

УДК 616.153.96:[616.98+ 578.834.1]+616.12-008.331.1

## УРОВНИ МАРКЕРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И COVID-19 В ДИНАМИКЕ

Шувалова А.С., Прокофьева Т.В., Полунина О.С., Полунина Е.А.

*ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, e-mail: agma@astranet.ru*

Были изучены и проанализированы уровни N-концевого предшественника натрийуретического пептида С-типа и эндотелина-1 у пациентов с артериальной гипертензией и COVID-19 в зависимости от ряда клинико-anamnestических показателей в динамике в сравнительном аспекте с пациентами с артериальной гипертензией без COVID-19. В исследование было включено три группы обследуемых (n=120). В первую группу (основную) вошли 45 пациентов с артериальной гипертензией и COVID-19 с диагнозом «COVID-19, вирус идентифицирован», во вторую группу (сравнения) вошли 45 пациентов с артериальной гипертензией без COVID-19, третью группу (контроль) составили 30 соматически здоровых лиц. По результатам проведенного исследования было установлено, что у пациентов с артериальной гипертензией и COVID-19 уровни изучаемых биомаркеров эндотелиальной дисфункции – N-концевого предшественника натрийуретического пептида С-типа и эндотелина-1 – были статистически значимо выше, чем у пациентов с артериальной гипертензией без COVID-19 ( $p<0,001$ ). Анализ уровней изучаемых биомаркеров в зависимости от пола выявил статистически значимые различия только в уровне эндотелина-1 в группе пациентов с артериальной гипертензией без COVID-19. Межгрупповой анализ у пациентов с разными стадиями артериальной гипертензией показал, что уровень как N-концевого предшественника натрийуретического пептида С-типа, так и эндотелина-1 был статистически значимо выше у пациентов со II стадией артериальной гипертензией среди пациентов с артериальной гипертензией и COVID-19 по сравнению с пациентами с артериальной гипертензией без COVID-19. При анализе уровней N-концевого предшественника натрийуретического пептида С-типа и эндотелина-1 через 6 месяцев после выписки из стационара в группе пациентов с артериальной гипертензией и COVID-19 было выявлено снижение уровней обоих изучаемых биомаркеров, при этом статистически значимые различия были выявлены только в динамике уровня N-концевого предшественника натрийуретического пептида С-типа ( $p=0,008$ ).

Ключевые слова: COVID-19, эндотелиальная дисфункция, N-концевой предшественник натрийуретического пептида С-типа, эндотелин-1.

## LEVELS OF MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND COVID-19 IN DYNAMICS

Shuvalova A.S., Prokofieva T.V., Polunina O.S., Polunina E.A.

*Astrakhan State Medical University, Russia, Astrakhan, e-mail: agma@astranet.ru*

The levels of the N-terminal precursor of natriuretic peptide C-type and endothelin-1 were studied and analyzed in patients with arterial hypertension and COVID-19, depending on a number of clinical and anamnesic indicators in dynamics in a comparative aspect with patients with arterial hypertension without COVID-19. The study included three groups of subjects (n=120). The first group (main) included 45 patients with arterial hypertension and COVID-19 with a diagnosis of «COVID-19, virus identified», the second group (comparison) included 45 patients with arterial hypertension without COVID-19 and the third group (control) consisted of 30 somatically healthy individuals. According to the results of the study, it was found, in patients with arterial hypertension and COVID-19, the levels of the studied biomarkers of endothelial dysfunction - the N-terminal precursor of natriuretic peptide C-type and endothelin-1 were statistically significantly higher than in patients with arterial hypertension without COVID-19 ( $p<0.001$ ). The analysis of the levels of the studied biomarkers depending on gender revealed statistically significant differences only in the level of endothelin-1 in the group of patients with arterial hypertension without COVID-19. An intergroup analysis in patients with different stages of arterial hypertension showed that the level of both the N-terminal precursor of natriuretic peptide C-type and endothelin-1 was statistically significantly higher in patients with stage II arterial hypertension among patients with arterial hypertension and COVID-19, compared with patients with arterial hypertension without COVID-19. When analyzing the levels of the N-terminal precursor of natriuretic peptide C-type and endothelin-1 6 months after discharge from the hospital in the group of patients with hypertension and COVID-19, a decrease in the levels of both biomarkers studied was revealed, while statistically significant differences were revealed only in the dynamics of the level of the N-terminal precursor of natriuretic peptide C-type ( $p=0.008$ ).

