение капиллярной крови.

Проводилось определение периферического АД на плече по методу Короткова. Измерение осуществлялось после не менее чем пятиминутного отдыха, в положении обследуемого сидя, у курящих пациентов не менее чем через 30 минут после курения. АД измерялось двукратно с интервалом в 2 минуты.

У всех включенных в исследование пациентов определялся рост и вес. Производился расчет индекса массы тела (ИМТ) по следующей формуле бельгийского ученого А. Кетле:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / (\text{рост (м)})^2$$

Существует следующая градация по ИМТ:

- Меньше 16 - выраженный дефицит массы тела;
- 16 – 18,5 - недостаточная масса тела;
- 18,5 – 25 - нормальная масса тела;
- 25 – 30 - избыточная масса тела (пред ожирение);
- 30 – 35 - ожирение 1-ой степени;
- 35 – 40 - ожирение 2-ой степени;
- ИМТ больше 40- ожирение 3-ой степени.

В нашем исследовании проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с помощью аппаратного комплекса BPLab Vasotens производство Россия, (г.Нижний Новгород компания ООО «Петр Телегин») с осцилометрическим методом измерения с режимом сохранения информационных сигналов.

Для длительной регистрации АД, в настоящее время, широкое распространение получили неинвазивные автоматические приборы. Эта методика позволяет решать вопросы, возникающие при диагностике и фармакологической коррекции АГ. Данные полученные при СМАД дают самую объективную и широкую картину болезни, и более информативны в отношении прогноза болезни. Механизмы, регулирующие уровень артериального давления в норме и прогнозирование течения этого заболевания раскрываются при применении СМАД. При подборе терапии и оценке ее эффективности и безопасности, особое место занимает СМАД.

По сравнению с однократным способом измерения АД, метод суточного мониторирования АД обладает целым рядом возможностей и преимуществ, среди которых можно выделить следующие:

1) Возможность применения метода в обычных для пациента условиях работы и домашней обстановке, вне стен медицинского учреждения (амбулаторно);

2) Анализ артериального давления в том числе и ночью во время сна, а только в период бодрствования. Особенно ценна оценка АД в ранние утренние часы (с 4 до 10 ч), именно в это время выше частота инсультов, эпизодов ишемии миокарда, инфарктов миокарда и внезапных смертей.

3) Исключение «гипертензии белого халата», то есть факта повышения АД вследствие тревожной реакции пациента на приеме у врача.

4) Прогнозирование развития ряда осложнений АГ.

5) Оценку эффективности проводимой медикаментозной терапии фоне привычных физических и эмоциональных нагрузок.

Согласно разработанной методике: «Осциллометрический метод основан на оценке изменений амплитуды микропульсаций давления воздуха в манжете, возникающих при передаче на неё пульсации артерий. При этом методе датчиком является сама манжета, что позволяет устранить нежелательные эффекты от случайных смещений. Сдавливающее давление, при котором:

1. Пульсации начинают резко увеличиваться (или достигают 50% от максимума), соответствуют систолическому АД;
2. Максимальные пульсации – среднему АД;
3. Резко снижаются (или составляют 75% от максимума) – диастолическому АД

Методика проведения мониторинга состоит в следующем: манжета у «правшей» накладывается на левую руку, у «левшей» — на правую. Для получения лучших результатов желательно найти в дистальной трети плеча точку, где пульсация *a.brachialis* наиболее выражена, и расположить над ней манжету» [2].

Перед началом исследования проводится инструктаж пациента:

1. Положение руки должно быть вдоль туловища, расслабленное;
2. Необходима остановка при ходьбе, вытягивание руки и ожидание окончания измерения.
3. Нужно воздержаться от физической нагрузки в день проведения исследования.
4. Необходимо предупредить пациента о том, что его задача спать и не думать о работе аппарата.

5. Нужно объяснить пациенту, что не нужно контролировать работу прибора. Это может спровоцировать тревожную реакцию и нивелировать преимущество метода СМАД.

При проведении исследования пациент ведет дневник, в котором указывает свою двигательную активность и род занятий с указанием времени и жалобы, при их наличии, также с указанием времени.

Считается, что для оценки средних значений АД в дневные часы достаточно 14 измерений, а в ночные часы 7. При этом для определения динамики эффекта антигипертензивной терапии нужно не менее двух измерений в час, а для точной оценки вариабельности АД не менее 50 измерений в течении дня.

Современные приборы измерения суточного артериального давления позволяют проводить повторные замеры АД через 3-5 минут после некачественных измерений.

Также возможно измерение давления в любое время по желанию пациента с помощью специальной кнопки.

Всем пациентам в исследовании проводилось СМАД. Мониторинг происходил в амбулаторных условиях. При проведении СМАД была смоделирована нагрузка типичного рабочего дня. Также в день обследования были исключены дополнительные обследования и процедуры. Прибор соответствует международным стандартам точности для осциллометрических мониторов АД и валидирован для СМАД на плечевой артерии. Информация, полученная при мониторинге, обрабатывается с помощью программы BPStat, предназначенной для группового статистического анализа результатов клинических исследований параметров АД. Она работает с файлами brw.

Регистрация данных производилась в течение 23-24 часов. Интервал между измерениями днем (6:00-22:00) составлял 20 мин, в ночное время (22:01 до 05:59) 30 мин. Существовал специальный

интервал с 16:00 до 20:00, когда интервал измерения составлял 15 мин. Измерения производились на нерабочей руке плечевой манжетой, которая подбиралась индивидуально для каждого пациента с учетом окружности плеча. Прибор устанавливался в одно и то же время, около 10:00. Анализ данных осуществлялся без учета эффекта привыкания. Оценивали среднесуточные, среднедневные и средненочные значения систолического и диастолического АД (САД и ДАД), индекс времени (ИВ) САД и ДАД в дневные и ночные часы, вариабельность

(Var.) САД и ДАД, время и скорость утреннего подъема (ВУП и СУП) САД, ДАД. На основании значений суточного индекса АД выделяют типы суточных кривых АД:

- dipper (диппер) – характеризуются нормальным снижением АД в ночное время (на 10–20%);
- non-dipper (нон-диппер) – недостаточное снижение уровня АД в ночное время (менее чем на 10%);
- over-dipper (овер-диппер) – отмечается избыточное снижение АД в ночное время (более чем на 20%);
- night-peaker (найт-пикер) – цифры АД повышаются в ночное время.

Значительную роль в формировании суточного профиля АД играют нейрогуморальные воздействия, особенно ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Показатели среднесуточного, дневного и ночного уровня (САД) и (ДАД) применялись для анализа суточного профиля АД. Также проводилась оценка показателя индекса времени (ИВ) в указанные периоды. Превышение давления 140/90 мм рт. ст. днем и 120/80 мм.рт.ст. ночью в процентном соотношении формирует суточный индекс (СИ). Вариабельность САД и ДАД в качестве показателя суточного профиля, отражает величину стандартного отклонения АД в мм.рт.ст. Была

проведена оценка двухфазного ритма АД («день/ночь») по степени ночного снижения АД. Это соответствует показателю суточного индекса (СИ) АД. СИ САД и СИ ДАД рассчитывали по формуле: СИ САД = (САДд-САДн)×100 %/САДд; СИ ДАД = (ДАДд-ДАДн)×100 %/ДАДд.

На основании уровня клинического АД и параметров СМАД выделили фенотипы АД в соответствии с существующими рекомендациями по лечению АГ. При фенотипировании пациентов по СИ соответственно степени ночного снижения АД выделяли дипперов (dipper), нон-дипперов (non-dipper), овер-дипперов (over-dipper) и найт-пикеров (night-peaker).

2.3. Методы статистической обработки материала

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием лицензионных программ Microsoft Excel на основании ГОСТ Р 50779.21-2004. Вычисление и анализ порядковых и количественных данных были включены в статистический анализ. Проводилось вычисление стандартного отклонения (SD), ошибки среднего (m), медианы (Me), 95% доверительного интервала (ДИ) и значений среднего арифметического (M) в соответствии с задачами исследования. Расчет значений выборочной доли (W) в процентах (%), ее стандартной ошибки (SE) в процентах (%) применялись для оценки качественных переменных. После проверки соответствия распределения нормальному, с использованием критерия χ^2 , было проведено сравнение достоверности различий количественных и порядковых переменных между группами. Различия считались достоверными при $p < 0,05$, при этом оценку разности осуществляли с помощью t-критерия Стьюдента [1].

Отношение шансов вычисляли по следующей формуле:

$$OR = \frac{A \cdot D}{B \cdot C}$$

где OR – отношение шансов, A – параметр наличия исхода и фактора риска, B – параметр отсутствия исхода и наличие фактора риска, C – параметр наличия исхода и отсутствия фактора риска, D – параметр отсутствия исхода и фактора риска [41].

Оценка статистической значимости отношения шансов вычисляли путем установления границ 95% доверительного интервала для верхней границы:

$$e^{\ln(OR)+1,96 \cdot \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}}$$

и для нижней границы:

$$e^{\ln(OR)-1,96 \cdot \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}}$$

Данные, полученные в ходе молекулярно-биологического исследования, анализировали в среде R [124] с использованием встроенных функций и специализированных пакетов: для поиска ассоциации и расчёта отношения шансов (ОШ) – SNPAssoc [84]. Статистически значимыми считали результаты исследований при $p < 0,05$. Для коррекции ошибки при множественном сравнении использовали поправку Холма-Бонферрони.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клинико-лабораторные особенности новой коронавирусной инфекции у больных с артериальной гипертензией

1) Особенности клинической картины COVID-19 у больных в

группах сравнения

В ходе исследования проведено обследование 157 пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19; из них 114 (72,2%) пациентов женского пола, 43 (27,2%) - пациенты мужского пола. Из них с отягощенным преморбидным фоном в виде АГ было 98 больных: женщин 68 (69,4%), мужчин 30 (30,6%). В группе сравнения было 59 пациентов: женщин 46 (78%), мужчин 13 (22,0%). В обеих группах преобладали пациенты женского пола (Рисунок 5).

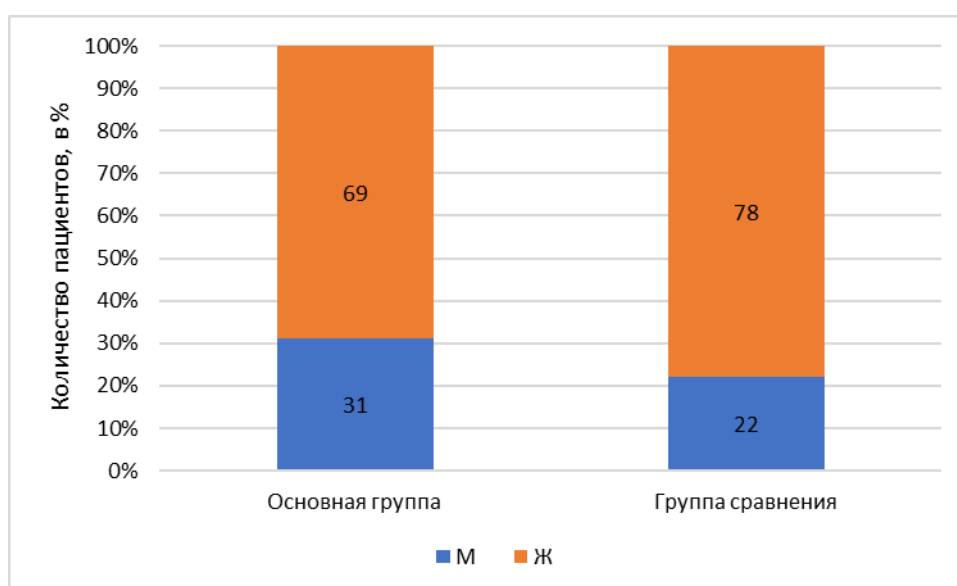


Рисунок 5. Распределение пациентов по полу в группах наблюдения (в %) (отсутствие статистически значимых различий, $p > 0,05$).

Средний возраст пациентов основной группы от 27 лет до 74 лет ($52,0 \pm 10,6$). В группе сравнения возраст пациентов распределился в интервале от 28 до 67 лет ($44,9 \pm 10,7$). Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту и полу.

В основной группе в 64,3% (63) случаев имелись дополнительные сопутствующие заболевания, в допустимых рамках критериев включения. В группе сравнения 64,4% (38) также имели сопутствующие заболевания, что абсолютно сопоставимо.

В основной группе пациентов нормальный ИМТ имели 18,4% (18) наблюдаемых, избыточный вес тела был у 39,8% (39), ожирение 1 степени у 26,5% (26) и ожирение 2 степени у 15,3% (15) пациентов.

В группе сравнения ИМТ имел следующие показатели: нормальный ИМТ был у 50,8% (30) наблюдаемых, избыточный вес у 27,1% (16) пациентов, ожирение 1 степени у 16,9% (10) и ожирение 2 степени у 5,1% (3) наблюдаемых нами. Таким образом нормальный ИМТ в основной группе имели 18,4%, а повышенный ИМТ наблюдался у 81,6%. В группе сравнения нормальный ИМТ был у 50,5%. Группы сравнения достоверно отличались по ИМТ, который чаще был повышен в основной группе ($p<0,01$).

В основной группе пациентов офисное САД было $133,9\pm 13,3$ мм.рт.ст, ДАД $84,3\pm 9,4$ мм.рт.ст. В группе сравнения САД $115,3 \pm 7,6$ мм.рт.ст., ДАД $74,7\pm 5,4$ мм.рт.ст. Таким образом, имеется достоверная разница по показателю офисного ДАД между группами ($p<0,01$). Характеристики пациентов в группах сравнения представлены в таблице 4.

Таблица 4. Сопоставление пациентов в группах наблюдения (*-статистически значимая разница)

Показатель	Основная группа, n=98	Группа сравнения, n=59	Разница
Женщин	69,4%	78,0%	$p>0,05$
Мужчин	30,6%	22,0%	$p>0,05$
Средний возраст	$52 \pm 10,6$ года	$44,9 \pm 10,7$ лет	$p>0,05$
Сопутствующие заболевания	64,3%	64,4%	$p>0,05$
ИМТ > 25	81,6%	47,5%	$p<0,01^*$
Среднее офисное САД	$133,9 \pm 13,3$ мм.рт.ст.	$115,3 \pm 7,6$ мм.рт.ст.	$p>0,05$
Среднее офисное ДАД	$84,3 \pm 9,4$ мм.рт.ст.	$74,7 \pm 5,4$ мм.рт.ст.	$p<0,01^*$

В нашем наблюдении среди пациентов основной группы в остром периоде COVID-19 было госпитализировано 24,5%, а среди пациентов группы сравнения 15,3%. В основной группе пациенты госпитализировались через $4,8\pm 0,4$ дней от начала клинических

проявлений болезни, а в группе сравнения через $5,7 \pm 0,2$ дней. Длительность госпитализации составила $15,6 \pm 0,6$ дней в основной группе наблюдения и $12,9 \pm 0,3$ дней в группе сравнения.

При анализе частоты госпитализации не была получена статистически значимая разница по группам. Однако сроки и продолжительность госпитализации в основной группе были выше и отличались статистически значимо. Полученные данные представлены в таблице 5.

Таблица 5. Сроки стационарного лечения в сравнении по группам (*- статистически значимая разница)

Течение COVID-19			
Показатель	Основная группа	Группа сравнения	Разница
Госпитализация	24,5%	15,3%	$p > 0,05$
Сроки госпитализации от начала заболевания	$4,8 \pm 0,4$ дней	$5,7 \pm 0,2$ дней	$p < 0,05^*$
Продолжительность госпитализации	$15,6 \pm 0,6$ дней	$12,9 \pm 0,3$ дней	$p < 0,05^*$

У пациентов обеих групп тщательно оценивались все клинические проявления COVID-19.

В остром периоде заболевания пациенты преимущественно указывали на внезапность возникновения клинических симптомов данного заболевания. Иногда отмечался продромальный период с явлениями общего неспецифического недомогания.

Весьма типично в клинической картине наличие лихорадки. В основной группе пациентов она отмечалась у 79 человек (80,6%), у 17 (17,3%) гипертермии не отмечено и у 2 (2%) заболевание протекало с гипотермией. При этом среди лихорадящих пациентов в основной группе чаще всего цифры достигали фебрильных значений – 37 (37,6%), субфебрильная температура была у 27 пациентов (27,6%) и у 15 (15,3%)

она достигала гектических цифр. Длительность лихорадочного периода колебалась от 1 до 30 дней и чаще всего составляла 7-14 дней. В группе сравнения лихорадка регистрировалась у 48 человек (81,4%), у 9 (15,3%) гипертермии не было и у 2 (2%) регистрировалась гипотермия. У лихорадящих пациентов также чаще отмечалась фебрильная температура - 23 (40%), у 17 (28,8%) температура была субфебрильной и у 8 (15,6%) пациентов температура была гектической. Продолжительность лихорадочного периода в данной группе составляла от 1 до 21 дня, в среднем $5,2 \pm 3,4$. Особенности лихорадочной реакции по группам сравнения представлены в рисунке 6. При анализе лихорадочной реакции в группах сравнения статистически значимой разницы не получено.

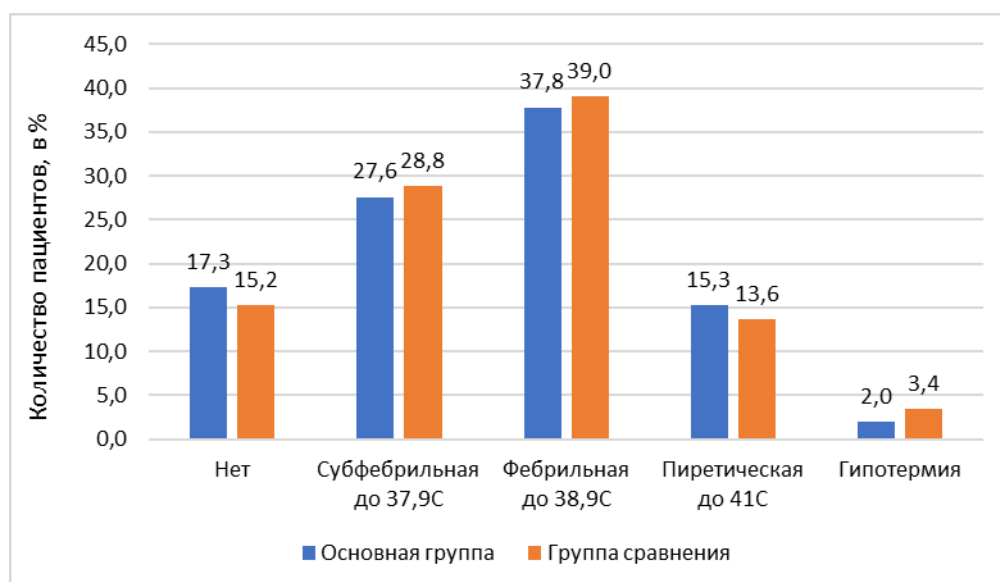


Рисунок 6. Лихорадочная реакция в группах сравнения (в %), (отсутствие статистически значимых различий, $p > 0,05$).

Ввиду того, что вирус SARS-Cov-2 имеет преимущественно аэрогенный путь распространения, дыхательные пути (области носа, носоглотки и ротоглотки) являются входными воротами инфекции и поражаются в самом начале заболевания.

Ринит с ринореей разной степени отмечался у 20 (20,4%) пациентов в основной группе и в 10 случаях (16,9%) в группе наблюдения. Явления

фарингита отмечались в обеих группах у 27 (27,6%) и 19 (32,2%) соответственно.

Одной из отличительных особенностей COVID-19 является развитие различных обонятельных нарушений – дизосмий в виде anosмии, паросмии, гипосмии и, особенно мучительной, какосмии. Также отмечались нарушения вкуса: агевзия, парагевзия. Клинические проявления снижения обонятельной функции принципиально отличаются от подобных наблюдаемых симптомов при других острых респираторных инфекциях. При этом часто расстройства обоняния и вкуса наблюдались даже без заложенности носа и явлений ринита.

В нашем исследовании такой симптом как anosмия в основной группе пациентов встречался у 53 (54,1%) пациентов. В группе сравнения anosмия возникла в 69,5% (41 пациент). В среднем он появлялся на 5-6 сутки, а нарушения обоняния сохранялись от 3 до 120 дней. У некоторых пациентов спустя год после перенесенного COVID-19 обонятельная функция не восстановилась. Число таких пациентов при данном наблюдении составило 12 человек (7,6%).

Таким образом, в настоящем наблюдении anosмия достоверно чаще ($p < 0,05$) встречалась в группе сравнения, у которых в анамнезе отсутствовала артериальная гипертензия (рисунок 7).

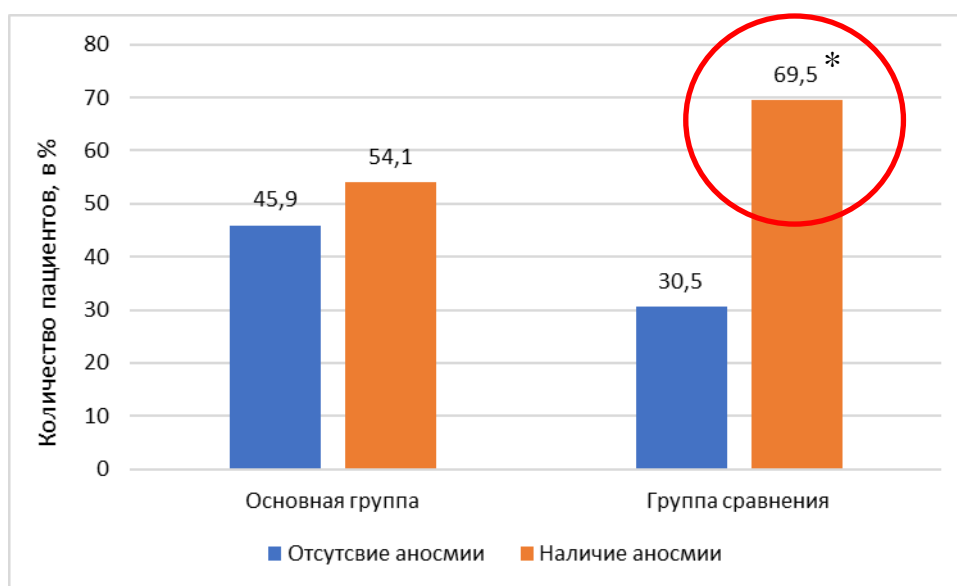


Рисунок 7. Наличие anosмии при COVID-19 в группах сравнения (в %), (*- статистически значимые различия, $p < 0,05$).

Имеющееся клиническое наблюдение от том, что у пациентов с COVID-пневмонией anosмия развивается реже в данном исследовании подтверждения не получило. Достоверной разницы между пациентами с поражением нижних дыхательных путей и без него выявлено не было ($p > 0,05$).

