

Артериальная гипертензия и COVID-19 в условиях десинхронизирующих факторов арктической вахты

Шуркевич Н. П., Ветошкин А. С., Карева М. А.

Цель. Изучить влияние артериальной гипертензии (АГ) на течение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и оценить нарушение хроноструктуры суточного ритма артериального давления (АД) как фактора, ассоциированного с риском инфекции у мужчин в условиях вахты в Арктике.

Материал и методы. В п. Ямбург (Надымский район) методом случайной выборки ретроспективно проанализированы 517 историй болезней пациентов, пролеченных стационарно на базе медико-санитарной части ООО "Газпром добыча Ямбург" в период 2020-2021гг. Из них с верифицированным диагнозом COVID-19 — 233 пациента с АГ и нормальным АД. Диагноз COVID-19 основывался на выявлении РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции. После выравнивания групп по возрасту были отобраны 2 группы: 1 группа 88 пациентов с АГ и 2 группа 108 пациентов с нормальным АД, перенесшие COVID-19, сопоставимых по вахтовому стажу. Всем пациентам в стационаре проводились общеклинические исследования, определение сатурации крови кислородом, компьютерная томография легких, запись электрокардиограммы. В группе пациентов, перенесших в последующем COVID-19, до заболевания было проведено суточное мониторирование АД по стандартной методике и хронобиологическое исследование с применением компьютерного программного обеспечения с определением хронобиологических типов АД по классификации Cugini P. (1992г).

Результаты. У пациентов с АГ значимо чаще диагностировалось тяжелое течение COVID-19 за счет высокой частоты наличия гипоксемии, одышки в покое при поступлении в стационар, длительной гипертермии, более низкого уровня сатурации крови кислородом, чем у лиц с нормальным АД. У пациентов с АГ на фоне COVID-19 чаще наблюдалась дыхательная недостаточность 2 степени, чаще использовалась "прон-позиция", реанимационные мероприятия, более часто регистрировались нарушения ритма сердца. У пациентов с АГ были значимо выше уровни глюкозы крови и креатинина. Жалобы на кашель, головную боль, перебои в работе сердца, тяжесть за грудиной также преобладали у пациентов с АГ. Независимо от уровня АД, нормальный тип суточного профиля АД по систолическому и диастолическому АД наблюдался только у трети обследованных, у 64% пациентов с АГ и 60% нормотензивных лиц, которые впоследствии переболели COVID-19, наблюдалось нарушение суточного профиля АД по типу "non-dipper" и "night peaker". У 39,7% мужчин с АГ и 37,0% нормотензивных лиц отсутствовала 24-ч периодика в суточном ритме АД с преобладанием высокочастотного компонента (3,4-8,0-ч колебания) в спектре суточного ритма АД. Проведенный корреляционный анализ выявил достаточно четкую обратную корреляционную связь COVID-19 с MESOR АГ ($r=-0,339$, $p=0,0001$) и прямую взаимосвязь COVID-19 с аперидическим хронотипом АГ ($r=0,244$, $p=0,002$). У лиц с нормальным АД выявлены корреляционные взаимосвязи COVID-19 с хронотипом изонормотензии ($r=0,240$, $p=0,052$).

Заключение. Таким образом, в условиях арктической вахты у пациентов с АГ наблюдались более тяжелые клинические проявления COVID-19. Вместе

с тем, независимо от уровня АД, риск инфекции COVID-19 у мужчин может увеличиваться при нарушении хроноструктуры суточного ритма АД с преобладанием высокочастотного компонента в спектре.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, арктическая вахта, клиническое течение новой коронавирусной инфекции, хроноструктура артериального давления.

Отношения и деятельность: нет.

Тюменский кардиологический научный центр, ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

Шуркевич Н. П.* — д.м.н., в.н.с. отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0003-3038-6445, Ветошкин А. С. — д.м.н., с.н.с. отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-9802-2632, Карева М. А. — врач-кардиолог артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0003-4371-7522.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
Shurkevich@infarkta.net

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВНС — вегетативная нервная система, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ДАД — диастолическое артериальное давление, КТ — компьютерная томография, САД — систолическое артериальное давление, СНС — симпатическая нервная система, ХТ — хронотипы артериального давления, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, MESOR — Midline Estimating Statistic of Rhythm, SARS-CoV-2 — Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2.

Рукопись получена 23.04.2024

Рецензия получена 30.06.2024

Принята к публикации 23.09.2024



Для цитирования: Шуркевич Н. П., Ветошкин А. С., Карева М. А. Артериальная гипертензия и COVID-19 в условиях десинхронизирующих факторов арктической вахты. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(3):5914. doi: 10.15829/1560-4071-2025-5914. EDN VIDPLS

Hypertension and COVID-19 in conditions of desynchronizing factors when working in the Arctic

Shurkevich N. P., Vetoshkin A. S., Kareva M. A.

Aim. To study the effect of hypertension (HTN) on the course of coronavirus disease 2019 (COVID-19) and to evaluate the impairment of the chrono-structure of 24-hour blood pressure (BP) rhythm as a risk factor of infection in men working in the Arctic on a rotating basis.

Material and methods. In the village of Yamburg (Nadymsky district), 517 medical records of inpatients treated at the medical unit of ООО GAZPROM DOBYCHA YAMBURG in 2020-2021 were retrospectively analyzed by random sampling. Of these, 233 patients with HTN and normal BP had a verified diagnosis of COVID-19. The diagnosis of COVID-19 was based on the detection

of SARS-CoV-2 RNA by polymerase chain reaction. After matching the groups by age, 2 following groups were selected: group 1 — 88 patients with HTN; group 2 — 108 patients with normal blood pressure who had COVID-19, matched by shift work experience. All patients underwent general clinical examinations in the hospital, determination of blood oxygen saturation, chest computed tomography, and electrocardiography. In the group of patients with further COVID-19, before the disease, standard 24-hour BP monitoring and a chronobiological study using computer software to determine BP chronobiological types according to Cugini P. classification (1992).

