



Проблема перекрестного риска прогрессирования артериальной гипертензии, синдрома обструктивного апноэ сна и COVID-19

Попов К. А., Булаева Ю. В., Ермакова С. А., Шварц Ю. Г.

Обзор рассматривает факторы риска прогрессирования артериальной гипертензии (АГ), синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) и новой коронавирусной инфекции (COVID-19) как потенциальные переменные для прогностических моделей оценки вероятности дестабилизации упомянутых состояний. Большинство опубликованных исследований рассматривает АГ и СОАС как факторы риска, влияющие на течение COVID-19, в то время как нетяжелая COVID-19 угрожает в отношении дестабилизации АГ и СОАС. Кроме того, COVID-19, АГ и СОАС взаимосвязаны с качеством сна. Снижение качества сна часто может быть как следствием, так и отягощающим течением этих заболеваний фактором, а также обуславливать повышенную уязвимость для острых заболеваний. Повышенный индекс массы тела — универсальный фактор риска для многих заболеваний и клинических состояний, а контроль массы тела повышает степень контроля заболеваний, ассоциированных с ожирением. Кроме того, снижение качества сна часто может быть как следствием любого из состояний, упомянутых выше, так и отягощающим течением этих заболеваний фактором. Также перспективным направлением для совершенствования прогностических моделей является анализ вегетативной дисфункции у пациентов.

Ключевые слова: COVID-19, артериальная гипертензия, синдром обструктивного апноэ сна, оценка прогноза.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия.

Попов К. А.* — аспирант кафедры факультетской терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-5517-4591, Булаева Ю. В. — к.м.н., ассистент кафе-

дры факультетской терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-9104-8020, Ермакова С. А. — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0003-3778-1288, Шварц Ю. Г. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-5205-7311.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
kostyanze@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ВНС — вегетативная нервная система, ВСР — вариабельность сердечного ритма, ИМТ — индекс массы тела, МС — метаболический синдром, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СОАС — синдром обструктивного апноэ сна, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистая система, АН — фактор риска, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Рукопись получена 13.01.2023

Рецензия получена 08.02.2023

Принята к публикации 26.04.2023



Для цитирования: Попов К. А., Булаева Ю. В., Ермакова С. А., Шварц Ю. Г. Проблема перекрестного риска прогрессирования артериальной гипертензии, синдрома обструктивного апноэ сна и COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(2S):5334. doi:10.15829/1560-4071-2023-5334. EDN UMEFOX

The problem of cross risk of arterial hypertension progression, obstructive sleep apnea syndrome and COVID-19

Popov K. A., Bulaeva Yu. V., Ermasova S. A., Shvarts Yu. G.

This review considers the risk factors for arterial hypertension (AH) progression, obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and novel coronavirus infection (COVID-19) as potential variables for the prognostic models of estimating the probability of destabilization of the mentioned conditions. The most published studies consider AH and OSAS as the risk factors influencing the course of COVID-19, while moderate and mild COVID-19 can be destabilizing factor regarding to AH and OSAS. In addition, COVID-19, AH and OSAS are interrelated with sleep quality. The worsening of sleep quality often can be both a consequence of these diseases and a factor aggravating their course, and also can cause the increased vulnerability to acute diseases. An increased body mass index is a universal risk factor for many diseases and clinical conditions, and the monitoring of body mass increases the degree of the control of the diseases associated with obesity. In addition, the worsening of sleep quality can be both a consequence of any of above-mentioned conditions and a factor aggravating their course. Also, a promising direction for improving prognostic models is the analysis of autonomic dysfunction in patients.

Keywords: COVID-19, arterial hypertension, obstructive apnea sleep syndrome, prognosis estimation.

Relationships and Activities: none.

V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia.

Popov K. A.* ORCID: 0000-0001-5517-4591, Bulaeva Yu. V. ORCID: 0000-0002-9104-8020, Ermasova S. A. ORCID: 0000-0003-3778-1288, Shvarts Yu. G. ORCID: 0000-0002-5205-7311.

*Corresponding author:
kostyanze@yandex.ru

Received: 13.01.2023 **Revision Received:** 08.02.2023 **Accepted:** 26.04.2023

For citation: Popov K. A., Bulaeva Yu. V., Ermasova S. A., Shvarts Yu. G. The problem of cross risk of arterial hypertension progression, obstructive sleep apnea syndrome and COVID-19. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(2S):5334. doi:10.15829/1560-4071-2023-5334. EDN UMEFOX

Ключевые моменты

- Имеются связь между COVID-19, гипертонической болезнью и синдромом обструктивного апноэ сна, а также механизмы взаимоотягощения между ними.
- Предлагаются потенциальные предикторы неблагоприятных исходов, необходим комплексный подход для оценки прогноза течения хронических заболеваний во время и после COVID-19.
- Требуется дополнительное изучение COVID-19 как потенциального фактора риска декомпенсации и более тяжелого течения артериальной гипертензии и синдрома обструктивного апноэ сна, а также нарушений дыхания во сне.

