

Научная статья

УДК 616.12-008.331.1-06: [616.98: 578.834.1]-06: 616.12-008.331-07

DOI: 10.17816/pmj41487-100

ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ АНОМАЛЬНЫХ МОДЕЛЕЙ СУТОЧНОГО РИТМА АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ

Н.М. Сюзева, О.В. Масалкина, Н.А. Козиолова*, А.И. Чернявина

Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Российская Федерация

PREDICTORS OF THE DEVELOPMENT OF ABNORMAL PATTERNS OF CIRCADIAN BLOOD PRESSURE RHYTHM IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AFTER A NEW CORONAVIRUS INFECTION

N.M. Syuzeva, O.V. Masalkina, N.A. Koziołova*, A.I. Chernyavina

E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Цель. Определить предикторы развития аномальных моделей суточного ритма артериального давления (АД) у больных гипертонической болезнью (ГБ), перенесших новую коронавирусную инфекцию (НКВИ).

Материалы и методы. Настоящая работа представляет собой сравнительное клиническое исследование одних тех же больных ГБ до и после перенесенной НКВИ с ретроспективной оценкой данных. В течение 2 лет среди 842 больных с факторами сердечно-сосудистого риска в настоящее исследование в соответствии с критериями включения и исключения было определено 70 пациентов с ГБ с целевыми уровнями офисного АД, при домашнем мониторинговании и при проведении суточного мониторингования АД (СМАД) на фоне постоянной антигипертензивной терапии, у которых после НКВИ

© Сюзева Н.М., Масалкина О.В., Козиолова Н.А., Чернявина А.И., 2024

тел. +7 342 222 71 13

e-mail: nakoziołova@mail.ru,

[Сюзева Н.М. – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0001-8754-2950; Масалкина О.В. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0009-0006-3364-0591; Козиолова Н.А. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0001-7003-5186; Чернявина А.И. – доктор медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0002-0051-6694].

© Syuzeva N.M., Masalkina O.V., Koziołova N.A., Chernyavina A.I., 2024

tel. +7 342 222 71 13

e-mail: nakoziołova@mail.ru

[Syuzeva N.M. – Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases № 2, ORCID: 0000-0001-8754-2950; Masalkina O.V. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases № 2, ORCID: 0009-0006-3364-0591; Koziołova N.A. (*contact person) – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases № 2, ORCID: 0000-0001-7003-5186; Chernyavina A.I. – DSc (Medicine), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases № 2, ORCID: 0000-0002-0051-6694].

при проведении СМАД зарегистрированы аномальные модели суточного ритма АД. Всем больным ГБ было выполнено комплексное обследование до и после НКВИ.

Результаты. После перенесенной НКВИ у более чем у 50 % больных ГБ, у которых до ее развития были достигнуты целевые диапазоны офисного АД, при домашнем измерении и СМАД на фоне постоянной антигипертензивной терапии при высокой приверженности лечению показатели АД не были в целевых значениях, вариабельность АД была выше допустимых значений, а у 73 % больных среднесуточное пульсовое АД было выше 53 мм рт. ст. Аномальные модели суточного ритма АД у больных ГБ после НКВИ были выявлены у 61,5 %: non-dipper – у 28,6 %; night-dipper – у 21,9 %, маскированная ночная АГ – у 17,1 %.

Выводы. Прединдикторную значимость развития аномальных моделей суточного ритма АД у больных ГБ после НКВИ проявили три качественных показателя: скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по цистатину С < 60 мл/мин/1,73 м², сосудистый плечелодыжечный индекс (CAVI) > 9 и высокая частота полиморфизма гена AGT – генотип Т/Т (у 54,3 % пациентов).

Ключевые слова. Суточный ритм артериального давления, постковидный синдром.

Objective. To determine the predictors of the development of abnormal patterns of circadian blood pressure (BP) rhythm in patients with arterial hypertension (AH) after a new coronavirus infection (NCVI).

Materials and methods. The study is a comparative clinical research of the same patients with hypertension before and after NCVI with retrospective evaluation of the data. Within 2 years from 842 patients with cardiovascular risk factors, according to the inclusion and non-inclusion criteria 70 patients with target levels of office BP, home monitoring and 24-hour blood pressure monitoring (ABPM) on the background of a continuous antihypertensive therapy were included in the study. Abnormal patterns of circadian BP were recorded after NCVI during ABPM in all of them. All patients with hypertension underwent a complete examination before and after NCVI.

Results. After NCVI in patients with AH who had achieved the target ranges of office BP before its development, at home measurement and ABPM against the background of continuous antihypertensive therapy with high adherence to treatment, in more than 50 % of patients BP readings were not in the target values, in more than 50 % of the examined patients, BP variability was higher than the permissible values, in 73 % of patients the average daily BP was above 53 mm Hg. Abnormal patterns of circadian BP rhythm in patients with hypertension after NCVI were detected in 61.5 %: "Non-dipper" in 28.6 %; "Night-dipper" – in 21.9 %, masked nocturnal hypertension – in 17.1 %.

Conclusion. The indicative significance of the development of abnormal patterns of circadian BP rhythm in patients with hypertension after NCVI was demonstrated by 3 qualitative indicators: glomerular filtration rate with cystatin C < 60 ml/min/1.73 m², cardio-ankle vascular index (CAVI) ≥ 9, and a high frequency of AGT gene polymorphism – T/T genotype (in 54.3 % of patients).

Keywords. Circadian blood pressure rhythm, post-COVID syndrome.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на снижение частоты фатальных и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных после перенесенной новой коронавирусной инфекции (НКВИ), в последнее время растет обеспокоенность по поводу потенциального воздействия COVID-19 на сердечно-сосудистую систему и его связи с артериальной гипертензией (АГ). Люди с различными симптомами, характеризующими поражение

сердечно-сосудистой системы, продолжают обращаться за медицинской помощью во всем мире, даже после того, как острая фаза инфекции SARS-CoV-2 утихла [1]. Более 200 симптомов, затрагивающих различные системы органов, были признаны потенциальными осложнениями COVID-19.

