

*На правах рукописи*

**ШУВАЛОВА Анна Сергеевна**

**ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ  
МАРКЕРОВ СОСТОЯНИЯ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ  
ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПОСЛЕ  
ПЕРЕНЕСЕННОЙ ПНЕВМОНИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ  
С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**

3.1.18. Внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации  
на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук**

Астрахань – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

**ПРОКОФЬЕВА Татьяна Васильевна**, доктор медицинских наук, доцент

**Официальные оппоненты:**

**КОСТЕНКО Виктор Авенирович**, доктор медицинских наук, ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», отдел неотложной кардиологии и ревматологии, руководитель отдела

**ГУБАРЕВА Ирина Валерьевна**, доктор медицинских наук, доцент, кафедра внутренних болезней ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий кафедрой

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Министерства науки и высшего образования России, г. Белгород

Защита состоится «\_\_\_» сентября 2024 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании совета 21.2.003.01 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук при ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России (414000, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО Астраханского ГМУ Минздрава России <http://astgmu.ru/>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г.

Учёный секретарь  
диссертационного совета  
к.м.н., доцент

Севостьянова Ирина Викторовна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Несмотря на значительное снижение распространенности COVID-19 во всем мире, последствия пандемии для здоровья и качества жизни пациентов еще долго будут оставаться в числе ведущих проблем здравоохранения. Одним из факторов, обуславливающих данный факт, является наличие у пациентов после перенесенного COVID-19 долгосрочных последствий с прогрессированием ранее присутствующей патологии и развитием новой [Muhamad S.A., 2021, Shrestha D.B., 2022]. В аспекте решения данной проблемы в настоящее время активно появляются исследования, посвященные изучению последствий пандемии COVID-19 для здоровья населения с разработкой стратегий по их смягчению [Канорский, С.Г., 2021, Ma Y., 2022].

Одним из фокусов исследований, связанных с перенесенным COVID-19, является артериальная гипертензия (АГ) [Моисеева М.В., 2022, Gallo G., 2022]. Данные клинических наблюдений свидетельствуют о регистрации впервые выявленных высоких значений артериального давления (АД) и ухудшения течения АГ, в том числе увеличения стадии, после перенесенного COVID-19 у пациентов разных возрастных групп. В среднем у 15-40% пациентов с COVID-19 регистрируется наличие АГ [Guan W., 2020, Zhang J.J., 2020]. Увеличение стадии АГ, сопровождающееся развитием осложнений, характеризуется значительным снижением качества жизни пациентов и в дальнейшем может приводить к летальным исходам [Ерина А.М., 2019, Иванова Е.Г., 2021].

В качестве патогенетических механизмов развития АГ и ухудшения ее течения в постковидном периоде рассматривают резкое повышение уровня ангиотензина-II, дисфункцию эндотелия даже у пациентов с легким течением COVID-19, микрососудистые изменения и развитие умеренной дисфункции капилляров [Chen G., 2021, Chioh F.W., 2021, Østergaard L., 2021].

Получение новых данных о развитии спонтанной АГ и ухудшении течения АГ необходимо для эффективного клинического ведения, подбора реабилитационных мероприятий пациентам после COVID-19 и поиска терапевтических мишеней [Подзолков В.И., 2019, Яровая Д.В., 2023].

### **Степень разработанности темы исследования**

К настоящему времени продолжают появляться исследования о прогрессировании ранее имевшейся АГ и ее возникновении в качестве последствия COVID-19. Углубленно изучается эндотелиальная дисфункция (ЭД) и ее биомаркеры. Широко представлены данные об ЭД как патогенетическом механизме при мононозологии у пациентов с COVID-19 и у пациентов с АГ. Прогрессирование ЭД у пациентов с АГ является прогностическим признаком тяжелого течения, развития осложнений и неблагоприятного исхода.

Среди биомаркеров функционального состояния сосудистого эндотелия интерес для изучения представляют эндотелин-1 (ЭТ-1) и натрийуретический пропептид С-типа (NT-proCNP). К настоящему времени в ряде исследований продемонстрирована прогностическая роль NT-proCNP и ЭТ-1 как биомаркеров риска возникновения или декомпенсации сердечно-сосудистых заболеваний после перенесенного COVID-19. Работы такие единичны и в основном проведены зарубежными авторами.

### **Цель исследования**

Оптимизировать прогноз течения артериальной гипертензии после перенесенного COVID-19.

### **Задачи**

1. Изучить уровень ЭТ-1 у больных АГ на фоне COVID-19 в зависимости от гендерного признака, степени поражения легких по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК), наличия сопутствующей патологии при поступлении в стационар.

