

СВЯЗЬ УРОВНЕЙ ЭНДОТЕЛИНА-1 И N-КОНЦЕВОГО ПРЕДШЕСТВЕННИКА НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА ТИПА С СО СТАДИЕЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО COVID-19

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

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

Целью исследования стал анализ уровней эндотелина-1 (ЭТ-1) и N-концевого предшественника натрийуретического пептида типа С (НУПС) в зависимости от стадии артериальной гипертензии (АГ) у пациентов после перенесенного COVID-19 в сравнительном аспекте с пациентами с АГ без COVID-19. В исследование были включены две группы пациентов: основная группа – пациенты с подтвержденным диагнозом «коронавирусная инфекция COVID-19 на фоне АГ» (n=45) и группа сравнения – пациенты с АГ (n=45). Установлено, что в основной группе и группе сравнения через 6 месяцев после выписки из стационара уровни ЭТ-1 и N-концевого предшественника НУПС были выше у пациентов с большей стадией АГ по сравнению с пациентами с меньшей стадией. Статистически значимые различия были выявлены только при апостериорном сравнении уровня N-концевого предшественника НУПС у пациентов с I и II стадией АГ и с I и III стадией АГ. У пациентов основной группы уровни N-концевого предшественника НУПС с I и II стадией АГ был статистически значимо выше по сравнению с пациентами группы сравнения с соответствующими стадиями АГ. Уровень ЭТ-1 у пациентов основной группы был статистически значимо выше лишь у пациентов со II стадией АГ по сравнению с пациентами группы сравнения. В основной группе у пациентов, у которых наблюдалось увеличение стадии АГ, уровни изучаемых биомаркеров были статистически значимо выше по сравнению с пациентами без динамики стадии АГ. Межгрупповое сравнение показало наличие статистически значимых различий уровней сравниваемых биомаркеров только у пациентов без динамики АГ.

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

THE RELATIONSHIP BETWEEN THE LEVELS OF ENDOTHELIN-1 AND THE N-TERMINAL PRECURSOR OF TYPE C NATRIURETIC PEPTIDE WITH THE STAGE OF ARTERIAL HYPERTENSION AFTER COVID-19

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

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

The aim of the study was to analyze the levels of endothelin-1 (ET-1) and the N-terminal precursor of natriuretic peptide type C (CNP) depending on the stage of arterial hypertension (AH) in patients after COVID-19 in a comparative aspect with patients with AH without COVID-19. Two groups of patients were included in the study: the main group – patients with a confirmed diagnosis of COVID-19 coronavirus infection and AH (n=45) and the comparison group – patients with AH (n=45). It was found that in the main group and the comparison group, 6 months after discharge from the hospital, the levels of ET-1 and the N-terminal precursor of CNP were higher in patients with a higher stage of AH compared with patients with a lower stage. Statistically significant differences were revealed only by a posteriori comparison of the level of the N-terminal precursor of CNP in patients with stage I and II AH and with stage I and III AH. In the patients of the main group, the levels of the N-terminal precursor of CNP with stage I and II of AH were statistically significantly higher, compared with the patients of the comparison group with the corresponding stages of AH. The level of ET-1 in patients of the main group was statistically significantly higher only in patients with stage II AH, compared with patients of the comparison group. In the main group, in patients who had an increase in the stage of AH, the levels of the studied biomarkers were statistically significantly higher compared to patients without the dynamics of the stage of AH. The intergroup comparison showed the presence of statistically significant differences in the levels of the compared biomarkers only in patients without dynamics of AH.

Keywords: COVID-19, arterial hypertension, N-terminal precursor of C-type natriuretic peptide, endothelin-1.

В настоящее время активно появляются исследования, посвященные изучению последствий пандемии COVID-19 для здоровья населения и разработке стратегий по их смягчению [1, 2].

Артериальная гипертензия (АГ) как хронически протекающее заболевание является одним из ведущих фокусов исследований, связанных с COVID-19. Обусловлено это рядом факторов, среди которых – установленная высокая распространенность АГ среди пациентов с тяжелым течением COVID-19 и наличие высокого риска заражения COVID-19 среди лиц с АГ [3, 4].