Метаанализ 30 наблюдательных исследований показал, что в 19 исследованиях представлены существенные доказательства, демонстрирующие повышенный риск развития АГ после инфекции COVID-19 [2].

Были разработаны различные теории, которые предполагают связь между COVID-19 и повышенным артериальным давлением (АД). Тем не менее точная связь между инфекцией SARS-CoV-2 и долгосрочным риском развития и прогрессирования АГ остается недостаточно изученной. Предполагается, что эндотелиальная травма и дисфункция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы могут быть причинами повышения АД после НКВИ.

В проведенных исследованиях изменений уровня АД после НКВИ преимущественно оцениваются офисное АД и среднесуточные его показатели при выполнении суточного мониторирования АД (СМАД) [3]. Данные о частоте и предикторах развития аномальных моделей суточного ритма АД у больных гипертонической болезнью (ГБ) после НКВИ практически отсутствуют.

Все вышепредставленное подчеркивает необходимость тщательного исследования взаимосвязи между COVID-19 и прогрессированием АГ. Эти идеи необходимы для разработки эффективных подходов к профилактике и управлению АД, особенно у больных ГБ, переживших инфекцию COVID-19.

Цель исследования – определить предикторы развития аномальных моделей суточного ритма артериального давления у больных гипертонической болезнью, перенесших НКВИ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представлен фрагмент клинического проспективного наблюдательного исследования, которое проводится с 2017 г. по настоящее время.

Настоящая работа представляет собой сравнительное клиническое исследование одних тех же больных ГБ до и после перенесенной НКВИ с ретроспективной оценкой данных.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

В течение 2 лет обследовали 842 больных с факторами сердечно-сосудистого риска, в настоящее исследование было включено 70 пациентов с ГБ с целевыми уровнями офисного АД, при домашнем мониторировании и при проведении СМАД на фоне постоянной антигипертензивной терапии, у которых после НКВИ при проведении СМАД зарегистрированы аномальные модели суточного ритма АД. Всем больным ГБ было выполнено комплексное обследование до и после перенесенной НКВИ. Диагноз перенесенной НКВИ подтверждался по данным теста полимеразной цепной реакции (ПЦР-тест) и мазка на коронавирус SARS-CoV-2 (АО «Вектор Бест», Россия).

Критерии включения в исследование: подтвержденный диагноз гипертонической болезни любой степени повышения АД, I–II стадии до развития НКВИ; достижение целевого уровня офисного АД при СМАД до развития НКВИ; постоянный прием антигипертензивной терапии с высоким уровнем приверженности лечению; после НКВИ – наличие аномальных моделей суточного ритма АД при проведении СМАД.

Критерии не включения: наличие ассоциированных клинических состояний, вторичная АГ, наличие острой респираторной вирусной инфекции или пневмонии при отрицательном ПЦР-тест на НКВИ давно – менее 3 месяцев; тяжелые заболевания печени в анамнезе (хронические гепатиты, циррозы); тяжелая хроническая болезнь почек (ХБП) в анамнезе (стадия 4–5 по скорости клубочковой фильтрации (СКФ), опре-

деленной по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), диализ, трансплантация); тяжелые заболевания крови и аутоиммунные заболевания крови в анамнезе; нарушения функции щитовидной железы; сахарный диабет 1-го и 2-го типа; онкологические заболевания; острые воспалительные и инфекционные заболевания, в том числе туберкулез легких в анамнезе; тяжелая деменция и психические расстройства, препятствующие подписанию информированного согласия пациентом.

Всем пациентам до и после перенесенной НКВИ (не позднее чем за 3 месяца) было измерено офисное (клиническое) АД, рассчитано среднее АД при домашнем измерении (по дневнику за последние 7 дней), проведено суточное мониторирование АД (СМАД) с помощью аппарата Card (X) plogr (Meditech, Венгрия). При СМАД определялись амбулаторное среднесуточное, среднее ночное и среднее дневное систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) АД, суточный индекс (СИ) САД и ДАД, частота встречаемости различных типов суточных кривых, вариабельность САД и ДАД в дневное и ночное время, среднесуточное пульсовое АД (ПД САД и ПД ДАД), величина утреннего подъема (ВУП) САД и ДАД, целевой диапазон АД в зависимости от возраста и поражения органов-мишеней. Нормальные значения показателей АД представлены в табл. 1 [4; 5].

Согласно уровню снижения САД и ДАД в ночное время определяли четыре типа суточных кривых (табл. 2) [5].

Для верификации маскированной ночной АГ использовались следующие критерии: уровень среднего дневного амбулаторного АД $< 135/85$ мм рт. ст., среднего ночного амбулаторного АД $\geq 120/70$ мм рт. ст., независимо от уровня среднего суточного амбулаторного АД при значении офисного АД $< 140/90$ мм рт. ст. [6].

Таблица 1

Нормальные значения показателей АД

Показатель	Данные	День	Ночь
АД при домашнем измерении, мм рт. ст.	$< 135/85$		
Среднее суточное АД, мм рт. ст.	$< 130/80$		
Среднее дневное АД, мм рт. ст.		$< 135/85$	
Среднее ночное АД, мм рт. ст.			$< 120/70$
Степень ночного снижения САД и ДАД, %	10–20		
Вариабельность САД, мм рт. ст.		< 15	< 15
Вариабельность ДАД, мм рт. ст.		< 14	< 12
Величина утреннего подъема САД, мм рт. ст.	< 56		
Величина утреннего подъема ДАД, мм рт. ст.	< 36		
Среднее суточное пульсовое АД, мм рт. ст.	≤ 53		

Примечание: САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД.