Keywords: COVID-19, endothelial dysfunction, N-terminal precursor of the C-type natriuretic peptide, endothelin-1.

К настоящему времени результатами широкого ряда исследований подтверждено, что эндотелиальная дисфункция (ЭД) является одним из ключевых патогенетических механизмов при COVID-19. Электронная микроскопия продемонстрировала присутствие вирусных элементов COVID-19 в эндотелиальных клетках пораженных органов, таких как легкие, сердце и почки [1, 2].

Одним из инструментов оценки наличия и выраженности ЭД является анализ уровня биомаркеров, таких как: продукты метаболизма оксида азота (NO), асимметричный диметиларгинин, эндотелин-1 (ЕТ-1) и др. [3, 4, 5]. Менее изученным, но перспективным маркером ЭД является натрийуретический пептид типа С (СNP). При проведении анализа CNP определяют уровень N-концевого предшественника натрийуретического пептида С-типа (NT-proCNP), так как этот N-концевой фрагмент гораздо более стабилен и присутствует в кровотоке в больших количествах, чем активный гормон. Натрийуретический пептид типа С, в отличие от ЕТ-1, по данным исследований относится к вазодилаторам, также предполагается, что стимулами для выработки данного пептида являются ЕТ-1 и недостаточная выработка NO [6, 7, 8].

Если рассматривать ЭД у пациентов с COVID-19 в аспекте предикторов тяжелого течения и неблагоприятного исхода, то, как правильно подметили в своем исследовании М.Р. Nägele с соавторами, «пациенты с сердечно-сосудистыми факторами риска и/или установленным сердечно-сосудистым заболеванием имеют самый высокий риск госпитализации с COVID-19 и развития более тяжелого течения заболевания. Интересно, что общим знаменателем всех этих кардиометаболических заболеваний является эндотелиальная дисфункция» [9].

Среди сердечно-сосудистых заболеваний – предикторов неблагоприятного течения и прогноза COVID-19 – выделяют артериальную гипертензию (АГ). Процент ее распространенности в качестве сопутствующей патологии у пациентов с COVID-19 превышает в разы количество пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, ишемической болезнью сердца. Как известно, ЭД рассматривается в аспекте АГ, с одной стороны, как одна из возможных причин ее развития, а с другой – как неотъемлемый механизм, способствующий прогрессированию заболевания [10, 11].

Цель исследования: изучить и проанализировать уровни NT-proCNP и ЕТ-1 у пациентов с АГ и COVID-19 в зависимости от ряда клинико-anamnestических показателей и в динамике в сравнительном аспекте с пациентами с АГ без COVID-19.

**Материалы и методы исследования.** В исследование было включено три группы обследуемых (n=120). В первую группу (основную) вошли 45 пациентов с АГ и COVID-19 с диагнозом «COVID-19, вирус идентифицирован», проходивших лечение в инфекционном

госпитале ГБУЗ АО «Александрo-Мариинская областная клиническая больница» г. Астрахани в 2021 г. Во вторую группу (сравнения) вошли 45 пациентов с АГ без COVID-19, проходивших лечение в терапевтическом отделении ГБУЗ АО Астраханская «Городская клиническая больница № 2 им. братьев Губиных» в 2021 г. И третью группу (контроль) составили 30 соматически здоровых лиц Астраханского региона.

Пациенты получали стандартное лечение согласно документу «Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Министерства здравоохранения РФ.