Results. Patients with HTN were significantly more likely to be diagnosed with severe COVID-19 due to the high frequency of hypoxemia, dyspnea at rest upon admission to hospital, prolonged hyperthermia, and lower blood oxygen saturation levels than those with normal BP. Patients with HTN and COVID-19 were more likely to have grade 2 respiratory failure, more often needed prone position, resuscitation, and more often had cardiac arrhythmias. Patients with HTN had significantly higher blood glucose and creatinine levels. Complaints of cough, headache, heart palpitations, heavy feeling in the chest also prevailed in patients with HTN. In patients, regardless of the BP level, normal 24-hour profile for systolic and diastolic BP was observed only in a third of those examined. In 64% of hypertensive patients and 60% of normotensive individuals who subsequently recovered from COVID-19, there was an impaired 24-hour BP profile of the non dipper and night peaker types. In 39,7% of men with HTN and 37,0% of normotensive individuals, there was no 24-hour BP periodicity with a predominance of the high-frequency component (3,4-8,0-hour oscillations) in 24-hour BP rhythm. The conducted correlation analysis revealed a fairly clear inverse correlation between COVID-19 and MESOR ($r=-0,339$, $p=0,0001$) and a direct relationship between COVID-19 and the aperiodic chronotype of HTN ($r=0,244$, $p=0,002$). In individuals with normal BP, correlation relationships between COVID-19 and the iso-normotension chronotype were revealed ($r=0,240$, $p=0,052$).

Conclusion. Working in the Arctic conditions, patients with HTN had more severe clinical manifestations of COVID-19. At the same time, regardless of BP level, the

risk of COVID-19 infection in men may increase with an impaired chrono-structure of BP 24-hour rhythm with a predominance of the high-frequency component.

Keywords: hypertension, Arctic, clinical course of coronavirus disease 2019, chrono-structure of blood pressure.

Relationships and Activities: none.

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia.

Shurkevich N.P.* ORCID: 0000-0003-3038-6445, Vetoshkin A.S. ORCID: 0000-0002-9802-2632, Kareva M.A. ORCID: 0000-0003-4371-7522.

*Corresponding author: Shurkevich@infarkta.net

Received: 23.04.2024 **Revision Received:** 30.06.2024 **Accepted:** 23.09.2024

For citation: Shurkevich N. P., Vetoshkin A. S., Kareva M. A. Hypertension and COVID-19 in conditions of desynchronizing factors when working in the Arctic. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(3):5914. doi: 10.15829/1560-4071-2025-5914. EDN VIDPLS

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Артериальная гипертензия (АГ) ассоциируется с более высокой восприимчивостью к инфекции SARS-CoV-2, более тяжелым течением, что обусловлено ключевыми патофизиологическими механизмами АГ, такими как активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.
- Вместе с тем прямая роль АГ, независимо от возраста, сопутствующих заболеваний как фактора риска заражения SARS-CoV-2 и исходов COVID-19, окончательно не установлена.

Что добавляют полученные данные?

- Известно, что симпатический отдел вегетативной нервной системы является регулятором иммунной функции, кроме того, существует двунаправленная взаимосвязь между иммунной системой и циркадной системой физиологической активности организма, в т.ч. циркадным ритмом артериального давления (АД). Мы предположили, что может существовать причинно-следственная связь между нарушением циркадного (суточного) ритма и хроноструктуры АД и восприимчивостью к COVID-19.

Острый респираторный синдром (SARS-CoV-2), названный Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), вызвал серьезную проблему для гло-

Key messages

What is already known about the subject?

- Hypertension (HTN) is associated with a higher susceptibility to SARS-CoV-2 infection, a more severe course, which is due to key pathophysiological mechanisms of HTN, such as activation of the renin-angiotensin-aldosterone system.
- At the same time, the direct role of HTN, regardless of age, comorbidities as a risk factor for SARS-CoV-2 infection and COVID-19 outcomes, has not been definitively established.

What might this study add?

- It is known that the sympathetic autonomic nervous system is a regulator of immune function; in addition, there is a bidirectional relationship between the immune system and the circadian system of physiological activity of the body, including BP circadian rhythm. We hypothesized that there may be a cause-and-effect relationship between impaired circadian rhythm and chrono-structure of blood pressure and susceptibility to COVID-19.

бального здравоохранения¹. Несмотря на то, что мир начинает преодолевать бедствие пандемии, последствия перенесенной COVID-19 до сих пор продолжают быть темой для всестороннего изучения за счет множества нерешенных вопросов. Исследования сви-

¹ Министерство здравоохранения Российской Федерации. Коронавирус — симптомы, признаки, общая информация, ответы на вопросы [Интернет]. Доступна: <https://covid19.rosminzdrav.ru>.

детельствуют о более высокой подверженности пациентов мужского пола к более тяжелым клиническим проявлениям, смертности от COVID-19 и других острых вирусных инфекций по сравнению с женщинами. Факторами такого неравенства, зависящими от пола, могут быть половые гормоны и определенные X-сцепленные гены, которые влияют как на врожденный, так и на адаптивный иммунитет в ответ на вирусную инфекцию. Риск заражения COVID-19 у мужчин возрастает с возрастом, увеличивается при наличии сопутствующих заболеваний [1].

Артериальная гипертензия (АГ) ассоциируется с более высокой восприимчивостью к инфекции SARS-CoV-2, более тяжелым течением и увеличением смертности [2]. Кроме того, экспериментальные исследования показали, что ключевые патофизиологические механизмы АГ, такие как активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, могут играть значительную роль при COVID-19. Фактически ACE2 (ангиотензинпревращающий фермент 2) является ключевым рецептором для проникновения SARS-CoV-2 в клетки-хозяева и, таким образом, обеспечивает связь между COVID-19 и ренин-ангиотензин-альдостероновой системой [3]. Вместе с тем в настоящее время прямая роль АГ, независимо от возраста и сопутствующих заболеваний, как фактора риска заражения SARS-CoV-2 и исходов COVID-19 окончательно не установлена.

Большинство функций организма меняются в течение 24 ч в сутки. Эти циркадные ритмы контролируются "центральными часами" в супрахиазматическом ядре гипоталамуса и "периферическими часами", расположенными в нервной, иммунной системах, сердце, сосудах, и их синхронность осуществляется вегетативной нервной системой (ВНС) [4].

Известно, что основной путь регуляции иммунной функции обеспечивается симпатическим отделом ВНС и ее основным нейротрансмиттером — норадреналином. Активация симпатической нервной системы (СНС) в первую очередь ингибирует активность клеток, связанных с врожденной иммунной системой, в то время как она либо усиливает, либо ингибирует активность клеток, связанных с приобретенной (адаптивной) иммунной системой [5]. Среди воспалительных цитокинов высвобождение фактора некроза опухоли- α является основным цитокином, который регулируется СНС [6]. Таким образом, существует двунаправленная взаимосвязь между иммунной системой и циркадной системой ритма физиологической активности организма, в т.ч. с циркадным ритмом артериального давления (АД) [7] и нарушение суточного ритма и хроноструктуры АД может быть напрямую связано с СНС и иммунитетом.