2. Изучить уровень NT-proCNP у больных АГ на фоне COVID-19 в зависимости от гендерного признака, степени поражения легких по данным КТ ОГК, наличия сопутствующей патологии при поступлении в стационар.
3. Проанализировать течение АГ через 6 месяцев после перенесенного COVID-19 (изменение стадии, степени АГ, риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ).
4. Изучить динамику уровней ЭТ-1 и NT-proCNP при поступлении и выписке из стационара в группах наблюдения. Провести сопоставление динамики уровней ЭТ-1 и NT-proCNP с течением АГ через 6 месяцев после выписки из стационара.
5. Создать математическую модель для прогнозирования увеличения стадии АГ у больных АГ после перенесенного COVID-19 через 6 месяцев после выписки из стационара.
6. Построить дерево классификации для определения вероятности увеличения риска сердечно-сосудистых осложнений при АГ у больных через 6 месяцев после перенесенного COVID-19.

### **Научная новизна исследования**

Впервые продемонстрирована эффективность прогнозирования увеличения стадии АГ (гипертонической болезни) и риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ у больных АГ после перенесенного COVID-19 путем построения математической модели и дерева классификации.

На основе комплексного изучения клинико-anamnestических данных, показателей стандартных лабораторных и инструментальных методов исследования и маркеров сосудистого эндотелия представлена характеристика больных АГ на фоне COVID-19.

Комплексно изучены уровни ЭТ-1 и NT-proCNP у больных АГ на фоне COVID-19 в зависимости от гендерного признака, выраженности рентгенологических изменений по данным КТ ОГК, наличия сопутствующей патологии при поступлении в стационар.

Установлены корреляционные статистически значимые прямые связи между уровнем ЭТ-1 и уровнями С-реактивного белка (СРБ), Д-димера и прокальцитонина, а также статистически значимая отрицательная связь между уровнем ЭТ-1 и насыщением крови кислородом (сатурацией).

Проведен анализ течения АГ через 6 месяцев после перенесенного COVID-19 (изменение стадии АГ, среднесуточного АД, риска развития сердечно-сосудистых осложнений).

Изучены уровни ЭТ-1 и NT-proCNP в динамике у больных АГ на фоне COVID-19 и выявлена их зависимость от течения АГ через 6 месяцев.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Полученные результаты уточняют и дополняют спектр факторов, влияющих на увеличение стадии и риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ у больных АГ после перенесенного COVID-19, способствуют более полному пониманию механизмов предрасположенности к прогрессированию течения АГ.

Создана и научно обоснована прогностическая модель вероятности увеличения стадии АГ после перенесенного COVID-19 на основе метода логистической регрессии. Диагностическая чувствительность разработанной прогностической модели составила 86,7%, диагностическая специфичность – 80,0%, диагностическая эффективность – 84,4%. Прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов составила 75,0% и 89,7%, соответственно.

Предложено и научно обосновано дерево классификации, позволяющее определять вероятность увеличения риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ после перенесенного COVID-19. Чувствительность полученной модели составила 86,7%, специфичность – 86,7%. Общая доля верных прогнозов в исследуемой выборке – 86,7%.

Персонализированный подход в прогнозировании увеличения стадии и риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ у больных АГ после перенесенного

COVID-19 создает основу для вторичной профилактики прогрессирования течения АГ.

### **Положения, выносимые на защиту:**

При сравнении уровней ЭТ-1 и NT-proCNP у больных АГ на фоне COVID-19 и АГ обнаружены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ). Уровни ЭТ-1 и NT-proCNP у больных АГ на фоне COVID-19 зависели от гендерного признака, выраженности рентгенологических изменений по данным КТ ОГК, наличия сопутствующей патологии при поступлении в стационар.

Через 6 месяцев после выписки из стационара у больных АГ на фоне COVID-19 и АГ зарегистрировано изменение стадии, среднесуточных цифр АД и риска сердечно-сосудистых осложнений АГ. При АГ на фоне COVID-19 увеличение стадии АГ наблюдалось у 20 больных (44,4%) против 3 больных (6,7%) с АГ ( $p < 0,001$ ). Шансы увеличения стадии АГ у больных АГ на фоне COVID-19 были выше в 8,2 раза по сравнению с группой с АГ ( $p < 0,001$ , 95% ДИ: 2,51-26,77). Между сопоставляемыми признаками отмечалась умеренная связь ( $V = 0,402$ ).

Через 6 месяцев после выписки из стационара у больных АГ на фоне COVID-19 увеличение среднесуточного АД наблюдалось у 18 человек (40%) против 4 больных (8,9%) при АГ ( $p = 0,028$ ). Шансы увеличения среднесуточного АД в первой группе были выше в 5,7 раза по сравнению со второй группой (95% ДИ: 1,713-18,671). Между сопоставляемыми признаками отмечалась умеренная связь ( $V = 0,321$ ). Через 6 месяцев после выписки из стационара у больных АГ на фоне COVID-19 увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений наблюдалось у 15 больных (33,3%) против 5 больных (11,1%) в группе с АГ ( $p = 0,001$ ). Шансы увеличения риска сердечно-сосудистых осложнений при АГ в первой группе были выше в 4,0 раза по сравнению со второй группой (95% ДИ: 1,31-12,23). Между сопоставляемыми признаками отмечалась слабая связь ( $V = 0,267$ ).