Клинико-anamнестическая характеристика обследуемых пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1

Клинико-anamнестическая характеристика обследуемых пациентов

Признак	Контроль, n=30	АГ без COVID-19, n=45	АГ и COVID-19, n=45	p
	1	2	3	
Возраст	49,5±3,9	50,4±4,5	49,9±4,0	p=0,052
Пол				p=0,972
мужской, n (%)	16 (53,3)	25 (55,6)	23 (51,1)	
женский, n (%)	14 (46,7)	20 (44,4)	22 (48,9)	
Табакокурение, n (%)	10 (33,3)	30 (66,7)	28 (62,2)	0,012* p <sub>1-2</sub> =0,014* p <sub>1-3</sub> =0,021*
Наследственная отягощенность по АГ, n (%)	6 (20,0)	31 (68,9)	28 (62,2)	<0,001* p <sub>1-2</sub> <0,001* p <sub>1-3</sub> <0,001*
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м <sup>2</sup>	25,2 [24,6; 25,6]	28,7 [27,8; 29,4]	28,7 [27,6; 29,4]	<0,001* p <sub>1-2</sub> =0,002* p <sub>1-3</sub> <0,001* p <sub>2-3</sub> =1,0
Наличие избыточной массы тела, n (%)	1 (3,3)	42 (93,3)	44 (97,8)	<0,001* p <sub>1-2</sub> <0,001* p <sub>1-3</sub> <0,001*
Дислипидемия, n (%)	0 (0)	12 (26,7)	14 (31,1)	0,003* p <sub>1-2</sub> =0,01* p <sub>1-3</sub> =0,01*

Примечание: p<0,05\*

Значение медианы систолического артериального давления (АД) у пациентов с АГ без COVID-19 составило 163 [153; 167] мм рт. ст. против 155 [150; 162] мм рт. ст. у пациентов с АГ и COVID-19 (p=0,067). Значение медианы диастолического АД у пациентов с АГ составило 101 [93; 102] мм рт. ст. против 94 [93; 101] мм рт. ст. у пациентов с АГ и COVID-19 (p=0,155). Длительность АГ среди пациентов с АГ без COVID-19 составила 9 [7; 14] лет, а

среди пациентов с АГ и COVID-19 – 10 [8; 15] лет ( $p=0,361$ ). Среди обследуемых I стадия АГ в группе пациентов с АГ без COVID-19 была выявлена у 19 человек (42,2%) против 26 человек (57,8%) среди пациентов с АГ и COVID-19, II стадия АГ – у 26 человек (57,8%) в группе пациентов с АГ и у 19 человек (42,2%) среди пациентов с АГ и COVID-19. Различия по количеству пациентов с разными стадиями АГ были статистически незначимы ( $p=0,206$ ). Проведение клинического исследования было одобрено локальным этическим комитетом (от 27.10.2021 г., протокол № 3). Критериями включения были: верифицированные диагнозы АГ и коронавирусной инфекции COVID-19. Критериями исключения служили: наличие в анамнезе сахарного диабета, ишемической болезни сердца; ИМТ>29,9; наличие любого хронического заболевания в стадии обострения и онкопатология.

Уровень NT-proCNP (пг/мл) и ET-1 (нг/мл) определяли в плазме крови методом иммуноферментного анализа с использованием наборов «Biomedica» («Biomedica Medizinprodukte GmbH&CoKG», Австрия, и «Biomedica», Германия) согласно методикам, рекомендованным производителями в аннотации к наборам.

Данные обрабатывались в программе IBM SPSS Statistics 26.0 (США). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с использованием частотных гистограмм и с помощью критерия Шапиро–Уилка. При нормальном распределении оценивались среднее и стандартное отклонения ( $M \pm SD$ ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей [Q1; Q3]. Для сравнения данных в двух независимых группах с распределением, отличным от нормального, применялся критерий Манна–Уитни, для сравнения нескольких групп – критерий Краскела–Уоллиса с поправкой Бонферрони. Сравнение количественных показателей, характеризующих две связанные совокупности, выполнялось с помощью парного критерия Уилкоксона – при распределении, отличном от нормального. Пороговое значение  $p$ -value было принято за 0,05.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Уровни как NT-proCNP, так и ET-1 были статистически значимо выше у пациентов с АГ и COVID-19 по сравнению с пациентами с АГ без COVID-19 и по сравнению с группой контроля (табл. 2).