Таблица 2

Типы кривых суточного ритма АД

Степень ночного снижения	Тип кривых	Показатель СИ, %
Нормальная степень ночного снижения АД	dipper	10–20
Недостаточная степень ночного снижения АД	non-dipper	< 10
Повышенная степень ночного снижения АД	over-dipper	> 20
Устойчивое повышение ночного АД	night peaker	< 0

Примечание: СИ – суточный индекс.

Для оценки приверженности использовались следующие методы: ведение дневника самоконтроля АД и приема препаратов, мо-

дифицированный опросник Мориски – Грина (MMAS-8), достижение целевых показателей на фоне лечения. Высокая приверженность лечению определялась при наличии 8 баллов по опроснику Мориски – Грина, средняя – при наличии 6–7 баллов, плохая – менее 6 баллов.

Для оценки когнитивных функций определялось количество баллов по краткой шкале оценки психического статуса MMSE (Mini Mental State Examination). Интерпретация результатов была следующей: 28 баллов – легкие когнитивные нарушения; 25–27 баллов – умеренные когнитивные нарушения; 20–24 балла – легкая деменция; 10–19 баллов – умеренная деменция; < 10 баллов – тяжелая деменция.

Для оценки тревоги и депрессии определялось количество баллов по шкале HADS (The hospital Anxiety and Depression Scale) [7]. Шкала составлена из 14 утверждений, и включает две части: тревога (I часть) и депрессия (II часть). Для интерпретации результатов определяли баллы по каждой части в отдельности: 0–7 баллов – отсутствие симптомов тревоги и депрессии; 8–10 баллов – субклинически выраженная тревога/депрессия; 11 баллов и выше – клинически выраженная тревога/депрессия.

Для оценки поражения почек у больных ГБ определяли креатинин в сыворотке крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), концентрацию цистатина С в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с применением реактива BioVendor (Чехия) на анализаторе Immulite 1000 (DPC, США) с расчетом СКФ, основанной на цистатине С. Референсными значениями цистатина С считали $1043,1 \pm 107,5$ нг/мл. Увеличение экскреции альбумина/белка с мочой определяли с помощью тест-полосок.

Для оценки показателей структурно-функционального состояния сердца исполь-

зовали трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ) на аппарате Vivid S5 (GE Healthcare, США) с определением размеров левого желудочка (ЛЖ), систолической и диастолической функций, расчетом массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индекса ММЛЖ (ИММЛЖ). У пациентов с нормальной массой тела ИММЛЖ рассчитывался как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела (ППТ), критерием ГЛЖ являлись ИММЛЖ $> 115 \text{ г/м}^2$ у мужчин и $> 95 \text{ г/м}^2$ у женщины. Для пациентов с избыточной массой тела и ожирением ИММЛЖ оценивался по формуле ASE как отношение ММЛЖ к росту в метрах², критерием ГЛЖ являлись ИММЛЖ для мужчин $> 50 \text{ г/м}^2$, для женщин $> 47 \text{ г/м}^2$.

С целью оценки поражения артерий у больных ГБ проводилась объемная сфигмоплетизмография на приборе VaSera VS-1000 (Fucuda Denshi, Япония). Оценивались следующие показатели: определение сердечно-лodyжечно-сосудистого индекса (CAVI1), каротидно-фemorальной скорости пульсовой волны (СПВ) (PWVcf), СПВ в плечелodyжечном сегменте справа и слева (R-PWV и L-PWV), СПВ плечевой артерии (B-PWV), СПВ в аорте (PWVa), СПВ в сонной артерии (C-PWV), лodyжечно-плечевого индекса справа и слева (R-ABI и L-ABI) и индекса аугментации (R-AI). Увеличение артериальной жесткости оценивали по $\text{PWVcf} > 10 \text{ м/с}$ и / или R-PWV и $\text{L-PWV} \geq 18 \text{ м/с}$ и/или индексу $\text{CAVI1} > 9$ и/или $\text{ABI} < 0,9$.

Пациентам было выполнено определение генотипов по маркерам AGT Thr174Met вариант rs4762, GNB3 C825T вариант rs5443, MTHFR C677T вариант rs1801133, MTRR Ile22Met вариант rs1801394, ApoE Cys130Arg вариант rs 429358, PPAR α G/C вариант rs4253778. Определялись следующие генотипы: для гена AGT – C/C, C/T, T/T; для гена GNB3 – C/C, C/T, T/T; для гена MTHFR – C/C, C/T, T/T; для гена MTRR – A/A, A/G, G/G; для гена ApoE – T/T, T/C, C/C; для гена PPAR α – G/G, G/C, C/C.

Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета программ Statistica 10.0. При проведении статистической обработки данных критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Проверка нормальности распределения признаков в группах проводилась с использованием критериев Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. Для количественных признаков, соответствующих закону нормального распределения, производился расчет средних арифметических значений и среднеквадратических отклонений ($M \pm SD$), при распределении, не соответствующем закону нормального распределения, рассчитаны медианы, 25-й и 75-й квартили (Med). Для категориальных признаков были рассчитаны абсолютная частота и частота проявления признака в процентах (%). При сравнении средних количественных показателей и нормальном распределении использовался критерий Стьюдента, при распределении, не соответствующем закону нормального распределения, – критерий Манна – Уитни; для категориальных показателей – критерий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность.

Для определения наличия взаимосвязи между количественными признаками применялся корреляционный анализ Спирмена, между качественными признаками – использовали коэффициент взаимной сопряженности А.А. Чупрова. В соответствии с рекомендациями Rea и Parker определяли уровень значимости полученных взаимосвязей. За критический уровень статистической значимости нулевых гипотез при оценке взаимосвязи был принят уровень $p < 0,05$. При составлении таблиц сопряженности определяли отношения шансов (ОШ), относительного риска (ОР) и 95%-ный доверительный интервал (ДИ) для этих показателей.