Персонализированный подход на основе математической модели и дерева классификации для больных АГ после перенесенного COVID-19 через 6 месяцев дает возможность выделить группы риска по увеличению стадии АГ и риска сердечно-сосудистых осложнений.

### **Методология и методы исследования**

Методологическую основу диссертационного исследования составили работы отечественных и иностранных авторов, в которых отражены аспекты течения АГ на фоне COVID-19, вероятности увеличения стадии, среднесуточного АД, риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ после перенесенного COVID-19, дана оценка значимости сочетания традиционных факторов риска с предикторами, установленными в диссертационном исследовании, у больных АГ через 6 месяцев после перенесенного COVID-19.

Диссертация представляет собой прикладное научное исследование, решающее актуальную задачу по оптимизации прогноза течения АГ после перенесенного COVID-19.

В исследовании использовались общие методы эмпирического исследования (наблюдение, измерение, сравнение), специальные (ИФА) и статистические методы.

### **Степень достоверности и апробация работы**

Положения, выводы и рекомендации исследования соответствуют поставленным задачам и получены на основе клинического обследования пациентов с использованием адекватных современных методов, статистического анализа в сопоставлении с литературными данными, аргументированы и логически вытекают из полученных результатов.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты данной работы внедрены в практическую работу отделения кардиологии №1 ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница» (АМОКБ). Теоретические положения диссертации используются в про-

цессе обучения студентов, клинических ординаторов и врачей-курсантов на кафедрах кардиологии ФПО и госпитальной терапии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России.

### **Личный вклад автора**

Автором лично определены цель и задачи исследования, проанализирована отечественная и зарубежная литература по изучаемой проблеме, разработаны методические подходы к проведению исследования. Автор непосредственно производил сбор данных, обработку и обобщение полученных материалов, подготовку основных публикаций по выполненной работе, написание и оформление рукописи. Личный вклад автора составляет 85%.

### **Связь с планом научных исследований**

Диссертация выполнена в соответствии с планом ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России в рамках комплексной научно-исследовательской работы «Пневмония, ассоциированная с коронавирусной инфекцией у взрослых и детей: прогнозирование течения и исход заболевания».

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.18. Внутренние болезни. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования данной специальности, пунктам 1-3.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 8 – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки РФ для публикации основных научных результатов диссертационных исследований.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, методов исследования, 6 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и

практических рекомендаций. Текст диссертации изложен на 143 страницах машинописного текста и содержит 33 таблицы и 30 рисунков. Библиографический список включает 210 источников (120 отечественных и 90 иностранных).

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Проведение исследования одобрено Региональным Независимым Этическим комитетом (заседание РНЭК от 27.10.2021 г., протокол №3). Для достижения цели исследования было сформировано три группы обследуемых. Первая группа (группа 1) – основная группа (n=45): пациенты с диагнозом «Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован» и верифицированной ранее эссенциальной АГ (гипертоническая болезнь (ГБ)), проходившие лечение в инфекционном госпитале на базе ГБУЗ АО АМОКБ г. Астрахани в 2021 году. Вторая группа (группа 2) – группа сравнения (n=45): пациенты с верифицированной ранее эссенциальной АГ (ГБ), проходившие лечение в ГБУЗ АО «Городская клиническая больница №2 имени братьев Губиных» в 2021 году. Третья группа (группа 3) – 30 соматически здоровых лиц, проходивших диспансеризацию в поликлиниках г. Астрахани в соответствии с приказом Минздрава России от 03.02.2015 №36ан «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения».

Критерием включения для группы сравнения было наличие у пациента верифицированной ранее эссенциальной АГ (ГБ) I-II стадий.

Критериями невключения для основной группы и группы сравнения служили: АГ (ГБ) III стадии, наличие иных заболеваний сердечно-сосудистой системы (стенокардия напряжения, перенесенный ранее инфаркт миокарда, нарушения ритма, хроническая сердечная недостаточность), сахарный диабет, индекс массы тела  $>29,9 \text{ кг/м}^2$ , наличие хронического заболевания в стадии обострения и онкопатологии.

Критериями исключения служили: потеря контакта с участником исследования в период проводимого исследования, отказ пациента от участия в исследовании на любом этапе его проведения.

Верификация диагноза и лечение пациентов проводилось на основе современных клинических рекомендаций: «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Министерства здравоохранения Российской Федерации (версии 13-14), «Артериальная гипертензия у взрослых» (2020 г.). У всех пациентов была неконтролируемая АГ. Все пациенты получали антигипертензивную терапию в виде комбинаций лекарственных препаратов:  $\beta$ -адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина-II, антагонистов кальциевых каналов.