Также внимание к АГ в фокусе COVID-19 обусловлено тем, что к настоящему времени накапливаются данные, свидетельствующие 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 [5].

В качестве патогенетических механизмов развития АГ и ухудшения ее течения после перенесенного COVID-19 рассматривают резкое повышение уровня ангиотензина-II [6], дисфункцию эндотелия даже у пациентов с легким течением COVID-19 [7], микрососудистые изменения и развитие умеренной дисфункции капилляров [8]. Патогенетическая роль эндотелиальной дисфункции и влияние ее выраженности на течение и исход заболевания у пациентов как с COVID-19, так и с АГ доказана результатами большого количества исследований [9, 10].

На наш взгляд, среди маркеров функционального состояния сосудистого эндотелия, участвующих в регуляции сосудистого гомеостаза и тонуса, интерес для изучения в аспекте COVID-19 представляют эндотелин-1 (ЭТ-1) и N-концевой предшественник натрийуретического пептида типа С (НУПС) [11, 12]. В доступной литературе в последнее время появляется все больше исследований, подтверждающих прогностическое значение изучения ЭТ-1 и N-концевого предшественника НУПС у пациентов с COVID-19 [13, 14, 15].

Цель исследования: провести анализ уровней ЭТ-1 и N-концевого предшественника НУПС в зависимости от стадии АГ у пациентов после перенесенного COVID-19 в сравнительном аспекте с пациентами с АГ без COVID-19.

Материалы и методы исследования. В проспективное динамическое исследование были включены две группы пациентов: пациенты с подтвержденным диагнозом «коронавирусная инфекция COVID-19 (вирус идентифицирован) на фоне АГ», проходившие лечение в инфекционном госпитале ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница» г. Астрахани в 2021 г. (n=45); пациенты с подтвержденным диагнозом АГ, проходившие лечение в терапевтическом отделении ГБУЗ АО Астраханская «Городская клиническая больница № 2 им. братьев Губиных» в 2021 г. (n=45).

Критериями включения были: верифицированный ранее диагноз АГ. Критериями исключения служили: пациенты с III степенью АГ; наличие в анамнезе сахарного диабета,

ишемической болезни сердца; индекс массы тела (ИМТ)>29,9; наличие любого хронического заболевания в стадии обострения и онкопатология.

Общая клиническая характеристика обследуемых групп представлена в таблице 1.

Таблица 1

Общая клиническая характеристика обследуемых пациентов

Признак	Основная группа, n=45	Группа сравнения, n=45	p
Возраст, лет	49,9±4,0	51,7±4,5	0,052
Пол:			
мужской, n (%)	23 (51,1%)	25 (55,6%)	0,833
женский, n (%)	22 (48,9%)	20 (44,4%)	
Табакокурение, n (%)	28 (62,2%)	30 (66,7%)	0,826
Индекс массы тела, кг/м ²	28,73 (27,6–29,4)	28,72 (27,64–29,4)	0,954
Наличие избыточной массы тела, n	24 (53,3%)	23 (51,1)	0,616
Длительность АГ, лет	10 (8–15)	9 (7–14)	0,051
Систолическое артериальное давление (АД), мм рт. ст.	155 (150–162)	163 (153–167)	0,008
Диастолическое АД, мм рт. ст.	94 (93–101)	101 (93–102)	0,025
Наследственная отягощенность по АГ, n (%)	28 (62,2%)	31 (68,9%)	0,658
Дислипидемия, n (%)	14 (31,1%)	12 (26,7%)	0,816
Ранний климакс в анамнезе, n (%)	4 (17,4%)	5 (20%)	1,0
Гиподинамия в анамнезе, n (%)	25 (55,6%)	30 (66,7%)	0,387

Продолжительность стационарного лечения составила 14,0 [10,5–16,5] койко-дней.