Агевзия встречалась у 38,8% (38) пациентов в основной группе и у 44,1% (26) больных в группе сравнения. У 59 пациентов искажение вкуса сочеталось с нарушениями обоняния $62,8\% \pm 5,0$ и лишь у 5 больных агевзия была изолированной $7,9\% \pm 3,4$. В наблюдении отмечено, что нарушение функции вкусового анализатора достоверно чаще наблюдается у больных с нарушением обоняния и практически не встречается изолированно ($p < 0,01$) (рисунок 8).

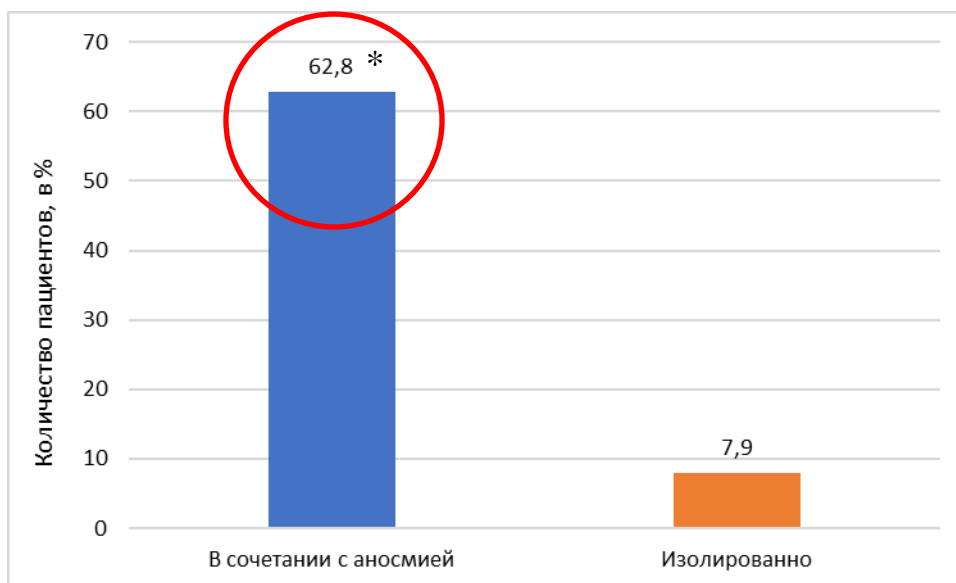


Рисунок 8. Нарушения обонятельного и вкусового анализаторов у пациентов, перенесших COVID-19 (в %), (*- статистически значимые различия, $p < 0,01$).

Частой жалобой при COVID-19 была мучительная головная боль. В нашем наблюдении она регистрировалась у 54,1% (53) в основной группе и у 62,7% (37) пациентов в группе сравнения.

Пациентов с COVID-19 беспокоила миалгия и артралгия. Эти симптомы составили в наблюдаемых группах 48,0% (47) 61% (36) и 41,8% (41) и 42,4% (25) больных соответственно.

Известно, что коронавирусная инфекция COVID-19, протекала с симптомами поражения желудочно-кишечного тракта; диспепсией, диарейным синдромом. У наших пациентов в основной группе они составили 7,1% (7) и 18,4% (18) больных, в группе сравнения 13,6% (8) и 13,6% (8) больных.

Также некоторые пациенты предъявляли жалобы на повышенную сухость кожных покровов и слизистых, жажду, нарушение потоотделения (повышение либо снижение), которые вместе можно рассмотреть, как дисфункцию вегетативной регуляции.

Частой жалобой в остром периоде данного инфекционного заболевания была выраженная общая слабость. Среди наших пациентов такой симптом имели 77,6% (76) в основной группе и 89,8% (53) в группе сравнения. Таким образом, можно отметить, что такой симптом как общая слабость достоверно чаще встречался у пациентов в группе сравнения ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ клинических симптомов, характеризующих интоксикационный синдром, поражения верхних дыхательных путей, органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), показал отсутствие значимой разницы в группах сравнения, кроме симптома – общая слабость (рисунок 9).



Рисунок 9. Основные клинические симптомы COVID-19 в сравнении по группам (в %), (*- статистически значимые различия, $p < 0,05$).

Известно, что для данного заболевания характерен сухой кашель или кашель со скудной трудноотделяемой мокротой, ощущение заложенности и сдавленности грудной клетки, чувство нехватки воздуха.

У части пациентов развиваются воспалительные изменения в легочной ткани. При развитии высокой степени поражения они могут сопровождаться дыхательной недостаточностью.

У наших пациентов основной группы в 41,8% (41 пациент) возникло поражение нижних дыхательных путей. Из них у 17 (17,3%) диагностирована поражение легких до 25% - КТ-1, у 18 (18,4%) больных от 25 до 50% - КТ-2 и у 6 (6,3%) больных до 75% - КТ-3. В 57 (58,2%) случаях COVID-19 протекал без поражения легочной ткани в данной группе исследуемых. При этом явления дыхательной недостаточности 1 степени отмечались у 26 (26,5%) пациентов с поражением легких. Дыхательная недостаточность 2 степени отмечалась у 9 (9,2%) больных основной группы. У 63 (64,3%) пациентов основной группы дыхательной недостаточности не было.

В группе сравнения поражение легочной ткани было выявлено у 19 (32,2%), у 40 (67,8%) больных данной группы заболевание протекало без поражения нижних дыхательных путей. При этом поражение легочной ткани до 25% (на уровне КТ- 1) выявлено у 16,9% (10 больных), до 50% (КТ-2) у 15,3% (9 больных) в группе сравнения. Поражение легких более 50% (на уровне КТ-3) в группе сравнения зарегистрировано не было. Дыхательная недостаточность в данной группе регистрировалась у 10 (16,6%), из них 1 степени – 9 (15,3%), 2 степени – в 1 (1,7%) случае.

Частота развития такой клинической формы COVID-19, как пневмония, в группах сравнения достоверно не различалась: у пациентов основной группы она составила 41,8% (41 человека), у пациентов группы сравнения – 35,2% (19 человек) ($p > 0,05$). Однако в ходе проведенного анализа было выявлено, что у пациентов основной группы достоверно чаще отмечалось развитие поражения нижних дыхательных путей более 25% по данным КТ. Также в этой группе пациентов (основной)

достоверно чаще развивалась дыхательная недостаточность 2 степени – то есть более высокая (рисунок 10, 11.).

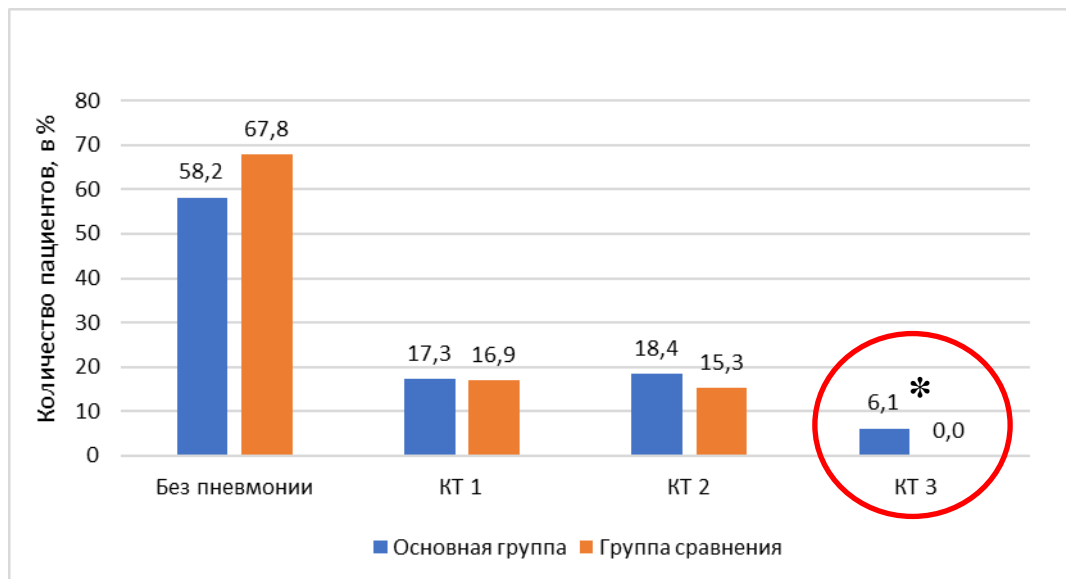


Рисунок 10. Степень поражений нижних дыхательных путей по данным КТ в группах (в %) (*- статистически значимые различия, $p < 0,05$).

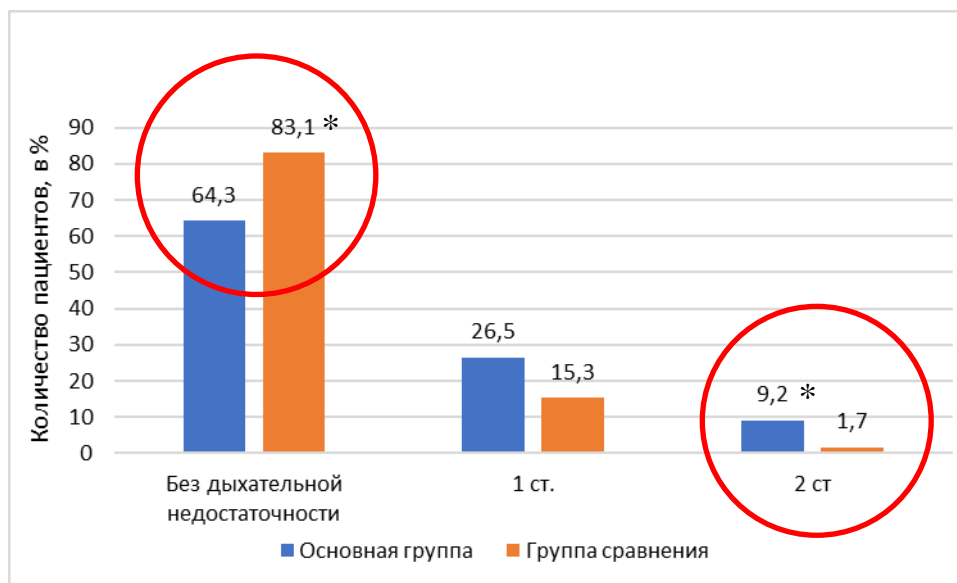


Рисунок 11. Степень выраженности дыхательной недостаточности в группах сравнения (в %), (*- статистически значимые различия, $p < 0,05$).

Многочисленные клинические наблюдения и проводимые исследования свидетельствуют о том, что у заболевания COVID-19 имеется такой специфический симптом как частичная аллопеция. Чаще всего она начиналась через месяц от начала заболевания и продолжалась

до 6 месяцев, с последующим постепенным регрессом. В нашем наблюдении выпадение волос регистрировалось у 26,5% (26) больных в основной группе и у 18,5% (11) в группе сравнения.

Довольно часто пациенты с COVID-19 предъявляют жалобы на нарушения сна. Среди наших больных с такими жалобами было 32,7% (32) в основной группе и 39% (23) в группе сравнения.

Данные симптомы; частичная алопеция и инсомния достоверной разницы по группам не показали. При этом в наблюдении отмечено, что алопеция развивается чаще и в основном у пациентов с пневмониями. Среди пациентов без пневмоний (97 человек) этот симптом встречался у 9 человек 9,3%±2,9, в то время как при наличии поражения легочной ткани (60 больных) от регистрировался у 28 наблюдаемых 46,7%. Таким образом в данном исследовании выявлено, что развитие алопеции достоверно чаще отмечалось у пациентов с пневмонией ($p<0,01$) (рисунок 12).

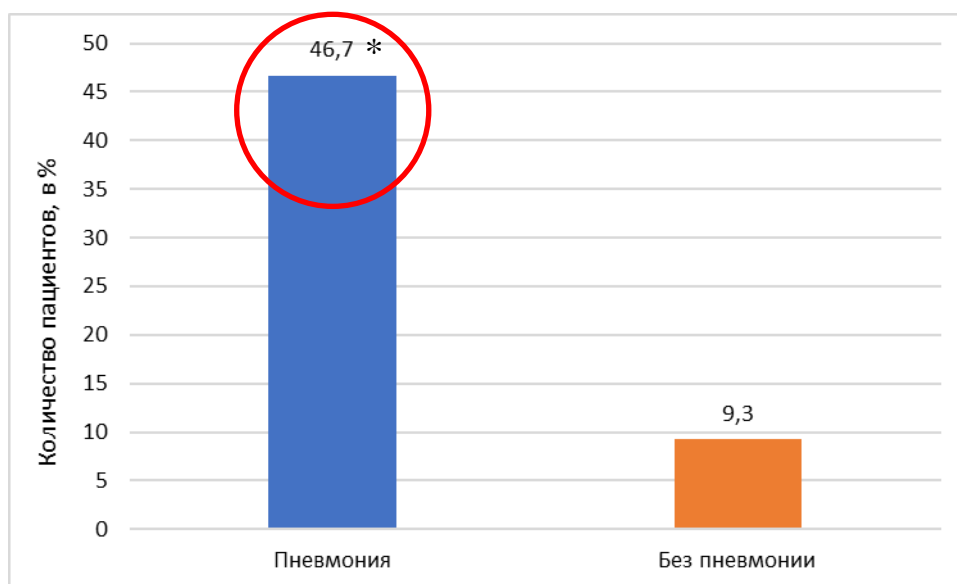


Рисунок 12. Алопеция при поражением нижних дыхательных у пациентов, перенесших COVID-19 (в %), (*- статистически значимые различия, $p<0,01$).

В периоде реконвалесценции COVID-19 часто отмечается астенизация пациентов. В нашем наблюдении такой симптомо-комплекс встречался у 60,2% (59) больных основной группы и у 64,4% (38) больных в группе сравнения. Период астенизации был достаточно длительным и составлял $64,4 \pm 8,7$ дней в основной группе и $45,5 \pm 8,1$ дней в группе сравнения. При сопоставлении сроков длительности этого периода среди двух групп достоверной разницы получено не было ($p > 0,05$).

Также довольно часто пациенты с COVID-19 отмечают снижение веса тела. У наших пациентов такой симптом наблюдался в 32,2% (32) и в 25,4% (15) в группах наблюдения. Отмечено, что у пациентов без пневмонии снижение веса тела регистрировалось в $10,3\% \pm 3,1$, в то время как у пациентов с поражением легких он снижался в $61,7\% \pm 6,3$. Таким образом в наблюдении выявлено, снижение веса тела достоверно чаще встречается при более тяжелом течении процесса ($p < 0,01$) (рисунок 13).

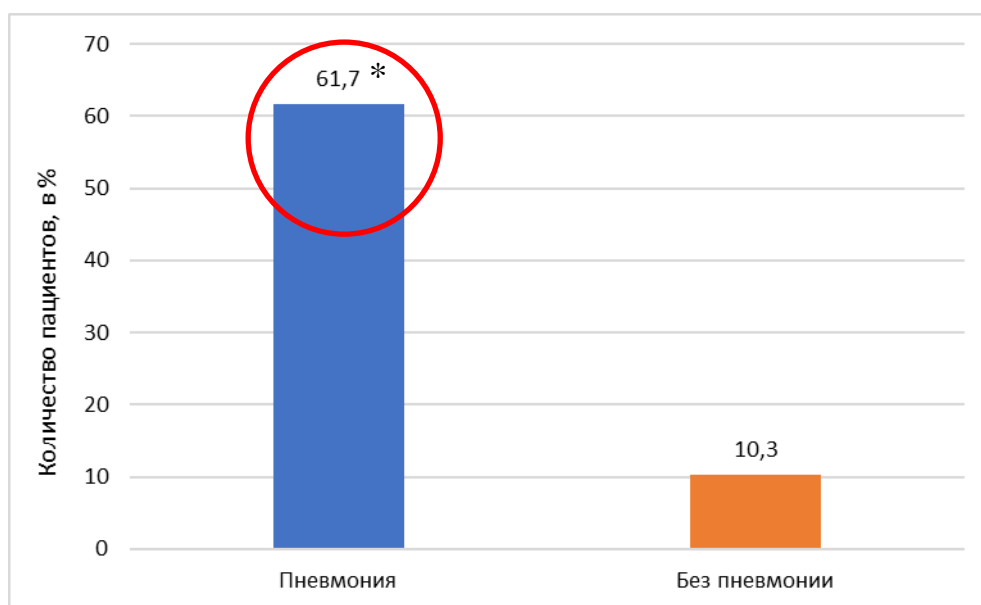


Рисунок 13. Снижение веса тела у пациентов, перенесших COVID-19 с поражением нижних дыхательных путей (в %) (*- статистически значимые различия, $p < 0,01$)

Причиной аллопеции может быть резкая потеря веса тела, нарушение Т-клеточного иммунитета. В нашем исследовании

подтверждено, что у пациентов с более тяжелым течением новой коронавирусной инфекции с поражением нижних дыхательных путей и снижением веса тела аллопеция развивается достоверно чаще.

Был проведен анализ частоты развития поражения нижних дыхательных путей при COVID-19 у пациентов в зависимости от ИМТ. Среди наших пациентов с повышенным ИМТ (более 25), которых было 109 зарегистрировано 47 случаев пневмонии ($43,1\% \pm 4,7$). А у 48 пациентов с нормальным ИМТ пневмония регистрировалась в 13 случаях, что составляет $27,1\% \pm 6,4$. При анализе отмечается, что воспалительные изменения в легочной ткани при COVID-19 достоверно чаще развиваются у пациентов с повышенным ИМТ ($p < 0,05$). (рисунок 14)

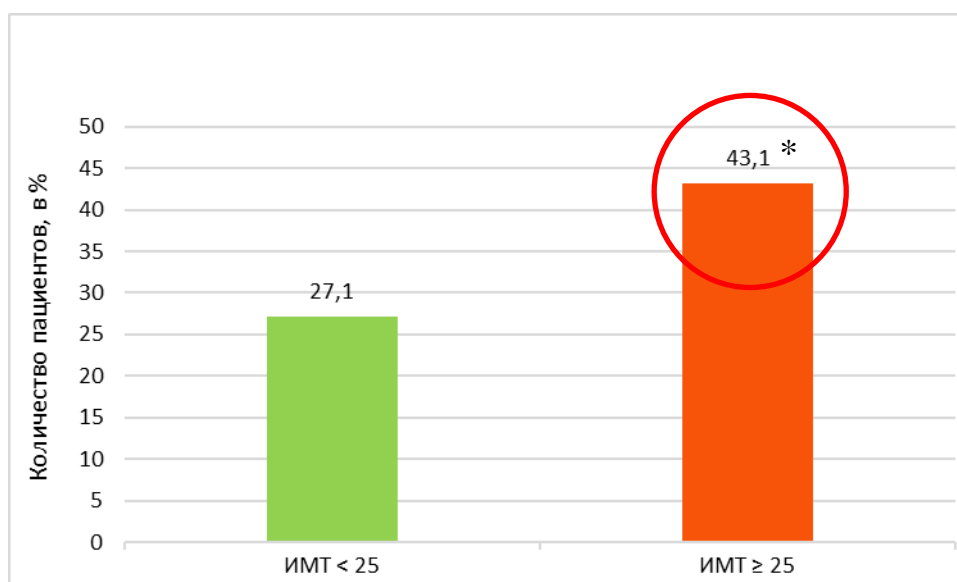


Рисунок 14. Наличие пневмонии у пациентов COVID-19 в зависимости от ИМТ (в %) (*- статистически значимые различия, $p < 0,05$)

Дополнительный анализ риска развития пневмонии у больных с повышенным ИМТ основной группы достоверной разницы не показал, что возможно связано с малой выборкой ($46,8\% \pm 5,6$ против $30,0\% \pm 8,4$, t по модулю 1,7, т.е. $p > 0,05$).

У наблюдаемых нами пациентов регистрировались осложнения: в основной группе наблюдались 3 перикардита (3,3%), в группе сравнения

1 случай (1,9%). Достоверных различий не выявляется, что говорит об отсутствии связи процесса с АГ.

У 6 пациентов в основной группе (6,6%) в качестве осложнения COVID-19 возник артрит, также он регистрировался у 4 (7,4%) пациентов в группе сравнения, что также демонстрирует отсутствие различий по группам.

При динамическом осмотре через 6 месяцев после перенесенного COVID-19 получены следующие данные: Частота сердечных сокращений (ЧСС в мин) в основной группе составила $72,9 \pm 8,3$, в группе сравнения – $72,8 \pm 6,8$. Частота дыхательных движений (ЧДД) в основной группе была $16,2 \pm 0,1$, а в группе сравнения $15,6 \pm 0,1$. Сатурация кислорода в капиллярной крови в основной группе $98,4 \pm 0,1$ и $98,7 \pm 0,1$ в группе сравнения. Таким образом, выявлена достоверная разница по частоте дыхательных движений и насыщению крови кислородом у пациентов в группах сравнения; сатурация была достоверно ниже и число дыхательных движений в минуту достоверно больше в основной группе.

Таблица 6. Значение сатурации O₂ и частоты дыхания в сравниваемых группах в период реконвалесценции (*- статистически значимые различия).

	Sp O ₂	ЧДД
Основная группа	$98,4 \pm 0,1^*$	$16,2 \pm 0,1^*$
Группа сравнения	$98,7 \pm 0,1$	$15,6 \pm 0,1$

Полученные данные могут свидетельствовать о наличии некоторого дыхательного дефицита у пациентов основной группы. Кроме того, не следует упускать из внимания, что у пациентов основной группы (т.е. с АГ) по мере прогрессирования основного заболевания

нарушается транскапиллярный обмен веществ. Меняется артерио-венозная разница показателей крови, в том числе, и кислорода. Уровень сатурации кислорода снижается в связи с изменением жесткости сосудистой стенки, что отражается на периферическом газообмене. В ответ на гипоксемию и гиперкапнию, то есть изменение показателей газового состава крови, активируются хеморецепторы аорты, каротидных клубочков, центральные хеморецепторы. Их возбуждение приводит к стимуляции дыхательного центра ствола головного мозга и развитию тахи- и гиперпноэ. Отмечалось и ранее, что для пациентов с АГ характерно более высокая ЧДД по сравнению со здоровыми. Кроме того, необходимо обратить внимание, что среди пациентов с АГ часто имеются пациенты с лишним весом (данный факт отмечен и в нашем исследовании), что также является дополнительной причиной тахипноэ и снижения сатурации кислорода.

Таким образом, в проведенном исследовании отмечено, что лихорадочная реакция по уровню гипертермии достоверно в группах наблюдения не отличается ($p > 0,05$) и чаще имеет фебрильные значения на своем пике.