При поступлении у пациентов основной группы и группы сравнения оценивалась стадия и степень АГ, а также риск сердечно-сосудистых осложнений при АГ. Через 6 месяцев после стационарного лечения производилась оценка динамики сердечно-сосудистого риска при АГ, среднесуточного АД и стадии АГ.

Продолжительность стационарного лечения составила 14 [10-16] койко-дней. По данным КТ ОГК при поступлении у 19 человек (42,2%) была III степень поражения легких, у 26 человек (57,8%) – IV степень поражения легких. При выписке из стационара по данным КТ ОГК у 22 человек (48,9%) была I степень поражения легких, у 20 человек (44,4%) – II степень поражения легких и у 3 человек (6,7%) изменений со стороны органов грудной клетки не выявлено. В основной группе наличие сопутствующих заболеваний было выявлено у 37 человек (82,2%). В зависимости от количества сопутствующих заболеваний обследуемые были разделены на две подгруппы: 20 человек (54,1%), у которых было 1-2 сопутствующих заболеваний, и 17 человек (45,9%), у которых было 3 и более сопутствующих заболеваний.

Определение уровня ЭТ-1 и NT-proCNP в образцах сыворотки крови осуществлялось методом иммуноферментного анализа с использованием наборов для количественного определения эндотелина (1-21) и натрийуретического пептида С-типа (NT-proCNP) в биологических жидкостях фирмы «Biomedica» (Австрия).

Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 26.0 (USA).

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Уровень ЭТ-1 у пациентов группы 1 составил 14,4 [10,2; 16,9] пг/мл, что было статистически значимо ( $p < 0,001$ ) выше, чем в группе контроля – 3,4 [3,0; 3,6] пг/мл. Статистически значимых различий между уровнями ЭТ-1 в группах 1 и 2 не обнаружено ( $p = 0,107$ ).

Уровень ЭТ-1 в группе 1 с КТ ОГК IV более чем в два раза превышал таковой у лиц с КТ ОГК III (рис. 1). У больных с КТ ОГК IV он составил 16,5 [14,4; 19,4] пг/мл, что было статистически значимо выше уровня данного показателя у больных с КТ ОГК III – 10,2 [8,8; 11,95] пг/мл ( $p < 0,001$ ).

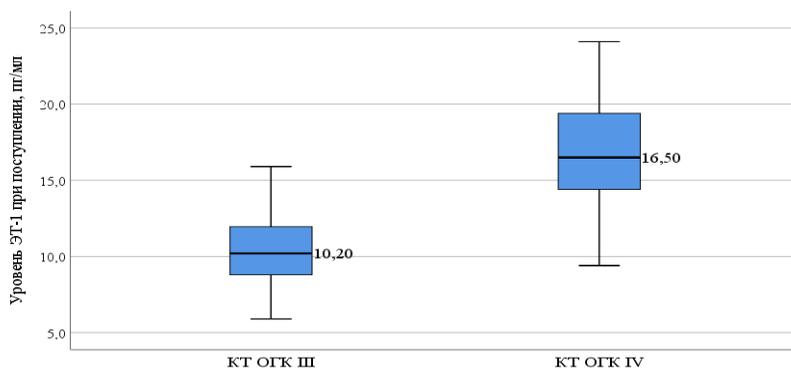


Рисунок 1 – Уровни ЭТ-1 в группе 1 в зависимости от выраженности рентгенологических изменений (по данным КТ ОГК) при поступлении в стационар, n=45

В обеих группах наблюдения при наличии соматической патологии уровень ЭТ-1 был статистически значимо выше по сравнению с подгруппами пациентов, не имевших значимых сопутствующих заболеваний (рис. 2).

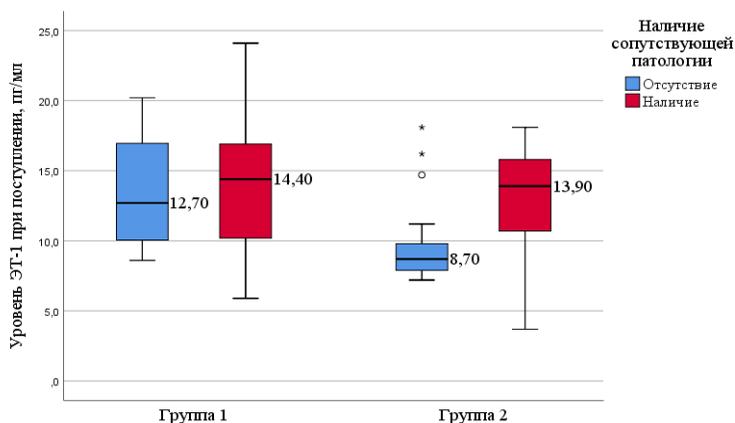


Рисунок 2 – Уровни ЭТ-1 в группах 1 и 2 в зависимости от наличия сопутствующей патологии при поступлении, n=90

При анализе внутригрупповых значений уровня ЭТ-1 в зависимости от стадии АГ и среднесуточного АД нами не было выявлено статистически значимых различий ни в одной из групп наблюдения. То же самое касалось и риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ.