Key messages

- An association between COVID-19, hypertensive disease and obstructive apnea sleep syndrome as well as the mechanisms of mutual worsening between them exist.
- Potential predictors of adverse outcomes are proposed; a comprehensive approach estimating prognosis of course of chronic diseases during and after COVID-19 is needed.
- Additional study of COVID-19 as a potential risk factor for decompensation and more severe course of arterial hypertension and obstructive apnea sleep syndrome as well as respiratory disorders during sleep is required.

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) ассоциируется с сердечно-сосудистыми осложнениями в острый и отдаленный период. Кроме того, COVID-19 нередко провоцирует ухудшение течения уже имеющихся заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС). При этом артериальная гипертензия (АГ), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), ожирение, диабет и др. являются факторами риска (ФР) более тяжелого течения COVID-19. Среди госпитализированных по поводу COVID-19 пациентов ~40% имеют не менее одного хронического заболевания. В случаях, закончившихся летальным исходом, доля коморбидных пациентов превышает 70%. По данным Gold MS, et al., АГ была более распространена у пациентов с тяжелым течением COVID-19 (47,65%) и в летальных случаях (47,90%) [1]. По данным регистра АКТИВ, большинство стационарных пациентов с COVID-19 имеет хронические заболевания, среди которых преобладают ССЗ [2]. Необходимо также отметить, что тяжелые и критические осложнения COVID-19 значительно чаще встречаются у больных с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС). Известно также, что СОАС — это один из ФР развития АГ [3], который неблагоприятно влияет на течение и контроль АГ и других ССЗ [4]. О распространенности СОАС среди больных COVID-19 можно судить лишь по косвенным признакам, т.к. данный вопрос не освещается в литературе, найденной по заданным критериям. В целом можно полагать, что между ССЗ, в т.ч. АГ, и COVID-19 отмечаются двунаправленные взаимоотягощающие отношения [5], а связующими звеньями между СОАС, АГ и COVID-19 могут быть ожирение, вегетативный дисбаланс, изменения в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС) и гипоксия. Учитывая распространенную полиморбидность пациентов с COVID-19 и отчетливое взаимное отягощение,

требуется комплексный подход для оценки прогноза течения хронических заболеваний во время и после COVID-19. Цель обзора — проанализировать опубликованные данные, касающиеся взаимосвязей и возможных механизмов взаимоотягощения между гипертонической болезнью, СОАС и COVID-19.

Методология исследования

В базах данных PubMed, Scopus, Google Scholar был проведен поисковый запрос по следующим ключевым словам: "arterial hypertension", "obstructive sleep apnea", "COVID-19", "risk assessment", "outcome predictors", "risk factors", "comorbidity". Включены результаты поиска с 2000 по 2022гг. Было отобрано 48 публикаций, касающихся возможных механизмов взаимного отягощения между упомянутыми заболеваниями, а также оценки возможных предикторов неблагоприятных исходов. Тип исследования не являлся критерием отбора. Кроме ФР тяжелого течения COVID-19, в данном обзоре обсуждаются такие характеристики, как качество ночного сна, индекс массы тела (ИМТ), состояние вегетативной нервной системы (ВНС). Они рассматриваются в качестве потенциальных предикторов дестабилизации АГ и СОАС на фоне пандемии COVID-19. Мы нашли ограниченное количество работ, рассматривающих COVID-19 как потенциальный ФР декомпенсации и более тяжелого течения АГ, а также нарушений дыхания во сне. В этой связи использование приемов метаанализа оказалось невозможным. По рассматриваемой проблеме, исходя из данных литературы, возможно делать лишь предварительные заключения и выдвигать гипотезы.

Роль СОАС и АГ в прогнозе COVID-19

СОАС характеризуется повторяющейся частичной или полной обструкцией дыхательных путей во время сна, что приводит к перебоям дыхания, десатура-

ции и пробуждению ото сна. Высокая встречаемость СОАС связана с повышенной распространенностью АГ, ожирения, депрессии, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, сахарного диабета, гиперхолестеринемии, астмы [6]. СОАС также связан с повышенным риском ССЗ [4]. Многие состояния, ассоциированные с СОАС, совпадают с ФР тяжелого течения и неблагоприятного исхода при COVID-19 [7]. Некоторые авторы выделяют дополнительные предикторы наличия СОАС, например, индекс времени гипертонической нагрузки [8], что подчеркивает взаимосвязь СОАС и состояния ССС. Во взаимосвязь между СОАС и сосудистым риском вносят вклад несколько патофизиологических механизмов, включая нейрогормональную дисрегуляцию, эндотелиальную дисфункцию и воспаление [9]. Последние также характерны для острого течения и последствий COVID-19. СИПАП терапия, в свою очередь, снижает артериальное давление (АД), однако не было доказано, что она снижает риск ССЗ и серьезных сердечно-сосудистых событий. При этом снижение веса в дополнение к проводимой СИПАП терапии улучшает показатели АД и липидов крови на фоне СОАС, в то время как добавление СИПАП к достигнутому снижению веса не показало значительного улучшения показателей АД или липидов в крови [10].