Работа вахтовым методом связана с постоянным психофизическим стрессом, незавершенной адаптацией, регулярными транзитными перемещениями,

особенностями фотопериодизма, что обуславливает нарушение циркадных ритмов физиологических процессов в организме, так называемый десинхроноз. В предыдущей нашей работе [8] были рассмотрены общие закономерности течения COVID-19 у мужчин и женщин в условиях арктической вахты и гендерные различия. Основные изменения у переболевших COVID-19 в общей группе в большей степени касались мужчин, поэтому представляло интерес изучить влияние АГ на течение COVID-19 у мужчин, а также оценить нарушение суточного ритма, хроноструктуры и хронотипов АД во взаимосвязи с COVID-19 в условиях вахты в Арктике.

Цель исследования: изучить влияние АГ на течение COVID-19 и оценить нарушение хроноструктуры суточного ритма АД как фактора, ассоциированного с риском инфекции у мужчин в условиях вахты в Арктике.

Материал и методы

В п. Ямбург (Надымский район) методом случайной выборки ретроспективно проанализированы 517 историй болезней пациентов, пролеченных стационарно на базе медико-санитарной части ООО "Газпром добыча Ямбург" в период 2020-2021гг. Из них с верифицированным диагнозом COVID-19 — 233 мужчины с АГ и нормальным АД. Диагноз COVID-19 основывался на выявлении РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции. Пациенты госпитализировались в инфекционное отделение стационара при первых признаках острого респираторного заболевания. Всем пациентам в стационаре проводились общеклинические исследования, определение сатурации крови кислородом, компьютерная томография (КТ) легких, запись электрокардиограммы. Преимущественно у пациентов отмечалось среднетяжелое течение заболевания с поражением легких по типу "КТ 1" (0-24,9% изменений легочной ткани по данным КТ) — у 65,2% пациентов и "КТ 2" (от 25,0-49,9% поражения легких) — у 17,8% пациентов, летальных исходов зарегистрировано не было. Так как в период пандемии на базе МСЧ отсутствовала вирусологическая лаборатория (применялся экспресс-метод полимеразной цепной реакции на выявлении РНК SARS-CoV-2), определение штамма вируса не представлялось возможным. Учитывая факт прибытия вахтовых работников преимущественно с европейской территории страны (Москва, Уфа) в период 2020-2021гг, 97% всех штаммов, которые были секвенированы на территории Российской Федерации — штамм "дельта", скорее всего заражение происходило именно этим штаммом. Средняя длительность госпитализации (при средне-тяжелом течении COVID-19) составила $21,1 \pm 5,3$ дня, независимо от наличия АГ в анамнезе. Диагноз АГ подтверждался на основании анамнеза, данных амбулаторных

Таблица 1

Сравнительный анализ групп мужчин, перенесших COVID-19, по возрасту, стажу вахты, независимо от уровня АД

Показатель	N	Госпитализированные с COVID-19
Возраст (пациенты с АГ)	88	50,5±8,0
Возраст (с нормальным АД)	108	48,7±9,3
P		0,143
Стаж вахты (АГ)	88	19,4±8,0
Стаж вахты (норм. АД)	108	17,9±8,0
P		0,058

Примечание: здесь и далее данные представлены в виде M (средняя) ±SD (стандартное отклонение). Анализ различий проведен с помощью t-критерия Стьюдента. Различия достоверны при p<0,05.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, N — количество пациентов.

карт и историй болезни с заключением кардиолога. Ретроспективный анализ проведен в рамках рутинной клинической практики, пациенты давали письменное информативное согласие на обработку данных согласно приказу № 36/1 от 29.01.2020 и утвержденной форме информированного согласия. После выравнивания групп по возрасту были отобраны 2 группы: 1 группа 88 пациентов с АГ и 2 группа 108 мужчин с нормальным АД, перенесшие COVID-19, сопоставимых по ваховому стажу (табл. 1). В группе мужчин, перенесших в последующем COVID-19, до заболевания было проведено суточное мониторирование АД по стандартной методике, проведено хронобиологическое исследование с применением компьютерного программного обеспечения и определением хронобиологических типов АД по классификации Cugini P. [9] с выделением 6 гипертензивных и 3 нормотензивных хронобиологических типов (ХТ) АД в зависимости от нормативного коридора ("хронодезма"). MESOR (Midline Estimating Statistic of Rhythm) нормотензивные ХТ: "истинная нормотония": все значения АД укладываются в границах "косинорозема"; ХТ "аллонормотония": значения MESOR и амплитуды ритма укладываются в границах "косинорозема", но отсутствует ночное снижение АД (реверс) фазы; ХТ "изонормотония": низкая амплитуда ритма, акрофазы не определяются (высокочастотные колебания в суточном ритме АД). MESOR гипертензивные ХТ: "MESOR АГ": значения MESOR увеличены, амплитуда и фаза ритма укладываются в границах косинорозема; ХТ "амплитудная АГ": значения MESOR частично увеличены, но имеет место выраженное увеличение амплитуды; ХТ "аперiodическая АГ": значения MESOR увеличены, амплитуда низкая или не определяется (высокочастотные колебания в спектре ритма АД). ХТ "фазовая АГ": значения MESOR частично увеличены, фаза ритма инвертирована (отсутствие ночного снижения АД).

Таблица 2

Клиническая характеристика течения COVID-19 в стационаре у мужчин с АГ и с нормальным АД, основные различия

Клинический показатель	АГ1 (n=95)	АГ0 (n=108)	P
Легкая ст. тяжести	12 (13,6%)	23 (21,3%)	0,016
Средняя	55 (62,5%)	79 (73,1%)	0,111
Тяжелая	21 (23,9%)	6 (5,6%)	<0,0001
ОРВИ	7 (8%)	19 (17,6%)	0,048
Пневмония	81 (92%)	89 (82,4%)	
Гипоксемия PO ₂ <93%	26 (29,5%)	12 (11,1%)	0,002
Длительный субфебрилитет	35 (39,8%)	19 (17,6%)	0,001
Одышка	38 (43,2%)	16 (14,8%)	<0,001
Прон-позиция	25 (28,4%)	9 (8,3%)	<0,001
КТ0	8 (9,1%)	26 (24,1%)	0,006
КТ1	28 (31,8%)	33 (30,6%)	0,841
КТ2	27 (30,7%)	33 (30,6%)	0,977
КТ3	17 (19,3%)	12 (11,1%)	0,106
КТ4	7 (8%)	3 (2,8%)	0,101
ДН 0 ст.	38 (43,2%)	57 (52,8%)	0,082
ДН 1 ст.	16 (21,6%)	11 (20,4%)	0,773
ДН 2 ст.	23 (26,1%)	9 (8,3%)	0,037
ДН 3 ст.	1 (1,1%)	1 (0,9%)	0,867
Фибрилляция предсердий	4 (4,5%)	2 (1,9%)	0,472
Миокардит	1 (1,1%)	2 (1,9%)	0,876
Тромбоцитопения	4 (4,5%)	2 (1,9%)	0,546
Неосложненное	83 (94,3%)	103 (95,4%)	0,997
Реанимация	8 (9,1%)	2 (1,9%)	0,026

Примечание: данные представлены в виде абс. (%); различия Pχ².