Также нами были изучены уровни NT-proCNP при АГ у больных обследуемых групп. В группах 1 и 2 уровень данного маркера составил 17,4 [15,4; 22,0] пг/мл и 16,4 [13,9; 17,8] пг/мл, в обоих случаях статистически значимо ( $p < 0,001$ ) превосходя значения в группе контроля – 6,8 [5,8; 8,2] пг/мл.

При сравнении уровня NT-proCNP у больных с различной площадью поражения легких в группе 1 нами было выявлено статистически значимо более высокие показатели при КТ ОГК IV, чем при КТ ОГК III (рис. 3).

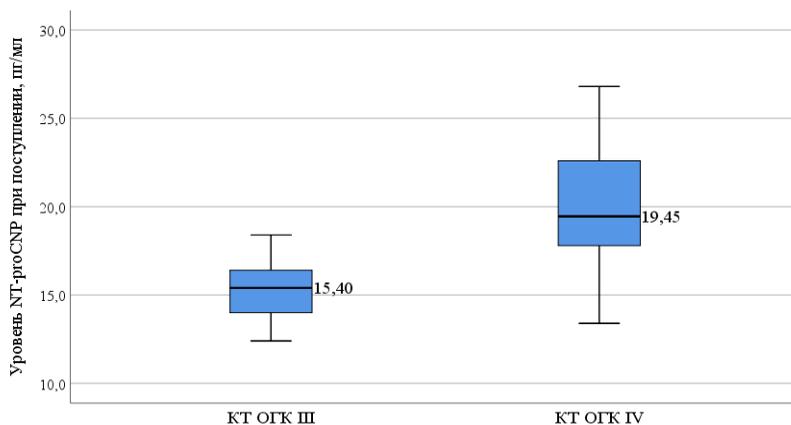


Рисунок 3 – Уровни NT-proCNP в группе 1 в зависимости от степени рентгенологических изменений (по данным КТ ОГК) при поступлении в стационар, n=45

В дальнейшем нами было проанализировано течение АГ через 6 месяцев после COVID-19, а именно: изменение стадии, среднесуточного АД и риска развития сердечно-сосудистых осложнений (табл. 1).

Таблица 1 – Количество больных с разными стадиями АГ при поступлении и через 6 месяцев после выписки из стационара в группах 1 и 2, n=90

Стадия АГ	Группа 1, n=45	Группа 2, n=45	p
При поступлении в стационар			
I	32 (71,1%)	33 (73,3)	1,0
II	13 (28,9%)	12 (26,7%)	
Через 6 месяцев			
I	12 (26,7)	30 (75%)	<0,001
II	29 (64,4%)	15 (25%)	
III	4 (8,9%)	–	

Примечание: p – статистическая значимость между показателями в группах 1 и 2.

Обращало на себя внимание, что в группе 1 спустя полгода у 4-х человек отмечалась III стадия заболевания, в то время как в группе 2 по-прежнему регистрировались только I и II стадии. В группе 1 увеличение стадии АГ произошло у 20 больных (44,4%) против 3-х больных (6,7%) в группе 2. Шанс увеличения стадии АГ в группе 1 был выше в 8,2 раза (95% ДИ: 2,51-26,77) по сравнению с группой 2 (табл. 2).

Таблица 2 – Изменения стадии АГ в группах 1 и 2 через 6 месяцев после выписки из стационара, n=90

Показатель	Течение АГ, n (%)		p	ОШ; 95% ДИ
	Стадия АГ не изменилась	Увеличение стадии АГ		
Группа 1, n=45	25 (55,6%)	20 (44,4%)	<0,001	8,2; 2,51-26,77
Группа 2, n=45	42 (93,3%)	3 (6,7%)		

Через 6 месяцев после выписки из стационара в группе 1 увеличение риска развития сердечно-сосудистых осложнений наблюдалось у 15 больных (33,3%) против 5 больных (11,1%) в группе 2. Также обращало на себя внимание появление риска 4 в первой группе наблюдения. Шанс увеличения риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ в группе 1 был выше в 4 раза (95% ДИ: 1,31-12,23) по сравнению с группой 2.

На основании полученных данных можно заключить, что течение АГ у пациентов, перенесших COVID-19, характеризовалось более высокой вероятностью прогрессирования стадии АГ и риска развития сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с пациентами с АГ.

По окончании стационарного лечения происходило статистически значимое снижение уровня ЭТ-1 – в группе 1 с 14,4 до 9,0 пг/мл, в группе 2 – с 11,2 до 6,5 пг/мл. Мы проанализировали количество пациентов в исследуемых группах с

различной динамикой уровня ЭТ-1 за время стационарного лечения (положительная – при снижении уровня более чем на 10%, недостаточная – при нарастании, неизменных значениях или снижении до 10% включительно). Шанс недостаточной динамики уровня ЭТ-1 в первой группе превышал таковой во второй группе в 6,3 раза (95% ДИ 1,689-23,81) (таблица 3).