Оценка предикторной значимости кандидатов-предикторов развития аномальных моделей суточного ритма АД проводилась с помощью логистического регрессионного анализа. Для оценки качества логистической регрессии применялся ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic) с расчетом количественного показателя площади под кривой (AUC – Area Under Curve) $> 0,5$ при $p < 0,05$, оценивались ее чувствительность и специфичность.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний период включения больных до НКВИ составил $2,8 \pm 0,4$ месяца, после НКВИ – $2,1 \pm 0,6$ месяца ($p = 0,117$). Средний возраст пациентов – $54,2 \pm 8,7$ года, 31 (44,3 %) женщина и 39 (55,7 %) мужчин. Приверженность к антигипертензивной терапии составила $7,81 \pm 0,05$ и $7,90 \pm 0,08$ балла по модифицированному опроснику Мориски – Грина соответственно до и после НКВИ ($p = 0,496$). Пациенты до и после развития НКВИ не отличались по факторам сердечно-сосудистого риска, сопутствующей патологии, приему постоянной антигипертензивной терапии.

В табл. 3 представлены показатели АД у больных ГБ до и после развития НКВИ.

В табл. 4 представлены показатели у больных ГБ, отражающие фильтрационную функцию почек, до и после развития НКВИ.

Корреляционный анализ показал, что с аномальными моделями суточного ритма АД среди показателей, отражающих фильтрационную функцию почек, у больных ГБ после НКВИ были взаимосвязаны только СКФсус ($K = 0,202$; $p = 0,017$) с обратной средней степенью выраженности корреляций и наличие увеличения экскреции альбумина / белка с мочой ($K = 0,407$; $p < 0,001$) с прямой средней степенью выраженности корреляций.

Таблица 3

**Показатели артериального давления у больных гипертонической болезнью
до и после заболевания НКВИ, $n = 70$**

Показатель	Больные до НКВИ	Больные после НКВИ	p
Офисное САД, мм рт. ст.	128 ± 12	142 ± 16	< 0,001
Офисное ДАД, мм рт. ст.	76 ± 5	94 ± 8	< 0,001
Целевой уровень офисного АД, абс. (%)	69 (98,6)	32 (45,7)	< 0,001
САД при домашнем измерении, мм рт. ст.	131 ± 10	141 ± 18	< 0,001
ДАД при домашнем измерении, мм рт. ст.	82 ± 7	93 ± 11	< 0,001
Целевой уровень АД при домашнем измерении, абс. (%)	70 (100,0)	35 (50,0)	< 0,001
Среднее суточное САД, мм рт. ст.	132 ± 6	149 ± 18	< 0,001
Среднее суточное ДАД, мм рт. ст.	85 ± 4	94 ± 12	< 0,001
Целевой уровень среднего суточного АД, абс. (%)	68 (97,1)	18 (25,7)	< 0,001
Среднее дневное САД, мм рт. ст.	129 ± 7	152 ± 19	< 0,001
Среднее дневное ДАД, мм рт. ст.	78 ± 3	98 ± 11	< 0,001
Целевой уровень среднего дневного АД, абс. (%)	69 (98,6)	22 (31,4)	< 0,001
Среднее ночное САД, мм рт. ст.	116 ± 7	144 ± 21	< 0,001
Среднее ночное ДАД, мм рт. ст.	68 ± 5	89 ± 18	< 0,001
Целевой уровень среднего ночного АД, абс. (%)	65 (92,9)	3 (4,3)	< 0,001
Степень ночного снижения САД, %	15,4[10,8; 18,6]	7,1[-7,6; 11,4]	< 0,001
Степень ночного снижения ДАД, %	12,5[11,4; 17,9]	6,3[-8,1; 12,7]	< 0,001
Количество больных категории dipper, абс. (%)	64 (91,4)	16 (22,9)	< 0,001
Количество больных категории non-dipper, абс. (%)	2 (2,9)	21 (28,6)	< 0,001
Количество больных категории over-dipper, абс. (%)	4 (5,7)	0 (0)	0,121
Количество больных категории night peaker, абс. (%)	0 (0)	23 (32,9)	< 0,001
Вариабельность САД, мм рт. ст.	11,4[4,8; 14,0]	18,5[13,7; 24,8]	< 0,001
Вариабельность САД > 15 мм рт. ст., абс. (%)	2 (2,9)	41 (58,6)	< 0,001
Вариабельность ДАД, мм рт.ст	9,1[5,6; 13,0]	16,7[11,7; 19,3]	< 0,001
Вариабельность ДАД > 14 мм рт. ст. днем, > 12 мм рт. ст. ночью, абс. (%)	3 (4,3)	37 (52,9)	< 0,001
Величина утреннего подъёма САД, мм рт. ст.	23,5 ± 6,8	58,9 ± 14,4	< 0,001
Величина утреннего подъёма САД > 56 мм рт. ст., абс. (%)	5 (7,1)	28 (40,0)	< 0,001
Величина утреннего подъёма ДАД, мм рт. ст.,	16,7 ± 5,8	31,1 ± 7,4	< 0,001
Величина утреннего подъёма ДАД > 36 мм рт. ст., абс. (%)	2 (2,9)	21 (30,0)	< 0,001
Среднее суточное пульсовое АД, мм рт. ст.	43,7 ± 8,2	61,1 ± 18,4	< 0,001
Величина среднего суточного пульсового АД > 53 мм рт. ст., абс. (%)	6 (8,6)	51 (72,9)	< 0,001
Наличие маскированной ночной АГ, абс. (%)	2 (2,9)	12 (17,1)	0,012

Примечание: НКВИ – новая коронавирусная инфекция; САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД.