Изменения КТ: 0 — нет изменений КТ; "1" — 0-24,9% поражения легких; "2" — 25-49,9% поражения легких; "3" — 50-74,9% поражения легких; "4" — ≥75% поражения легких.

Сокращения: ДН — дыхательная недостаточность, КТ — компьютерная томография легких, ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция.

Статистический анализ. Данные проанализированы в программах Statistica 8,0 (Stat Soft, США) и IBM SPSS Statistics (выпуск 16.0.0.0. Версия 26, США). Для оценки количественных переменных использованы методы параметрического и непараметрического анализа в зависимости от типа распределения данных. При нормальном распределении — t-критерий Стьюдента для оценки 2 независимых групп, при отсутствии нормальности распределения — непараметрический Mann-Whitney U-тест. Для анализа категориальных переменных применен критерий хи-квадрат. Корреляционный анализ выполнен с помощью метода Пирсона и непараметрического метода Спирмена. Уровень различий считался значимым при двухстороннем уровне p<0,05. С целью выявления взаимосвязей степени тяжести течения COVID-19 и АГ проведен мультифакторный линейный регрессионный анализ. Качество модели оценивалось с помощью R² с определением чувствительности и специфичности.

Таблица 3

Распределение частот основных жалоб у мужчин с АГ и нормальным АД при поступлении в стационар с COVID-19

Жалобы	АГ (n=88)	Нормальное АД (n=108)	p
Кашель	68 (77,3%)	69 (63,9%)	0,052
Головная боль	49 (55,7%)	11 (10,2%)	<0,0001
Повышенная утомляемость	30 (34,1%)	10 (9,3%)	<0,0001
Перебои в работе сердца	23 (26,1%)	7 (6,5%)	<0,0001
Затрудненное носовое дыхание	9 (10,2%)	1 (0,9%)	0,026
Парестезии	15 (17%)	1 (0,9%)	<0,0001
Тяжесть за грудиной	9 (10,2%)	1 (0,9%)	0,003
Головокружение	7 (8%)	0 (0%)	0,003
Миалгия	4 (4,5%)	0 (0%)	0,026
Потеря или искажение обоняния	2 (2,3%)	0 (0%)	0,116

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление.

Таблица 4

Сравнительный анализ САД, ДАД и частоты сердечных сокращений у мужчин с АГ и нормотензивных лиц с COVID-19 при поступлении в стационар

Показатель	АГ (n=88)	Нормальное АД (n=108)	p
САД	137,9±12,7	131,8±12,2	0,001
ДАД	90,2±8,6	88,4±9,0	0,163
ЧСС	95,6±12,5	93,8±12,5	0,320

Примечание: различия достоверны при p<0,05.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Результаты

У мужчин достаточно четко прослеживалось влияние АГ на тяжесть течения COVID-19 (табл. 2). Так, у пациентов с АГ значимо реже диагностировалось легкое течение (13,6% vs 21,3%) (p=0,016) за счет большей частоты тяжелой степени течения (23,9% vs 5,6%) (p<0,0001). Это обусловило более высокую частоту у пациентов с АГ наличия гипоксемии (29,5% vs 11,1%) (p=0,002), одышки в покое при поступлении (43,2% vs 14,8%) (p<0,001), длительной гипертермии (39,8% vs 17,6%) (p=0,001), более частого использования "прон-позиции" (28,4% vs 8,3%) (p<0,001) и реанимационных мероприятий (p=0,026). Высокая частота изменений по данным КТ легких, наличие одышки характеризовались большей частотой у М с АГ наличия дыхательной недостаточности 2 степени (26,1% vs 8,3%) (p=0,037). Также у 4 пациентов с АГ течение COVID-19 осложнилось впервые возникшим пароксизмом фибрилляции предсердий, в то время как с нормальным АД только у 2 М.

Течение COVID-19 у пациентов с АГ сопровождалось более низким уровнем сатурации крови кислородом, чем у мужчин с нормальным АД (рис. 1). У пациентов с АГ при поступлении в стационар средняя температура тела равнялась 38,0±0,8 °С,

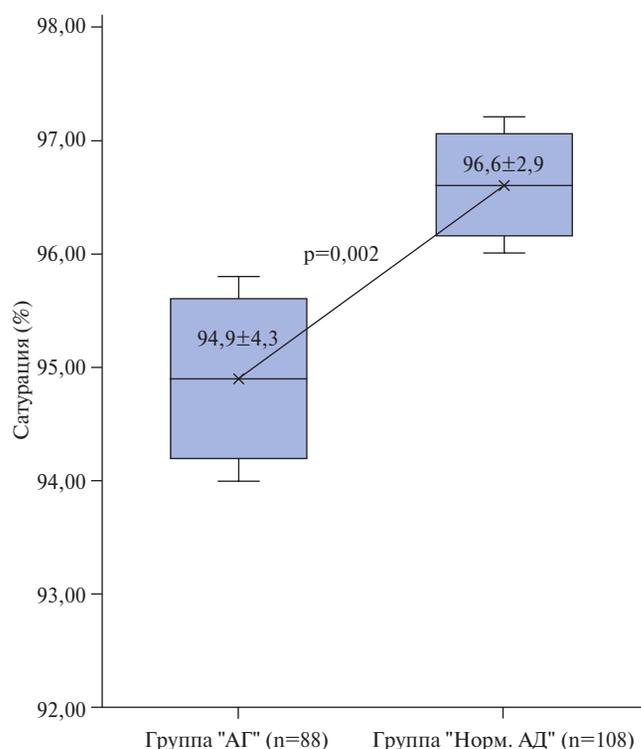


Рис. 1. Уровни сатурации (в %) у мужчин с АГ с нормальным АД при поступлении в стационар COVID-19.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление.