Согласно результатам исследований СИПАП может независимо влиять на уровень АД. Существует два основных механизма повышения АД при СОАС, которые может предупреждать СИПАП. Периодическая симпатическая активация, сопровождающаяся вазоконстрикцией вследствие повторяющихся эпизодов десатурации, и гипоксии, является одним из ключевых механизмов, ответственных за повышение АД при СОАС [11]. Другим возможным механизмом, объясняющим патофизиологию АГ при СОАС, является активация РААС. Высвобождение ренина связано с усилением активности симпатической нервной системы и потерей натрия из-за повышенного ночного диуреза, спровоцированного повышением концентрации натрийуретического пептида, в ответ на чрезмерное отрицательное внутригрудное давление во время апноэ [12].

Таким образом, ряд исследований показал взаимосвязь между АГ, СОАС и COVID-19. Однако вопрос независимого влияния подтвержденного СОАС и АГ на прогноз COVID-19 остается дискуссионным. Кроме того, на момент написания обзора большинство опубликованных исследований было сосредоточено на факторах, влияющих на течение COVID-19. Характеристики течения COVID-19, которые могли бы быть прогностическими критериями дестабилизации АГ и СОАС, пока обсуждаются на уровне гипотез. При этом утрата контроля АГ вследствие COVID-19 часто встречается у госпитализированных пациентов [13] и может являться серьезным ФР развития ССЗ, влияющим на качество и продолжительность жизни пациентов.

Снижение качества сна в прогнозе дестабилизации АГ и СОАС на фоне COVID-19

СОАС тесно взаимосвязан с качеством сна. Вместе с этим качество сна является одним из определяющих факторов контроля АД и нормального функционирования всех систем организма. По результатам метаанализа недостаточно спящие люди имели более высокие цифры среднего систолического АД и диастолического АД. Также показано, что пациенты с АГ имели статистически значимое снижение качества сна, согласно опросникам [14].

Накоплено много эмпирических данных о нарушениях сна на фоне эпидемии COVID-19. Высказано немало гипотез о потенциальных механизмах этих нарушений. Ряд авторов считает психологическое здоровье определяющим ФР развития инсомнии при COVID-19, потому что результаты исследований демонстрируют корреляцию между развитием депрессии, тревожных расстройств и нарушений сна [15]. Однако снижение уровня физической активности и количества социальных контактов в результате пандемических ограничений или перенесенного заболевания сами по себе могут быть независимыми ФР для развития психологических расстройств [16]. Потенциальные механизмы прямого влияния SARS-CoV-2 на качество сна точно не определены. Однако длительно персистирующие нарушения сна могут быть расценены как проявления постковидного синдрома, обусловленные перенесенной COVID-19 [17]. Стоит отметить, что причинами постковидного синдрома могут быть как нарушения в головном мозге за счет поражения кровеносных сосудов [18], так и поражение структур мозга в результате прямого воздействия вируса COVID-19 [19] или опосредованного через образование иммунных комплексов [20]. В свою очередь, качество сна может влиять на прогноз как течения COVID-19, так и дестабилизации хронических заболеваний, таких как АГ и СОАС. В открытом рандомизированном клиническом исследовании по использованию мелатонина в дополнение к базовой терапии COVID-19 в группе воздействия сатурация крови была выше более чем на 2% по сравнению с группой контроля [17]. Очевидно, нормализуя сон, можно добиться улучшения течения этой вирусной инфекции, что косвенно подтверждает негативную роль нарушений сна при COVID-19. Таким образом, после COVID-19 отмечается ухудшение сна, которое может быть обусловлено непосредственным или опосредованным воздействием инфекционного процесса.

ИМТ как независимый предиктор неблагоприятных исходов АГ, СОАС и COVID-19

Взаимовлияние АГ, ожирения, COVID-19 и СОАС может выглядеть очевидным, однако выделение независимых предикторов неблагоприятных исходов возможно только в крупных исследованиях с соответствующим дизайном. Исследование CORONADO при

однофакторном анализе выявило несколько характеристик, связанных с риском смерти на 7-й день госпитализации при COVID-19. Среди них были возраст, АГ, микро- и макрососудистые диабетические осложнения и сопутствующие заболевания: сердечная недостаточность и СОАС. Однако при многофакторном анализе не было выявлено статистически значимой независимой связи между тяжелым течением COVID-19 и возрастом, полом, контролем уровня глюкозы, гипертензией или приемом базовой терапии АГ и диабета, включая блокаторы РААС. Только ИМТ оказался независимо связанным с первичным исходом. Одышка, лимфопения и повышение уровней аспартатаминотрансферазы и С-реактивного белка при поступлении также были независимыми прогностическими факторами тяжелого течения COVID-19 [21]. Свидетельства влияния ожирения на течение инфекционных заболеваний не являются новыми. Например, во время пандемии H1N1 ожирение было независимо ассоциировано с более высоким риском госпитализации, тяжелого течения и неблагоприятного исхода гриппа. Так и при COVID-19 ожирение является сильным независимым ФР неблагоприятного исхода и тяжелого течения. Кроме того, при ожирении снижен иммунный ответ на вакцинацию, что потенциально может делать этих пациентов более восприимчивыми к инфекции [22]. Ожирение ассоциируется с метаболическим синдромом (МС), однако некоторые авторы выражают сомнение в том, можно ли использовать такие параметры, как гликемический профиль и инсулинорезистентность, для построения прогностических моделей оценки риска тяжести COVID-19 [23].