Частота развития пневмонии при COVID-19 в группах сравнения достоверно не отличается, однако у пациентов с отягощенным АГ преморбидным фоном достоверно чаще отмечалось развитие пневмонии с поражением более 25% легочной ткани ($p < 0,05$). Также у пациентов с АГ достоверно чаще развивалась более высокая (2 степени) дыхательная недостаточность.

В нашем исследовании выявлено, что воспалительные изменения в легочной ткани при COVID-19 достоверно чаще развиваются у пациентов с повышенным ИМТ ($p < 0,05$).

В настоящем наблюдении выявлено, что аносмия достоверно чаще имеет место в группе пациентов, у которых в анамнезе отсутствует артериальная гипертензия ($p < 0,05$).

Нарушение функции вкусового анализатора достоверно чаще наблюдается у больных с нарушением обоняния и практически не встречается изолированно ($p < 0,01$).

Сравнительный анализ клинических симптомов, характеризующих интоксикационный синдром, поражения верхних дыхательных путей, органов ЖКТ, в группах сравнения показал отсутствие значимой разницы и достоверно не отличались в группах сравнения ($p > 0,05$).

А такой симптом как общая слабость в остром периоде достоверно чаще встречался в группе пациентов без фоновой АГ ($p < 0,05$). А при сопоставлении сроков длительности периода астенизации в периоде реконвалесценции среди двух групп достоверной разницы получено не было ($p > 0,05$) и в среднем он составлял 2 месяца.

В данном исследовании выявлено, что развитие частичной аллопеции достоверно чаще отмечалось у пациентов с поражением нижних дыхательных путей и развитием пневмонии при COVID-19 ($p < 0,01$).

В наблюдении выявлено, что снижение веса тела достоверно чаще встречается при более тяжелом течении коронавирусной инфекции ($p < 0,01$).

В проводимом исследовании в периоде реконвалесценции частота дыхательных движений больше и насыщение крови кислородом ниже у пациентов в основной группе (с АГ) по сравнению с группой сравнения. По этим параметрам выявлена статистически значимая разница ($p < 0,05$).

2) Особенности лабораторной картины COVID-19 у больных в группах сравнения

Наблюдаемым выполнен общий анализ крови, который был сопоставим по всем показателям, в т.ч. лейкоцитарной формуле, и достоверно не отличался. В периоде реконвалесценции получена достоверная разница между группами по показателю RDW- ширина распределения эритроцитов. Он составил $14,5 \pm 0,4$ в основной группе и $13,6 \pm 0,1$ в группе сравнения ($p < 0,05$). К изменению процессов созревания предшественников эритропоэза и изменению размеров эритроцитов ведет воспаление, повышенная активность адренергических механизмов, а также РААС. Повышение RDW у наших пациентов в основной группе может быть обусловлено повышением активности нейроэндокринной системы у пациентов с ССЗ, которая приводит к повышению показателя у данной группы. Однако, при острых воспалительных состояниях имеющийся окислительный стресс также значительно увеличивает RDW. Под его воздействием происходит повреждение клеточных мембран эритроцитов и увеличивается высвобождение незрелых форм эритроцитов из костного мозга в периферическую кровь (рисунок 15).

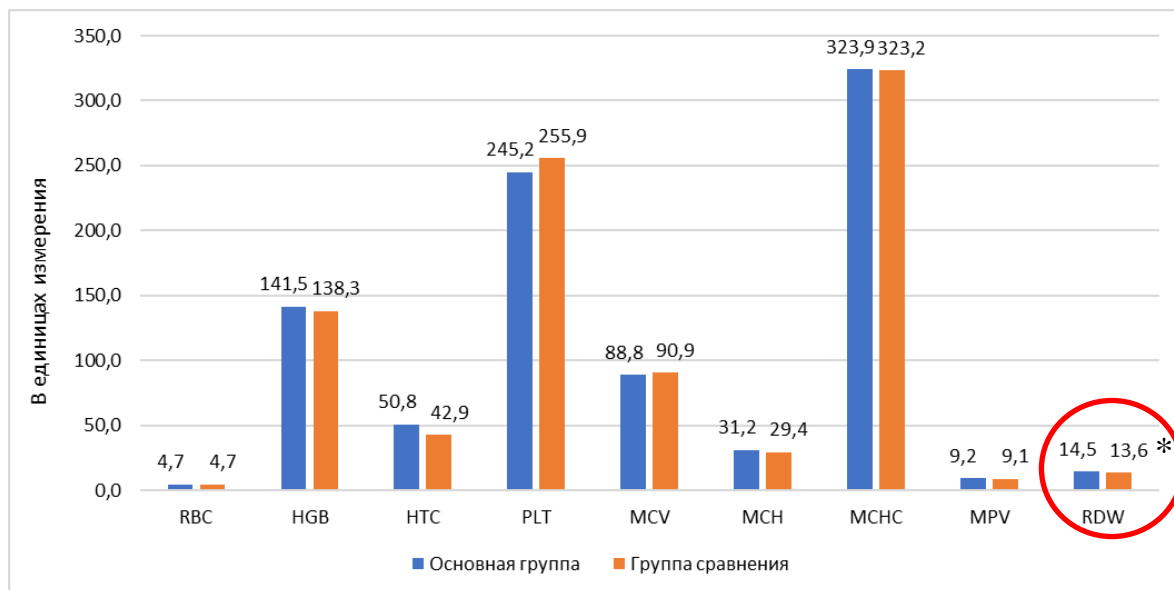


Рисунок 15. Показатели гемограммы в группах пациентов, перенесших COVID-19 (в единицах измерения) (*- статистически значимые различия, $p < 0,05$)

Исследование в периоде реконвалесценции показателей уровня С-реактивного белка (СРБ), ферритина и глюкозы дали следующий результат - они были выше в основной группе пациентов и отличались достоверно по сравнению с группой сравнения ($p < 0,05$) (рисунок 16).

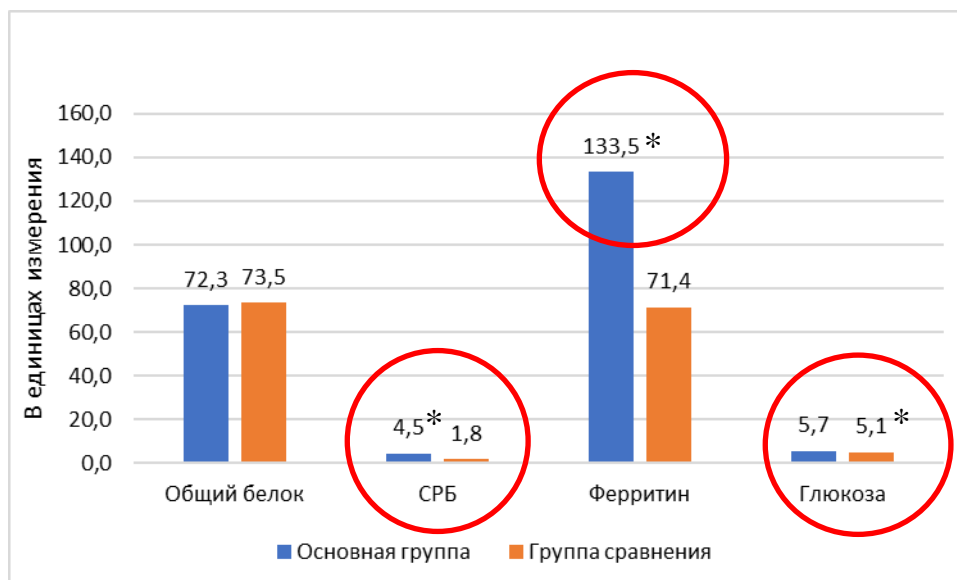


Рисунок 16. Показатели биохимического анализа крови в группах пациентов, перенесших COVID-19 (в единицах измерения) (*- статистически значимые различия, $p < 0,05$)

Таким образом, маркеры воспалительного процесса остаются повышенными у пациентов основной группы в отдаленном периоде реконвалесценции (6 месяцев), что может свидетельствовать о пролонгации воспалительного процесса.

Повышение СРБ провоцирует развитие воспаления в сосудистой стенке и вызывает дисфункцию эндотелия. Существуют доказательства тесной связи процесса воспаления и сосудистой эластичности. В ходе воспалительного процесса стимулируется пролиферация гладкомышечных клеток, нарушается функция эндотелия, что приводит к индукции развития сосудистого фиброза. В проведенных ранее исследованиях убедительно доказана связь уровня СРБ и сосудистой жесткости. Жесткость сосудов, в первую очередь артерий – это интегральный показатель риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Небольшое повышение уровня СРБ даже в пределах референсных значений, а тем более превышающих их, значительно увеличивает сердечно-сосудистые риски. Воспаление ухудшает прогноз ССЗ, является дополнительным фактором риска развития ишемической болезни сердца даже у пациентов без предшествующего анамнеза.

В нашем исследовании пациентам обеих групп проводилось повторное определение IgG к SARS-CoV-2 в течение года, который ассоциируется с постинфекционным иммунитетом. Данная динамика демонстрирует постепенное снижение концентрации IgG в течение года. Можно отметить при этом, в среднем, более высокие показатели постинфекционных антител класса IgG у пациентов основной группы в первые месяцы после перенесённой инфекции (рисунок 17).



Рисунок 17. Динамика изменения постинфекционного IgG в группах пациентов, перенесших COVID-19 (ед/мл) (*- статистически значимые различия, $p < 0,05$)

Концентрация IgG у пациентов с пневмонией составила $266 \pm 46,2$ ед/мл, а без пневмонии $125,9 \pm 19,7$ ед/мл. Анализ концентрации постинфекционного IgG показал наличие статистически значимой разницы данного показателя у пациентов с пневмонией ($p < 0,05$) (рисунок 18).



Рисунок 18. Взаимосвязь уровня IgG и пневмонии в периоде реконвалесценции (ед/мл) (*- статистически значимые различия, $p < 0,05$)

То есть у пациентов с поражением легких уровень иммуноглобулина G к SARS-CoV-2 достоверно выше, чем у пациентов без COVID-пневмонии.

Дополнительный анализ значения концентрации IgG и сопоставления с ИМТ показал наличие достоверной разницы у пациентов с нормальным ИМТ, где он составлял $121 \pm 17,1$ ед/мл и у пациентом с повышенным ИМТ, где он был $182,1 \pm 25,3$ ед/мл ($p < 0,05$) (рисунок 19). Таким образом концентрация постинфекционного IgG к SARS-CoV-2 достоверно выше у пациентов с повышенным ИМТ.

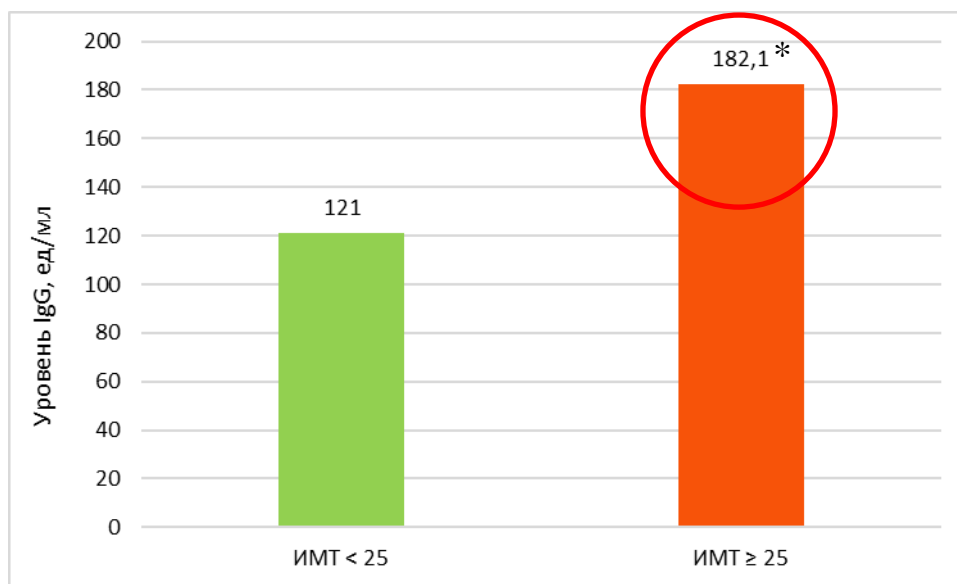


Рисунок 19. Зависимость уровня IgG от ИМТ (ед/мл)

(* - статистически значимые различия, $p < 0,05$).

Сравнительный анализ данных коагулограммы, среди которых АЧТВ, фибриноген, протромбин, МНО, Д-димер, в двух группах пациентов, перенесших COVID-19 достоверных различий не показал ($p > 0,05$). (рисунок 20).

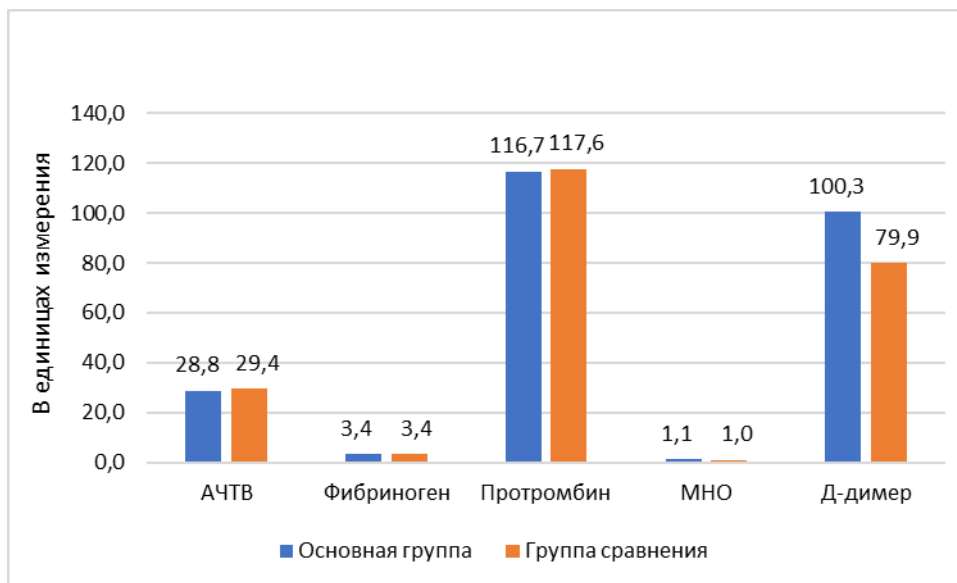


Рисунок 20. Показатели коагулограммы в группах пациентов, перенесших COVID-19 (в единицах измерения), (отсутствие статистически значимых различий, $p > 0,05$).

Сравнительный анализ показателей гормонального фона в группах пациентов, перенесших COVID-19 показал достоверные различия по уровню гликированного гемоглобина. В основной группе пациентов данный показатель составил $5,7 \pm 0,1\%$, а в группе сравнения $5,4 \pm 0,01\%$ ($p < 0,05$) (рисунок 21).

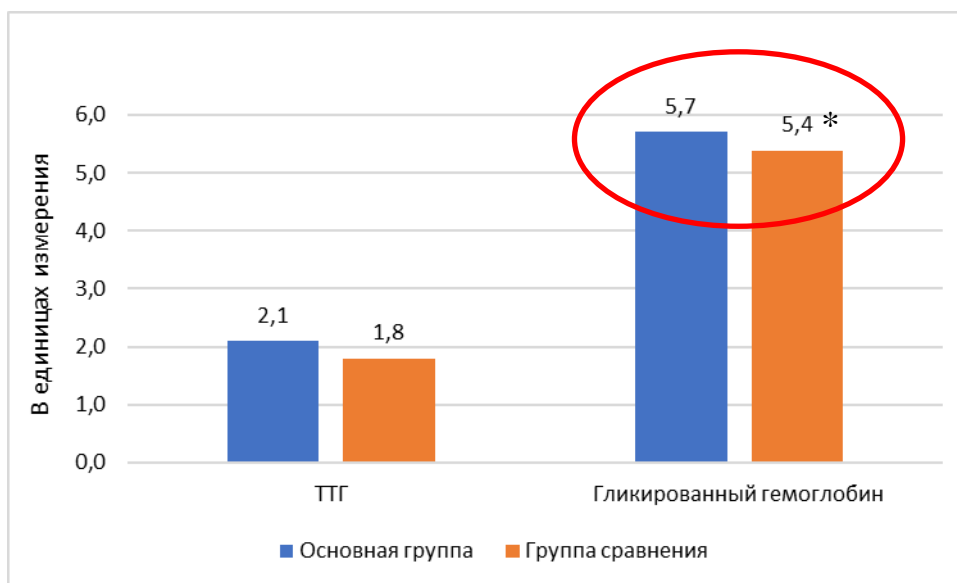


Рисунок 21. Показатели гормонального фона в группах пациентов, перенесших COVID-19 (в единицах измерения) (*- статистически значимые различия, $p < 0,05$).

Гликированный гемоглобин является специфическим соединением гемоглобина эритроцитов с глюкозой и отражает среднее содержание глюкозы за длительный период времени (3-4 месяца). Наличие разницы по группам в нашем исследовании обусловлено тем, что в основной группе наблюдаемых с нарушением углеводного обмена было 16 (16,3%), а в группе сравнения – 2 (3,4%). Следует обратить внимание, что средний уровень гликированного гемоглобина ($5,7 \pm 0,1\%$) является целевым и говорит о компенсации сахарного диабета. Таким образом, в нашем исследовании данных за декомпенсацию сахарного диабета у пациентов на фоне COVID-19 не получено, однако это может быть обусловлено недостаточной выборкой.

В гемограмме показатель RDW достоверно выше в группе пациентов с АГ ($p < 0,05$).

Кроме того, было выявлено, что в отдаленном постковидном периоде у пациентов с АГ маркеры воспалительного процесса СРБ, ферритин, остаются значимо повышенными. Различия по данным показателям с группой без АГ имеет достоверную разницу ($p < 0,05$).

Постинфекционный Ig G к SARS-CoV-2 постепенно снижается в течение года, в первые месяцы после заболевания имеет более высокие средние показатели у пациентов после COVID-19 протекавшем на фоне АГ ($p < 0,05$).

Отмечено, что у пациентов с поражением легких уровень Ig G к SARS-CoV-2 достоверно выше, чем у пациентов без COVID-пневмонии ($p < 0,05$). А также уровень постинфекционного IgG достоверно выше у пациентов с повышенным и избыточным ИМТ, по сравнению с нормальным ИМТ ($p < 0,05$).

Анализ показателей коагулограммы по группам с АГ и без нее достоверных различий не показал ($p > 0,05$).

Показатели гликированного гемоглобина в группе пациентов с АГ были достоверно выше ($p < 0,05$) по сравнению с другой группой в связи с большим числом пациентов с сахарным диабетом в этой группе.

3.2. Особенности течения артериальной гипертензии в разные периоды заболевания COVID-19

При включении в исследование среди пациентов основной группы 69 (71,2%) получали антигипертензивную терапию. Из них 21 (30,4%) пациент получал монотерапию (преимущественно ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента – иАПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина II – БРА(сартаны), а остальные 48 (69,6%) больных – двух-трех- и четырехкомпонентную терапию из комбинаций ингибитора АПФ/БРА с тиазидным и тиазидоподобными диуретиком/дигидропиридиновым антагонистом кальция (рисунок 22)



Рисунок 22. Плановая антигипертензивная терапия, основная группа (в %).

1) Особенности течения артериальной гипертензии в остром периоде COVID-19

При оценке динамики АД в остром периоде COVID-19 получены следующие данные: в основной группе у 15 (15,3%) больных регистрировалась гипотензия, у 17 (17,3%) пациентов повышение цифр АД, у остальных пациентов колебания АД в остром периоде не отмечались и цифры оставались в пределах целевых значений. Таким образом, у 32,7% (32) больных основной группы отмечались колебания цифр АД. У пациентов в группе сравнения изменения АД регистрировались, в целом в 8 случаях, что составляет 13,6%. Из них у 5 (8,5%) отмечалась гипотензия, а у 3 (5,1%) повышение цифр АД (таблица 7).

Таблица 7. Виды колебаний АД по группам пациентов в остром периоде COVID-19 (*- статистически значимые различия, $p < 0,05$).

		Гипотензия	Норма	Гипертензия
Основная группа	абс.	15	66	17
	%	15,3 ±3,9	67,3 ±5	17,3 ±4,1*
Группа сравнения	абс.	5	51	3
	%	8,5 ±3	86,4 ±4,2*	5,1 ±2,4

При сопоставлении данных отмечено, что у пациентов основной группы в остром периоде COVID-19 достоверно чаще отмечается колебание цифр АД в ту или другую сторону (32,7±4,7%), чем у пациентов группы сравнения (13,6 ±4,5%) ($p < 0,05$) (рисунок 23).



Рисунок 23. Анализ колебаний АД в остром периоде в группах сравнения (в %) (*- статистически значимые различия, $p < 0,05$).

Гипотензия обусловлена снижением активности симпатической нервной системы у пациентов на фоне острого инфекционного и воспалительного процесса. Происходит изменение концентрации метаболитических веществ, обладающих гипертензивным действием, таких как ангиотензиноген, эндотелин, тромбоксана А₂. Снижение давления чаще всего отмечается, когда опускается температура тела.

Колебания АД обусловлено изменениями сосудистого тонуса, в том числе, вследствие нарушения центральной его регуляции. При остром воспалении показатели центральной гемодинамики имеют ряд характерных изменений. Увеличивается минутный объем кровообращения (МОК) и объем циркулирующей крови (ОЦК) на фоне активного воспалительного процесса. Нарастание МОК часто происходит за счет увеличения ударного объема сердца, которое чаще всего обусловлено увеличением частоты сердечных сокращений. Происходящие изменения гемодинамики имеют зависимость от фазы воспалительного процесса; они нарастают в острую фазу воспаления и возвращаются к нормальному при выздоровлении. Так при

неосложненной пневмонии системное АД обычно остается нормальным или может немного снижаться к концу лихорадочного периода и в первые дни после падения температуры. АД может значительно и быстро падать при тяжелой пневмонии как в лихорадочный период, так и в период криза.

Гипертензия у наблюдаемых пациентов не была связана с периодом озноба при лихорадочных состояниях и имела продолжительные временные характеристики. Повышение АД для острого инфекционного процесса не типично и ранее не описано. Ранее считалось, что повышение АД никак не связано с острым воспалительным процессом. Выявленный факт можно рассматривать в рамках специфического воздействия вируса SARS-CoV-2 на сложную многоуровневую систему регуляции АД, особенно с учетом известного непосредственного взаимодействия вируса с компонентом системы РААС при внедрении его в клетку.

Среди наблюдаемых в основной группе в остром периоде COVID-19 у 12 пациентов (12,3%) потребовалась отмена подобранной антигипертензивной терапии в связи с развитием стойкой гипотонии.