с нормальным АД — 37,7±0,7 °С (p=0,010). При этом наблюдалась значимая зависимость длительности гипертермии у пациентов с АГ (3,6±1,5 дней vs 2,1±2,0 дней, p=0,001).

Как видно из данных таблицы 3, у мужчин ведущими жалобами были: кашель, головная боль, повышенная утомляемость, перебои в работе сердца, тяжесть за грудиной. При этом большинство жалоб превалировало у мужчин, имевших АГ в анамнезе.

Среднее АД у пациентов с АГ при поступлении в стационар было значимо выше, чем у нормотен-

Таблица 5

Сравнительный анализ биохимических показателей в группах мужчин с АГ и нормальным АД при поступлении в стационар с COVID-19

Показатель	N	АГ	N	Нормальное АД	P
АСТ	58	35,6±23,4	55	34,5±24,4	0,805
АЛТ	58	41,8±27,5	55	39,1±29,1	0,625
ГГТ	46	55,4±31,2	46	62,9±39,6	0,380
Глюкоза	52	6,79±3,06	44	6,55±1,21	0,052
Амилаза	38	63,7±24,9	36	71,4±20,6	0,540
Билирубин общий	52	12,2±6,9	54	12,3±5,0	0,969
Креатинин	57	82,5±30,1	55	72,8±17,0	0,037
Альбумин	26	45,4±3,6	21	44,0±4,4	0,268
Общий белок	56	62,2±24,2	55	63,0±20,8	0,855
ПТИ	47	104,7±13,1	47	95,3±14,4	0,001
АЧТВ	47	23,9±4,3	47	24,5±2,8	0,469
Фибриноген	47	5,18±1,73	47	6,17±2,86	0,047
Тромбиновое время	47	16,7±1,7	47	16,3±3,2	0,516
МНО	43	0,98±0,07	41	1,05±0,08	<0,0001

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза, МНО — международное нормализованное отношение, ПТИ — протромбиновый индекс.

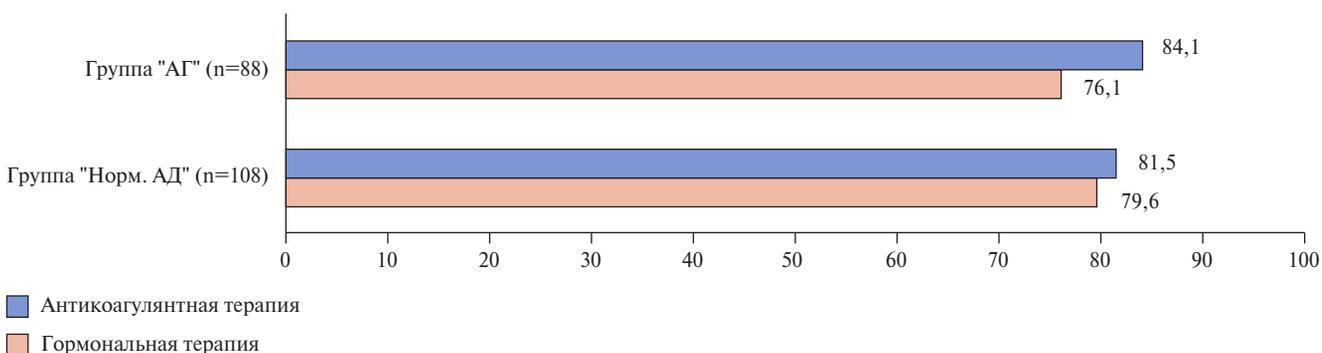


Рис. 2. Применение антикоагулянтной и гормональной терапии в лечении COVID-19 (помимо противовирусных препаратов, применяемых всеми пациентами) у мужчин с АГ и нормальным АД в стационаре.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление.

живных мужчин и составило $137,9 \pm 12,7$ мм рт.ст. и $131,8 \pm 12,2$ мм рт.ст. ($p=0,001$) (табл. 4). Необходимо отметить, что по уровню диастолического АД (ДАД) группы нормотоников и гипертоников значимо не различались из-за тенденции повышения ДАД при поступлении в стационар у лиц, ранее имевших нормальные значения ДАД. По значениям частоты сердечных сокращений группы мужчин с АГ и с нормальным АД значимо не различались.

При поступлении в стационар у большинства мужчин на фоне COVID-19 отмечалось увеличение уровня глюкозы в крови, независимо от уровня АД: у мужчин до $6,79 \pm 3,06$ ммоль/л (АГ) и $6,55 \pm 1,21$ ммоль/л (с нормальным АД) с тенденцией к более высоким показателям в группе пациентов с АГ ($p=0,052$) и значимым повышением уровня креатинина ($p=0,037$) (табл. 5). Показатели активности ферментов печени значимо

не различались. Обращает внимание большой размах средних значений данных показателей, обусловленный, вероятно, различной степенью токсического поражения печени на фоне COVID-19. У пациентов с АГ отмечалось нарушение процессов коагуляции за счет значимо высоких показателей протромбинового индекса ($p=0,001$), значимо низких значений фибриногена ($p=0,047$) и уменьшения международного нормализованного отношения ($p<0,0001$). Зависимости частоты назначения антикоагулянтной и гормональной терапии от уровня АД не наблюдалось (рис. 2).

Так как у пациентов с АГ тяжелое течение COVID-19 наблюдалось у 23,9% (vs 5,6% у пациентов без АГ), был проведен мультифакторный линейный регрессионный анализ с целью выявления взаимосвязей степени тяжести течения COVID-19 и АГ. По данным мультифакторного анализа степень тяжести

течения COVID-19 у пациентов с АГ имела значимую зависимость со следующими факторами, представленными в формуле модели:

Степень тяжести = $2,815 + 0,211 \times \text{возраст} + 0,270 \times \text{степень АГ} - 0,138 \times \text{СИ систолическое АД (САД)} - 0,116 \times \text{СИ ДАД} + 0,602 \times \text{MESOR АГ} + 0,409 \times \text{аперидическая АГ} - 0,584 \times \text{T ритма}$,

где СИ — суточный индекс, Т — период ритма.

R2 модели равно 0,45, что означает, что модель описывает правильно 45% полученных результатов зависимости степени тяжести от выше указанных факторов. Чувствительность составила 65%, специфичность — 70%.

Многочисленные исследования указывают на более тяжелое течение COVID-19 у пациентов с АГ, однако роль АГ как фактора риска заражения и исходов COVID-19 до конца не определена. Учитывая, что существует двунаправленная взаимосвязь циркадной системы организма человека и иммунитета, нами исследованы суточный профиль и хроноструктура суточного ритма АД у пациентов с АГ и нормотензивных лиц во взаимосвязи с COVID-19.