Общеизвестна роль ожирения в возникновении АГ и резистентной ее формы. Существует мнение, что ожирение и МС являются предрасполагающими факторами по отношению к постковидному синдрому [24]. С начала пандемии опубликовано множество работ, исследовавших связь кардиометаболического синдрома и COVID-19. В большинстве исследований были заявлены такие ФР тяжелой COVID-19, как ССЗ, инсулинорезистентность, МС, сахарный диабет 2 типа и повышенный ИМТ [25]. Наряду с этим, риск сердечных и сосудистых осложнений в ближайшие месяцы после острой COVID-19 в равной степени повышен как у лиц с ожирением, так и без такового [26].

Ожирение является также ключевым фактором в отношении развития СОАС. У пациентов с нормальным ИМТ увеличение веса на 10% связано с шестикратным увеличением риска СОАС [27]. И наоборот, снижение веса на 10% уменьшает индекс апноэ-гипопноэ на 26%. Как и в случае с гипертензией, связь между ожирением и СОАС является взаимно усиливающей. Одним из объяснений этой взаимосвязи может быть ассоциация ожирения с хроническим субклиническим воспалением, об "объединяющей" роли которого упоминалось выше. Воспаление

предрасполагает людей к СОАС, а СОАС само по себе является провоспалительным процессом [28], следовательно, избыток массы тела является общим ФР для многих заболеваний и клинических состояний, а контроль массы тела повышает степень контроля заболеваний, ассоциированных с ожирением.

Кроме клинических и патофизиологических особенностей, ожирение создает дополнительные сложности ведения этой группы пациентов: особенности интубации, необходимость более высокого положительного давления при СИПАП терапии, проблемы транспортировки и выполнения ряда диагностических процедур. Все это может также влиять на прогноз, т.к. приводит к задержке в диагностике, требует более совершенных навыков персонала и потенциально повышает риск самых различных осложнений.

Значение феномена немой гипоксии для адекватной клинической оценки состояния пациента

Еще одним из универсальных патогенетических факторов при многих заболеваниях, в т.ч. при СОАС и COVID-19, является гипоксия. Оба заболевания могут оказывать взаимноеотягощающее действие, в т.ч. за счет индукции гипоксии. При этом гипоксия не всегда имеет явные клинические проявления. Повышение АД, как известно, может быть реакцией на гипоксию. Немая гипоксия у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, диагностируется с помощью пульсоксиметра, уровня газов в крови и теста 6-минутной ходьбы. Сама по себе немая гипоксия не является ФР более тяжелого течения COVID-19 или неблагоприятного исхода. Тем не менее отсутствие специфических жалоб при десатурации и регистрация лишь повышенного АД или рутинная диагностика гипертонического криза может приводить к неправильной клинической оценке состояния пациента и несвоевременному оказанию помощи. До сих пор неясно, почему у пациентов с COVID-19 возникает немая гипоксия. Имеющиеся данные свидетельствуют о вероятном поражении центральной нервной системы и возможном отсутствии гипоксической вазоконстрикции у таких пациентов [29]. Компенсация гипоксемии ССС имеет решающее значение для сохранения доставки кислорода тканям. Возможности сердечно-сосудистой компенсации гипоксемии с большей вероятностью определяют клинические исходы при COVID-19, чем степень гипоксемии как таковая [30].

По этой проблеме также существуют некоторые противоречия. С одной стороны, гипоксемия и измененная гемодинамика при СОАС на фоне АГ могут способствовать усилению коагулопатии при COVID-19, и соответственно, утяжелять прогноз [31]. С другой — по результатам имеющихся исследований нет данных, подтверждающих значимое влияние немой гипоксии на прогноз течения основного заболевания. Нет однозначных данных об увеличении рисков неблагоприятного прогноза COVID-19 при наличии компенсированного хронического заболевания, в частности

АГ, как это было упомянуто выше. При этом тяжелая форма COVID-19 ассоциируется с полиморбидностью. Причина этого кажущегося противоречия, возможно, заключается в следующем. Распространенность АГ и СОАС у пациентов с COVID-19 может быть обусловлена общими предикторами развития этих заболеваний. Таким образом, прогноз COVID-19, СОАС и АГ могут определять не столько взаимное влияние заболеваний, сколько совокупность общих предрасполагающих факторов: ожирения, хронического воспаления, гиподинамии, стресса и других.