Отмечено, что гипотензия достоверно чаще развивалась при наличии пневмонии в обеих группах ($p < 0,05$). Также отмена либо снижения дозы антигипертензивных препаратов в основной группе достоверно чаще встречалась при наличии у них пневмонии ($p < 0,05$) (рисунок 24).

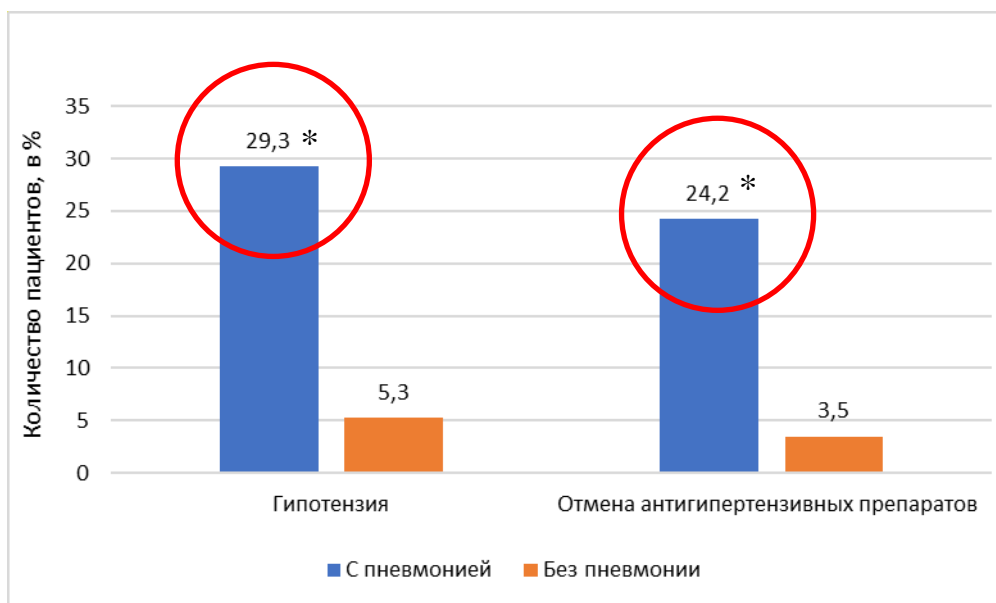


Рисунок 24. Анализ случаев гипотонии у пациентов и коррекции терапии в сторону снижения при наличии пневмонии (в %) (*-статистически значимые различия, $p < 0,05$).

Таким образом, снижение АД отмечалось в обеих группах наблюдения и было достоверно связано с поражением нижних дыхательных путей и более тяжелым течением инфекционного процесса.

Наблюдаемые в основной группе были проанализированы для оценки взаимосвязи между проводимой антигипертензивной терапией и тяжестью течения коронавирусной инфекции, наличия поражения нижних дыхательных путей.

Пациенты, получающие иАПФ с антигипертензивной целью, не имели достоверной разницы в развитии поражение нижних дыхательных путей ($29,7 \pm 7,5\%$), по сравнению с другими группами препаратов ($49,2 \pm 6,4\%$) ($p > 0,05$) (рисунок 25).

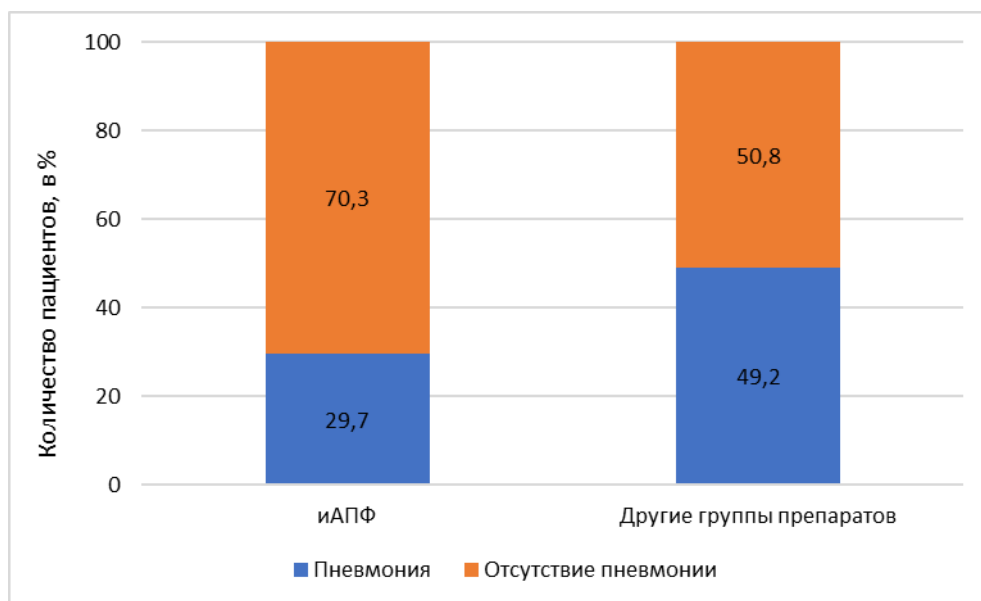


Рисунок 25. Частота регистрации поражения нижних дыхательных путей в зависимости от терапии иАПФ (в %) (отсутствие статистически значимых различий, $p > 0,05$).

Широко известны риски повышения цифр АД. К ним относятся и поражение органов- мишеней, и развитие острых сердечно-сосудистых событий. Однако, гипотензия часто является не менее опасным состоянием для пациента. Резко возникающее гипотоническое состояние в период острого инфекционного процесса, особенно у пациентов с АГ в анамнезе, это снижение перфузионного давления почек и головного мозга, со снижением их жизненно важных функций. Возникает риск развития ортостатической гипотензии с развитием коллапса и падения пациента. Резкое снижение АД, особенно у пожилых пациентов, может привести к ухудшению мозгового кровообращения и развитию очагов ишемии головного мозга. Сам факт падения может привести к травматизации различной степени тяжести, что естественно ухудшает состояние больного и требует дополнительной помощи и вмешательства. Гипоперфузия почек ухудшает их кровоснабжение, что приводит к снижению их функции и развитию почечной недостаточности в той или иной степени. Более длительные и глубокие эпизоды гипотонии имеют

риск развития острого тубулярного некроза. В результате возникает острое поражение и дисфункция клеток канальцевого эпителия почек. Это приводит к резкому падению скорости клубочковой фильтрации, развитию и прогрессированию почечной недостаточности. У пациентов с АГ и атеросклерозом в анамнезе при гипотонических состояниях также дополнительно имеется риск развития инфаркта почки. Исходами этих состояний, даже при благоприятном разрешении острой ситуации, в последующем является развитием хронической болезни почек.

Таким образом, в настоящем исследовании выявлено, что в остром периоде COVID-19 у пациентов с фоновой АГ достоверно чаще отмечается колебание цифр АД в ту или другую сторону по сравнению с пациентами, чей анамнез не отягощен АГ ($p < 0,05$).

Также отмечено, что гипотензия статистически значимо чаще развивается при наличии поражения нижних дыхательных путей как у пациентов с АГ, так и без такого отягощения преморбидного фона и связано с более тяжелым течением инфекционного процесса.

У пациентов, принимающих иАПФ с антигипертензивной целью не зарегистрировано достоверной разницы в частоте развития поражения нижних дыхательных путей по сравнению с другими группами препаратов ($p > 0,05$).

2) Особенности течения артериальной гипертензии в периоде реконвалесценции COVID-19

При динамическом наблюдении наших пациентов в периоде реконвалесценции COVID-19 было установлено, что 13,2% пациентов (13 человек) отмечалось снижение цифр АД, АГ приобрела более стабильный характер. У 4 (4,0%) больных основной группы стало возможным снижение доз антигипертензивных препаратов, а у 6 (6,1%) - полная отмена терапии. В 54,1% случаев (53 человека) течение АГ после

перенесённого COVID-19 не менялось. Пациенты, у которых были отменены препараты для контроля АД, исходно имели показатели АД на уровне 2 степень АД и принимали комбинированную терапия из двух и трех препаратов (таблица 8).

Таблица 8. Анализ динамики АД в периоде реконвалесценции COVID-19 у пациентов основной группы

	Течение АД у реконвалесцентов				
	Изменение течения			Прием препаратов	
	Понижение	Исходный уровень	Повышение	Отмена терапии	Снижение доз
абс	13	53	32	6	4
%	13,2 ±3,4	54,1 ±5	32,7 ±4,7	6,1 ±2,4	4,1 ±2

Таким образом, в периоде реконвалесценции COVID-19 у наблюдаемых больных в основной группе отмечалось изменение течение АД. Оно носило разнонаправленный характер. Изменение заключалось в том, что у пациентов с АД в анамнезе и подобранной гипотензивной терапией изменялись привычные цифр АД. Они могли стать выше привычных, максимально фиксируемых ранее, либо наоборот ниже привычных, с тенденцией к гипотонии. Также, в части случаев течение АД и цифры АД не менялись. Колебания АД диктовали необходимость коррекции доз антигипертензивной терапии как в сторону усиления ее (увеличения доз, применения новых групп и комбинаций), так и снижения доз применяемых ранее лекарственных средств.

Колебания АД в периоде реконвалесценции COVID-19, в том числе и отдаленном, отмечены во многих клинических наблюдениях.

Клинический пример 1.

Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2 (вирус идентифицирован), легкое течение. Сопутствующие заболевания: Гипертоническая болезнь II ст, контролируемая, риск ССО высокий (по анамнезу). Целевое АД менее 130\80 мм.рт.ст. НК -0 ст. Избыточная масса тела. ИМТ 27,2.

Пациентка Г., 60 лет. История болезни №А5896

В июне 2020г предъявляла жалобы на общую слабость, миалгию, артралгию, гипертермию до 37,3С, интенсивную головную боль. Проведено исследование мазков из рото- и носоглотки на определение РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР- результат положительный. Проводилась симптоматическая и неспецифическая противовирусная терапия в связи с диагностированной коронавирусной инфекцией COVID-19. Гипертермия сохранялась 3 дня. Кашель не беспокоил, сатурация при дыхании атмосферным воздухом 98%. Явлений дыхательной недостаточности не было, в связи с чем КТ органов грудной полости не проводилась.

В анамнезе около 10 лет страдает повышением АД до 170\100 мм.рт.ст., адаптирована к 120-130\80 мм.рт.ст. В плановом порядке регулярно принимала комбинацию из 3х антигипертензивных средств: Лизиноприл 10 мг\сутки, Индапамид 2,5 мг\сут, Амлодипин 5 мг\сут. Сначала заболевания на фоне подобранной плановой гипотензивной терапии отмечена тенденция к гипотонии, что потребовало снижения доз препаратов, а затем их отмены. Астенизация сохранялась около 2х недель. За период болезни отметила снижение веса тела на 5 кг. После отмены плановой гипотензивной терапии сохранялась нормотония.

На момент осмотра в феврале 2021г (через 8 месяцев после перенесенного COVID-19) жалоб не предъявляет. При осмотре выявлено, кожные покровы в норме, состояние удовлетворительное,

периферических отеков нет, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный, АД 130\70 мм.рт.ст., ЧСС 72 в мин. Рост пациентки 168 см, вес 77 кг, ИМТ – 27,2, что соответствует избыточной массе тела. Лабораторные параметры в пределах нормы. АД при домашнем контроле остается в пределах целевых значений. По результатам СМАД: САДд 123 мм.рт.ст., ДАДд 80 мм.рт.ст.; САДн 117 мм.рт.ст., ДАДн 75 мм.рт.ст. – по результатам СМАД АГ не зарегистрирована. На период осмотра в феврале 2021г плановой гипотензивной терапии не проводится.

Данный клинический пример больной «Г» иллюстрирует легкое течение коронавирусной инфекции COVID-19. У нее не было данных за поражение нижних дыхательных путей, не было тяжелого интоксикационного синдрома. При этом в остром периоде инфекционного заболевания у больной с длительным анамнезом АГ и подобранной гипотензивной терапией отмечалось снижение АД, что потребовало снижение доз антигипертензивных препаратов, а затем и их отмены. Далее, в периоде реконвалесценции, «на чистом» фоне сохранялась нормотония. Такая реакция АД не является характерной для отдаленного периода инфекционных заболеваний и отражением снижения активности симпатической нервной системы и дисметаболических нарушений.

В нашем исследовании у 18,3% (18) пациентов после перенесенного COVID-19 была зарегистрирована манифестация АГ – развитие АГ de novo (рисунок 26).

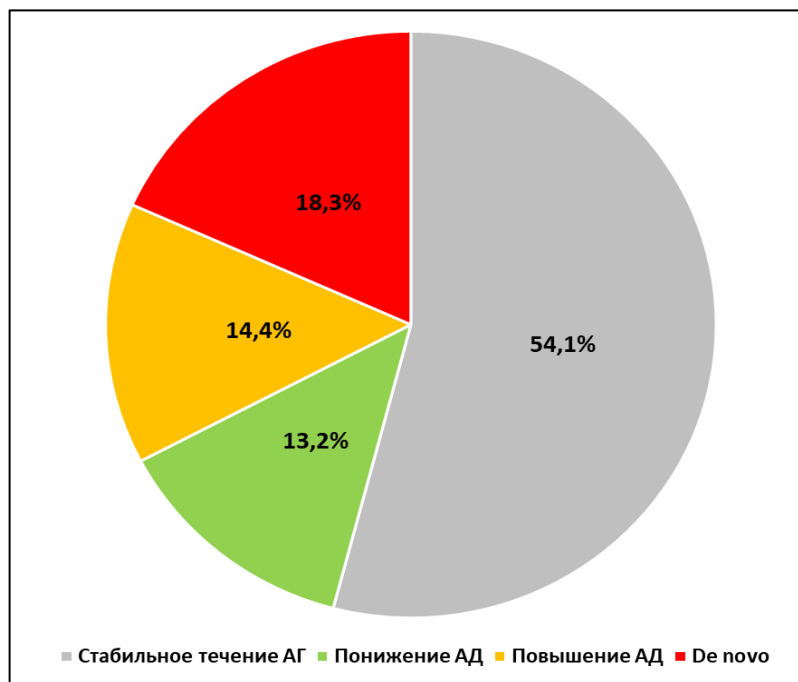


Рисунок 26. Типы изменения АД у пациентов после COVID-19 (в %).

Средний возраст пациентов, у которых впервые стало регистрироваться повышение АД после COVID-19, составил 45 лет. Среди них 11 больных женского пола и 7 пациентов – мужского пола. При анализе течения коронавирусной инфекции у данной группы пациентов отмечено, что у 11 из них острый период протекал без поражения нижних дыхательных путей и у 7 пациентов с развитием пневмонии на уровне КТ 1-КТ 2. При сопоставлении манифестации АД и наличием пневмонии в остром периоде COVID-19 статистически значимой разницы получено не было ($p>0,05$). У 5 (27,8%) пациентов повышение АД впервые стало регистрироваться уже в период болезни коронавирусной инфекции. У 55,6% (10) пациентов преморбидный фон не был отягощен сопутствующими заболеваниями. У 44,4% (8) пациентов этой группы ИМТ соответствовал нормальному весу. У 9 пациентов (50%) имелась избыточная масса тела. И только у 1 пациента ИМТ соответствовал ожирению 1 степени.

Клинический пример 2.

Случай манифестации АГ на фоне COVID инфекции.

Пациентка Р., 31 год. История болезни №А10361

В анамнезе хронические заболевания отсутствуют, адаптирована к АД 110-120\70 мм.рт.ст.

В сентябре 2020г возникли жалобы на повышение температуры до 39,0С, общую слабость, головную боль, миалгию, артралгию. Произведено исследование мазков из рото- и носоглотки на определение РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР- результат положительный. Беспокоила одышка, кашель, чувство нехватки воздуха. Отмечена десатурация до 90% при дыхании атмосферным воздухом. Выполнено КТ органов грудной полости: в периферических и центральных отделах выявлены двусторонние изменения по типу матового стекла до 20-25%. Степень вероятности вирусной пневмонии высокая, степень тяжести КТ – КТ-1. Проводилась комбинированная антибактериальная, неспецифическая противовирусная терапия, дезинтоксикационная и литическая терапия при гипертермии выше 38,5С. Лихорадочный период сохранялся до 8 дней. После перенесенной инфекции астенизация сохранялась около 2х месяцев. За период болезни отметила снижение веса тела на 5 кг с последующим повышением на 10 кг. В период болезни впервые стало отмечаться повышение АД до 180\100 мм.рт.ст., которое измерила в связи с упорными головными болями и плохим самочувствием.

При осмотре в апреле 2021 г (7 месяцев спустя после перенесенной коронавирусной инфекции) предъявляет жалобы на нестабильное АД, периодическое повышение до 160\100 мм.рт.ст., снижение работоспособности. В плановом порядке гипотензивные препараты не принимает. При осмотре кожные покровы в норме, состояние удовлетворительное, периферических отеков нет, хрипов нет. АД 140\85 мм.рт.ст., ЧСС 70 в мин. Рост пациентки 162 см, вес 69 кг, ИМТ – 26,2,

что соответствует избыточной массе тела. По данным лабораторного обследования: СРБ -11,6 мг\л; ферритин -54,3 мкг\л; ТТГ- 2,3 мкМЕ\мл гликозилированный гемоглобин -5,7%. Протромбин 129%. Параметры клинического анализа крови и в пределах нормы. По результатам СМАД: среднее САДд 134 мм.рт.ст., ДАДд 95 мм.рт.ст.; максимальное САДд 171 мм.рт.ст., ДАДд 121 мм.рт.ст; среднее САДн 114 мм.рт.ст., ДАДн 74 мм.рт.ст. Степень снижения САД 15%, ДАД-22%. По результатам СМАД зарегистрирована систоло-диастолическая АГ в дневные и ночные часы. Степень ночного снижения по САД достаточная (dipper), степень ночного снижения ДАД избыточная (over-dipper).

Назначена гипотензивная терапия.

Данный клинический пример больной «Р» демонстрирует среднетяжелое течение коронавирусной инфекции COVID-19 с поражением нижних дыхательных путей на уровне КТ-1. У пациентки без гипертонического анамнеза в остром периоде заболевания отмечалось колебание АД в сторону его повышения, что не было обусловлено стадией озноба. Такая реакция АД не характерна для течения острого инфекционного процесса. В отдаленном постковидном периоде повышение АД стойко сохранялось, по данным обследования диагностирована АГ. Данная пациентка, как и многие другие с манифестацией АГ, либо с дестабилизацией ее течения нуждаются в диспансерном наблюдении и динамическом обследовании. Подходы и методы контроля у данной группы пациентов до настоящего времени не разработаны.

Таким образом можно выделить следующие четыре типа изменения течения АГ в периоде реконвалесценции:

- 1) АГ de novo – манифестация АГ после перенесенной COVID-19
- 2) прогрессирующее течение АГ – дестабилизация ранее существующей АГ, недостижение целевых цифр

- 3) регрессирующее течение АГ – более мягкое течение ранее существующей АГ, снижение степени АГ, ортостатическая гипотония
- 4) стабильное течение АГ – картина заболевания остается прежней, профиль АД не меняется, сохраняется контроль цифр, коррекции терапии не требуется

Проведенное нами исследование показывает, что у трети пациентов с АГ после перенесенного COVID-19 происходит прогрессирование течения болезни, она выходит из-под контроля, что требует усиления антигипертензивной терапии.

У 18,3% пациентов в данном исследовании после перенесенного COVID-19 в отдаленном периоде реконвалесценции впервые стало отмечаться повышение АД и развилась АГ. Данная группа пациентов не имела тяжелого преморбидного фона по другим заболеваниям. Острый период инфекции COVID-19 у данной категории пациентов чаще протекал без поражения нижних дыхательных путей, достоверной взаимосвязи с развитием пневмонии получено не было ($p > 0,05$).

Изменения течения АГ требуют изменений в проводимой терапии; реже требуется снижение доз и отмена, чаще усиление терапии в виде повышения доз и назначения комбинаций групп антигипертензивных препаратов при прогрессировании либо манифесте АГ.

3) Анализ результатов СМАД и его особенности в группах пациентов

Для оценки суточного профиля АД и объективизации показателей всем пациента в нашем исследовании было выполнено СМАД. Исходные и производные показатели СМАД, а также средние, минимальные

и максимальные значения ЧСС представлены отдельно для дневного периода (таблица 9) и периода сна (таблица 10).

Таблица 9. Данные СМАД в дневной период

Показатель	Группа	
	Основная (n = 98)	Сравнения (n = 59)
Среднее АД, мм.рт.ст.		
САД	133,1 ± 1,3 (106; 174)	118,3 ± 1,1 (104; 136)
ДАД	83,1 ± 0,9 (60; 109)	77,5 ± 0,8 (67; 92)
ИВ нагрузки АД, %		
САД	31 ± 2,8	5,1 ± 1,2
ДАД	27,9 ± 2,9	9,1 ± 1,7
Вариабельность АД, мм.рт.ст.		
САД	12,7 ± 0,4 (5; 27)	10,1 ± 0,4 (2; 17)
ДАД	9,5 ± 0,4 (5; 32)	8,6 ± 0,3 (5; 14)
ЧСС, уд/мин		
Среднее	75,6 ± 1,1 (53; 106)	78,0 ± 1,6 (54; 105)
Минимальное	60,8 ± 1,0 (42; 89)	61,7 ± 1,5 (39; 88)
Максимальное	97,9 ± 1,9 (63; 138)	102,0 ± 2,6 (62; 144)
Среднее пульсовое АД, мм.рт.ст.		
	54,9 ± 2,0 (33; 118)	43,7 ± 1,7 (29; 95)
Индекс ДП, мм.рт.ст.		
	101,6 ± 1,8 (68; 144)	92,8 ± 2,4 (49; 139)

Таблица 10. Данные СМАД в ночной период

Показатель	Группа	
	Основная (n = 98)	Сравнения (n = 59)
Среднее АД, мм.рт.ст.		
САД	118,6 ± 1,6 (83; 190)	103,7 ± 1,0 (86; 124)
ДАД	71,3 ± 1,0 (51; 97)	65,1 ± 0,8 (58; 81)
ИВ нагрузки АД, %		
САД	33,7 ± 3,2	4,5 ± 1,0
ДАД	37,9 ± 3,2	12,4 ± 2,0
Вариабельность АД, мм.рт.ст.		
САД	12,4 ± 0,5 (3; 41)	9,7 ± 0,4 (3; 17)
ДАД	9,4 ± 0,4 (2; 33)	8,1 ± 0,3 (4; 14)
ЧСС, уд/мин		
Среднее	65,0 ± 1,0 (47; 113)	64,9 ± 1,3 (48; 89)
Минимальное	56,7 ± 1,0 (33; 84)	56,4 ± 1,1 (41; 82)
Максимальное	79,2 ± 1,6 (51; 123)	79,3 ± 2,0 (57; 119)
Утренний подъем, мм.рт.ст.		
	24,3 ± 1,3 (5; 66)	20,8 ± 1,7 (4; 52)
Среднее пульсовое АД, мм.рт.ст.		
	50,2 ± 1,7 (32; 116)	40,8 ± 1,4 (29; 82)
Индекс ДП, мм.рт.ст.		
	77,4 ± 1,8 (46; 164)	67,2 ± 1,6 (49; 96)

При анализе суточного профили АД в группе пациентов с манифестацией АГ после COVID-19 отмечена недостаточная степень ночного снижения АД – нон-диппер, который регистрировался у 61,1% и достоверно чаще имел место в данной группе, по сравнению с другими пациентами основной группы нашего исследования ($p < 0,05$) (рисунок 27).