Таблица 2

Уровни NT-proCNP и ET-1 в обследованных группах

Показатель	Контроль, n=30	АГ без COVID-19, n=45	АГ и COVID-19, n=45	P
	1	2	3	
NT-proCNP, пг/мл	6,8 [5,8; 8,2]	16,4 [13,9; 17,8]	18,8 [16,4; 22,0]	$p < 0,001^*$ $p_{1-2} = 0,003^*$ $p_{1-3} < 0,001^*$

				$p_{2-3}=0,003^*$
ЕТ-1, нг/мл	3,4 [3,0; 3,6]	10,7 [8,0; 14,5]	13,0 [9,4; 16,9]	$p<0,001^*$ $p_{1-2}<0,001^*$ $p_{1-3}<0,001^*$ $p_{2-3}=0,236$

Примечание:  $p<0,05^*$

Анализ уровней изучаемых биомаркеров в зависимости от пола (рис. 1, 2) выявил статистически значимые различия только в уровне ЕТ-1 в группе пациентов с АГ без COVID-19 ( $p=0,04$ ). Значение уровня у лиц мужского пола составило 8,6 [7,9; 11,5] нг/мл против 11,2 [10,4; 14,5] нг/мл среди лиц женского пола.

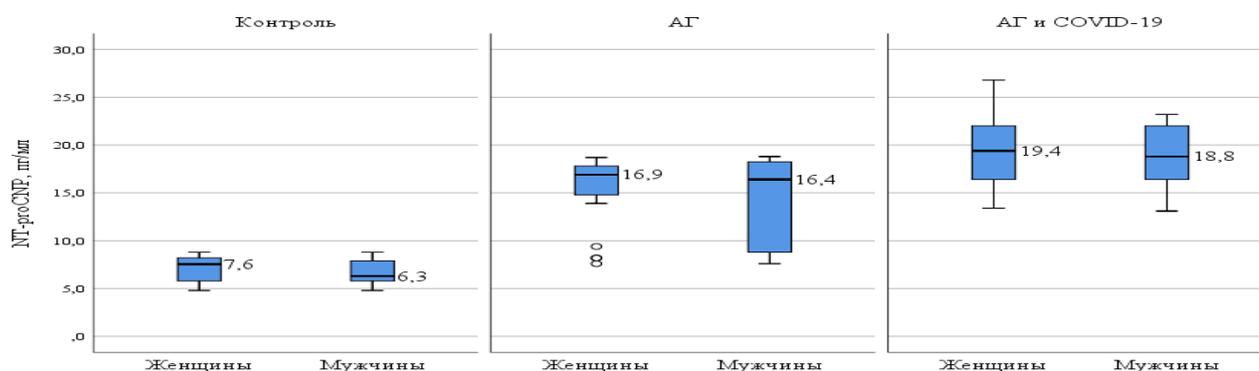


Рис. 1. Уровень NT-proCNP в изучаемых группах в зависимости от пола

Уровень NT-proCNP в группе контроля у лиц мужского пола составил 6,3 [5,8; 7,9] пг/мл против 7,55 [5,8; 8,2] пг/мл у лиц женского пола ( $p=0,527$ ). В группе пациентов с АГ без COVID-19 у лиц мужского пола составил 16,4 [8,8; 16,25] пг/мл против 16,9 [14,8; 17,8] пг/мл у лиц женского пола ( $p=0,604$ ). В группе пациентов с АГ и COVID-19 у лиц мужского пола составил 18,8 [16,4; 22,0] пг/мл против 19,4 [16,4; 22,0] пг/мл у лиц женского пола ( $p=0,528$ ).