Преимущества СИПАП терапии в эпоху COVID-19

При рассмотрении роли гипоксии во взаимном отягощении СОАС, АГ и COVID-19 нельзя не отметить значение СИПАП. Результаты исследования CORONADO показали, что пациенты, которым требовалось СИПАП для лечения СОАС, имеют более высокий риск смерти от COVID-19 [21]. Вероятно, это обусловлено более тяжелым течением СОАС и характерной для таких больных сочетанной патологией. По данным исследования RECOVERY-RS, использование СИПАП у пациентов с тяжелой гипоксемией при COVID-19 значительно снижает риски интубации трахеи и смерти по сравнению с оксигенацией увлажненным кислородом через носовые канюли или маску [32]. Miller MA, et al. выполнили систематический обзор исследований, связанных с СИПАП терапией и COVID-19. Они отметили, что наиболее распространенные ФР летального исхода были общими у COVID-19 и СОАС. К ним относятся пожилой возраст, гипертония, ССЗ, заболевания легких и сахарный диабет. Также авторы обращают особое внимание на ожирение как распространенный ФР, общий для многих заболеваний [7]. Этот обзор послужил отправной точкой для количественного метаанализа 13 когортных исследований, где Hu M, et al. продемонстрировали, что СОАС был независимо связан со значительно повышенным риском смерти среди пациентов с COVID-19 [33]. Пока недостаточно данных, по результатам которых можно было бы однозначно определить рекомендации по использованию СИПАП при сочетании СОАС и COVID-19. Вместе с тем использование СИПАП в качестве неинвазивной искусственной вентиляции легких представляется перспективным у таких коморбидных пациентов.

Вегетативный дисбаланс как предиктор клинического исхода при сочетанной патологии

Также одной из общих причин развития и усугубления обсуждаемых состояний могут быть изменения в ВНС. Ожирение и АГ закономерно обуславливают ряд особенностей регуляции ВНС. При этом ВНС играет важную роль в регуляции гомеостаза всего организма, включая иммунную систему, ССС, систему свертывания крови [34, 35]. Учитывая роль вегетативной дисфункции в заболеваемости и смертности от COVID-19 [36], предложено использовать мониторинг тонуса блуждающего нерва у пациентов с COVID-19

в качестве прогностического маркера течения заболевания COVID-19 [37].

Фрагментация сна и хроническая перемежающаяся гипоксия при СОАС могут вызвать воспалительную реакцию и симпатическую активацию [38]. Кроме того, важно отметить, что СОАС в т.ч. проявляется колебаниями тонуса ВНС, нарушением архитектуры сна и сопровождается повышением отрицательного внутригрудного давления, которое непосредственно воздействует на сердечную функцию, в т.ч. вариабельность сердечного ритма (ВСР) [39].

Анализ ВСР является надежным неинвазивным инструментом, отражающим вегетативный тонус. При анализе ВСР пациенты с тяжелым течением COVID-19 демонстрировали значительно более низкие значения SDNN ($P < 0,001$) и SDANN ($P < 0,001$) и более высокие значения LF/HF, чем пациенты с легким течением. ВСР коррелирует с тяжестью заболевания COVID-19. У пациентов с тяжелым течением заболевания наблюдаются более выраженные нарушения ВСР, которые демонстрируют линейную корреляцию с N-концевым промозговым натрийуретическим пептидом, D-димером и иммунной функцией. Данные измерения ВСР можно использовать в качестве неинвазивного предиктора времени элиминации вируса, а также клинического исхода, как было показано в работе Pan Y, et al. [40]. Механизм, лежащий в основе этих изменений, остается до конца неизвестным. Дизайн упомянутого исследования не учитывал наличие или отсутствие хронических ССЗ, тогда как вегетативная регуляция сердечного ритма существенно различается у пациентов с COVID-19 без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и у больных с АГ и COVID-19. В другой работе было показано, что тонус симпатического компонента ВНС выше у пациентов с COVID-19 и АГ в сравнении с больными COVID-19 без сопутствующих ССЗ [41]. Согласно дизайну исследования Сказкиной В.В. и др., тяжелое течение COVID-19 было критерием исключения. Таким образом, результаты могут быть интерпретированы только в отношении больных с легкой и среднетяжелой COVID-19. Несмотря на весьма значимые результаты, данные всех приведенных исследований получены на ограниченной выборке пациентов и требуют подтверждения на больших выборках и использования более совершенного дизайна. Кроме того, показатели ВСР было бы целесообразно комбинировать с другими клиническими предикторами для комплексной оценки состояния заболевания и оценки прогноза.

Значение РААС и ее блокаторов при сочетании АГ, СОАС и COVID-19

Наряду с вегетативной дисфункцией у пациентов с АГ нарушена регуляция РААС, что также встречается в больных СОАС и COVID-19. Рецепторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)-2 преимущественно экспрессированы в органах ССС, при этом АПФ2 был идентифицирован как входной ре-

цептор SARS-CoV-2 [42]. Как при СОАС, так и у пациентов с АГ и ожирением наблюдается повышенная экспрессия рецепторов АПФ2, что благоприятствовало бы инвазии вируса [43]. Кардиальные осложнения при COVID-19 включают миокардит, острый коронарный синдром, сердечную недостаточность и аритмии [44]. СОАС может потенцировать тяжесть этих осложнений, что очевидно повышает риск неблагоприятных исходов.