Таблица 4

Показатели, отражающие фильтрационную функцию почек, у больных гипертонической болезнью до и после заболевания НКВИ, $n = 70$

Показатель	Больные до НКВИ	Больные после НКВИ	p
Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л	87,8[67,7; 105,8]	94,2[78,6; 137,6]	0,126
Мочевина, ммоль/л	6,7[5,4; 7,2]	7,2[5,3; 8,6]	0,348
СКФ (СКД-EPI), мл/мин/1,73 м ²	74,5 ± 12,7	69,3 ± 14,4	0,013
СКФ (СКД-EPI) < 60 мл/мин/1,73 м ² , абс. (%)	12 (17,1)	28 (40,0)	0,006
Цистатин С, нг/мл	886 ± 108	1256 ± 203	< 0,001
СКФ cys (СКД-EPI), мл/мин/1,73 м ²	88,5 ± 9,1	57,0 ± 8,6	< 0,001
СКФ cys (СКД-EPI) < 60 мл/мин/1,73 м ² , абс. (%)	15 (21,4)	37 (52,9)	< 0,001
Увеличение экскреции альбумина/белка с мочой, абс. (%)	18 (25,7)	54 (77,1)	< 0,001

Примечание: НКВИ – новая коронавирусная инфекция, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Пациенты статистически значимо не отличались до и после перенесенной НКВИ по всем эхокардиографическим показателям, отражающим структурно-функциональные изменения сердца. До и после НКВИ у 34 (48,6 %) и 35 (50,0 %) больных соответственно регистрировалась ГЛЖ ($p = 0,866$), у 56 (80,0 %) и 64 (91,4 %) соответственно – ДДЛЖ ($p = 0,091$), у 8 (11,4 %) и 17 (24,3 %) соответственно – увеличение ИОЛП ($p = 0,078$).

В табл. 5 представлены данные у больных ГБ, отражающие ремоделирование артериальной стенки, до и после заболевания НКВИ.

У больных ГБ после перенесенной НКВИ были статистически значимо выше показатели, отражающие увеличение артериальной жесткости, такие как R-PWV > 18 м/с, L-PWV > 18 м/с, PWVcf, м/с, PWVcf > 10 м/с, CAVI, CAVI > 9. Тем не менее, по данным корреляционного анализа, с аномальными моделями суточного ритма АД у больных ГБ после НКВИ были взаимосвязаны только PWVcf > 10 м/с ($K = 0,244$; $p = 0,007$) и индекс CAVI > 9 ($K = 0,314$; $p < 0,001$) с прямой средней степенью выраженности корреляцией.

В табл. 6 представлены дополнительные лабораторные показатели у больных ГБ, отличающиеся до и после развития НКВИ.

Среди дополнительных лабораторных показателей, которые отличались у больных до и после заболевания НКВИ, при проведении корреляционного анализа наличие прямой сильной степени зависимости взаимосвязи с аномальными моделями суточного ритма АД у больных ГБ после НКВИ продемонстрировал только показатель концентрации С-реактивного белка в крови ($K = 0,463$; $p < 0,001$).

В табл. 7 представлены показатели, отражающие состояние когнитивных функций, наличие и выраженность тревоги и депрессии у больных ГБ до и после перенесенной НКВИ.

Нарушение когнитивных функций, наличие депрессии у больных ГБ после НКВИ не было связано с развитием аномальных моделей суточного ритма АД. Наличие тревоги показало прямую слабой степени зависимости, но статистически значимую взаимосвязь с аномальными моделями суточного ритма АД у больных ГБ после перенесенной НКВИ ($K = 0,188$; $p = 0,040$).

Таблица 5

Показатели, отражающие ремоделирование артериальной стенки, у больных гипертонической болезнью до и после заболевания НКВИ, $n = 70$

Показатель	Больные до НКВИ	Больные после НКВИ	p
R-ABI	$1,06 \pm 0,05$	$1,03 \pm 0,08$	0,078
R-ABI < 0,9, абс. (%)	1 (1,4)	3 (4,3)	0,612
L-ABI	$1,08 \pm 0,08$	$1,04 \pm 0,05$	0,078
L-ABI < 0,9, абс. (%)	1 (1,4)	3 (4,3)	0,612
R-PWV, м/с	14,2 [12,4; 16,9]	16,1 [13,7; 20,5]	0,148
R-PWV > 18 м/с, абс. (%)	5 (7,1)	24 (34,3)	< 0,001
L-PWV, м/с	13,2 [11,6; 15,1]	16,8 [13,2; 21,1]	0,095
L-PWV > 18 м/с, абс. (%)	6 (8,6)	28 (40,0)	< 0,001
B-PWV, м/с	6,7 [5,9; 7,0]	7,5 [6,4; 8,0]	0,284
C-PWV, м/с	5,1 [4,6; 6,8]	6,0 [4,8; 7,3]	0,261
PWV _{ao} , м/с	7,6 [7,1; 8,5]	8,2 [6,5; 8,9]	0,138
PWV _{cf} , м/с	9,8 [7,2; 10,5]	11,0 [7,1; 11,6]	0,012
PWV _{cf} > 10 м/с, абс. (%)	12 (17,1)	40 (57,1)	< 0,001
R-AI	1,05 [1,00; 1,12]	1,07 [0,99; 1,18]	0,461
CAVI	8,02 [7,43; 8,56]	9,37 [8,12; 11,03]	< 0,001
CAVI > 9	14 (20,0)	45 (64,3)	< 0,001

Примечание: R-ABI и L-ABI – лодыжечно-плечевой индекс справа и слева, R-PWV и L-PWV – скорость пульсовой волны (СПВ) в плечелодыжечном сегменте справа и слева, B-PWV – СПВ плечевой артерии, C-PWV – СПВ в сонной артерии, PWV_{ao} – СПВ в аорте, PWV_{cf} – СПВ в каротидно-феморальном сегменте, R-AI – индекс аугментации, CAVI – сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс.