По данным компьютерной томографии органов грудной клетки при поступлении в основную группу у 19 человек (42,2%) была III степень поражения легких, у 26 человек (57,8%) была IV степень поражения легких.

Проведение клинического исследования было одобрено локальным этическим комитетом (от 27.10.2021 г., протокол № 3). Всеми включенными в исследование пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Определение уровня ЭТ-1 и N-концевого предшественника НУПС в образцах сыворотки крови осуществлялось с помощью метода иммуноферментного анализа с использованием набора для количественного определения эндотелина (1-21) в биологических жидкостях фирмы Biomedica (Австрия).

Определение уровней биомаркеров проводилось дважды: в день поступления в стационар и через 6 месяцев. Стадия АГ также оценивалась дважды: в день поступления в стационар и через 6 месяцев. Под динамикой стадии АГ через 6 месяцев подразумевается увеличение стадии АГ.

При поступлении в стационар в основной группе было следующее процентное распределение стадий АГ: у 71,1% (32 человек) выявлено наличие I стадии и у 28,9% (13 человек) – II стадии. В группе сравнения I стадия АГ была у 73,3% (33 человек), а II стадия АГ – у 26,7% (12 человек). Распределение пациентов по стадиям АГ в основной группе и группе сравнения было сопоставимо ($p=1,0$).

Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 26.0 (США). Количественные данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M\pm SD$) либо в виде медианы и интерквартильного размаха Me ($Q1-Q3$). Для сравнения данных в двух зависимых группах применен критерий Вилкоксона. Сравнение количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в трех и более группах выполнялось с помощью критерия Краскела–Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона. Пороговое значение p -value было принято за $\leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. При поступлении в основной группе значение уровня N-концевого предшественника НУПС составило 18,4 [15,4–22,0] пг/мл против 16,4 [13,9–17,8] пг/мл в группе сравнения ($p=0,003$), значение уровня ЭТ-1 составило 14,4 [10,2–16,9] нг/мл против 11,2 [8,0–14,5] нг/мл в группе сравнения ($p=0,107$).

Далее анализ уровней N-концевого предшественника НУПС и ЭТ-1 в обследованных группах проводился у пациентов через 6 месяцев после перенесенного COVID-19 в зависимости от стадии АГ и от наличия динамики стадии АГ. Процентное распределение стадий АГ в основной группе через 6 месяцев было следующее: I стадия наблюдалась у 26,7% (12 человек), II стадия – у 64,4% (29 человек) и III стадия – у 8,9% (4 человек). В группе сравнения через 6 месяцев I стадия АГ наблюдалась у 66,7% (30 человек), а у 33,3% (15 человек) – II стадия АГ.

Анализ распределения пациентов по стадиям АГ в основной группе по сравнению с группой сравнения через 6 месяцев показал наличие статистически значимых различий ($p<0,001$). В группе сравнения увеличение стадии АГ наблюдалось у 8,9% (4 человек) против 44,4% (20 человек) в основной группе. Результаты сравнительного анализа наличия динамики стадии АГ в обследованных группах через 6 месяцев показали статистически значимые различия ($p<0,001$). Шансы увеличения стадии АГ у пациентов основной группы

были в 8,2 раза выше по сравнению с пациентами группы контроля, различия шансов были статистически значимыми (отношение шансов=8,2; 95%-ный доверительный интервал: 2,51–26,77).

Как видно из данных, представленных в таблице 3, в группе сравнения результаты проведенного анализа не показали наличия статистически значимых различий уровней N-концевого предшественника НУПС и ЭТ-1 у пациентов со II стадией АГ по сравнению с пациентами с I стадией.