Таблица 3 – Соотношение лиц с положительной и недостаточной динамикой уровня ЭТ-1 в группах 1 и 2 при выписке из стационара, n=90

Динамика уровня ЭТ-1, пг/мл	Группа 1, n=45	Группа 2, n=45	Р	ОШ, 95% ДИ
Положительная, п, %	31 (68,9)	42 (93,3)	0,006	6,329 (1,689-23,81)
Недостаточная, п, %	14 (31,1)	3 (6,7)		

При сравнении уровня ЭТ-1 при выписке из стационара у пациентов с различной динамикой стадии АГ через 6 месяцев отмечено, что уровень ЭТ-1 был статистически значимо выше у больных обеих групп наблюдения, у которых наблюдалось увеличение стадии АГ и увеличение риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Что касается динамики уровня NT-proCNP в стационаре, то при выписке также наблюдалось статистически значимое ( $p < 0,001$ ) его снижение в обеих группах наблюдения: в группе 1 – с 17,4 [15,4; 22,0] пг/мл до 14,2 [11,6; 18,2] пг/мл, в группе 2 – с 16,4 [13,9; 17,8] пг/мл до 7,7 [6,3; 11,05] пг/мл.

Мы проанализировали количество пациентов в исследуемых группах с различной динамикой уровня NT-proCNP за время стационарного лечения. Нами было установлено, что шанс недостаточной динамики уровня NT-proCNP в группе 1 в 7,5 раз (95% ДИ 2,288-24,39) превышал таковой в группе 2.

При сравнении уровней NT-proCNP при выписке из стационара в подгруппах с различной динамикой стадии АГ через 6 месяцев было установлено, что у больных, у которых

наблюдалось увеличение стадии АГ и увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений через 6 месяцев, уровень его был статистически значимо выше по сравнению с больными, у которых данная характеристика осталась неизменной.

С помощью ROC-анализа нами были определены пороговые уровни ЭТ-1 и NT-proCNP, позволяющие прогнозировать динамику стадии АГ через 6 месяцев после COVID-19. Пороговое значение уровня ЭТ-1 при выписке из стационара составило 19,3 пг/мл (AUC 0,784 ± 0,059 с 95% ДИ 0,75-0,981, p<0,001). Чувствительность (Se) и специфичность (Sp) метода составили 88,9% и 100% соответственно. Пороговое значение уровня NT-proCNP при поступлении в стационар составило 18,2 пг/мл (AUC 0,786 ± 0,074 с 95% ДИ 0,641-0,93, p=0,002). Se и Sp составили 73,3% и 73,3% соответственно. Пороговое значение уровня NT-proCNP при выписке из стационара составило 14,55 пг/мл (AUC 0,784 ± 0,059 с 95% ДИ 0,75-0,981, p<0,001). Se и Sp составили 81,0% и 83,3% соответственно.

Методом бинарной логистической регрессии создан алгоритм, позволяющий осуществлять персонифицированный прогноз увеличения стадии АГ через 6 месяцев после перенесенного COVID-19. Полученная математическая модель имеет следующий вид:

$$p = \frac{1}{1+e^{-z}}$$
 где: p – вероятность увеличения стадии АГ в долях единицы;

e – число Эйлера, равное 2,71828;

z=-7,523 (константа) + 0,282 × Уровень NT-proCNP при поступлении в стационар + 2,978 × Динамика уровня NT-proCNP (0 – положительная, 1 – недостаточная).

Нами было установлено, что увеличение уровня NT-proCNP на 1 пг/мл при поступлении повышает риск увеличения стадии АГ в 1,3 раза. Отсутствие положительной динамики уровня NT-proCNP за время стационарного лечения повышает вероятность увеличения стадии АГ в 19,6 раза. Персонализированный характер данной прогностической модели позволяет оптимизировать объем проводимых лечебно-

профилактических мероприятий в отношении пациентов с высоким риском неблагоприятной трансформации стадии АГ.

Также нами было построено дерево классификации для определения вероятности увеличения риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ через 6 месяцев после перенесенного COVID-19 (рис. 4).