До заболевания и, соответственно, до поступления в стационар группе мужчин, перенесших в последующем COVID-19, было проведено суточное мониторирование АД — у 78 пациентов с АГ и 27 мужчин с нормальным АД.

Был оценен суточный профиль САД и ДАД по данным стандартного анализа. Как видно из данных

таблицы 6, изначально (до COVID-19) значимой разницы в распределении частот типов суточных профилей САД и ДАД у мужчин в зависимости от уровня АД не наблюдалось. Но обращает на себя внимание то, что внутри групп нормальный тип суточного профиля как САД, так и ДАД наблюдался только у трети обследованных, у 64% пациентов с АГ и 60%

Таблица 6

Суточный профиль АД по данным суточного мониторирования АД у мужчин с АГ и нормальным АД до поступления в стационар с COVID-19

Суточный профиль	АГ (n=78)	Нормальное АД (n=27)	P
САД			
Dipper	33 (42,3%)	10 (37,0%)	0,631
Non-dipper	32 (41%)	15 (55,6%)	0,191
Night peaker	10 (12,8%)	1 (3,6%)	0,182
Over-dipper	3 (3,8%)	1 (3,7%)	0,973
ДАД			
Dipper	36 (46,2%)	11 (40,8%)	0,627
Non-dipper	24 (30,8%)	12 (44,4%)	0,146
Night peaker	11 (14,1%)	1 (3,7%)	0,143
Over dipper	7 (9%)	3 (11,1%)	0,744

Примечание: использован Хи-квадрат Пирсона (асимптотическая значимость (2-сторонняя)).

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.

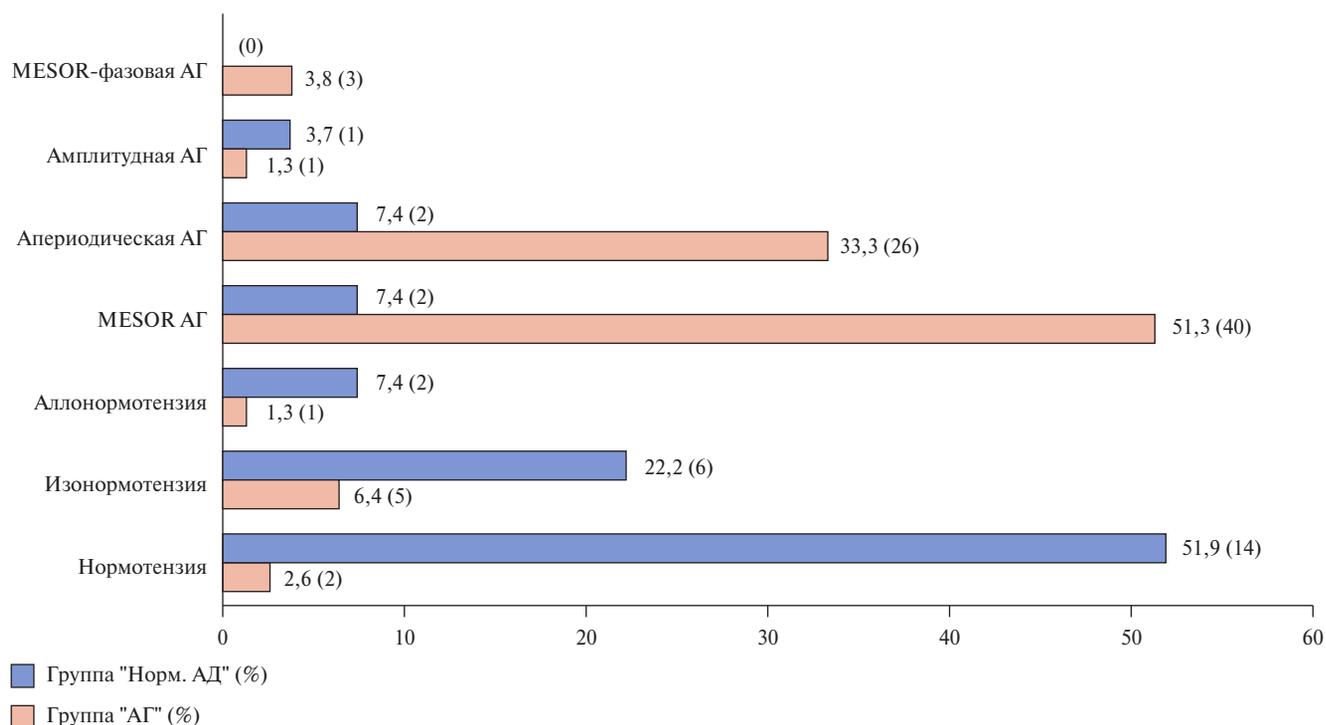


Рис. 3. Распределение частот хронотипов АД у М с АГ и с нормальным АД до поступления в стационар с COVID-19.

Примечание: в скобках указано абсолютное число наблюдений.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление.

Таблица 7
Распределение периодик суточного ритма АД
у мужчин с АГ и нормальным АД до поступления
в стационар с COVID-19

Периодика (период ритма — часы)	АГ (n=78)	Нормальное АД (n=27)	p
САД			
T3,43	1 (1,3%)	0	0,554
T4,00	1 (1,3%)	1 (2,7%)	0,554
T4,80	2 (2,6%)	2 (7,4%)	0,401
T6,00	4 (5,1%)	1 (3,7%)	0,765
T8,00	8 (10,3%)	1 (3,7%)	0,294
T12,00	22 (28,2%)	6 (22,2%)	0,545
T24,00	40 (51,3%)	19 (70,4%)	0,045
ДАД			
T3,43	3 (3,8%)	0	0,301
T4,00	2 (2,6%)	1 (2,7%)	0,401
T4,80	2 (2,6%)	2 (7,4%)	0,401
T6,00	2 (2,6%)	2 (7,4%)	0,257
T8,00	8 (10,3%)	1 (3,7%)	0,294
T12,00	25 (32,1%)	6 (22,2%)	0,335
T24,00	36 (46,2%)	18 (66,7%)	0,046

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.

нормотензивных лиц, которые впоследствии переболели COVID-19, наблюдалось нарушение суточного профиля АД по типу "non-dipper" и "night peaker".