Таблица 3

Уровни изучаемых биомаркеров в обследованных группах через 6 месяцев после выписки из стационара в зависимости от стадии АГ

Биомаркер	I стадия, n=30	II стадия, n=15	III стадия	p
Группа сравнения, n=45				
N-концевой предшественник НУПС, пг/мл,	7,5 (6,2; 10,8)	8,1 (6,7; 11,15)	–	0,596
ЭТ-1, нг/мл	6,2 (5,2; 7,5)	6,85 (5,25; 7,75)	–	0,981
Основная группа, n=45				
Биомаркер	I стадия, n=12	II стадия, n=29	III стадия, n=4	p
N-концевой предшественник НУПС, пг/мл,	11,4 (10,4–13,55) p _I =0,001*	15,4 (12,3–20,7) p _I <0,001*	21,65 (18,9–23,9)	0,004* p _I -p _{II} =0,43** p _I -p _{III} =0,006** p _{II} -p _{III} =0,23
ЭТ-1, нг/мл	8,2 (5,7-11,25) p _I =0,092	9,4 (6,2-15,7) p _I =0,027*	11,85 (4,84-15,4)	0,557

*–различия статистически значимы, **– различия статистически значимы по данным апостериорного сравнения, p_I – по сравнению с пациентами группы сравнения

В основной группе при межгрупповом анализе уровня N-концевого предшественника НУПС были выявлены статистически значимые различия (p=0,004). Результаты апостериорного сравнения показали, что у пациентов со II и III стадией АГ уровень N-концевого предшественника НУПС был статистически значимо выше (p=0,43, p=0,006), чем у пациентов с I стадией АГ. У пациентов с III стадией АГ уровень N-концевого

предшественника НУПС был выше по сравнению с пациентами с II стадией АГ, но различия не были статистически значимы ($p=0,23$). Анализ уровня ЭТ-1 в основной группе через 6 месяцев после выписки из стационара в зависимости от стадии АГ не выявил статистически значимых различий.

Межгрупповое сравнение показало, что уровни N-концевого предшественника НУПС у пациентов основной группы с I стадией и II стадией АГ был статистически значимо выше ($p=0,001$, $p<0,001$), чем у пациентов группы сравнения с соответствующими стадиями АГ. Уровень ЭТ-1 у пациентов основной группы с I стадией АГ были выше, чем у пациентов в группе сравнения с I стадией АГ, но без статистически значимых различий ($p=0,092$). Статистически значимые различия были установлены при сопоставлении уровня ЭТ-1 у пациентов основной группы с II стадией АГ в основной группе по сравнению с пациентами группы сравнения с II стадией АГ ($p=0,027$).

Также было установлено, что уровень N-концевого предшественника НУПС в основной группе у пациентов с I и II стадиями АГ был статистически значимо выше ($p=0,001$, $p<0,001$) по сравнению с пациентами группы сравнения с соответствующими стадиями АГ. Уровень ЭТ-1 в основной группе у пациентов с I стадией АГ был статистически значимо выше ($p=0,027$) по сравнению с пациентами группы сравнения с соответствующей стадией АГ.

Увеличение стадии АГ в основной группе было зарегистрировано у 4 человек (8,9%) до III стадии АГ, а в группе сравнения – у 3 человек (6,7%) до II стадии АГ.

Анализ уровней N-концевого предшественника НУПС и ЭТ-1 в обследованных группах через 6 месяцев после выписки из стационара в зависимости от динамики стадии АГ показал наличие статистически значимых различий (табл. 4).

Таблица 4

Уровни изучаемых биомаркеров в обследованных группах через 6 месяцев после выписки из стационара в зависимости от наличия динамики стадии АГ

Биомаркер	Без динамики	Увеличение стадии АГ	p
Группа сравнения, n=45			
N-концевой предшественник НУПС, пг/мл,	7,4 (6,2–8,9)	17,3 (16,45–17,85)	<0,001*
ЭТ-1, нг/мл	6,4 (5,2–7,3)	12,15 (10,15–15,2)	<0,001*
Основная группа, n=45			
N-концевой предшественник НУПС, пг/мл	11,8 (10,4–13,7)	20,25 (16,15–24,15)	<0,001*

	$p_1 < 0,001^*$	$p_1 = 0,341$	
ЭТ-1, нг/мл	7,4 (5,4–10,8) $p_1 = 0,016^*$	13,45 (7,45–16,25) $p_1 = 0,092$	0,003*

*–различия статистически значимы, p_1 – по сравнению с пациентами группы сравнения

Уровни N-концевого предшественника НУПС и ЭТ-1 в обеих обследуемых группах были статистически значимо выше у пациентов, у которых наблюдалось увеличение стадии АГ через 6 месяцев после выписки из стационара.