Таблица 6

Дополнительные лабораторные показатели у больных гипертонической болезнью, отличающиеся до и после заболевания НКВИ, $n = 70$

Показатель	Больные до НКВИ	Больные после НКВИ	p
Лимфоциты, %	$28,5 \pm 4,8$	$21,9 \pm 7,6$	< 0,001
Лимфоциты < 19 %, абс. (%)	4 (5,7)	22 (31,4)	< 0,001
СОЭ, мм/ч	$18,6 \pm 5,7$	$29,6 \pm 7,9$	< 0,001
СОЭ мм/ч выше нормы у муж. и жен. в зависимости от возраста, абс. (%)	8 (11,4)	34 (48,6)	< 0,001
СРБ, мг/л	$4,1 \pm 0,9$	$12,7 \pm 1,5$	< 0,001
СРБ > 5 мг/л, абс. (%)	5 (7,1)	59 (84,3)	< 0,001
Глюкоза плазмы крови натощак, ммоль/л	5,1 [4,2; 5,8]	5,7 [4,6; 6,7]	0,005
Глюкоза плазмы крови натощак > 5,6–7,0 ммоль/л, абс. (%)	8 (11,4)	17 (24,3)	0,078
Nt-proBNP, пг/мл	36,9 [24,8; 85,4]	89,7 [38,6; 128,3]	< 0,001
Nt-proBNP > 125 пг/мл, абс. (%)	1 (1,4)	12 (17,1)	0,004

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, Nt-proBNP – N-терминальный мозговой натрийуретический пропептид.

Таблица 7

Показатели, отражающие состояние когнитивных функций, наличие, выраженность тревоги и депрессии у больных ГБ до и после заболевания НКВИ, $n = 70$

Показатель	Больные до НКВИ	Больные после НКВИ	p
MMSE, баллы	29,1 [28,6; 30,0]	26,7 [25,4; 28,4]	0,004
MMSE 29–30 баллов, абс. (%)	67 (95,7)	55 (78,6)	0,006
MMSE 28 баллов, абс. (%)	2 (2,9)	8 (11,4)	0,101
MMSE 25–27 баллов, абс. (%)	1 (1,4)	4 (5,7)	0,363
MMSE 20–24 балла, абс. (%)	0 (0)	2 (2,9)	0,477
MMSE 10–19 баллов, абс. (%)	0 (0)	1 (1,4)	0,998
Когнитивные нарушения+деменция, абс. (%)	3 (4,3)	15 (21,4)	0,006
HADS тревога, баллы	6,8 [2,4; 10,8]	9,7 [6,1; 12,7]	< 0,001
HADS тревога 0–7 баллов, абс. (%)	51 (72,9)	34 (48,6)	0,006
HADS тревога 8–10 баллов, абс. (%)	14 (20,0)	18 (25,7)	0,546
HADS тревога 11 баллов и выше, абс. (%)	5 (7,1)	18 (25,7)	0,007
Наличие тревоги, абс. (%)	19 (27,1)	36 (51,4)	0,006
HADS депрессия, баллы	5,7 [2,8; 9,2]	7,0 [4,1; 10,9]	< 0,001
HADS депрессия 0–7 баллов, абс. (%)	62 (88,6)	48 (68,6)	0,008
HADS депрессия 8–10 баллов, абс. (%)	7 (10,0)	17 (24,3)	0,044
HADS депрессия 11 баллов и выше, абс. (%)	1 (1,4)	5 (7,1)	0,211
Наличие депрессии, абс. (%)	8 (11,4)	22 (31,4)	0,008

В табл. 8 представлена частота встречаемости полиморфизмов генов у обследуемых пациентов с ГБ и аномальными моделями суточного профиля АД.

При проведении корреляционного анализа получены прямые средней силы взаимосвязи между наличием аномальных моделей суточного ритма АД у больных ГБ после НКВИ и частотой полиморфизма гена AGT – генотипом Т/Т ($K = 0,211$; $p = 0,018$), и частотой полиморфизмом гена MTHFR – генотипом С/С ($K = 0,202$; $p = 0,027$).

При проведении логистического регрессионного анализа из 8 кандидатов-предикторов прогностическую значимость развития аномальных моделей суточного ритма АД у больных ГБ после перенесенной НКВИ показали только три качественных показателя: СКФсус < 60 мл/мин/1,73м², САВИ > 9 и высокая частота полиморфизма гена AGT – генотип Т/Т (рис. 1–3).

Таблица 8

Частота встречаемости полиморфизмов генов у обследованных больных, $n = 70$

Полиморфизм гена	Генотип	Все больные ГБ, $n = 70$
AGT, абс. (%)	С/С	8 (11,4)
	С/Т	7 (10,0)
	Т/Т	38 (54,3)
GNB3, абс. (%)	С/С	12 (17,1)
	С/Т	8 (11,4)
	Т/Т	7 (10,0)
MTHFR, абс. (%)	С/С	37 (52,9)
	С/Т	7 (10,0)
	Т/Т	35 (50,0)
MTRR, абс. (%)	А/А	6 (8,6)
	А/Г	5 (7,1)
	Г/Г	11 (15,7)
ApoE, абс. (%)	Т/Т	12 (17,1)
	Т/С	4 (5,7)
	С/С	3 (4,3)
PPARα, абс. (%)	Г/Г	9 (12,9)
	Г/С	3 (4,3)
	С/С	3 (4,3)