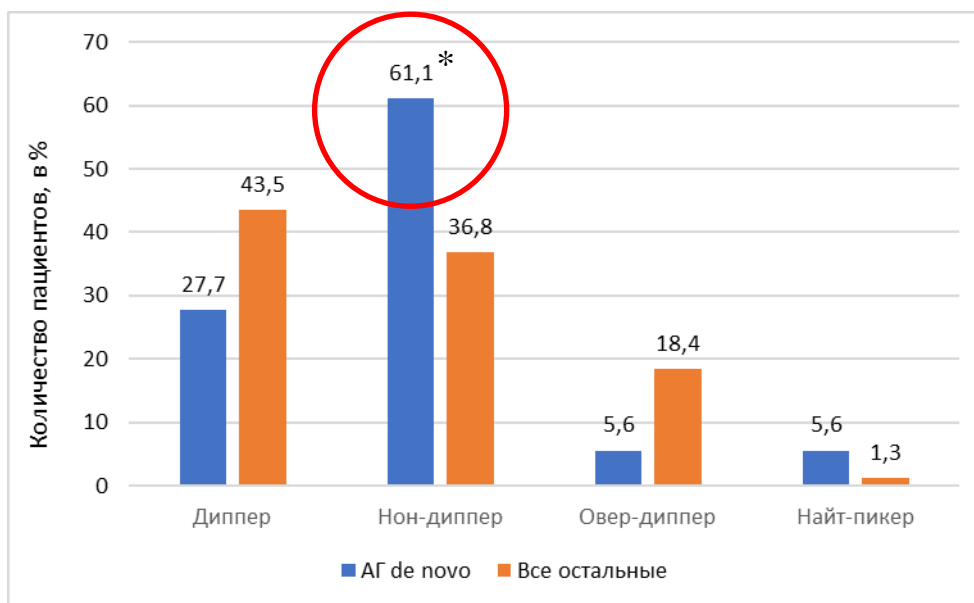


Рисунок 27. Анализ различия профиля АД у пациентов с АГ de novo после COVID-19 и других пациентов основной группы (в %) (*-статистически значимые различия, $p < 0,05$).

Таким образом, у пациентов с развившейся после COVID-19 АГ, достоверно чаще ($p < 0,05$) формируется профиль АД с недостаточной степенью ночного снижения - нон-диппер. Выявленный, у данной категории пациентов фенотип, является прогностически неблагоприятным и требует определенных терапевтических подходов с применением определенных групп препаратов для обеспечения максимального контроля, достижения целевых цифр и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений.

3.3. Анализ генетических полиморфизмов

Одной из задач нашего исследования являлось выявить патогенетическую и прогностическую значимость полиморфизмов генов для риска заболевания COVID-19, прогноза течения, развития осложнений и влияние на артериальную гипертензию. Анализировались следующие генетические полиморфизмы: rs1937506, rs662, rs5186, rs5918, rs1143623, rs1799983. Для выполнения поставленной задачи после

выделения геномной ДНК из лейкоцитов периферической крови произвели анализ выявленных генетических факторов и сопоставили особенностями клинической картины, развития и тяжести течения пневмонии, уровня протромбина и особенностей течения артериальной гипертензии после перенесенной COVID-19.

1) Сравнение популяции с артериальной гипертензией и без неё

В таблице 11 представлены частоты редких аллелей и результаты сопоставления исследованных выборок основная групп (ОГ), группа сравнения (ГС) и популяционный контроль (ПК). В качестве дополнительной контрольной группы использовалась выборки из 360 популяционных образцов, собранных и охарактеризованных до пандемии COVID-19 на базе ГБУЗ ГKB им. С.П. Боткина.

Таблица 11. Частоты редких аллелей в анализируемых выборках

* приведены значения p без поправки на множественные сравнения.

ОНП	Редкий аллель	Выборка, %			Группы сравнения	$\chi^2 (p)^*$
		Основная группа (n=95)	Группа сравнения (n=58)	ПК (n=360)		
rs1937506	A	25	19	25	ОГ/ГС	1,28 (0,26)
					ОГ/ПК	0 (1)
					ГС/ПК	1,67 (0,20)
rs662	G	28	19	25	ОГ/ГС	2,96 (0,09)
					ОГ/ПК	2,6 (0,11)
					ГС/ПК	0,51 (0,47)
rs5186	C	22	18	25	ОГ/ГС	0,48 (0,49)
					ОГ/ПК	0,43 (0,51)
					ГС/ПК	2,07 (0,15)
rs5918	C	15	21	19	ОГ/ГС	1,59 (0,21)
					ОГ/ПК	0,09 (0,77)
					ГС/ПК	1,41 (0,23)
rs1143623	C	33	26	–	ОГ/ГС	1,26 (0,26)
rs1799983	T	31	25	28	ОГ/ГС	1 (0,32)
					ОГ/ПК	0,52 (0,47)
					ГС/ПК	0,33 (0,60)

(ОГ – Основная группа, ГС – Группа сравнения, ПК – Популяционный контроль).

Таблица 12. Анализ ассоциации аллелей ОНП с риском АГ в группе пациентов с подтверждённым диагнозом COVID-19 (n=153).

ОНП/ генотип	Группа сравнения	%	Основная группа	%	ОШ (95% Д.И.)	p
rs1937506						
Кодоминантная						
G/G	42	72,4	55	57,9	1,00	0,077
A/G	10	17,2	32	33,7	2,44 (1,08-5,52)	
A/A	6	10,3	8	8,4	1,02 (0,33-3,16)	
Доминантная						
G/G	42	72,4	55	57,9	1,00	0,0678
A/G-A/A	16	27,6	40	42,1	1,91 (0,94-3,86)	
Рецессивная						
G/G-A/G	52	89,7	87	91,6	1,00	0,691
A/A	6	10,3	8	8,4	0,80 (0,26-2,43)	
Сверхдоминантная						
G/G-A/A	48	82,8	63	66,3	1,00	0,024
A/G	10	17,2	32	33,7	2,44 (1,09-5,44)	
Аддитивная						
0,1,2	58	37,9	95	62,1	1,35 (0,81-2,27)	0,244
rs662						
Кодоминантная						
A/A	37	63,8	48	50,5	1,00	0,120
A/G	20	34,5	40	42,1	1,54 (0,78-3,06)	
G/G	1	1,7	7	7,4	5,40 (0,64-45,80)	
Доминантная						
A/A	37	63,8	48	50,5	1,00	0,108
A/G-G/G	21	36,2	47	49,5	1,73 (0,88-3,37)	
Рецессивная						
A/A-A/G	57	98,3	88	92,6	1,00	0,1
G/G	1	1,7	7	7,4	4,53 (0,54-37,84)	
Сверхдоминантная						
A/A-G/G	38	65,5	55	57,9	1,00	0,347
A/G	20	34,5	40	42,1	1,38 (0,70-2,72)	
Аддитивная						
0,1,2	58	37,9	95	62,1	1,75 (0,98-3,14)	0,053
rs5186						
Кодоминантная						
A/A	37	63,8	58	61,1	1,00	0,274
A/C	21	36,2	32	33,7	0,97 (0,49-1,93)	
C/C	0	0,0	5	5,3	3,14 (0,38-131,26)*	
Доминантная						
A/A	37	63,8	58	61,1	1,00	0,734
A/C-C/C	21	36,2	37	38,9	1,12 (0,57-2,21)	
Рецессивная						
A/A-A/C	58	100,0	90	94,7	1,00	0,157
C/C	0	0,0	5	5,3	3,19 (0,39-131,0)*	
Сверхдоминантная						
A/A-C/C	37	63,8	63	66,3	1,00	0,751
A/C	21	36,2	32	33,7	0,89 (0,45-1,77)	

Аддитивная						
0,1,2	58	37,9	95	62,1	1,30 (0,71-2,38)	0,274
rs5918						
Кодоминантная						
T/T	34	58,6	67	70,5	1,00	0,133
C/T	24	41,4	28	29,5	0,59 (0,30-1,17)	
Аддитивная						
0,1,2	58	37,9	95	62,1	0,59 (0,30-1,17)	
rs1143623						
Кодоминантная						
G/G	32	55,2	45	47,4	1,00	0,433
G/C	22	37,9	38	40,0	1,23 (0,61-2,46)	
C/C	4	6,9	12	12,6	2,13 (0,63-7,22)	
Доминантная						
G/G	32	55,2	45	47,4	1,00	0,349
G/C-C/C	26	44,8	50	52,6	1,37 (0,71-2,63)	
Рецессивная						
G/G-G/C	54	93,1	83	87,4	1,00	0,248
C/C	4	6,9	12	12,6	1,95 (0,60-6,37)	
Сверхдоминантная						
G/G-C/C	36	62,1	57	60,0	1,00	0,800
G/C	22	37,9	38	40,0	1,09 (0,56-2,13)	
Аддитивная						
0,1,2	58	37,9	95	62,1	1,36 (0,82-2,25)	0,222
rs1799983						
Кодоминантная						
G/G	32	55,2	46	48,4	1,00	0,44
G/T	23	39,7	39	41,1	1,18 (0,59-2,34)	
T/T	3	5,2	10	10,5	2,32 (0,59-9,10)	
Доминантная						
G/G	32	55,2	46	48,4	1,00	0,417
G/T-T/T	26	44,8	49	51,6	1,31 (0,68-2,53)	
Рецессивная						
G/G-G/T	55	94,8	85	89,5	1,00	0,234
T/T	3	5,2	10	10,5	2,16 (0,57-8,19)	
Сверхдоминантная						
G/G-T/T	35	60,3	56	58,9	1,00	0,864
G/T	23	39,7	39	41,1	1,06 (0,54-2,06)	
Аддитивная						
0,1,2	58	37,9	95	62,1	1,35 (0,80-2,27)	0,256

* при отсутствии одной из гомозигот расчёт ОШ проводили с соответствующей поправкой на малые выборки.

Во всех группах определены частоты (%) редких аллелей (Таблица 12). Аллели rs1937506-A, rs662-G, rs1143623-C и rs1799983-T чаще

встречаются в основной группе, чем в группе сравнения и выявляют тенденцию к ассоциации с повышенным риском развития АГ у носителей как в гомозиготном, так и в гетерозиготном состоянии. В то же время, редкий аллель rs5918-С скорее имеет протективный характер. Однако найденные ассоциации не достигают статистической значимости из-за низкой частоты редкого аллеля в популяции и недостаточного размера выборки. В целом, сравнение больных COVID-19 с группой популяционного контроля не выявило значимых различий между этими выборками, то есть частоты аллелей в группе инфицированных SARS-CoV-2 сравнимы с популяционными.

При анализе выборки женщин с подтверждённым диагнозом COVID-19 было обнаружено, что в основной группе частота носительства гетерозиготы rs1937506-AG значительно выше, чем в группе сравнения 39% и 15% соответственно, за счёт этого доля аллеля риска rs1937506-А оказалась выше в основной группе (при том, что доли гомозигот rs1937506-АА в этих группах не различались). Расчёт значений риска показал, что у женщин-носителей гетерозиготы rs1937506-AG он достигает 3,62 ($p=0,0045$) относительно носителей гомозигот (Таблица 13).

Таблица 13. Значения показателей ОШ для ОНП rs1937506 в выборке женщин с подтверждённым диагнозом COVID-19.

ОНП	Группа сравнения	%	Основная группа	%	ОШ (95% Д.И.)	<i>p</i>
rs1937506						
Кодоминантная						
G/G	34	73,9	34	51,5	1,00	0,017
A/G	7	15,2	26	39,4	3,71 (1,42-9,71)	
A/A	5	10,9	6	9,1	1,20 (0,33-4,31)	
Доминантная						
G/G	34	73,9	34	51,5	1,00	0,016
A/G-A/A	12	26,1	32	48,5	2,67 (1,18-6,03)	
Сверхдоминантная						
G/G-A/A	39	84,8	40	60,6	1,00	0,0045
A/G	7	15,2	26	39,4	3,62 (1,41-9,31)	

В связи с меньшим числом пациентов мужского пола в исследовании, провести анализ ассоциаций у них не представилось возможным.

2) Генетические факторы риска тяжелых форм новой коронавирусной инфекции

По результатам проведенного обследования 153 пациентов у 53 (38%) было диагностировано поражение нижних дыхательных путей при COVID-19. При этом, степень поражения легочной ткани у 24 пациентов была до 25% - лёгкая степень (КТ-1) и у 29 пациентов средне-тяжёлая и тяжёлая степень 25-50-75% (КТ-2 и КТ-3). Анализ частот аллелей/генотипов ОНП не выявил статистически значимых отличий между у пациентов с разной степень поражения легочной ткани. При этом сравнение пациентов с тяжёлой и средне-тяжёлой степенью и пациентов без пневмонии показал, что аллель rs5186-C вероятно является протективным (для носителей генотипов AC и CC ОШ=0,34 (95% Д.И. 0,12-0,91), p-value=0,0226), в то же время редкий аллель rs1937506-A способен повышать риск развития пневмонии при COVID-19 у носителей генотипов AG и AA (ОШ=2,51 (95% Д.И. 1,06-5,65), p-value=0,036). Однако, для многофакторных заболеваний требуется учитывать влияние всего спектра факторов, для получения достоверной оценки влияния генетических полиморфизмов на риск развития заболевания и осложнений, в связи с чем необходимо проводить анализа крупных и независимых выборок.

3) Генетические факторы риска неконтролируемой артериальной гипертензии в периоде реконвалесценции

Из 153 обследованных пациентов с COVID-19 у 13 (13,2%) наблюдалось снижение АД, а у 32 (32,7%) дестабилизация в сторону повышения АД на фоне перенесённой инфекции. Анализ частот аллелей/генотипов ОНП в

этих группах по сравнению с пациентами, у которых не выявлено изменение в АД (n=50, 36%) не позволило установить статистически значимые генетические предикторы, что связано с недостаточным объёмом выборки.

4) Факторы риска предрасположенности к тромбообразованию

В группе пациентов с диагнозом COVID-19 определяли содержание протромбина в сыворотке крови в периоде реконвалесценции. За повышенный уровень принимали концентрацию, превышающую 120%. Между основной группой и группой сравнения не обнаружено статистически значимых различий ($p > 0,05$) по данному параметру (таблица 14).

Таблица 14. Характеристика пациентов из основной группы и группы сравнения по концентрации протромбина.

Содержание протромбина	Основная группа	Группа сравнения	χ^2 , p-value
Норма	55	29	0,067 (0,80)
Повышен	34	21	
Среднее $\pm \sigma$, %	100,7 \pm 41,8	116,4 \pm 20,0	

Анализ частот аллелей/генотипов ОНП в группах с нормальной и повышенной концентрацией протромбина выявил, что носители генотипов AA и AG локуса rs1937506 имеют сниженный риск повышенной концентрации в доминантной модели риска ОШ=0,37 (95% Д.И. 0,18-0,80, p-value=0,0087). При этом наблюдается статистически значимое повышение концентрации протромбина у носителей генотипа GG по сравнению с гетерозиготными пациентами (Рисунок 28).

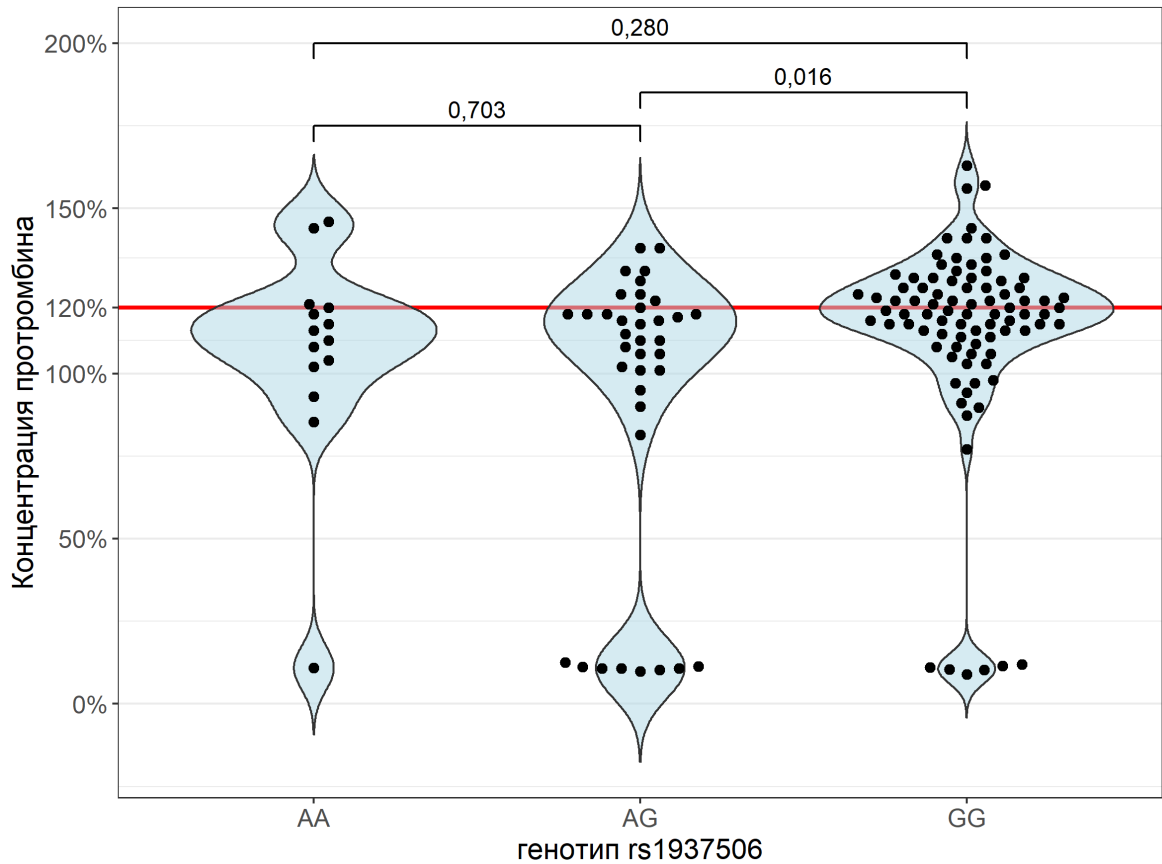


Рисунок 28. Концентрация протромбина в группах пациентов с разными генотипами ОНП rs1937506. Над скобками указано значение p-value с поправкой Холма-Бонферрони.

В среднем, концентрация протромбина у носителей генотипов AA и AG ($95,9 \pm 41,8$) оказалась на 16,5% (95% Д.И. 4,2-28,7) ниже, чем у носителей GG ($112,4 \pm 31,2$).

5) Генетические факторы риска дебюта артериальной гипертензии после перенесённого COVID-19

Наличие у пациента таких аллелей, как rs1937506-A и rs662-G достоверно повышало риск развития АГ после перенесённой новой коронавирусной инфекции – в 2,2 и 2,6 раз соответственно (таблица 15). В свою очередь, у пациентов при наличии вышеуказанных аллелей шансы в отношении развития АГ после перенесённого COVID-19 были в 2,8 и

3,5 раз выше, чем при отсутствии данных аллелей (выявленная связь статистически значима).

Таблица 15. Генетические полиморфизмы, как факторы риска развития артериальной гипертензии после перенесённой коронавирусной инфекции COVID-19

	rs1937506 аллель А	rs662 аллель G	rs1143623 аллель С	rs1799983 аллель Т	rs5918 аллель С
Отношение шансов (odds ratio — OR)	2,8	3,5	1,1	1,3	0,6
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	8,4	10,8	3,1	3,8	1,9
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	1	1,2	0,4	0,5	0,2
Относительный риск (relative risk — RR)	2,2	2,6	1,1	1,2	0,7
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	4,9	6,2	2,4	2,8	1,6
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	2,2	2,6	1,1	1,2	0,7

В 1,1 и 1,2 раза, то есть достоверно риск развития артериальной гипертензии после перенесённой COVID-19 был выше у лиц со следующими аллелями rs1143623- С и rs1799983-Т соответственно (таблица 15). Вычисление отношения шансов для этих параметров не выявило статистической значимости.

Достоверно влияния аллеля rs5918-С в этой группе выявлено не было.

3.4. Факторы риска неблагоприятного течения COVID-19 и артериальной гипертензии

1) Факторы риска тяжелой формы COVID-19

Оценка факторов риска развития тяжелой формы COVID-19 у пациентов с артериальной гипертензией показала, что такие факторы, как

пол, возраст старше 60 лет и анамнез артериальной гипертензии более 5 лет не являются факторами риска в данной группе (таблица 16).

Таблица 16. Оценка влияния общих факторов на риск развития тяжелой формы коронавирусной инфекции у пациентов с артериальной гипертензией

	Мужской пол	Возраст старше 60 лет	Анамнез АГ более 5 лет
Отношение шансов (odds ratio — OR)	0,8	0,9	0,7
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	2,1	2,7	1,9
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	0,3	0,3	0,3
Относительный риск (relative risk — RR)	0,8	1	0,8
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	1,8	2,2	1,7
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	0,8	1	0,8

Наличие в дебюте инфекции гастроинтестинального синдрома и симптомов гиповолемии, общей интоксикации у пациентов с АГ достоверно значимо повышало риск развития тяжелой формы инфекции (таблица 17). Так риск тяжелой формы был в 3,3 раза (RR) выше при наличии у пациента в дебюте инфекции артралгии, в 3,2 раза – миалгии, в 2,2-2,4 раза симптомов обезвоживания, 2,6 раз – головной боли и 2,7 раза – диспепсии.

Соответственно, у пациентов при наличии вышеуказанных симптомов шансы в отношении развития тяжелой формы были более чем в 3,7 раза выше, чем при отсутствии данных симптомов в дебюте инфекции (выявленная связь между фактором и исходом статистически значима).