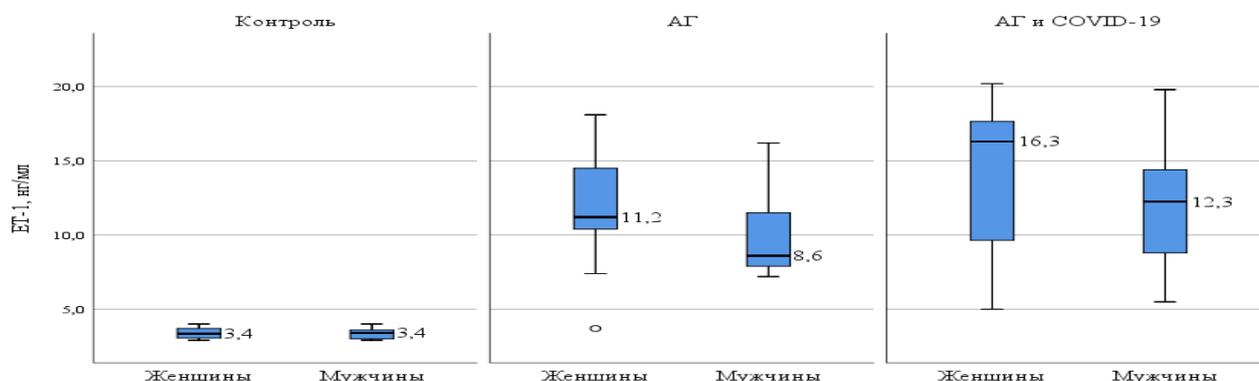


Рис. 2. Уровень ЕТ-1 в изучаемых группах в зависимости от пола

Уровень ET-1 в группе контроля у лиц мужского пола составил 3,4 [3,0; 3,6] нг/мл против 3,35 [3,05; 3,7] нг/мл у лиц женского пола ( $p=0,979$ ). В группе пациентов с АГ и COVID-19 у лиц мужского пола составил 12,25 [8,8; 14,4] нг/мл против 16,3 [9,65; 17,65] нг/мл у лиц женского пола ( $p=0,103$ ).

Как видно из данных, представленных в таблице 3, при анализе уровней изучаемых биомаркеров в зависимости от стадии АГ было установлено, что у пациентов с АГ и COVID-19 уровень NT-proCNP был статистически значимо выше как у пациентов с I стадией АГ, так и у пациентов со II стадией по сравнению с пациентами с АГ без COVID-19 с соответствующей стадией АГ ( $p=0,01$ ;  $p<0,001$ ).

Таблица 3

Уровни NT-proCNP и ET-1 в зависимости от стадии АГ

Стадия АГ	АГ без COVID-19, n=45	АГ и COVID-19, n=45	$p_1$
NT-proCNP, пг/мл			
I стадия	14,4 [11,65; 18,7]	18,75 [16,4; 22,0]	0,01*
II стадия	16,4 [14,8; 18,8]	18,9 [17,05; 22,0]	<0,001*
$p_2$	0,977	0,347	
ET-1, нг/мл			
I стадия	11,2 [8,2; 14,7]	12,25 [8,7; 17,8]	0,004*
II стадия	11,5 [9,1; 16,2]	13,0 [10,05; 16,95]	0,004*
$p_2$	0,004*	0,003*	

*Примечание:*  $p_1$  – уровень статистической значимости между группами пациентов с АГ и АГ и COVID-19;  $p_2$  – уровень статистической значимости между стадиями АГ без COVID-19;  $p<0,05$ \*

Уровень ET-1 также был статистически значимо выше как у пациентов с I стадией АГ, так и у пациентов со II стадией АГ и COVID-19 по сравнению с пациентами с АГ без COVID-19 с соответствующей стадией АГ ( $p=0,004$ ;  $p=0,004$ ). Статистически значимые различия уровня ET-1 были выявлены между группой пациентов с I и II стадией АГ в группе пациентов с АГ без COVID-19 и АГ и COVID-19 ( $p=0,004$ ;  $p=0,003$ ).

Через 6 месяцев после выписки из стационара в группе пациентов с АГ и COVID-19 уровень NT-proCNP составил 15,3 [12,7; 19,4] пг/мл, что было статистически значимо ниже, чем при выписке из стационара ( $p=0,008$ ). Уровень ET-1 был ниже, чем при выписке из стационара, и составил 11,0 [8,0; 15,4] нг/мл. Различия с уровнем ET-1 при выписке из стационара были статистически незначимы ( $p=0,085$ ).