Однако в этом отношении существует некоторая неопределенность. Известно, что экспрессия АПФ2 более выражена у пациентов с ССЗ [45]. В начале пандемии разными авторами высказывалось предположение, что ингибиторы АПФ могут негативно влиять на прогноз пациентов с ССЗ и АГ. Однако это предположение в последующем было опровергнуто серией исследований. К 2022г не появилось достоверных данных, подтверждающих, что ингибиторы АПФ вызывают увеличение рецепторов АПФ2 в тканях человека [46] или иным образом влияют на течение и исходы COVID-19 [47].

В этом контексте представляется интересным, что метаанализ, выполненный Gold MS, et al., не выявил статистически значимой связи ССЗ с тяжестью течения и смертностью при COVID-19 [35].

Следует отметить, что все представленные результаты получены на сравнительно небольших выборках, поэтому необходимы дальнейшие крупные исследования, чтобы установить или опровергнуть связь между состоянием РААС, ССЗ, АГ, СОАС и COVID-19.

Особенности постковидного синдрома и вероятность дестабилизации АГ и СОАС

Одной из самых обсуждаемых тем остается постковидный синдром и/или long-COVID. На сегодняшний день нет общего мнения, считать ли эти два термина синонимами или разными клиническими состояниями. Это затрудняет обзор литературы на эту тему, т.к. критерии определения постковидного синдрома и конечные точки варьируют от исследования к исследованию. Большинство авторов сходится в двух критериях: 1) симптомы продолжаются >4 нед. в отсутствии других потенциальных причин; 2) симптомы развиваются или сохраняются после перенесенной острой подтвержденной или вероятной COVID-19. Таким образом, пациентов с постковидным синдромом объединяет сохранение или возникновение симптомов после перенесенной COVID-19 [48]. Вместе с тем остается непонятным, персистирование у больных с АГ и СОАС таких симптомов, как повышенная утомляемость, одышка, нарушение сна, колебания АД, возникшие или усилившиеся после инфекции, следует относить к постковидному синдрому, либо к проявлениям декомпенсации указанных заболеваний. При этом влияние наличия и характера постковидного синдрома на вероятность дестабилизации АГ и СОАС остается мало исследованным. Литература, касающаяся прямого физиологического воздействия COVID-19 на сон, скудна, но осве-

щает негативную синергию между иммунным ответом на COVID-19, в т.ч. продленным, и провоспалительным состоянием, вызванным СОАС. Очевидно, постковидный синдром представляет наибольший интерес именно в отношении прогноза течения имеющихся хронических заболеваний, после того как острый период COVID-19 миновал.

Заключение

Таким образом, анализ данных литературы, посвященной проблеме перекрестного риска АГ, СОАС и COVID-19, в целом подтвердил двунаправленные взаимоотношения между этими состояниями. Большинство исследований рассматривает АГ и другие хронические заболевания как ФР более тяжелой COVID-19, но лишь ограниченное количество исследователей изучало COVID-19 и постковидный период как фактор дестабилизации АГ и СОАС.

Необходимо отметить, что на момент написания обзора в исследованиях, основанных на многофакторных моделях, не установлено достоверной связи между наличием компенсированных АГ и СОАС и неблагоприятным прогнозом COVID-19, несмотря на существенно большую распространенность этих состояний у больных COVID-19, чем в общей популяции.

Также не оказалось достоверных подтверждений гипотез об ассоциации каких-либо методов лечения АГ и СОАС с более высоким/низким риском инфицирования или более тяжелым/легким течением заболевания и исходом COVID-19.

Вместе с тем можно считать установленным, что ожирение является сильным независимым ФР как неблагоприятного прогноза при COVID-19, так и наличия и неблагоприятного течения АГ и СОАС. При ожирении существуют "механизмы-кандидаты", способные негативно повлиять на развитие указанных заболеваний. Кроме того, ожирение может осложнять ведение пациентов и опосредовано влиять на прогноз этой группы пациентов.

Также можно полагать, что COVID-19 и ее последствия могут негативно отражаться на характеристиках АГ и СОАС за счет многочисленных патогенных факторов, в т.ч. гипоксии и усугубления вегетативного дисбаланса. В этой связи представляется перспективной диагностика вегетативной дисфункции у пациентов, перенесших COVID-19, с целью определения вероятности развития постковидного синдрома и дестабилизации АГ. В свою очередь, изучение качества сна представляется перспективным в отношении построения многофакторных прогностических моделей как для отдаленных исходов COVID-19, так и клинического течения АГ.