Таблица 17. Оценка влияния наличия симптомов в дебюте инфекции на риск развития тяжелой формы при коронавирусной инфекции у пациентов с артериальной гипертензией

	Артралгии	Миалгии	Сухость кожных покровов	Жажда	Головная боль	Диспепсия
Отношение шансов (odds ratio — OR)	4,9	4,5	3,7	3,2	9,5	5,1
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	13,4	12,7	11,6	9,9	34,6	24,5
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	1,8	1,6	1,2	1	2,6	1
Относительный риск (relative risk — RR)	3,3	3,2	2,4	2,2	6,1	2,7
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	7,3	7,4	4,9	4,6	19,3	5,8
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	3,3	3,2	2,4	2,2	6,1	2,7

Наличие таких симптомов инфекции как, кожных высыпаний и гастроинтестинального синдром, при новой коронавирусной инфекции у пациентов с АГ достоверно значимо повышало риск развития тяжелой формы инфекции (таблица 18). Так риск тяжелой формы был в 1,2 раза (RR) выше при наличии у пациента в дебюте инфекции диареи, в 1,8 раза – сыпи, в 3,4 раза общей слабости (выявленная связь между фактором и исходом статистически значима).

Вычисление отношения шансов не выявило статистической значимости.

Таблица 18. Оценка влияния наличия симптомов в дебюте инфекции на риск развития тяжелой формы при новой коронавирусной инфекции у пациентов с артериальной гипертензией

	Диарейный синдром	Сыпь	Общая слабость
Отношение шансов (odds ratio — OR)	1,3	2,3	4,4
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	4,2	14,6	20,2
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	0,4	0,4	0,9
Относительный риск (relative risk — RR)	1,2	1,8	3,4
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	2,9	5,5	13,5
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	1,2	1,8	3,4

Таким образом результаты нашего исследования показывают, что такие факторы, как пол, возраст старше 60 лет и анамнез артериальной гипертензии более 5 лет не являются факторами риска развития тяжелой формы коронавирусной инфекции у пациентов с АГ.

При этом наличие таких симптомов инфекции как, артралгия, миалгия, сухость кожных покровов, жажда, головная боль и диспепсия при коронавирусной инфекции у пациентов с АГ достоверно значимо повышало риск развития тяжелой формы коронавирусной инфекции. Рис увеличивается в 2 – 3 раза.

2) Факторы риска дебюта артериальной гипертензии после перенесённой новой коронавирусной инфекции

Оценка факторов риска развития АГ после перенесённого COVID-19 показала, что шанс в отношении развития АГ был в 8,2 раза выше у пациентов, у которых отмечалось наличие эпизодов повышения АД в

остром периоде инфекции (выявленная связь между фактором и исходом статистически значима) (таблица 19).

Таблица 19. Значимые факторы риска развития артериальной гипертензии после перенесённой коронавирусной инфекции COVID-19

	Наличие эпизодов повышения АД в остром периоде инфекции	Мужской пол	Наличие симптомов дыхательной недостаточности
Отношение шансов (odds ratio — OR)	8,2	1,5	2,7
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	37,45	4,80	8,6
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	1,78	0,47	0,8
Относительный риск (relative risk — RR)	3,4	1,3	2,0
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	6,73	3,07	4,30
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	3,39	1,34	2,0

Достоверно значимо в 1,3 раза был выше риск (relative risk) развития артериальной гипертензии после перенесённой коронавирусной инфекции COVID-19 у лиц мужского пола и в 2 раза у пациентов, у которых течение инфекции сопровождалось развитием дыхательной недостаточности (таблица 19). Вычисление отношения шансов для этих параметров не выявило статистической значимости.

Наличие у пациентов с АГ клинических симптомов COVID-19 в остром периоде инфекции включая лихорадочную реакцию, симптомы поражения верхних дыхательных путей (ВДП), гастроинтестинальный синдром, аносмию, гиповолемию не повышали риск развития артериальной гипертензии после перенесённого COVID-19 (таблица 20).

Таблица 20. Незначимые факторы риска развития артериальной гипертензии после перенесённой коронавирусной инфекции COVID-19

	Лихорадочная реакция	Гипертермия	Симптомы поражения ВДП	Гастроинтестинальный синдром	Аносмия	Гиповолемиа
Отношение шансов (odds ratio — OR)	0,8	0,4	0,7	1	0,7	0,3
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	2,4	3,31	2,28	4	1,97	2,79
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	0,27	0,04	0,24	0,23	0,22	0,04
Относительный риск (relative risk — RR)	0,8	0,5	0,8	1	0,7	0,4
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	1,93	2,98	1,87	2,83	1,63	2,64
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	0,85	0,46	0,8	0,97	0,74	0,4

Таким образом, значимыми факторами риска развития артериальной гипертензии после перенесённой коронавирусной инфекции COVID-19 являются наличие эпизодов повышения АД и симптомов дыхательной недостаточности в остром периоде инфекции, а также наличие в генотипе аллелей rs1937506-A и rs662-G.

ГЛАВА 4. АЛГОРИТМ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ И ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ COVID-19 С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

На основании проведенных исследований, анализа доступной литературы и полученных результатов был разработан алгоритм тактики ведения, динамического контроля и диспансерного наблюдения пациентов с COVID-19 в остром периоде и периоде реконвалесценции, который протекает на фоне артериальной гипертензии (таблица 21).

Применение данного алгоритма позволяет назначить каждому пациенту индивидуальную схему обследования и терапевтических подходов в зависимости от возраста, учета изменения течения АГ и коморбидности с позиций доказательной медицины.

Таблица 21. Алгоритм тактики ведения и диспансерного наблюдения пациентов COVID-19 с артериальной гипертензией в разные периоды инфекции.

	Группы риска	План обследования	Тактика терапии	Целевые показатели
Острый период коронавирусной инфекции COVID-19	Оценка факторов риска			
	Факторы риска тяжёлой формы инфекции: ИМТ>25 Наличие в дебюте инфекции интоксикационного синдрома, гиповолемии и гастроинтестинального синдрома Факторы риска пневмонии: генотипы AG и AA локуса rs1937506-A	Базовый протокол: Ежедневный контроль АД. При дестабилизации в условиях стационара: контроль АД 3-4 раза в сутки (линейное отделение), прикроватный мониторинг АД (ПИТ, ОРИТ), домашний мониторинг АД у амбулаторных пациентов. Контроль и коррекция других жизненно-важных показателей согласно Временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение НКИ COVID-19» версия 15 Дополнительно: Все необходимые методы диагностики по показаниям, при возникновении осложнений.	Терапия COVID-19: согласно Временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение НКИ COVID-19» версия 15. Дополнительно: Все необходимые методы диагностики по показаниям, при возникновении осложнений.	Стабильный уровень АД: первый целевой <140/90 мм рт. ст. До 64 лет ≤ 130 или ниже при хорошей переносимости, но не <120\70-79 мм.рт.ст. Старше 65 лет до 130—139 мм.рт.ст. при хорошей переносимости.
	Оценка динамики артериального давления			
	АД стабильное	Базовый протокол: Ежедневный контроль АД и других жизненно-важных показателей согласно Временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение НКИ COVID-19» версия 15. ДМАД	Протокол 1	Стабильный уровень АД: первый целевой <140/90 мм рт. ст.
	Гипотензия	Дополнительно: СМАД при дестабилизации однократно	Протокол 2	Стабилизация АД не <110\70-79 мм.рт.ст. при хорошей переносимости
Гипертензия		Протокол 3	Стабилизация АД в течение 3х месяцев на уровне <140/90 мм рт. ст.	

	Группы риска	План обследования	Тактика терапии	Целевые показатели
Период реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19	Группы риска			
	Группа риска повышенного тромбообразования: Генотип GG локуса rs1937506	Базовый протокол: ОАК, СРБ, ферритин. Измерение АД на приеме (если выявлены отклонения, то переход к протоколу 2 или 3) ДМАД Дополнительно: СМАД однократно в плановом порядке, далее по показаниям Коагулограмма, Д-димер	Протокол 4	Снизить риск поражение органов-мишеней и ССО (ОКС и ОНМК)
	Группа риска дебюта артериальной гипертензии в периоде реконвалесценции: Лица среднего возраста, без отягощенного преморбидного фона, эпизоды повышения АД в остром периоде, ДН, в генотипе имеются аллели rs1937506-A, rs662-G	Базовый протокол: ОАК, СРБ, ферритин. Измерение АД на приеме (если выявлены отклонения, то переход к протоколу 2 или 3) Дополнительно: ДМАД СМАД однократно через 1 месяц, далее по показаниям Ортостатическая проба Наблюдение с интервалом 1 месяц в течение 3 месяцев	Протокол 5	Раннее выявление манифестации АГ и профилактика осложнений, поражения органов мишеней

	Группы риска	План обследования	Тактика терапии	Целевые показатели
Оценка динамики артериального давления				
Период реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19	Стабильные, целевые цифры АД	Базовый протокол: ОАК, СРБ, ферритин. ДМАД. Измерение АД на приеме (если выявлены отклонения, то переход к протоколу 2 или 3) Дополнительно: СМАД через 1-2 месяца. Липидограмма, оценка СКФ, ОАМ, фундоскопия, ЭКГ, ЭХО кг, УЗДС БЦА в течение 3 месяцев. Наблюдение с интервалом 3 месяца.	Протокол 1	Первичная цель <140/90 мм рт. ст. До 64 лет ≤ 130 или ниже при хорошей переносимости, но не <120\70-79 мм.рт.ст. Старше 65 лет до 130—139 мм.рт.ст. при хорошей переносимости.
	Регресс АГ, гипотензия	Базовый протокол: ОАК, СРБ, ферритин. ДМАД Измерение АД на приеме Дополнительно: СМАД через 1 месяц, далее повторно по показаниям. Ортостатическая проба. ОАМ, липидограмма, гликированный гемоглобин, контроль азотемии и СКФ в динамике. Фундоскопия, ЭКГ, ЭХО кг, УЗДС БЦА, УЗИ почек в течение 1 месяца. Наблюдение с интервалом 1 месяц	Протокол 2	Стабилизация АД на не <120\70-79 мм.рт.ст. в течение 3 месяцев
	Неконтролируемая АГ	Базовый протокол: ОАК, СРБ, ферритин, коагулограмма. ДМАД. Измерение АД на приеме Дополнительно: СМАД через 1 месяц, далее повторно через 3 месяца. Ортостатическая проба. ОАМ, липидограмма, гликированный гемоглобин, контроль азотемии и СКФ. Фундоскопия, ЭКГ, ЭХО кг, УЗДС БЦА, УЗИ почек в течение 1 месяца. Оценка скорости каротидно-фemorальной пульсовой волны. Наблюдение с интервалом каждые 2-4 недели до стабилизации.	Протокол 3	Стабилизация АД <140/90 мм рт. ст. в течение 3 месяцев

Тактика терапии	
Рекомендации по изменению образа жизни (общее для всех групп)	<p>Ограничение употребления соли <5 г в сутки. Замена натрия хлорида на калий хлорид –особенно для солечувствительных и избыточно употребляющих соль.</p> <p>Снизить количество употребляемого алкоголя.</p> <p>Пересчет калорийности пищи. В рационе питания должны преобладать: овощи, свежие фрукты, рыба и морепродукты, ненасыщенные жиры (оливковое масло).</p> <p>Можно употреблять молочные продукты низкой жирности, мясо не жирных сортов.</p> <p>Необходим контроль массы тела для предупреждения развития ожирения и борьба с ним (ИМТ >30 кг/м² или окружность талии >102 см у мужчин и >88 см у женщин); стремление к ИМТ (20–25 кг/м²) и окружности талии (<94 см у мужчин и <80 см у женщин). Снижение массы тела на 10% от исходной.</p> <p>Рекомендуются регулярные аэробные физические упражнения (не менее 30 мин динамических упражнений умеренной интенсивности 4-6 раз в неделю)</p> <p>Отказ от курения, в том числе с применением вспомогательных средств для подавления абстиненции.</p> <p>Психологическая поддержка, посещение программ по отказу от курения.</p>
Протокол 1 Стабильное АД	<p>Продолжать прием плановой антигипертензивной терапии с учетом возрастной группы и наличия сопутствующих заболеваний.</p> <p>При ожирении, метаболическом синдроме - препараты с большей липофильностью и метаболической безопасностью (иАПФ - периндоприл, рамиприл; антагонисты рецептора АТ II - азилсартан, телмисартан; диуретики - индапамид, хлорталидон; бета-адреноблокатор – небиволол; альфа-бета-адреноблокатор - карведилол).</p> <p>При нарушении толерантности к углеводам, сахарном диабете - препараты, не ухудшают чувствительность к инсулину (антагонисты рецептора АТ II, блокаторы кальциевых каналов). С осторожностью - бета-адреноблокаторы, тиазидные диуретики.</p> <p>При тахикардии, тахиаритмии, экстрасистолии (часто у пациентов с COVID-19) – бета-адреноблокаторы. Не применять - дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов.</p> <p>Применение фиксированных комбинации с целью повышения приверженности к лечению.</p> <p>Применение статинов (аторвастатин) и бигуанидов (метформин) с целью воздействия на низкоинтенсивное воспаление с учетом доказанных плейотропных эффектов и наличием преморбидного фона.</p>
Протокол 2 Снижение АД	<p>Коррекция проводимой антигипертензивной терапии: уменьшение доз, отмена препаратов в требуемом объеме до достижения безопасных цифр АД, в также их хорошей переносимости пациентом.</p> <p>Избегать применения препаратов, повышающих риск ортостатической гипотензии и постуральных нарушений: иАПФ, бета-адреноблокаторы, альфа-адреноблокаторы. С осторожностью: дигидропиридиновые и недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, диуретики.</p>

Тактика терапии	
Протокол 3 Повышение АД	<p>Оценить побочные эффекты применяемых препаратов в остром периоде COVID-19.</p> <p>Повышение доз препаратов, назначение комбинаций до достижения целевых цифр с учетом сопутствующих заболеваний (метаболический синдром, ожирение, сахарный диабет, нарушение толерантности к углеводам).</p> <p>Назначение агонистов имидазолиновых рецепторов (моксонидин) в тройную или двойную комбинацию антигипертензивных препаратов.</p> <p>Назначение, как дополнительных средств, бета-адреноблокаторов и диуретиков (предпочтительно калийсберегающих с учетом частой гипокалемии у пациентов с COVID-19).</p> <p>Применение фиксированных комбинации с целью повышения приверженности к лечению.</p> <p>В остром периоде COVID-19 воздерживаться от назначения иАПФ при повышении цифр АД впервые, в связи с возможным побочным действием – сухой приступообразный кашель (механизм: повышение концентрации брадикинина, повышение чувствительности бронхиальных рецепторов).</p> <p>Применение статинов (аторвастатин) и бигуанидов (метформин) с целью воздействия на низкоинтенсивное воспаление с учетом доказанных плейотропных эффектов и наличием преморбидного фона.</p>
Протокол 4 Профилактика тромбообразования	<p>Антикоагулянты в лечебных дозах при COVID-19 в течение месяца. Далее в профилактических дозах (при наличии дополнительных факторов риска тромбоза – в лечебных) до 3х месяцев.</p> <p>Применение диуретиков с осторожностью (риск гиповолемии и гиперкоагуляции).</p> <p>Исключить прием гормональных контрацептивов.</p>
Протокол 5 Постановка АГ впервые и первая тактика терапии	<p>При подтверждении АГ начало терапии с бета-адреноблокаторов (бисопролол, метопролол сукцинат), так как это стресс-индуцированная АГ. Применение агонистов имидазолиновых рецепторов (моксонидин) как средств, снижающих симпатический тонус.</p> <p>Возможно применение антагонистов рецептора АТ II, АТ-1 подтип (эпросартан, азилсартан) для комбинированной блокады симптоадреналовой системы и РААС.</p> <p>С учетом профиля АД (много нон-дипперов) применение пролонгированные препараты для обеспечения нормального профиля АД, в том числе, в ночные часы.</p> <p>Подбор терапии с учетом преморбидного фона до достижения целевых цифр.</p> <p>Применение статинов (аторвастатин) и бигуанидов (метформин) с целью воздействия на низкоинтенсивное воспаление с учетом доказанных плейотропных эффектов и наличием преморбидного фона.</p>

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Во многих странах мира АГ является самым распространенным заболеванием. Этим недугом страдает каждый пятый житель планеты и Россия не является исключением. Не одно десятилетие, повышенное АД выступает на первый план среди причин смертности во всем мире. Данное заболевание является превалирующим фактором риска поражения органов-мишеней и развития сосудистых осложнений - кардиоваскулярных (инфаркт миокарда, инсульт, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность), цереброваскулярных (ишемический, геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака) и развития нефроангиосклероза и почечной недостаточности. Распространенное заболевание АГ, еще более увеличивается с возрастом, достигая 60% и выше у лиц старше 60 лет. В течение нескольких лет наблюдается уверенная тенденция к увеличению количества таких лиц в популяции. По прогнозам, к 2025 г. число пациентов с АГ достигнет порядка 1,5 млрд человек. АГ вносит значительный вклад в структуру смертности и инвалидизации от сердечно-сосудистых заболеваний [74, 75, 76, 77, 78, 79].

2020 год изменил закономерное представление о заболеваниях, несущих угрозу здоровью в глобальных масштабах. На первый план вышла патология инфекционного генеза, при этом летальность от инфекционных заболеваний неуклонно снижалась в предыдущие годы. В конце 2019 г зарегистрированы случаи тяжелых первичных вирусных пневмоний с атипичным течением, выраженной дыхательной недостаточностью и летальными исходами. Возбудитель заболевания был идентифицирован и им оказался вирус семейства коронавирусов. Международный комитет по таксономии вирусов определил его как SARS-CoV-2. Всемирная организация здравоохранения дала заболеванию, вызванному вирусом SARS-CoV-2, название - COVID-2019

[ВОЗ, 1, 2, 3]. Пандемия COVID-19 стала серьёзным вызовом человечеству в целом и медицинскому сообществу в первую очередь.

Как и многие заболевания, АГ является полиэтиологичной, а вопрос о конкретной причине нарушений в каждом случае остается открытым. Неудачные поиски единой причины АГ нашли отражение в комплексной теории. В патогенезе АГ в настоящее время ключевые роли играют: дисфункция эндотелия, структурные изменения сосудистой стенки артерий мышечного (резистивного) и эластического типа, нарушение микроциркуляции, генетический компонент, имеющий не только важную, но и ведущую роль в реализации АГ. Также нельзя не отметить для многофакторного недуга роль психоэмоционального компонента, оказывающего влияние на работу вегетативной нервной системы [62, 63, 64].

Несмотря на уже имеющиеся сведения и то, что ряд вопросов о новой коронавирусной инфекции уже изучен [48-60], в отношении этой проблемы предстоит еще многое детализировать.

По результатам исследований Бойцова С.А., Погосова Н.В. и соавторов в НМИЦ кардиологии Минздрава России (2020) отмечено, что наиболее часто встречающимся сопутствующим заболеванием у пациентов с инфекцией COVID-19 оказались артериальная гипертензия – 74,4% пациентов [57].

Уже неоднократно доказана повышенная летальность от новой коронавирусной инфекции, протекающей на фоне сопутствующей АГ (Singh M.K., Mobeen A., Chandra A., Joshi S. et al 2021). Zhou F, Yu T, Du R, Fan G и другие на основании проведенных исследований утверждают, что частота развития тяжелых форм COVID-19 с возникновением острого респираторного дистресс-синдрома и смерти у пациентов с АГ выше, чем в популяции пациентов без АГ [80-84]. Китайские коллеги (Guan W, Ph D,

Liang W, Zhao Y, Med M, Liang H et al. 2020) по результатам проведенного анализа случаев новой коронавирусной инфекции выявили, что частота развития неблагоприятного течения (перевод в ОРИТ, необходимость проведения инвазивной ИВЛ и летальный исход,) возрастала при увеличении числа коморбидных состояний. У лиц без сопутствующей патологии она составила 4,5%, при наличии одного сопутствующего заболевания увеличивалась до 19,3%, а при наличии двух заболеваний и более возрастала до 28,5%. При учете таких факторов риска как курение и возраст у пациентов с АГ риск неблагоприятного исхода и тяжелого течения был в 1,5 раза выше [85].

Результаты проведенного исследования показывают, что такие факторы, как пол, возраст старше 60 лет и анамнез повышения АД более 5 лет не являются факторами риска развития тяжелой формы новой коронавирусной инфекции у пациентов с АГ.

Одной из задач нашего исследования явилось изучение особенностей клинических и лабораторных проявлений COVID-19 у больных с АГ, и они были впервые выявлены и описаны в ходе данной работы. Так, в проведенном исследовании отмечено, что лихорадочная реакция по уровню гипертермии, клинические симптомы, характеризующих интоксикационный синдром, поражения ВДП, органов ЖКТ в группах сравнения показали отсутствие значимой разницы и достоверно не отличались в группе больных с АГ и без неё.

Частота развития пневмонии при COVID-19 у пациентов с отягощенным преморбидным фоном в виде АГ не выше, однако достоверно чаще отмечалось развитие более тяжелой формы пневмонии ($p < 0,05$), а также чаще развивалась более высокая степень дыхательной недостаточности.

В настоящем наблюдении выявлено, что аносмия достоверно чаще имеет место в группе пациентов, у которых АГ отсутствует ($p < 0,05$). Мы отметили, что явления астенизации в остром периоде достоверно чаще имеют место в группе пациентов без фоновой АГ, а длительности этого состояния в периоде реконвалесценции среди двух групп достоверно не отличается и составляет около 2 месяцев.

К задачам проводимого исследования относилось определить факторы риска неблагоприятного течения COVID-19 у больных с АГ. При анализе выявлено, что наличие симптомов поражения ЖКТ и гиповолемии при коронавирусной инфекции у пациентов с АГ достоверно значимо повышает риск развития тяжелой формы новой коронавирусной инфекции. Риск при наличии таких симптомов увеличивается в 2 – 3 раза.

Группой российских исследователей (Киселева В.В., Ячменев К.С., Зайцева Л.Ю. 2021) получены данные, что у пациентов с сопутствующей АГ гиперферринемия при COVID-19 наблюдается достоверно чаще, чем в контрольной (без АГ). При этом также установлено, что у мужчин чаще развивается выраженная гиперферритинемия, в то время как у женщин с COVID-19 на фоне АГ преимущественно выявлялось повышение уровня ферритина до умеренных значений. Мы диагностировали у наших пациентов с АГ в периоде реконвалесценции COVID-19 достоверное ($p < 0,05$) и значимое повышение в гемограмме показателя RDW и в биохимическом анализе крови СРБ, ферритина. Выявленные изменения свидетельствуют о сохраняющемся воспалительном процессе в отдаленном периоде без симптомов инфекции. Невысокий уровень показателей указывает на его низкоинтенсивный уровень. Полученные данные позволяют отнести пациентов с АГ после перенесенного COVID-19 к группе риска по развитию и прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний.