**Заключение.** По результатам исследования у пациентов с коморбидной патологией АГ и COVID-19 уровни изучаемых биомаркеров эндотелиальной дисфункции – NT-proCNP и ET-1 – были статистически значимо выше, чем у пациентов с АГ без COVID-19. Анализ уровней изучаемых биомаркеров в зависимости от пола выявил статистически значимые различия только в уровне ET-1 в группе пациентов с АГ без COVID-19. Межгрупповой

анализ у пациентов с разными стадиями АГ показал, что уровень как NT-proCNP, так и ET-1 был статистически значимо выше у пациентов со II стадией АГ среди пациентов с АГ и COVID-19 по сравнению с пациентами с АГ без COVID-19. При анализе уровней NT-proCNP и ET-1 через 6 месяцев после выписки из стационара в группе пациентов с АГ и COVID-19 было выявлено снижение уровня обоих биомаркеров, при этом статистически значимые различия были выявлены только в динамике уровня NT-proCNP ( $p=0,008$ ).

### Список литературы

1. Bonaventura A., Vecchié A., Dagna L., Martinod K., Dixon D.L., Van Tassell B.W., Dentali F., Montecucco F., Massberg S., Levi M., Abbate A. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19 // *Nat. Rev. Immunol.* 2021. Vol. 21, no. 5. P. 319-329. DOI: 10.1038/s41577-021-00536-9.
2. Kresch E., Achua J., Saltzman R., Khodamoradi K., Arora H., Ibrahim E., Kryvenko O.N., Almeida V.W., Firdaus F., Hare J.M., Ramasamy R. COVID-19 Endothelial Dysfunction Can Cause Erectile Dysfunction: Histopathological, Immunohistochemical, and Ultrastructural Study of the Human Penis // *World J. Mens Health.* 2021. Vol. 39, no. 3. P. 466-469. DOI: 10.5534/wjmh.210055.
3. Воронина Л.П. Генетические, биохимические и функциональные маркеры состояния вазорегулирующей функции эндотелия // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск).* 2011. Т. 102. № 3. С. 29-31.
4. Степанова Т.В., Иванов А.Н., Терешкина Н.Е., Попыхова Э.Б., Лагутина Д.Д. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы) // *Клиническая лабораторная диагностика.* 2019. Т. 64. № 1. С. 34-41. DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-34-41.
5. Стройкова Т.Р., Башкина О.А., Донская М.Г. Клинико-диагностическое значение плазменного эндотелина-1 и фактора роста фибробластов у детей с тяжелым течением бронхиальной астмы // *Астраханский медицинский журнал.* 2014. Т. 9. № 2. С. 84-88.
6. Ахминеева А.Х. Биохимические маркеры дисфункции эндотелия при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца // *Терапевтический архив.* 2014. Т. 86. № 3. С. 20-23.
7. Bubb K.J., Aubdool A.A., Moyes A.J., Lewis S., Drayton J.P., Tang O., Mehta V., Zachary I.C., Abraham D.J., Tsui J., Hobbs A.J. Endothelial C-Type Natriuretic Peptide Is a Critical Regulator of Angiogenesis and Vascular Remodeling // *Circulation.* 2019. Vol. 139 (13). P. 1612-1628. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036344.

8. Del Ry S., Cabiati M., Bianchi V., Randazzo E., Peroni D., Clerico A., Federico G. C-type natriuretic peptide plasma levels and whole blood mRNA expression show different trends in adolescents with different degree of endothelial dysfunction // *Peptides*. 2020. Vol. 124. P. 170218. DOI: 10.1016/j.peptides.2019.170218.
9. Nägele M.P., Haubner B., Tanner F.C., Ruschitzka F., Flammer A.J. Endothelial dysfunction in COVID-19: Current findings and therapeutic implications // *Atherosclerosis*. 2020. Vol. 314. P. 58-62. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.014.
10. Канорский С.Г. COVID-19 и сердце: прямое и косвенное влияние // *Кубанский научный медицинский вестник*. 2021. Т. 28. № 1. С. 16-31. DOI: 10.25207/1608-6228-2021-28-1.
11. Dinh Q.N., Drummond G.R., Sobey C.G., Chrissobolis S. Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension // *Biomed. Res. Int*. 2014. P. 406960. DOI: 10.1155/2014/406960.