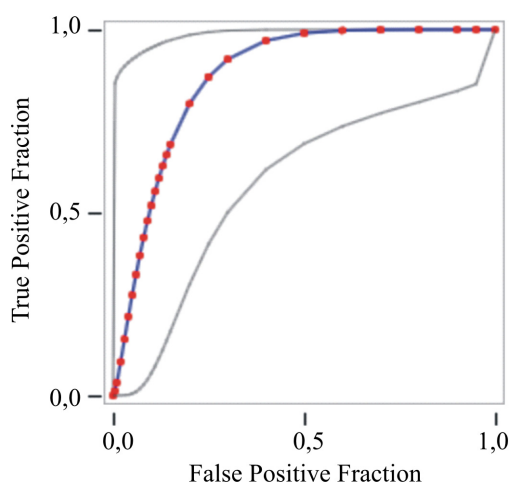


Рис. 1. ROC-кривая для СКФ_{sys} < 60 мл/мин/1,73 м² как предиктора развития аномальных моделей суточного ритма АД у больных ГБ после НКВИ ($AUC = 0,873 \pm 0,073$, $p = 0,005$; чувствительность – 81 %, специфичность – 76 %); False Positive Fraction – ложноположительный результат, TruePositive Fraction – ложноотрицательный результат

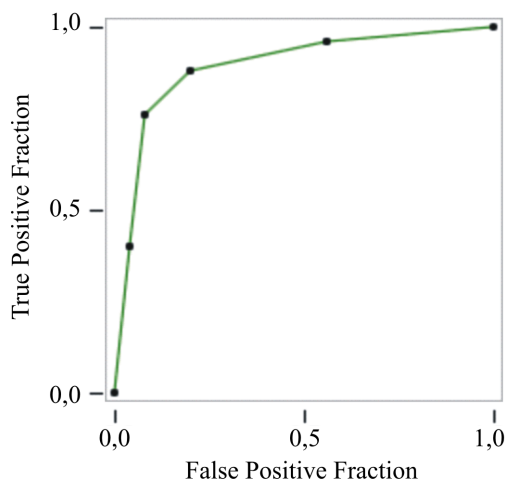


Рис. 3. ROC-кривая для полиморфизма гена AGT – генотип Т/Т как предиктора развития аномальных моделей суточного ритма АД у больных ГБ после НКВИ ($AUC = 0,906 \pm 0,043$, $p < 0,001$; чувствительность – 88 %, специфичность – 80 %); False Positive Fraction – ложноположительный результат, TruePositive Fraction – ложноотрицательный результат

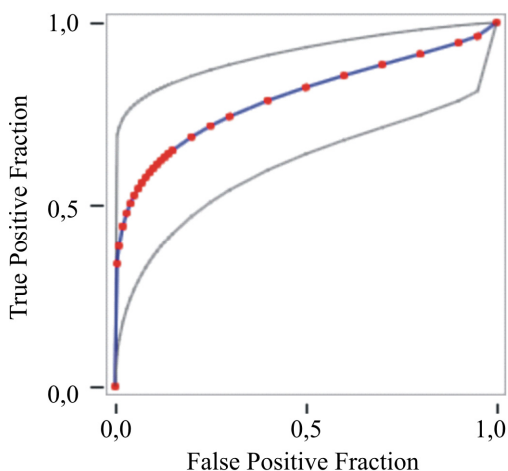


Рис. 2. ROC-кривая для индекса CAVI как предиктора развития аномальных моделей суточного ритма АД у больных ГБ после НКВИ ($AUC = 0,794 \pm 0,071$, $p = 0,002$; чувствительность – 78 %, специфичность – 84 %); False Positive Fraction – ложноположительный результат, TruePositive Fraction – ложноотрицательный результат

Есть мнение, что повышение АД у больных ГБ после перенесенной НКВИ не столько связано с инфекцией, сколько с совокупностью факторов сердечно-сосудистого риска, особенно у пожилых пациентов, а COVID-19 лишь выступает их триггером [8]. Но в нашем исследовании присутствовали пациенты молодого и среднего возраста, которые были привержены не только антигипертензивной терапии, но здоровому образу жизни.

Многие исследователи доказали, что перенесенная НКВИ связана с развитием сахарного диабета, нарушением функции почек [9; 10].

Мы предполагаем, что, с одной стороны, ухудшение функции почек после НКВИ может быть предиктором повышения АД и развития аномальных моделей суточного ритма АД, особенно маскированной ночной гипертонии, с другой стороны, активация ренин-ангиотензин-альдостероно-

вой системы, доказанная при НКВИ, может быть причиной АГ, которая, в свою очередь, негативно влияет на функцию клубочков почек.

В одном из метаанализов выявлено, что более высокая распространенность депрессии, тревоги, бессонницы, психологический стресс и посттравматическое стрессовое расстройство среди групп населения, пострадавших от пандемии, могли быть причиной повышения АД [11]. В нашем исследовании мы не получили этой взаимосвязи, что, вероятно, связано тщательным мониторингом больных в исследовании и коррекцией факторов риска. В исследовании М. Акрек также не было найдено зависимости повышения АД после перенесенной НКВИ от показателей стресса [12].

В российском исследовании госпитализированных пациентов с COVID-19 обнаружены значительно более высокие значения индекса CAVI [13]. Была выявлена связь между повышенным индексом CAVI и COVID-19 независимо от возраста, АГ, уровня глюкозы в плазме крови, СКФ и сахарного диабета. Данные нашего исследования поддерживают гипотезу, что SARS-CoV-2 влияет на эндотелиальные клетки, инфицированные этим вирусом, увеличивая выработку провоспалительных цитокинов и протромботических факторов, которые могут вызвать раннее старение сосудов и увеличение артериальной жесткости, что, в свою очередь, способствует повышению АД [14].

Нами найдено всего 12 работ, в которых изучался полиморфизм генов AGT в совокупности с тяжестью COVID-19. Мы попытались доказать, что патологический полиморфизма гена AGT – генотип Т/Т связан не только с развитием НКВИ, но и с возникновением аномальных моделей суточного профиля АД в постковидный период.