Проводимая обширная комплексная оценка маркеров воспаления (СРБ, ферритин, ИЛ-6) позволяет предположить наличие взаимосвязи АГ с выраженностью ответной общей воспалительной реакции организма при инфекции вызванной SARS-CoV-2. В нашем исследовании выявлено, что у пациентов с АГ постинфекционный IgG к SARS-CoV-2 в первые месяцы после заболевания имеет более высокие средние показатели ($p < 0,05$).

В ходе клинического наблюдения было отмечено, что у пациентов COVID-19, в том числе у страдающих АГ, во время острого заболевания имелись случаи гипотонии, не обусловленные гиповолемией или иными известными вторичными причинами.

Так, в работах коллектива авторов ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова», Санкт-Петербург (Коростовцева Л.С., Ротарь О.П., Конради А.О.) отмечено, что у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, как и больных с другими острыми респираторными инфекциями, может наблюдаться выраженное снижение АД [91].

В ходе исследования установлены особенности влияния COVID-19 на течение АГ в остром периоде и периоде реконвалесценции, что являлось одной из поставленных задач. Установлено, что у пациентов с фоновой АГ в остром периоде COVID-19 достоверно чаще отмечается колебание цифр АД в ту или другую сторону по сравнению с пациентами, чей анамнез не отягощен АГ ($p < 0,05$). Также отмечено, что гипотензия достоверно чаще развивается при наличии поражения нижних дыхательных путей как у пациентов с АГ, так и без такого преморбидного фона и связана с более тяжелым течением инфекционного процесса. Выявленные изменения течения АГ требуют изменений в проводимой терапии; реже требуется снижение доз и отмена, чаще - усиление терапии

в виде повышения доз и назначения комбинаций групп антигипертензивных препаратов при прогрессировании либо старте АГ.

Учитывая участие компонентов РААС и рецепторов ACE II в проникновении вируса SARS-CoV-2 в клетку, в медицинских и научных кругах обсуждалась возможность и безопасность применения для коррекции АД препаратов группы иАПФ и сартанов. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии: артериальная гипертензия и COVID-19 (Чазова И.Е., Блинова Н.В., Невзорова В.А. и др.) пришел к выводу о необоснованности таких опасений и рекомендовал продолжать проводимую антигипертензивную терапию данными группами препаратов, а также указал на высокий риск отмены терапии у данной категории больных. В проведенном исследовании мы подтвердили, что у пациентов, принимающих иАПФ с антигипертензивной целью, не зарегистрировано достоверной разницы в частоте развития поражения нижних дыхательных путей по сравнению с другими группами препаратов ($p > 0,05$).

Проведенное исследование показывает, что у трети пациентов с АГ в периоде реконвалесценции COVID-19 происходит прогрессирование течения болезни, она выходит из-под контроля, что требует усиления антигипертензивной терапии.

Была выявлена группа пациентов (18,3%), ранее не имевших АГ, у которых после перенесённой новой коронавирусной инфекции впервые стало отмечаться повышение АД и развилась АГ - АГ de novo. Анализ данных группы показал, что чаще они не имели отягощенного преморбидного фона по другим заболеваниям. Острый период инфекции COVID-19 у данной категории пациентов чаще протекал без поражения нижних дыхательных путей и достоверной взаимосвязи с тяжестью течения острого периода получено не было ($p > 0,05$). Впервые описан

профиль АД у пациентов с развившейся после новой коронавирусной инфекции АГ. Достоверно чаще ($p < 0,05$) у них формируется фенотип с недостаточной степенью ночного снижения - нон-диппер. Выявленный фенотип диктует необходимость выбора определенных терапевтических подходов к лечению с применением групп препаратов с периодом полувыведения $T_{1/2}$ 12-24 часа.

В исследовании выявлено, что воспалительные изменения в легочной ткани при COVID-19 достоверно чаще развиваются у пациентов с лишним и избыточным весом тела ($p < 0,05$). Полученные данные подтверждают многочисленные наблюдения и исследования.

В проведенной работе выявлен и отмечен ряд интересных наблюдений: нарушение функции вкусового анализатора с агевзией и дисгевзией достоверно чаще наблюдается у больных с нарушением обоняния и практически не встречается изолированно ($p < 0,01$).

Отмечено, что развитие частичной алопеции в обеих группах наблюдения достоверно чаще возникает у пациентов с поражением нижних дыхательных путей и развитием пневмонии при COVID-19, чем у пациентов без пневмонии ($p < 0,01$).

В наблюдении выявлено, что снижение веса тела статистически значимо чаще встречается при более тяжелом течении коронавирусной инфекции ($p < 0,01$).

Отмечено, что у пациентов с поражением легких уровень постинфекционного IgG к SARS-CoV-2 достоверно выше, чем у пациентов без COVID-пневмонии ($p < 0,05$). А также уровень постинфекционного IgG достоверно выше у пациентов с повышенным ИМТ, по сравнению с нормальным ИМТ ($p < 0,05$).

В возникновении практически всех заболеваний человека наследственные факторы играют важную роль. Они принимают участие в развитии подавляющего большинства хронических болезней; онкологических, сердечно-сосудистых, эндокринных, аутоиммунных, некоторых инфекционных болезней и т. д. (Имянитов Е,Н.2010, Bácsi K., Kósa J.P., Lazáry A. 2009, Cai Y, YiJ., Ma Y., Fu D. 2011, Chistiakov D.A., Potapov V.A., Khodirev D.C. et al. 2010). Инфекционные болезни также можно причислить к этой группе заболеваний.

Так, Ген AGT кодирует белок ангиотензиноген — предшественник ангиотензина II, который обладает прямым вазоконстрикторным действием и усиливает секрецию альдостерона. Указанные биологически активные вещества являются ведущими компонентами РААС и регуляторами уровня АД. У гомозиготных носителей аллеля 235T уровень ангиотензиногена в плазме крови по сравнению с гомозиготными носителями аллеля 235M значительно выше.

Ген AGTR1 кодирует рецептор 1 к ангиотензину II. Полиморфизм A1166C (rs5186, частота минорного аллеля — 0,19-0,31) приводит к изменению ответа рецептора на действие ангиотензина II. У носителей генотипа CC риск развития АГ по сравнению с носителями генотипов AA и AC увеличен до 7,3. Проведенные иностранными авторами генетические исследования (Wool GD, Miller JL.2021, Medcalf RL, Keragala CB, Myles PS 202) позволяют полагать, что сравнительная защищенность от COVID-19 людей с O(I) группой крови связана с отсутствием повышения у них VWF [131, 132].

Определенные полиморфизмы генов системы ABO ассоциированы с тяжелым течением COVID-19 и развитием дыхательной недостаточности. Такие свойства предписывают полиморфизму гена гликозилтрансферазы [133, 134].

Также имеются генетические гипотезы (Gemmati D, Tisato V. 2020, Petrazzuolo A, Le Naour J, Vacchelli E, Gaussem P, Ellouze S, Jourdi G, et al. 2020) о роли полиморфизма генов ангиотензин-превращающего пути [135] и формилпептидного рецептора 1 (FPR1), участвующего в иммунном ответе на инфекцию [136].

Важной поставленной задачей было выявить патогенетическую и прогностическую значимость полиморфизмов генов человека, ассоциированных с АГ, на течение COVID-19. Проведённое исследование показало, что аллели rs1937506-A, rs662-G, rs1143623-C и rs1799983-T чаще встречаются в основной группе больных, чем в группе сравнения. При этом отсутствие значимых различий в частоте исследуемых аллелей в группе инфицированных SARS-CoV-2 сравнимы с популяционными и демонстрирует тот факт, что, несмотря на патогенетические особенности COVID-19, вызванной SARS-CoV-2, обусловленные взаимодействием с рецептором АПФ2, наличие наследственной предрасположенности к артериальной гипертензии не является фактором, повышающим риск инфицирования новой коронавирусной инфекции.

В результате проведённого исследования впервые показало, что наличие редкого аллеля rs1937506-A может повышать риск развития пневмонии при COVID-19 у носителей генотипов AG и AA, а аллель rs5186-C возможно является протективным (для носителей генотипов AC и CC) в отношении развития пневмонии при данной инфекции.

В работах группы российских исследователей (Городин В.Н., Мойсова Д.Л., Зотов С.В., Ванюков А.А., Подсадняя А.А., Тихоненко Ю.В. 2021) выполнено определение мутаций и аллельных полиморфизмов генов: FII, FV, Gr1a (ITGA2), FVII, F13A1. По результатам было определено, что крайне тяжелое течение COVID-19

следует ожидать при гомозиготной мутации в гене FII, полиморфизмах по Gr1a и F13A1 и отсутствии защитного полиморфизма по FVII. При выявлении тромбофилии рекомендовано назначение лечебных доз антикоагулянтов, однако следует учитывать, что у таких пациентов имеется риск развития тромбоцитопении [137].

В ходе исследования впервые определено, что у пациентов перенесших COVID-19, носителей генотипов AA и AG локуса rs1937506 отмечен сниженный риск гиперпротромбинемии, а у носителей генотипа GG по сравнению с гетерозиготными пациентами отмечается повышение концентрации протромбина. Полученные данные являются важным прогностическим критерием, позволяющим выделить группу пациентов, требующих динамического контроля коагулограммы после перенесённого COVID-19.

Таким образом, опираясь на полученные в ходе проведенного исследования данные и анализирую сведения, имевшиеся ранее, целесообразно выделить AG как независимый фактор риска, обуславливающий степень тяжести течения COVID-19. Не вызывает сомнений, что этой группе пациентов показаны мониторинг АД и коррекция доз лекарственной терапии. Полученные сведения создают необходимость скринингового обследования пациентов с целью определения степени риска возможных осложнений и выработки тактики ведения.

Вышесказанное обуславливает необходимость профилактических мероприятий, дифференцированно в каждой конкретной клинической группе. Основываясь на результатах исследования, был составлен алгоритм обследования и ведения пациентов данного профиля в периоде реконвалесценции.

ВЫВОДЫ

1. В остром периоде COVID-19 у больных с артериальной гипертензией, по сравнению с другими пациентами, чаще развивается пневмония с поражением легких более 25%, дыхательная недостаточность и колебания цифр артериального давления, основные клинические симптомы у них идентичны, а аносмия и ассоциированная с ней агевзия встречаются реже.

2. Наличие в остром периоде COVID-19 у пациентов с артериальной гипертензией гастроинтестинального синдрома и симптомов гиповолемии, а также повышенный индекс массы тела являются факторами риска тяжелой формы инфекции. При этом пол, возраст старше 60 лет и анамнез артериальной гипертензии более 5 лет - факторами риска не являются.

3. Аллели rs1937506-A, rs662-G, rs1143623-C и rs1799983-T чаще встречаются у пациентов с артериальной гипертензией и не является фактором риска заболевания COVID-19. Аллель rs1937506-A генотипов AG и AA может повышать риск развития пневмонии при COVID-19, а аллель rs5186-C генотипов AC и CC обладает протективными свойствами.

4. В периоде реконвалесценции COVID-19 у 45,9% больных изменение течения артериальной гипертензии: у 18,3% - манифестация заболевания, у 15,3% - прогрессирование степени, у 13,2% – регрессирование. Манифестация артериальной гипертензии наблюдалась у пациентов среднего возраста, без отягощенного преморбидного фона и, в том числе, при легкой форме COVID-19. У пациентов формируется профиль АД нон-диппер, а факторами риска являются эпизоды повышения АД, дыхательная недостаточность в остром периоде и присутствие в геноме аллелей rs1937506-A и rs662-G.

5. В периоде реконвалесценции COVID-19 у пациентов с артериальной гипертензией сохраняется повышение маркеров

воспаления, что относит их к группе риска прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний и требует динамического наблюдения и определенных терапевтических подходов.

6. Наличие у пациентов с артериальной гипертензией генотипа AA и AG локуса rs1937506 снижает риск гиперпротромбинемии, а при генотипе GG концентрация протромбина повышается. Данная группа пациентов требует динамического контроля коагулограммы в разные периоды COVID-19.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенты COVID-19 с сопутствующей артериальной гипертензией, повышенным индексом массы тела, наличием гастроинтестинального синдрома, симптомов гиповолемии, наличие аллеля rs1937506-A у носителей генотипов AG и AA составляют группу риска по развитию тяжелой формы инфекции, поражению нижних дыхательных путей и дыхательной недостаточности, а также декомпенсации артериальной гипертензии (особенно при наличии аллелей rs1937506-A и rs662-G) и нуждаются в тщательном динамическом контроле, коррекции терапии и диспансерном наблюдении 1 год.

2. Пациенты с артериальной гипертензией в периоде реконвалесценции COVID-19, в связи с сохраняющимся низкоинтенсивным воспалением, относятся к группе риска по прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний, нуждаются в диспансерном наблюдении, динамическом контроле маркеров воспаления, артериального давления, проведении суточного мониторирования артериального давления и персонифицированном подходе в терапии с учетом плеiotропных эффектов препаратов и фенотипа артериального давления.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Продолжение изучения и накопление фактических данных по течению COVID-19 у больных с артериальной гипертензией в зависимости от терапевтических подходов в остром периоде заболевания.
2. Изучение патогенетической и прогностической значимости различных полиморфизмов генов человека на течение COVID–19 и риск развития тяжелой формы инфекции и прогрессирования соматических заболеваний.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

COVID-19	COronaVirus Disease 2019
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2
IgG	Иммуноглобулины G
АГ	Артериальная гипертензия
АД	Артериальное давление
АПФ	Ангиотензин превращающий фермент
ВДП	Верхние дыхательные пути
ВОЗ	Всемирная Организация Здравоохранения
ГБ	Гипертоническая болезнь
ДАД	Диастолическое артериальное давление
ДМАД	Домашнее мониторирование артериального давления
ДНК	Дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
ИВ	Индекс времени
ИМТ	Индекс массы тела
МОК	Минутный объем кровообращения
ОНП	Однонуклеотидный полиморфизм
ОЦК	Объем циркулирующей крови
ПЦР	Полимеразная цепная реакция
РААС	Ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РНК	Рибонуклеиновая кислота
САД	Систолическое артериальное давление
СИ	Суточный индекс
СМАД	Суточное мониторирование артериального давления
ССЗ	Сердечно-сосудистые заболевания
ССС	Сердечно-сосудистая система
ЭКГ	Электрокардиография
ЭхоКГ	Эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авива Петри, Кэролайн Сэбин. Наглядная медицинская статистика. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2010. 169 с.
2. Артемова Н.М., Везенова И.В., Соколов А.В. Суточное мониторирование артериального давления в клинической практике: учебно-методическое пособие / Артемова Н.М., Везенова И.В., Соколов А.В.; Ряз. гос. мед. ун-т им. акад. И.П. Павлова. – Рязань: РИО РязГМУ, 2012. – 42 с.
3. Арчаков А.И. Биоинформатика, геномика и протеомика - науки о жизни XXI столетия // Вопросы медицинской биохимии. 2000. Т. 47. 1. С. 2–9.
4. Барсуков А.В., Каримова А.М. К вопросу об особенностях ортостатических реакций у лиц молодого возраста с заболеваниями желудочно-кишечного тракта и органов дыхания // Вестн. Росс. Воен.-мед. Акад. — 2009. — Т. 25, № 1 (прил.). — С. 623. / Barsukov A.V., Karimova A.M. To the question about the peculiarities of orthostatic reactions in young subjects with diseases of the gastrointestinal tract and respiratory organs // Bull. of the Russian Military Medical Academy [Vestnik Rossiyskoy Voenno-medizinskoj Akademii]. — 2009. — Vol. 25, № 1 (suppl.). — P. 623 [Russian].
5. Благова О.В., Коган Е.А., Лутохина Ю.А., Куклева А.Д., Айнетдинова Д.Х., Новосадов В.М. и др. Постковидный миоэндокардит подострого и хронического течения: клинические формы, роль персистенции коронавируса и аутоиммунных механизмов. Кардиология. 2021;61(6):11–27]
6. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Палеев Ф.Н., Ежов М.В., Комаров А.Л., Певзнер Д.В. и др. Клиническая картина и факторы, ассоциированные с неблагоприятными исходами у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Кардиология. 2021;61(2):4–14
7. Бородин П.Е., Войцеховский В.В., Бородин Е.А. От молекулярной биологии к молекулярной и персонифицированной медицине, медицине XXI века. Амурский медицинский журнал. 2016. № 1 (17). С. 68– 73.
8. Вальдман А. В. Нейрофармакология центральной регуляции сосудистого тонуса. Л.: Медицина, 1976. 326 с.[Valdman AV.

Neuropharmacology of central vascular regulation tonusa. L.: Meditsina, 1976. 326 p. In Russian].

9. Верткин, А.Л.4. Артериальная гипотензия: патогенез, диагностика, лечение / А.Л. Верткин, П.М. Волобуев, В.Г. Москвичев [и др.] // Фарматека. — 2012. — № 17. — С.108—111.

10. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 (03.06.2020). [Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection –(COVID-19). Version 7 (06.03.2020) (in Russian).

11. Галстян ГМ. Коагулопатия при COVID-19. Пульмонология. 2020;30(5):645-657. / Galstyan GM. Coagulopathy in COVID-19. Pul'monologiya. 2020;30(5):645-657. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657 (In Russian).

12. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / под ред. В.С. Баранова. СПб.: Издательство Н-Л, 2009. 528 с.

13. «ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ. ЗНАЧЕНИЕ. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ» Д.В. Леонов, Е.М. Устинов, В.О. Деревянная, В.М. Кислицкий, С.К. Самсонова, М.Е. Алаторцева, А.Н. Маркелова, В.В. Высоцкая, Т.С. Чурикова, Ю.В. Трофимкина, А.О. Майорова, С. Е. Лейкам, Д.В. Антипенко, А.И. Михайловский, Д.А. Григорьев, П.Е. Бородин, Е.А. Бородин Амурский медицинский журнал №2 (18) 2017

14. Городин В.Н., Мойсова Д.Л., Зотов С.В., Ванюков А.А., Подсадняя А.А., Тихоненко Ю.В. Роль полиморфизма генов системы гемостаза в патогенезе COVID-19. Инфекционные болезни. 2021; 19(2): 16–26. DOI: 10.20953/1729-9225-2021-2-16-26

15. Горшунова Н.К., Медведев Н.В., Рахманова О.В. Роль изменений окислительно-восстановительных реакций в патогенезе эндотелиальной дисфункции разной степени тяжести при артериальной гипертензии // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2018. № 2. С. 20–26. DOI: <https://doi.org/10.21626/vestnik/2018-2/03>

16. Грипп и другие респираторные вирусные инфекции / под ред. О.И. Киселева, И.Г. Мариничева, А.
17. Дрибноходова О.П., Миронов К.О., Корчагин В.И., Дунаева Е.А., Аксельрод Э.В., Титков А.В., Платонов А.Е., Шипулин Г.А. Характеристика 48 полиморфных локусов – потенциальных маркеров риска развития ишемического инсульта. Генетика. 2017. Т. 53. № 6. С. 716-721.
18. Имянитов Е.Н. Наследственный рак молочной железы Практическая онкология. 2010. Т. 11. № 4. С. 258—266.
19. Киселева В.В., Ячменев К.С., Зайцева Л.Ю. Маркеры острого воспаления у пациентов с COVID-19 в сочетании с гипертонической болезнью // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 10, № 4. С. 22–28. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-4-22-28>
20. Клиническая фармакогенетика: учебное пособие / под ред. В.Г. Куке са, Н.П. Бочкова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 248 с.
21. Кобалава Ж. Д. , Котовская Ю. В. , Моисеев В. С. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 864 с. (Серия "Библиотека врача-специалиста") - ISBN 978-5-9704-1026-4
22. Кобалава, Ж. Д. Артериальная гипертензия. Ключи к диагностике и лечению / Кобалава Ж. Д. , Котовская Ю. В. , Моисеев В. С. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 864 с. (Серия "Библиотека врача-специалиста") - ISBN 978-5-9704-1026-4
23. Коваленко А.Н., Колкутин В.В., Ковалев А.В., Цинзерлинг В.А., Мурачев А.А. Абсцесс селезенки при брюшном тифе: клинико-морфологическая трактовка осложнения. // Журнал инфектологии. - 2009. - Т. 1. - № 4. - С. 49-54.
24. Коваленко А.Н., Лобзин Ю.В., Цинзерлинг В.А. Патогенез: Взгляд с современных позиций. // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11: Медицина. - 2008. - № 3.- С. 86-94.
25. Конради А.О. Новое в немедикаментозном и медикаментозном лечении артериальной гипертензии в 2013 году (обзор рекомендаций по

диагностике и лечению артериальной гипертензии ESH/ESC 2013) // Артериальная гипертензия. —2014. — Т. 20, № 1. — С. 34–37.

26. Коростовцева Л.С., Ротарь О.П., Конради А.О. COVID 19: каковы риски пациентов с артериальной гипертензией? Артериальная гипертензия. 2020;26(2):124–132. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-2-124-132

27. Корчагин В.И., Миронов К.О., Дрибноходова О.П., Максимова М.Ю., Иллариошкин С.Н., Танащян М.М., Платонов А.Е., Шипулин Г.А., Раскуражев А.А., Пирадов М.А. Роль генетических факторов в формировании индивидуальной предрасположенности к ишемическому инсульту. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2016. Т. 10. № 1. С. 65-75.

28. Корчагин В.И., Миронов К.О., Платонов А.Е., Дрибноходова О.П., Аксельрод Э.В., Дунаева Е.А., Раскуражев А.А., Танащян М.М., Максимова М.Ю., Иллариошкин С.Н., Шипулин Г.А. Комплексная оценка вклада генетических факторов в развитие ишемического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017. Т. 117. № 12-2. С. 11-18.

29. Кручинина Н.А., Поришин Е.Е. Особенности регуляции и ауторегуляции вегетативной функции при психоэмоциональном напряжении у лиц с разным уровнем артериального давления. Физиология человека. 1994;20(3):89–97.

30. Ланг Г. Ф. Гипертоническая болезнь. Л.: Медгиз, 1950. 496 с. [Lang GF. Hypertension. L.: Medgiz, 1950. 496 p. In Russian]

31. Лионтьева И.В. Синкопальные состояния у детей (лекция для врачей) / И.В. Леонтьева. — М., 2006. — 52 с.

32. Литовченко, Т.А. Артериальная гипотония — начальный этап формирования хронической недостаточности мозгового кровообращения (особенности лечения) / Т.А. Литовченко, Е.К. Зинченко // Международный неврологический журнал. — 2011. — № 6. — С.70—74.

33. Лысенко А. Я. Маляриология / А. Я. Лысенко, А. В. Кондрашин. М.: Открытые системы, 1999.