По данным хронобиологического анализа суточных ритмов выявлены очень интересные данные, представленные на рисунке 3. Так, перед заболеванием COVID-19 только у 40 из 78 пациентов с АГ (51,3%) была выявлена MESOR АГ (с 24-ч суточным ритмом) и у 26 (39,7%) — аперiodическая АГ (отсутствие ритма, высокочастотные колебания). У нормотензивных лиц истинная нормотензия (24-ч ритм) была выявлена только у половины обследованных: у 14 из 22 мужчин (51,9%), изонормотензия (3,4-8,0-часовые колебания в суточном спектре) — у 37,0%, что подтверждается данными таблицы 7.

Проведенный корреляционный анализ выявил достаточно четкую обратную корреляционную связь COVID-19 с MESOR АГ ($r=-0,339$, $p=0,0001$) и прямую взаимосвязь COVID-19 с аперiodической АГ ($r=0,244$, $p=0,002$). У лиц с нормальным АД выявлены корреляционные взаимосвязи COVID-19 с хронотипом изонормотензия ($r=0,240$, $p=0,052$).

Обсуждение

SARS-CoV-2 и его высокая инфекционность быстро привела к глобальной пандемии. ВОЗ объявила о пандемии в марте 2020г и об окончании пандемии в мае 2023г. Растущее число случаев вызвало обеспокоенность населения и напряжение систем здраво-

охранения во всем мире [10]. ВОЗ подчеркнула, что одним из наиболее важных вопросов, которые необходимо решить в связи с пандемией COVID-19, является понимание факторов риска тяжести и восприимчивости к заболеванию [11]. В исследовании [12] показано, что детерминанты различной степени тяжести COVID-19 преимущественно включают компоненты иммунного ответа на вирус, в то время как детерминанты различной восприимчивости к SARS-CoV-2 в основном включают гены, связанные с начальными стадиями инфекции (т.е. связывание рецептора клеточной поверхности и проникновение). Наличие сердечно-сосудистых факторов риска и заболеваний, в т.ч. АГ, ухудшает тяжесть течения болезни и повышает смертность от COVID-19 [2, 13]. По данным нашего исследования, в отличие от нормотензивных лиц, у пациентов с АГ в стационаре значимо чаще наблюдалось тяжелое течение COVID-19, что сопровождалось более выраженным снижением сатурации, наличием одышки в покое при поступлении, чаще применялась "прон-позиция" и реанимационные мероприятия, определялись более выраженные изменения по КТ легких и значимо чаще выявлялась дыхательная недостаточность 2 степени. Мужчины с COVID-19 и наличием АГ значимо чаще предъявляли жалобы на кашель, головную боль, тяжесть за грудиной, перебои в работе сердца.

Активация тромбообразования и реже тромботические/тромбоэмболические осложнения — важный элемент патогенеза COVID-19. Их выраженность сопряжена с тяжестью проявлений COVID-19 и его прогнозом [14]. Интеграция генома SARS-CoV-2 в ДНК инфицированных клеток человека активирует каскад иммуновоспалительных и прокоагулянтных процессов [15], поэтому у пациентов с COVID-19 наблюдается выраженное состояние гиперкоагуляции, что совпадает с полученными нами данными о нарушении процессов коагуляции у пациентов с АГ с COVID-19 за счет значимо высоких показателей протромбинового индекса и уменьшения международного нормализованного отношения, а также значимо низких уровней фибриногена.

В работе Tang N, et al. (2020) показано, что уровни фибриногена были значительно ниже у не выживших при поздней госпитализации, эти данные свидетельствуют о том, что обычные параметры коагуляции были в значительной степени связаны с прогнозом во время течения COVID-19 [16]. По данным нашего исследования, антикоагулянтная (низкомолекулярным гепарином) и гормональная терапия одинаково часто назначалась пациентам с COVID-19 (в среднем у 80%), независимо от уровня АД, что связано с лучшим прогнозом у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [13].

При поступлении в стационар у большинства мужчин на фоне COVID-19 отмечалось увеличение

уровня глюкозы в крови, независимо от уровня АД, но с более высокими показателями в группе пациентов с АГ. Появляющиеся данные демонстрируют важную прямую метаболическую и эндокринную связь с процессом вирусного заболевания. Сахарный диабет 2 типа, гипергликемия являются независимыми факторами риска тяжелого течения COVID-19 [17]. Действительно, сахарный диабет 2 типа и АГ были определены как наиболее распространенные сопутствующие заболевания при коронавирусной инфекции. Это может быть связано с тем, что у пациентов с COVID-19 наблюдается состояние метаболического воспаления, которое предрасполагает к усиленному высвобождению цитокинов [18].

Кроме того, наличие АГ и инфекции может усиливать процессы воспаления [2]. Активированный врожденный иммунный ответ и хроническое низкоинтенсивное воспаление у пациентов с АГ ослабляют первоначальный иммунитет для борьбы с инфекцией [19]. Вместе с тем известно, что основной путь регуляции иммунной функции обеспечивается "центральными часами" (супрахиазмальные ядра гипоталамуса) через симпатический отдел ВНС, активация которого ингибирует клетки врожденной и адаптивной иммунной системы [5]. С другой стороны, симпатический отдел ВНС является ключевым регулятором суточного ритма АД по типу двунаправленной взаимосвязи между иммунной системой и циркадной системой [7]. Мы предположили, что может существовать причинно-следственная связь между нарушением циркадного (суточного) ритма и хроноструктуры АД и восприимчивостью к COVID-19.

По данным нашего исследования, у 64% пациентов с АГ и 60% нормотензивных лиц, которые впоследствии переболели COVID-19, наблюдалось

нарушение суточного профиля АД по типу "non-dipper" и "night reaker", что наблюдается при повышении активности симпатического отдела ВНС [20]. Хронобиологический анализ суточных ритмов показал, что перед заболеванием COVID-19, только у половины пациентов с АГ (51,3%) была выявлена MESOR АГ, у 39,7% — аперидическая АГ, соответственно, у нормотоников истинная нормотензия определялась также у половины обследованных, изонормотензия — у 37,0%. Аперидическая АГ и изонормотензия характеризуются отсутствием нормальной (24-ч) периодики с преобладанием высокочастотного компонента (3,4-8,0-ч колебания) или "шума" в спектре суточного ритма АД. Полученные корреляционные взаимосвязи подтвердили четкую обратную корреляционную связь COVID-19 с 24-ч ритмом АД у пациентов с АГ и прямую взаимосвязь COVID-19 у пациентов с аперидическим хронотипом АГ и высокочастотным компонентом в суточном спектре ритма АД. Аналогичные данные о взаимосвязи COVID-19 получены у мужчин с нормальным АД, но с хронотипом изонормотензия. Исследования в данном направлении продолжаются.