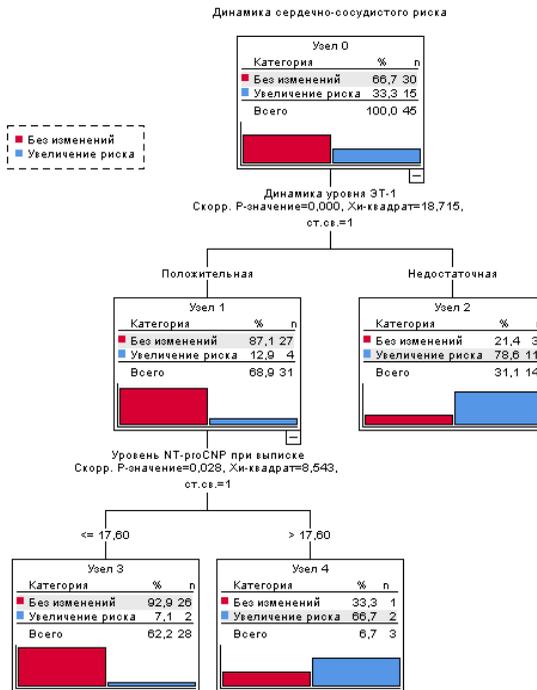


Рисунок 4 – Дерево классификации, определяющее вероятность увеличения риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ через 6 месяцев после перенесенного COVID-19.

Предложенное дерево классификации может быть использовано в скрининговых исследованиях на когорте пациентов с COVID-19 и АГ для выделения групп с повышенным кардиоваскулярным риском через 6 месяцев после COVID-19.

## ВЫВОДЫ

1. Установлено, что у больных АГ на фоне COVID-19 уровень ЭТ-1 был статистически значимо выше по сравнению с группой АГ и зависел от гендерного признака, степени поражения легких по данным КТ ОГК, наличия сопутствующей патологии при поступлении в стационар.
2. Установлено, что уровень NT-proCNP был статистически значимо выше у больных АГ на фоне COVID-19 по сравнению с группой АГ. Обнаружена зависимость уровня NT-proCNP от гендерного признака, степени поражения легких по данным КТ ОГК, наличия сопутствующей патологии при поступлении в стационар.
3. Доказано, что через 6 месяцев после выписки из стационара среди больных АГ на фоне COVID-19 по сравнению с больными АГ в 8,2 раза чаще было зарегистрировано изменение стадии АГ, в 5,7 раза чаще – увеличение среднесуточного АД и в 4 раза чаще – увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений при АГ.
4. Установлено, что за период стационарного лечения у больных АГ на фоне COVID-19 уровни ЭТ-1 и NT-proCNP статистически значимо снижались. У больных с увеличением среднесуточного АД, стадии АГ и риска сердечно-сосудистых осложнений при АГ через 6 месяцев отмечались при выписке из стационара статистически значимо более высокие уровни ЭТ-1 и NT-proCNP по сравнению с больными без увеличения среднесуточного АД, стадии АГ и риска сердечно-сосудистых осложнений при АГ. Количество лиц с недостаточной динамикой уровней ЭТ-1 и NT-proCNP за период стационарного лечения было статистически значимо больше при неблагоприятном течении АГ.
5. Разработанная персонализированная математическая модель позволяет прогнозировать увеличение стадии АГ (ГБ) у больных после перенесенного COVID-19.
6. Разработанное дерево классификации позволяет прогнозировать увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений при АГ у больных после перенесенного COVID-19.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовать определение в клинической и лабораторной практике уровней ЭТ-1 и NT-proCNP в динамике для прогнозирования вероятности увеличения стадии и риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ после перенесенного COVID-19.

2. Рекомендовать для оптимизации прогноза увеличения стадии АГ через 6 месяцев после COVID-19 использовать пороговые значения уровней ЭТ-1 при выписке и NT-proCNP при поступлении и при выписке из стационара. Пороговое значение уровня ЭТ-1 при выписке из стационара – 19,3 пг/мл. Пороговое значение уровня NT-proCNP при поступлении в стационар – 18,2 пг/мл, при выписке из стационара – 14,55 пг/мл. При уровнях ЭТ-1 и NT-proCNP выше указанных прогнозируется увеличение стадии АГ через 6 месяцев после COVID-19.

3. Внедрить в клиническую практику математическую модель индивидуального прогнозирования риска увеличения стадии АГ у больных АГ после перенесенного COVID-19.

4. Использовать дерево классификации для определения вероятности увеличения риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ у больных АГ через 6 месяцев после перенесенного COVID-19 в клинической практике и в скрининговых исследованиях на больших группах больных. Данная модель носит персонализированный характер и может послужить поводом к нацеленному ее применению для предотвращения увеличения риска сердечно-сосудистых осложнений при АГ у больных АГ после перенесенного COVID-19.

## Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Уровень N-концевого предшественника натрийуретического пептида С-типа у пациентов с COVID-19 с артериальной гипертензией / **А.С. Шувалова**, Т.В. Прокофьева, О.С. Полунина, О.А. Башкина, Полунина Е.А. // **Вестник новых медицинских технологий**. – 2023. – Т. 30, №1. – С. 14-18
2. Уровни маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией и COVID-19 в динамике / **А.С. Шувалова**, Т.В. Прокофьева, О.С. Полунина, Полунина Е.А. // **Современные проблемы науки и образования**. – 2023. – №2; URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=32520>
3. Связь уровней эндотелина-1 и N-концевого предшественника натрийуретического пептида типа С со стадией артериальной гипертензии после перенесенного COVID-19 / **А.С. Шувалова**, Т.В. Прокофьева, О.С. Полунина, Полунина Е.А. // **Современные проблемы науки и образования**. – 2023. – №6; URL: <https://science-education.ru/article/view?id=33039> (дата обращения: 17.11.2023).
4. Прогностическое значение N-концевого фрагмента предшественника натрийуретического пептида С-типа вероятности увеличения стадии артериальной гипертензии после вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2 / **А.С. Шувалова**, Т.В. Прокофьева, О.С. Полунина, Полунина Е.А. // **Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание**. – 2023. – Т. 17, №6. – С. 31-37.
5. Прогностическая модель вероятности увеличения стадии артериальной гипертензии после вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2 / **А.С. Шувалова**, Т.В. Прокофьева, О.С. Полунина, Полунина Е.А. // **Вестник современной клинической медицины**. – 2024. – Т. 17, вып. 1. – С.94-100. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(1).94-100.
6. Дерево решений, определяющее вероятность увеличения сердечно-сосудистого риска у больных артериальной гипертензией после вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2 / Т.В. Прокофьева, **А.С. Шувалова**, О.С. Полунина, Полунина Е.А. // **Вестник современной клинической медицины**. – 2024. – Т. 17, вып. 1. – С. 87-93. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(1).87-93.

7. Связь уровней N-концевого предшественника натрийуретического пептида типа С и эндотелина-1 с риском сердечно-сосудистых осложнений при артериальной гипертензии через полгода после перенесенного COVID-19 / **А.С. Шувалова**, Т.В. Прокофьева, О.С. Полунина, Е.А. Полунина // **Фарматека**. – 2024. – 31, вып. 1. – С. 85-90. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2024.1.00-00>
8. Пороговые значения уровней N-концевого фрагмента предшественника натрийуретического пептида С-типа и эндотелина-1 для прогнозирования течения артериальной гипертензии у пациентов после перенесенного COVID-19 / **А.С. Шувалова**, Т.В. Прокофьева, О.С. Полунина, Е.А. Полунина // **Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание**. 2024. – №2. – С. 41-48. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2024-2/1-7.pdf> DOI: 10.24412/2075-4094-2024-2-1-7. EDN JWZ-IFK
9. Уровень прокальцитонина у больных с COVID-19 на фоне артериальной гипертензии / **А.С. Шувалова**, О.С. Полунина, Т.В. Прокофьева, Э.В. Остроухова // **Материалы 17-го Национального конгресса терапевтов с международным участием**, Москва, 2022 год. Терапия. – 2022. – №8 (7S). С. 106 Doi: <https://dx.Doi.org/10.18565/therapy.2022.7suppl.106-106>
10. Взаимосвязь уровней маркеров эндотелиальной дисфункции с уровнями основных маркеров тяжести covid-19 у пациентов с артериальной гипертензией / **А.С. Шувалова**, Е.В. Живчикова // **Научные исследования: фундаментальные и прикладные аспекты: сборник статей III Международной научно-практической конференции**. – Пенза: МЦНС «Наука и Просвещение». – 2024. – С. 76-79.
11. Динамика уровней эндотелина-1 и N-концевого предшественника натрийуретического пептида С-типа у пациентов с артериальной гипертензией и вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2 / **А.С. Шувалова**, Е.В. Живчикова // **Молодежная наука – первый шаг в науку большую: сборник статей VII Международной научно-практической конференции (12 марта 2024 г.)**. – Петрозаводск: МЦНП «НОВАЯ НАУКА», 2024. – С. 37-42.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	Артериальная гипертензия
АД	Артериальное давление
АМОКБ	Александро-Мариинская областная клиническая больница
ГБУЗ АО	Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Астраханской области
ДИ	Доверительный интервал
ИФА	Иммуноферментный анализ
КТ ОГК	Компьютерная томография органов грудной клетки
ОШ	Отношение шансов
ЭТ-1	Эндотелин-1
AUC	Area Under Curve, площадь под ROC-кривой
COVID-19	Coronavirus disease 2019
NT-proCNP	N-концевой предшественник натрийуретического пептида типа С
ROC	Receiver operating characteristic
Se	Sensitivity, чувствительность
Sp	Specificity, специфичность

ШУВАЛОВА Анна Сергеевна

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ  
МАРКЕРОВ СОСТОЯНИЯ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ  
ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПОСЛЕ  
ПЕРЕНЕСЕННОЙ ПНЕВМОНИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ  
С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

3.1.18. Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации  
на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Подписано в печать  
Тираж 100 экз. Заказ №

---

Издательство ФГБОУ ВО «Астраханский государственный  
медицинский университет» Минздрава России  
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121