ВЫВОДЫ

После перенесенной НКВИ у больных ГБ, у которых до ее развития были достигнуты целевые диапазоны офисного АД, при домашнем измерении и СМАД на фоне постоянно антигипертензивной терапии при высокой приверженности лечению, выявлено что более чем у 50 % пациентов показатели АД не были в целевых значениях, более чем у 50 % обследуемых вариабельность АД была выше допустимых значений, у 73 % больных среднесуточное ПАД было выше 53 мм рт. ст. Аномальные модели суточного ритма АД были выявлены у 61,5 % пациентов с ГБ после НКВИ: non-dipper – у 28,6 %; night-dipper – у 21,9 %, маскированная ночная АГ – у 17,1 %. Придикторную значимость развития аномальных моделей суточного ритма АД у больных ГБ после НКВИ проявили три качественных показателя: СКФсус < 60 мл/мин/1,73м², CAVI > 9 и высокая частота полиморфизма гена AGT – генотип Т/Т (у 54,3 % больных).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Davis H.E., McCorkell L., Vogel J.M., Topol E.J. Long COVID: Major findings, mechanisms and recommendations. Nat. Rev. Microbiol. 2023; 21: 133–146. DOI: 10.1038/s41579-022-00846-2.
2. Bielecka E., Sielatycki P., Pietraszko P., Zapora-Kurel A., Zbroch E. Elevated Arterial Blood Pressure as a Delayed Complication Following COVID-19-A Narrative Review. Int J Mol Sci. 2024; 25 (3): 1837. DOI: 10.3390/ijms25031837.
3. Schmidt-Lauber C., Alba Schmidt E., Hänzelmann S., Petersen E.L., Behrendt C.A., Twerenbold R. et al. Increased blood pressure after nonsevere COVID-19. J Hypertens.

2023; 41 (11): 1721–1729. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003522.

4. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал 2020; 25 (3): 3786. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786 / Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology* 2020; 25 (3): 3786. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786 (in Russian).

5. Gorbunov V.M. Position of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in modern practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2022; 21 (12): 3456. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3456.

6. Mancia G., Kreutz R., Brunström M., Burnier M., Grassi G., Januszewicz A. et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens.* 2023; 41 (12): 1874–2071. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003480.

7. Морозова М.А., Потанин С.С., Бениашвили А.Г., Бурминский Д.С., Лепилкина Т.А., Рупчев Г.Е., Кибитов А.А. Валидация русскоязычной версии Госпитальной шкалы тревоги и депрессии в общей популяции. *Профилактическая медицина* 2023; 26 (4): 7–14. DOI: 10.17116/profmed2023260417 / Morozova M.A., Potanin S.S., Beniasvili A.G., Burminsky D.S., Lepilkina T.A., Rupchev G.E., Kibitov A.A. Validation of the Russian-language version of the Hospital Anxiety and Depression Scale in the general population. *Preventive medicine* 2023; 26 (4): 7–14. DOI: 10.17116/profmed20232604177 (in Russian).

8. Ogungbe O., Gilotra N.A., Davidson P.M., Farley J.E., Himmelfarb C.R.D., Post W.S., Com-modore-Mensab Y. Cardiac postacute sequelae symptoms of SARS-CoV-2 in community-dwelling adults: Cross-sectional study. *Open Heart.* 2022; 9: e002084. DOI: 10.1136/openhrt-2022-002084.

9. Cohen K., Ren S., Heath K., Dasmariñas M.C., Jubilo K.G., Guo Y., Lipsitch M., Daugherty S.E. Risk of persistent and new clinical sequelae among adults aged 65 years and older during the post-acute phase of SARS-CoV-2 infection: Retrospective cohort study. *BMJ.* 2022; 376: e068414. DOI: 10.1136/bmj-2021-068414.

10. Jennifer K., Shirley S.B.D., Avi P., Daniella R.-C., Naama S.S., Anat E.Z., Miri M.-R. Post-acute sequelae of COVID-19 infection. *Prev. Med. Rep.* 2023; 31: 102097. DOI: 10.1016/j.pmedr.2022.102097.

11. Cénat J.M., Blais-Rochette C., Kokou-Kpolou C.K., Noorishad P.-G., Mukunzi J.N., McIntee S.-E., Dalexis R.D., Goulet M.-A., Labelle P.R. Prevalence of symptoms of depression, anxiety, insomnia, posttraumatic stress disorder, and psychological distress among populations affected by the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2021; 295: 113599. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.113599.

12. Akpek M. Does COVID-19 Cause Hypertension? *Angiology.* 2022; 73: 682–687. DOI: 10.1177/00033197211053903.

13. Podzolkov V., Bragina A., Tarzimanova A., Vasilyeva L., Shvedov I., Druzhbinina N. et al. Association of COVID-19 and Arterial Stiffness Assessed using Cardiovascular Index (CAVI). *Curr Hypertens Rev.* 2024; 20 (1): 44–51. DOI: 10.2174/0115734021279173240110095037.

14. Gómez-Sánchez L, Tamayo-Morales O., Suárez-Moreno N., Bermejo-Martín J.F., Domínguez-Martín A., Martín-Oterino J.A. et al. ICOPER investigators group. Relationship between the structure, function and endothelial damage, and vascular ageing and the biopsychological situa-

tion in adults diagnosed with persistent COVID (BioICOPER study). A research protocol of a cross-sectional study. *Front Physiol.* 2023; 14: 1236430. DOI: 10.3389/fphys.2023.1236430.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 01.07.2024

Одобрена: 02.07.2024

Принята к публикации: 04.07.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Предикторы развития аномальных моделей суточного ритма артериального давления у больных гипертонической болезнью, перенесших новую коронавирусную инфекцию / Н.М. Сюзева, О.В. Масалкина, Н.А. Козиолова, А.И. Чернявина // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 4. – С. 87–100. DOI: 10.17816/pmj41487-100

Please cite this article in English as: Syuzeva N.M., Masalkina O.V., Koziolova N.A., Chernyavina A.I. Predictors of the development of abnormal patterns of circadian blood pressure rhythm in patients with hypertension after a new coronavirus infection. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 4, pp. 87-100. DOI: 10.17816/pmj41487-100