Заключение

Таким образом, в условиях арктической вахты у пациентов с АГ наблюдались более тяжелые клинические проявления COVID-19. Вместе с тем, независимо от уровня АД, риск восприимчивости к COVID-19 у мужчин может увеличиваться при нарушении хроноструктуры суточного ритма АД с увеличением высокочастотного компонента в спектре.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Agrawal H, Das N, Nathani S, et al. An Assessment on Impact of COVID-19 Infection in a Gender Specific Manner. *Review Stem Cell Rev Rep.* 2021;17(1):94-112. doi:10.1007/s12015-020-10048-z.
- Korostovtseva LS, Rotar OP, Konradi AO. COVID-19: what are the risks in hypertensive patients? *Arterial Hypertension.* 2020;26(2):124-32. (In Russ.) Коростовцева Л.С., Ротарь О.П., Конради А.О. COVID-19: каковы риски пациентов с артериальной гипертензией? *Артериальная гипертензия.* 2020;26(2):124-32. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-2-124-132.
- Konradi AO, Nedoshvin AO. Angiotensin II and COVID-19. Secrets of interactions. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(4):3861. (In Russ.) Конради А.О., Недошвин А.О. Ангиотензин II и COVID-19. Тайны взаимодействия. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(4):3861. doi:10.15829/1560-4071-2020-3861.
- Douma LG, Gumz ML. Circadian clock-mediated regulation of blood pressure. *Review Free Radic Biol Med.* 2018;119:108-14. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2017.11.024.
- Nance DM, Sanders VM. Autonomic innervation and regulation of the immune system (1987-2007). *Brain Behav Immun.* 2007;22(6):736-45. doi:10.1016/j.bbi.2007.03.008.
- Mastitskaya S, Thompson N, Holder D. Selective Vagus Nerve Stimulation as a Therapeutic Approach for the Treatment of ARDS: A Rationale for Neuro-Immunomodulation in COVID-19 Disease. *Front. Neurosci.* 2021;15:667036.
- Yamakawa GR, Brady RD, Sun M, et al. The interaction of the circadian and immune system: Desynchrony as a pathological outcome to traumatic brain injury. *Neurobiol Sleep Circadian Rhythms.* 2020;10:9:100058. doi:10.1016/j.nbscr.2020.100058.
- Shurkevich NP, Vetoshkin AS, Gapon LI, et al. Arterial hypertension and COVID 19 in the conditions of the Arctic watch (according to the data of the hospital in Yamburg). *Arterial hypertension.* 2023;29(6):603-12. (In Russ.) Шуркевич Н.П., Ветошкин А.С., Гапон Л.И. и др. Артериальная гипертензия и COVID 19 в условиях арктической вахты (по данным стационара МЧЧ п. Ямбург). *Артериальная гипертензия.* 2023;29(6):603-12. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-6-603-612. EDN BSZDWQ.
- Cugini P, Kawasaki L, Palma D, et al. Arterial hypertension: diagnostic optimization using chronobiologic analysis of blood pressure monitoring in a cybernetic view. *Workshop on Computer Methods on Chronobiology and Chronomedicine: 20th International Congress of Neurovegetative Research.* 1992;38:69-88.
- Bielecka E, Sielatycki P, Pietraszko P, et al. Elevated Arterial Blood Pressure as a Delayed Complication Following COVID-19-A Narrative Review. *Review Int J Mol Sci.* 2024;25(3):1837. doi:10.3390/ijms25031837.
- Petrakis D, Margină D, Tsarouhas K, et al. Obesity — a risk factor for increased COVID-19 prevalence, severity and lethality (Review). *Mol Med Rep.* 2020;22(1):9-19. doi:10.3892/mmr.2020.11127.
- Anastassopoulou C, Gkizarioti Z, Patrinos GP, et al. Human genetic factors associated with susceptibility to SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease severity. *Human Genomics.* 2020;14(1):40. doi:10.1186/s40246-020-00290-4.
- Gumerov RM, Gareeva DF, Davtyan PA, et al. Serum biomarkers of cardiovascular complications in COVID-19. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(25):4456. (In Russ.) Гумеров Р.М., Гареева Д.Ф., Давтян П.А. и др. Предикторные сывороточные биомаркеры поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(25):4456. doi:10.15829/1560-4071-2021-4456.
- Yavelov IS, Drapkina OM. COVID-19: hemostatic parameters and specifics of antithrombotic treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(3):2571. (In Russ.)

- Явелов И.С., Драпкина О.М. COVID-19: состояние системы гемостаза и особенности антитромботической терапии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(3):2571. doi:10.15829/1728-8800-2020-2571.
15. Zhang L, Richards A, Barrasa MI, et al. Reverse-transcribed SARS-CoV-2 RNA can integrate into the genome of cultured human cells and can be expressed in patient-derived tissues. *Proc. Natl Acad. Sci.* 2021;118(21):e2105968118. doi:10.1073/pnas.2105968118.
16. Tang N, Li D, Wang X, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844-7. doi:10.1111/jth.14768.
17. Strongin LG, Korneva KG, Petrov AV, et al. Features of COVID-19 course in patients with obesity and dysglycemia. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(3):4835. (In Russ.) Стронгин Л.Г., Корнева К.Г., Петров А.В. и др. Особенности течения COVID-19 у коморбидных пациентов с ожирением и дисгликемиями. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(3):4835. doi:10.15829/1560-4071-2022-4835.
18. Grigoryeva NYu, Sinichkina AA, Samoliuk MO, et al. Cytokine profile in hospitalized patients with COVID-19 of different severity. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(3):4846. (In Russ.) Григорьева Н.Ю., Синичкина А.А., Самолюк М.О. и др. Особенности цитокинового профиля у госпитализированных пациентов при разной степени тяжести COVID-19. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(3):4846. doi:10.15829/1560-4071-2022-4846.
19. Peng M, He J, Xue Y, et al. Role of Hypertension on the Severity of COVID-19: A Review. *Review J Cardiovasc Pharmacol.* 2021;78(5):e648-e655. doi:10.1097/FJC.0000000000001116.
20. Kawamura H, Ozawa Y, Izumi Y, et al. Non-dipping blood pressure variations in adult Kazakhs are derived from decreased daytime physical activity and increased nighttime sympathetic activity. *Clin Exp Hypertens.* 2016;38(2):194-202. doi:10.3109/10641963.2015.1081216.