34. М.С. Таланцева, К.В. Жданов, С.Б. Шустов, А.В. Барсуков, К.В. Козлов, Т.С. Свеклина Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия «Особенности суточного профиля артериального давления у больных артериальной гипертензией в сочетании с хроническим вирусным гепатитом С». Артериальная гипертензия – Том 18, № 1 / 2012 С.62-66.
35. Матвеева М.Г., Гогин Г.Е., Алехин М.Н. Кардиомиопатия Такоцубо // Клиническая медицина. 2017. № 95 (7). С. 663-668.
36. Михайлов, А.А. Хроническая артериальная гипотензия: возможности медикаментозной коррекции / А.А. Михайлов // Русский медицинский журнал: независимое издание для практикующих врачей. — 2004. — Т. 12, № 7. — С.468—470.
37. Молчанов Н.С. Гипотонические состояния. — Л.: Медгиз, 1962. — 204 с. / Molchanov N.S. Hypotonic conditions. —Leningrad: Medgiz, 1962. — 204 p. [Russian].
38. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13 (6): 4–11. doi: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11 [Muromtseva G.A., Kontsevaia A.V., Konstantinov V.V. et al. Rasprostranennost' faktorov riska neinfektsionnykh zabolevanii v rossiiskoi populiatsii v 2012–2013 gg. Rezul'taty issledovaniia ESSE-RF. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2014; 13 (6): 4–11. doi: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11 (in Russian).]
39. Онищенко Г.Г., Киселев О.И., Соминина А.А. Усиление надзора и контроля за гриппом как важнейший элемент подготовки к сезонным эпидемиям и очередной пандемии. - М., - 2004. - С.5-9. А. Сомининой. - СПб. - 2003.
40. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты

исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014; 13(6):4–11.

41. Румянцев П.О., Саенко У.В., Румянцева У.В. Статистические методы анализа в клинической практике. Часть I. Одномерный статистический анализ. Проблемы Эндокринологии. 2009;55(5):48-55.

42. Румянцев. А.Г. Патогенез и прогностическая значимость артериальной гипотензии у подростков / А.Г. Румянцев, Д.Д. Панков, Т.А. Бородулина // Российский педиатрический журнал. — 2005. — № 2 — С.11—14.

43. Судаков К. В. Эмоциональный стресс как ведущий фактор патогенеза артериальной гипертензии. Патол. физиол.экспер. терап. 1975;1:3–12. [Sudakov KV. Emotional stress as a leading factor of pathogenesis arterial hypertension. Pathol Physiol Exp Ther. 1975;1:3–12. In Russian].

44. Суспицына И.Н., Сукманова И.А. Синдром Такоцубо. Клинико-патогенетические аспекты. Основы диагностики и лечения // Кардиология. 2020. № 60 (2). С. 96-103.

45. Т.В. Сологуб, М.Ю. Ледванов, В.П. Малый, Н.Ю. Стукова, М.Г. Романцов, М.Н. Бизенкова, Т.Д. Полякова ГРИПП. ПОСИНДРОМНАЯ ТЕРАПИЯ // Фундаментальные исследования. – 2009. – № 10. – С. 48-55;

46. Устинова Е.С., Яковлев А.А., Марзаева Е.В., Сергеев А.С. Сложности дифференциальной диагностики синдрома такоцубо и острого инфаркта миокарда на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19 // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 9, № 1. С. 59-64. DOI: <https://doi.org/10.33029/2309-1908-2021-9-1-59-64>

47. Чазов Е.И., Чазова И.Е. Руководство по артериальной гипертензии. — М.: «Media Medica», 2005. — 734 с.

48. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019; 16 (1): 6–31. doi: 10.26442/2075082X.2019.1.190179 [Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2019; 16 (1): 6–31.

49. Швец. Д.А.21. Системный анализ гемодинамических и антропометрических параметров у больных при первичной артериальной гипотензии / Д.А. Швец, А.В. Познякова, В.И. Вишневецкий [и др.] // Человек и его здоровье. — 2005. — № 4. — С.73—79.

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

51. Шляхто Е.В., Конради А.О., Цырлин В.А. Вегетативная нервная система и артериальная гипертензия. СПб: Медицинское издательство, 2008. 312 с. [Shlyakhto EV, Konradi AO, Tsyrlin VA. Autonomic nervous system and arterial hypertension. St Petersburg: Meditsinskoe Izdatelstvo Publ., 2008. 312 p. In Russian].

52. Asakura H, Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol.* 2021 Jan;113(1):45-57. DOI: 10.1007/s12185-020-03029-y

53. Bácsi K., Kósa J.P., Lazáry A. LCT 13910 C/T polymorphism, serum calcium, and bone mineral density in postmenopausal women // *Osteoporos Int.* 2009. Apr. vol. 20. No 4. P. 639-645.

54. Barsukov A., Karimova A., Shustov S. Some pathogenetic aspects of orthostatic hypotension in young subjects suffering from out of hospital pneumonia // Materials of the 23rd scientific meeting of the International society of hypertension «Global cardiovascular risk reduction» (poster session). — Vancouver, Canada. Sept. 26–30. — 2010.

55. Basting T, Xu J, Mukerjee S, Epling J, Fuchs R, Sriramula S et al. Glutamatergic neurons of the paraventricular nucleus are critical contributors to the development of neurogenic hypertension. *J Physiol.* 2018;596(24):6235–6248. doi:10.1113/JP27622966.

56. Berry M, Gamielien J, Fielding BC. Identification of new respiratory viruses in the new millennium. *Viruses.* 2015; 7 (3): 996–1019. DOI: 10.3390/v7030996.

57. Biology-Online http://www.biology-online.org/dictionary/Genetic_polymorphism
58. Boldueva S. A., Ruslyakova I. A., Zakharova O. V., Rozhdestvenskaya M. V. Complicated Course of Coronavirus COVID-19 Infection in the old Patient With Severe Cardiac Pathology: a Clinical Case Study. *Kardiologiya*. 2021;61(3):115–120. [Russian: Болдуева С. А., Руслякова И. А., Захарова О.В., Рождественская М. В. Осложненное течение коронавирусной инфекции COVID-19 у пациента старческого возраста с тяжелой сердечно-сосудистой патологией. *Кардиология*. 2021;61(3):115–120].
59. Bonnardeaux A, Davies E, Jeunemaitre X, Féry I, Charru A, Clauser E, Tiret L, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension. *Hypertension*. 1994 Jul;24(1):63-9. doi: 10.1161/01.hyp.24.1.63. PMID: 8021009.
60. Cai H., Harrison D.G. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: The role of oxidant stress // *Circ. Res.* — 2000. — Vol. 87, № 10. — P. 840–844.
61. Cai Y, Yi J., Ma Y., Fu D. Meta-analysis of the effect of HHEX gene polymorphism on the risk of type 2 diabetes // *Mutagenesis*. 2011. Mar. Vol. 26. N° 2. P. 309—314.
62. Capotosto L, Nguyen BL, Ciardi MR, Mastroianni C, Vitarelli A. Heart, COVID-19, and echocardiography. *Echocardiography*. 2020;37(9):1454–64. DOI: 10.1111/echo.14834
63. Chen C, Zhou Y, Wang DW. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz*. 2020;45(3):230–2. DOI: 10.1007/s00059-020-04909-z
64. Chen D.C., Saarela J., Nuotio I. et al. Comparison of GenFlex Tag array and Pyrosequencing in SNP genotyping // *J. Mol. Diagn.* 2003. Vol. 5, N 4. P. 243–249.
65. Chen L, Liu L., Hong K. et al. Three genetic polymorphisms of homocysteine-metabolizing enzymes and risk of coronary heart disease: a meta

analysis based on 23 case-control studies // DNA Cell Biol. 2012. Feb. Vol. 31. Ng 2. P. 238-249.

66. Clerkin K.J., Fried J.A., Raikhelkar J., Sayer G., et al. COVID-19 and cardiovascular disease. *Circulation*. 2020;141 (20): 1648–55. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941>

67. Colling ME, Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. *Vasc Med*. 2020 Oct;25(5):471-478. DOI: 10.1177/1358863X20932640

68. [coronavirus-monitor.info/\[Электр.ресурс\]/](https://coronavirus-monitor.info/) (дата обращения: 01.02.2022).

69. Deanfield J., Donald A., Ferri C. et al. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: A statement by the working group on endothelin and endothelial factors of the European society of hypertension // *Hypertension*. — 2005. — Vol. 23, № 1. — С. 7–17.

70. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020;20(5):533–4. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30120-1

71. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1–9. *Circ Res* 2000; 87: E1–9. doi: 10.1161/01.res.87.5.e1

72. Dunker J., Larsson U., Petersson D. et al. Parallel DNA template preparation using a vacuum filtration sample transfer device // *Biotechniques*. 2003. Vol. 34, N 4. P. 862–866, 868

73. Escher F, Pietsch H, Aleshcheva G, Bock T, Baumeier C, Elsaesser A et al. Detection of viral SARS-CoV-2 genomes and histopathological changes in endomyocardial biopsies. *ESC Heart Failure*. 2020;7(5):2440–7. DOI: 10.1002/ehf2.12805

74. Evans P.C., Rainger G.E., Mason J.C., Guzik T.J. et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular

Science // *Cardiovasc. Res.* 2020. Vol. 116, N 14. P. 2177–2184. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa230>

75. Fauci AS, Lane HC, Redfield RR. Covid-19: navigating the uncharted. *N Engl J Med.* 2020. DOI: 10.1056/NEJMe2002387.

76. Folkow B, Rubinstein EH. Cardiovascular effects of acute and chronic stimulations of the hypothalamus defence area in the rat. *Acta Physiol Scand.* 1966;68:48–57.

77. Franchini M, Marano G, Cruciani M, Mengoli C, Pati I, Masiello F, et al. COVID-19-associated coagulopathy. *Diagnosis (Berl).* 2020 Nov 18;7(4):357–363. DOI: 10.1515/dx-2020-0078

78. Freeman R. Autonomic dysfunction. In: *The Office Practice of Neurology.* 2nd ed. / Samuels M., Feske S. / Churchill-Livingstone, Philadelphia. — 2003. — Vol. 14.

79. Gallagher P.E., Ferrario C.M., Tallant E.A. Regulation of ACE2 in cardiac myocytes and fibroblasts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008; 295 (6): H2373–9. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00426.2008>

80. Gatta F, Dolan C. Pathophysiology and Cardiac Autopsy in COVID-19 related Myocarditis. *Cardiology and Cardiovascular Medicine.* 2020;4(4):376–85. DOI: 10.26502/fccm.92920134

81. Gemmati D, Tisato V. Genetic Hypothesis and Pharmacogenetics Side of Renin-Angiotensin-System in COVID-19. *Genes (Basel).* 2020 Sep 3;11(9):1044. DOI: 10.3390/genes11091044

82. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature.* 2007 Jun 7;447(7145):661–78. doi: 10.1038/nature05911. PMID: 17554300; PMCID: PMC2719288.

83. Global Burden of Disease Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 95 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392: 1923–94.

84. González, Juan R, Lluís Armengol, Xavier Solé, Elisabet Guinó, Josep M Mercader, Xavier Estivill, and Víctor Moreno. (2007). SNPAssoc: An R Package to Perform Whole Genome Association Studies. *Bioinformatics* 23 (5): 654–55.
85. Guan W, Ph D, Liang W, Zhao Y, Med M, Liang H et al. Comorbidity and its impact on 1,590 patients with COVID 19 in China: A Nationwide Analysis. *Eur Respir J*. 2020. doi:10.1183/13993003.00547–2020 [Epub ahead of print]
86. Guidelines for the treatment of malaria. 2nd ed. Geneva: WHO, 2010.
87. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020; e201017. doi:10.1001/jamacardio.2020.1017
88. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovascular Research*. 2020;cvaa106. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/cvr/cvaa106
89. Hawryluk M. Heart Damage in COVID-19 Patients Puzzles Doctors. *Kaiser Health News*. 2020. [Internet] 2020. Available at: <https://www.scientificamerican.com/article/heart-damage-in-covid-19-patients-puzzles-doctors/>
90. Heurich A, Hofmann-Winkler H, Gierer S et al. TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein. *J Virol* 2014; 88 (2): 1293–307. doi: 10.1128/JVI.02202-13
91. Сердечно-сосудистые заболевания. Обзор ВОЗ [Электронный ресурс] // – Режим доступа: https://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/global_brief_hypertension/ru/ – (дата обращения: 01.02.2022).
92. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5

93. Iba T, Connors JM, Levy JH. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. *Inflamm Res.* 2020 Dec;69(12):1181-1189. DOI: 10.1007/s00011-020-01401-644
94. Iba T, Warkentin TE, Thachil J, Levi M, Levy JH. Proposal of the Definition for COVID-19-Associated Coagulopathy. *J Clin Med.* 2021 Jan 7;10(2):191. DOI: 10.3390/jcm10020191
95. International travel and health: situation as on 1 January 2010. Geneva: WHO, 2010.
96. Karnik SS, Unal H, Kemp JR et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCIX. Angiotensin Receptors: Interpreters of Pathophysiological Angiotensinergic Stimuli [corrected]. *Pharmacol Rev* 2015; 67 (4): 754–819. doi: 10.1124/pr.114.010454
97. Kim M.W., Chelliah Y., Kim S.W., Otwinowski Z., Bezprozvanny I. Secondary structure of Huntingtin amino-terminal region. *Structure* (London, England : 1993). 2009. 17 (9):1205-1212. doi:10.1016/j.str.2009.08.002.
98. Kingah PL, Luu HN, Volcik KA, Morrison AC, Nettleton JA, Boerwinkle E. Association of NOS3 Glu298Asp SNP with hypertension and possible effect modification of dietary fat intake in the ARIC study. *Hypertens Res.* 2010 Feb;33(2):165-9. doi: 10.1038/hr.2009.198. Epub 2009 Dec 4. PMID: 19960019; PMCID: PMC2828038.
99. Kogan E.A., Berezovskiy Yu.S., Blagova O.V., Kukleva A.D., Bogacheva G.A., Kurilina E.V. et al. Myocarditis in Patients with COVID-19 Confirmed by Immunohistochemical. *Kardiologiya.* 2020;60(7):4–10. [Russian: Коган Е.А., Березовский Ю.С., Благова О.В., Куклева А.Д., Богачева Г.А., Курилина Э.В. и др. Миокардит у пациентов с COVID-19, подтвержденный результатами иммуногистохимического исследования. *Кардиология.* 2020;60(7):4-10]. DOI: 10.18087/cardio.2020.7.n1209
100. Lambert DW, Yarski M, Warner FJ et al. Tumor necrosis factor-alpha convertase (ADAM17) mediates regulated ectodomain shedding of the severe-acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) receptor, angiotensin-converting

enzyme-2 (ACE2). *J Biol Chem* 2005; 280 (34): 30113–9. doi: 10.1074/jbc.M505111200

101. Lee-Sundlov MM, Stowell SR, Hoffmeister KM. Multifaceted role of glycosylation in transfusion medicine, platelets, and red blood cells. *J Thromb Haemost.* 2020 Jul;18(7):1535-1547. DOI: 10.1111/jth.14874

102. Li SS, Cheng C, Fu C, Chan Y, Lee M, Chan JW et al. Left Ventricular Performance in Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome: A 30-Day Echocardiographic Follow-Up Study. *Circulation.* 2003;108(15):1798–803. DOI: 10.1161/01.CIR.0000094737.21775.32

103. Lu R, Zhao X, Li J et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; 395 (10224): 565–74. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8

104. Management of severe malaria: a practical handbook. 2nd ed. Geneva: WHO, 2000.

105. McIntosh K, Perlmanin S. Coronaviruses, including severe acute respiratory syndrome (SARS) and middle east respiratory syndrome (MERS). Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases (eighth edition) ed. by Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ Elsevier Inc. 2014

106. Medcalf RL, Keragala CB, Myles PS. Fibrinolysis and COVID-19: A plasmin paradox. *J Thromb Haemost.* 2020 Sep;18(9):2118-2122. DOI: 10.1111/jth.14960

107. Mills R.E., Pittard W.S., Mullaney J.M., Farooq U., Creasy T.H., Mahurkar A.A., Kemeza D.M., Strassler D.S., Ponting C.P., Webber C., Devine S.E. (2011). Natural genetic variation caused by small insertions and deletions in the human genome. *Genome Research.* 21 (6): 830–9.

108. Nagai T, Nitta K, Kanasaki M, Kova D, Kanasaki K. The biological significance of angiotensin-converting enzyme inhibition to combat kidney fibrosis. *Clin Exp Nephrol.* 2015; 19 (1): 65–74.

109. National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Class/MLACourse/Modules/MolBioReview/variation.html>

110. Oynotkinova O.Sh., Maslennikova O.M., Larina V.N., Rzhevskaya E.V., Syrov A.V., Dedov E.I. et al. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of fulminant myocarditis in the context of the COVID-19 pandemic. Academy of medicine and sports. 2020;1(2):28–40. [Russian: Ойноткинова О.Ш., Масленникова О.М., Ларина В.Н., Ржевская Е.В., Сыров А.В., Дедов Е.И. и др.Согласованная экспертная позиция по диагностике и лечению фульминантного миокардита в условиях пандемии COVID-19. Академия медицины и спорта. 2020;1(2):28-40]. DOI: 10.15829/2712-7567-2020-2-13

111. Petrazzuolo A, Le Naour J, Vacchelli E, Gaussem P, Ellouze S, Jourdi G, et al. No impact of cancer and plague-relevant FPR1 polymorphisms on COVID-19. Oncoimmunology.2020 Dec 8;9(1):1857112. DOI: 10.1080/2162402X.2020.1857112

112. Puzyrev V. I. Genetics of arterial hypertension (current research paradigms). Clinical Medicine 2003;1:12–18. Russian (Пузырев В. П. Генетика артериальной гипертензии (современные исследовательские парадигмы). Клиническая медицина 2003;1:12–18.)

113. Sala S., Peretto G., Gramegna M., Palmisano A., et al. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection. Eur Heart J. 2020; 41 (19): 1861–1862. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa286>

114. Sciacqua A., Scozzafava A., Pujia A. et al. Interaction between vascular dysfunction and cardiac mass increases the risk of cardiovascular outcomes in essential hypertension // Eur. Heart J. — 2005. — Vol. 26, № 9. — P. 921–927.

115. Serrato M, Marian AJ. A variant of human paraoxonase/arylesterase (HUMPONA) gene is a risk factor for coronary artery disease. J Clin Invest. 1995 Dec;96(6):3005-8. doi: 10.1172/JCI118373. PMID: 8675673; PMCID: PMC186013.

116. Severe Covid-19 GWAS Group, Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, Buti M, Albillos A, Invernizzi P, et al. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *N Engl J Med*. 2020 Oct 15;383(16):1522-1534. DOI: 10.1056/NEJMoa2020283
117. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiology*. 2020;5(7):802–10. DOI:10.1001/jamacardio.2020.0950
118. Shirogane Y, Takeda M, Iwasaki M et al. Efficient multiplication of human metapneumovirus in Vero cells expressing the transmembrane serine protease TMPRSS2. *J Virol* 2008; 82 (17): 8942–6. doi: 10.1128/JVI.00676-08
119. Singh M.K., Mobeen A., Chandra A., Joshi S. et al. A meta-analysis of comorbidities in COVID-19: which diseases increase the susceptibility of SARS-CoV-2 infection? // *Comput. Biol. Med*. 2021. Vol. 130. Article ID 104219. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2021.104219>
120. Song HD, Tu CC, Zhang GW, Wang SY, Zheng K, et al. Crosshost evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus in palm civet and human. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005; 102 (7) 2430–2435; DOI: 10.1073/pnas.0409608102.
121. Soriano JE, Scott BA, Rosentreter RE, Vaseghi B. The sympathetic role of glutamatergic paraventricular nucleus neurons in blood pressure regulation. *J Physiol*. 2019;597(6):1433–1434. doi:10.1113/JP277558
122. Su S, Wong G, Shi W, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol*. 2016; 24 (6): 490–502. DOI: 10.1016/j.tim.2016.03.003.
123. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, Belliato M, Sciutti F, Bottazzi A et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(5):911–5. DOI: 10.1002/ejhf.1828
124. The R Project for Statistical Computing [сайт]. URL <https://www.R-project.org/>

125. Ullah W., Saeed R., Sarwar U., Patel R., Fischman D.L. COVID-19 complicated by acute pulmonary embolism and right-sided heart failure. *JACC Case Rep.* 2020; 2 (9): 1379–82. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2020.04.008>
126. Vaduganathan M., Vardeny O., Michel T., McMurray J.J.V., et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 382 (17): 1653–9. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMSr2005760>
127. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *New England Journal of Medicine.* 2020;382(16):1564–7. DOI: [10.1056/NEJMc2004973](https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973)
128. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061–9. DOI: [10.1001/jama.2020.1585](https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585)
129. Weiss EJ, Bray PF, Tayback M, Schulman SP, Kickler TS, Becker LC, Weiss JL, Gerstenblith G, Goldschmidt-Clermont PJ. A polymorphism of a platelet glycoprotein receptor as an inherited risk factor for coronary thrombosis. *N Engl J Med.* 1996 Apr 25;334(17):1090-4. doi: [10.1056/NEJM199604253341703](https://doi.org/10.1056/NEJM199604253341703). PMID: 8598867.
130. Wenzel P, Kopp S, Gobel S, Jansen T, Geyer M, Hahn F et al. Evidence of SARS-CoV-2 mRNA in endomyocardial biopsies of patients with clinically suspected myocarditis tested negative for COVID-19 in nasopharyngeal swab. *Cardiovascular Research.* 2020;116(10):1661–3. DOI: [10.1093/cvr/cvaa160](https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa160)
131. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al., 2017. CC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018;71(6): e13-115 doi:[10.1161/HYP.0000000000000065](https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000065)

132. Wool GD, Miller JL. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology*. 2021;88(1):15-27. DOI: 10.1159/000512007
133. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV). Situation Report 22 (11 February 2020). https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf?sfvrsn=fb6d49b1_2/
134. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020: e200994. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994
135. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239–42. DOI: 10.1001/jama.2020.2648
136. Yuan X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475–481. doi:10.1016/S 2213-2600(20)30079-5
137. Zee RY, Hennessey H, Michaud SE, Ridker PM. Genetic variants within the interleukin-1 gene cluster, and risk of incident myocardial infarction, and ischemic stroke: a nested case-control approach. *Atherosclerosis*. 2008 Nov;201(1):124-9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.01.004. Epub 2008 Mar 11. PMID: 18336824; PMCID: PMC3817489.
138. Zhang J., Tecson K.M., McCullough P.A. Endothelial dysfunction contributes to COVID-19-associated vascular inflammation and coagulopathy // *Rev. Cardiovasc. Med*. 2020. Vol. 21, N 3. P. 315–319. DOI: <https://doi.org/10.31083/j.rcm.2020.03.126>
139. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews Cardiology*. 2020;17(5):259–60. DOI: 10.1038/s41569-020-0360-5

140. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID- 19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10229):1054–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30