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

Литература/References

- Gold MS, Sehayeck D, Gabrielli S, et al. COVID-19 and comorbidities: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med*. 2020;132:8,749-55. doi:10.1080/00325481.2020.1786964.
- Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, Konradi AO, et al. Analysis of influence of background therapy for comorbidities in the period before infection on the risk of the lethal COVID outcome. Data from the international ACTIV SARS-CoV-2 registry ("Analysis of chronic non-infectious diseases dynamics after COVID-19 infection in adult patients SARS-CoV-2"). *Kardiologiya*. 2021;61(9):20-32. (In Russ.) Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Конради А.О. и др. Анализ влияния препаратов базовой терапии, применявшихся для лечения сопутствующих заболеваний в период, предшествующий инфицированию, на риск летального исхода при новой коронавирусной инфекции. Данные международного регистра "Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2" (АКТИВ SARS-CoV-2). *Кардиология*. 2021;61(9):20-32. doi:10.18087/cardio.2021.9.n1680.
- Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev*. 2017;34:70-81. doi:10.1016/J.SMRV.2016.07.002.
- Shah NA, Yaggi HK, Concato J, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for coronary events or cardiovascular death. *Sleep and Breathing*. 2010;14(2):131-6. doi:10.1007/s11325-009-0298-7.
- Welty FK, Rajai N, Amangurbanova M. Comprehensive Review of Cardiovascular Complications of Coronavirus Disease 2019 and Beneficial Treatments. *Cardiol Rev*. 2022;30(3):145-57. doi:10.1097/CRD.0000000000000422.
- Pinto JA, Ribeiro DK, da Silva Cavallini AF, et al. Comorbidities associated with obstructive sleep apnea: A retrospective study. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2016;20(2):145-50. doi:10.1055/s-0036-1579546.
- Miller MA, Cappuccio FP. A systematic review of COVID-19 and obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev*. 2021;55:101382. doi:10.1016/j.smrv.2020.101382.
- Lysheva OV, Kostenko II. Predictors of obstructive sleep apnea syndrome according to results of clinical examination and ambulatory blood pressure monitoring. *Kardiologiya*. 2018;58(9):12-20. (In Russ.) Лышова О.В., Костенко И.И. Предикторы синдрома обструктивного апноэ сна по данным клинического исследования и результатам суточного мониторингирования артериального давления. *Кардиология*. 2018;58(9):12-20. doi:10.18087/cardio.2018.9.10169.
- Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR, et al. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;144(3):E56-E67. doi:10.1161/CIR.0000000000000988.
- Kovács DK, Gede N, Szabó L, et al. Weight reduction added to CPAP decreases blood pressure and triglyceride level in OSA: Systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Sci*. 2022;15(5):1238-48. doi:10.1111/cts.13241.
- Venkataraman S, Vungarala S, Covassin N, Somers VK. Sleep apnea, hypertension and the sympathetic nervous system in the adult population. *J Clin Med*. 2020;9(2):591. doi:10.3390/jcm9020591.
- Ziegler MG, Milic M, Elayan H. Cardiovascular regulation in obstructive sleep apnea. *Drug Discov Today Dis Models*. 2011;8(4):155-60. doi:10.1016/J.DDMOD.2011.03.003.
- Popov K, Novitskiy A, Shvarts NA. Blood Pressure Level and Laboratory Indicators of Disease Severity in Patients with Arte-Rial Hypertension and COVID-19. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2021;28, Supplement 1:zwab061166. doi:10.1093/eurjpc/zwab061166.
- Lo K, Woo B, Wong M, Tam W. Subjective sleep quality, blood pressure, and hypertension: a meta-analysis. *J Clin Hypertens*. 2018;20(3):592-605. doi:10.1111/jch.13220.
- Deng J, Zhou F, Hou W, et al. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci*. 2021;1486(1):90-111. doi:10.1111/nyas.14506.
- Ströhle A. Physical activity, exercise, depression and anxiety disorders. *J Neural Transm*. 2009;116(6):777-84. doi:10.1007/s00702-008-0092-x.
- Mousavi SA, Heydari K, Mehravaran H, et al. Melatonin effects on sleep quality and outcomes of COVID-19 patients: An open-label, randomized, controlled trial. *J Med Virol*. 2022;94(1):263-71. doi:10.1002/jmv.27312.
- Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature*. 2022;604:697-707. doi:10.1038/s41586-022-04569-5.
- Montalvan V, Lee J, Bueso T, et al. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020;194:105921. doi:10.1016/j.clineuro.2020.105921.
- Wang L, Sievert D, Clark AE, et al. A human three-dimensional neural-perivascular 'assembloid' promotes astrocytic development and enables modeling of SARS-CoV-2 neuropathology. *Nat Med*. 2021;27:1600-6. doi:10.1038/s41591-021-01443-1.
- Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia*. 2020;63(8):1500-15. doi:10.1007/s00125-020-05180-x.
- Dafallah Albashir AA. The potential impacts of obesity on COVID-19. *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London*. 2020;20(4):E109-E113. doi:10.7861/CLINMED.2020-0239.
- Stefan N, Birkenfeld AL, Schulze MB, Ludwig DS. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(7):341-2. doi:10.1038/s41574-020-0364-6.
- Scherer PE, Kirwan JP, Rosen CJ. Post-acute sequelae of COVID-19: A metabolic perspective. *Elife*. 2022;11:e78200. doi:10.7554/eLife.78200.
- lo Presti E, Nuzzo D, al Mahmeed W, et al. Molecular and pro-inflammatory aspects of COVID-19: The impact on cardiometabolic health. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2022;1868(12). doi:10.1016/j.bbdis.2022.166559.
- Master H, Annis J, Huang S, et al. Association of step counts over time with the risk of chronic disease in the All of Us Research Program. *Nat Med*. 2022;28:2301-8. doi:10.1038/s41591-022-02012-w.
- Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*. 2000;284(23):3015-21. doi:10.1001/jama.284.23.3015.
- Pasha S, Kumar S, Chatterjee AB, Krishnaswamy G. An obstructive sleep apnea primer: What the practicing allergist needs to know. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2017;118(3):259-68. doi:10.1016/j.anaai.2016.07.033.
- Rahman A, Tabassum T, Araf Y, et al. Silent hypoxia in COVID-19: pathomechanism and possible management strategy. *Mol Biol Rep*. 2021;48(4):3863-9. doi:10.1007/s11033-021-06358-1.
- Bickler PE, Feiner JR, Lipnick MS, McKleroy W. "Silent" Presentation of Hypoxemia and Cardiorespiratory Compensation in COVID-19. *Anesthesiology*. 2021;134(2):262-9. doi:10.1097/ALN.0000000000003578.
- Bikov A, Meszaros M, Schwarz EI. Coagulation and Fibrinolysis in Obstructive Sleep Apnoea. *Int J Mol Sci*. 2021;22(6):2834. doi:10.3390/ijms22062834.
- Perkins GD, Ji C, Connolly BA, et al. Effect of Noninvasive Respiratory Strategies on Intubation or Mortality among Patients with Acute Hypoxemic Respiratory Failure and COVID-19: The RECOVERY-RS Randomized Clinical Trial. *JAMA — Journal of the American Medical Association*. 2022;327(6):546-58. doi:10.1001/jama.2022.0028.
- Hu M, Han X, Ren J, et al. Significant association of obstructive sleep apnoea with increased risk for fatal COVID-19: A quantitative meta-analysis based on adjusted effect estimates. *Sleep Med Rev*. 2022;63:101624. doi:10.1016/j.smrv.2022.101624.
- Kenney MJ, Ganta CK. Autonomic nervous system and immune system interactions. *Compr Physiol*. 2014;4(3):1177-200. doi:10.1002/cphy.c130051.
- Moulson N, Petek BJ, Drezner JA, et al. SARS-CoV-2 Cardiac Involvement in Young Competitive Athletes. *Circulation*. 2021;144(4):256-66. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054824.
- del Rio R, Marcus NJ, Inestrosa NC. Potential Role of Autonomic Dysfunction in Covid-19 Morbidity and Mortality. *Front Physiol*. 2020;11:561749. doi:10.3389/fphys.2020.561749.
- Bonaz B. Parameters matter: modulating cytokines using nerve stimulation. *Bioelectron Med*. 2020;6(1):12. doi:10.1186/s42234-020-00049-1.
- Labarca G, Gower J, Lamperti L, et al. Chronic intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea: a narrative review from pathophysiological pathways to a precision clinical approach. *Sleep and Breathing*. 2020;24(2):751-60. doi:10.1007/s11325-019-01967-4.
- Mehra R, Chung MK, Olshansky B, et al. Sleep-Disordered Breathing and Cardiac Arrhythmias in Adults: Mechanistic Insights and Clinical Implications: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2022;146(9):E119-E136. doi:10.1161/CIR.0000000000001082.
- Pan Y, Yu Z, Yuan Y, et al. Alteration of Autonomic Nervous System Is Associated With Severity and Outcomes in Patients With COVID-19. *Front Physiol*. 2021;12:630038. doi:10.3389/fphys.2021.630038.
- Skazkina VV, Popov KA, Krasikova NS. Spectral analysis of signals of autonomic regulation of blood circulation in patients with COVID-19 and arterial hypertension. *Cardio-IT*. 2021;8(2):e0201. doi:10.15275/cardioit.2021.0201.
- South AM, Diz DI, Chappell C. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *PERSPECTIVES Integrative Cardiovascular Physiology and Pathophysiology*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;318:1084-90. doi:10.1152/ajpheart.00217.2020.
- Iannelli A, Favre G, Frey S, et al. Obesity and COVID-19: ACE2, the Missing Tile. *Obes Surg*. 2020;30(11):4615-7. doi:10.1007/s11695-020-04734-7.
- Bandyopadhyay D, Akhtar T, Hajra A, et al. COVID-19 Pandemic: Cardiovascular Complications and Future Implications. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2020;20(4):311-24. doi:10.1007/s40256-020-00420-2.
- Guo J, Huang Z, Lin L, Lv J. Coronavirus disease 2019 (Covid-19) and cardiovascular disease: A viewpoint on the potential influence of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers on onset and severity of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(7):e016219. doi:10.1161/JAHA.120.016219.
- Danser AHJ, Epstein M, Battle D. Renin-Angiotensin System Blockers and the COVID-19 Pandemic: At Present There Is No Evidence to Abandon Renin-Angiotensin System Blockers. *Hypertension*. 2020;75(6):1382-5. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15082.
- Flacco ME, Acuti Martellucci C, Bravi F, et al. Treatment with ACE inhibitors or ARBs and risk of severe/lethal COVID-19: a meta-analysis. *Heart*. 2020;106(19):1519-24. doi:10.1136/heartjnl-2020-317336.
- Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021;27(4):601-15. doi:10.1038/s41591-021-01283-z.