Результаты межгруппового анализа показали наличие статистически значимых различий при сравнении уровней N-концевого предшественника НУПС и ЭТ-1 только у пациентов без динамики АГ. Уровни изучаемых биомаркеров были статистически значимо выше у пациентов в основной группе ($p < 0,001$, $p = 0,016$). У пациентов с увеличением стадии АГ уровни изучаемых биомаркеров были выше в основной группе, но без статистически значимых различий.

Заключение. Установлено, что в основной группе и группе сравнения через 6 месяцев после выписки из стационара уровни ЭТ-1 и N-концевого предшественника НУПС были выше у пациентов с большей стадией АГ по сравнению с пациентами с меньшей стадией. Статистически значимые различия были выявлены только при апостериорном сравнении уровня N-концевого предшественника НУПС у пациентов с I и II стадией АГ и с I и III стадией АГ. У пациентов основной группы уровни N-концевого предшественника НУПС с I и II стадией АГ был статистически значимо выше по сравнению с пациентами группы сравнения с соответствующими стадиями АГ. Уровень ЭТ-1 у пациентов основной группы был статистически значимо выше лишь у пациентов со II стадией АГ по сравнению с пациентами группы сравнения. В основной группе у пациентов, у которых наблюдалось увеличение стадии АГ, уровни ЭТ-1 и N-концевого предшественника НУПС были статистически значимо выше по сравнению с пациентами без динамики стадии АГ. Межгрупповое сравнение показало наличие статистически значимых различий уровней сравниваемых биомаркеров только у пациентов без динамики АГ.

Список литературы

1. Канорский С.Г. Постковидный синдром: распространенность и патогенез органических поражений, направления коррекции. Систематический обзор // Кубанский научный

медицинский вестник. 2021. Т. 28, № 6. С. 90-116. DOI: 10.25207/1608-6228-2021-28-6-90-116.

2. Ma Y., Deng J., Liu Q., Du M., Liu M., Liu J. Long-Term Consequences of COVID-19 at 6 Months and Above: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Int. J. Environ Res Public Health*. 2022. Vol. 19. no. 11. P. 6865. DOI: 10.3390/ijerph19116865.

3. Моисеева М.В., Багишева Н.В., Мордык А.В., Джусоева Е.Г., Антипова Е.П., Марченко Е.Д.. Что известно о влиянии артериальной гипертензии на течение COVID-19 // *Клинический разбор в общей медицине*. 2022. № 5. С. 6-9. DOI: 10.47407/kr2022.3.5.00156.

4. Gallo G., Calvez V., Savoia C. Hypertension and COVID-19: Current Evidence and Perspectives // *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2022. Vol. 29. no. 2. P. 115-123. DOI: 10.1007/s40292-022-00506-9.

5. Нуриллаева Н.М., Ярмухамедова Д.З. Особенности течения артериальной гипертензии у пациентов перенесших COVID-19 // *Журнал кардиореспираторных исследований*. 2023. Т. 4. № 2. С. 73-76.

6. Chen G., Li X., Gong Z., Xia H., Wang Y., Wang X., Huang Y., Barajas-Martinez H., Hu D. Hypertension as a sequela in patients of SARS-CoV-2 infection // *PLoS ONE*. 2021. Vol. 16. no. 4. P. e0250815. DOI: 10.1371/journal.pone.0250815.

7. Chioh F.W., Fong S.W., Young B.E., Wu K.X., Siau A., Krishnan S., Chan Y.H., Carissimo G., Teo L.L., Gao F., Tan R.S., Zhong L., Koh A.S., Tan S.Y., Tambyah P.A., Renia L., Ng L.F., Lye D.C., Cheung C. Convalescent COVID-19 patients are susceptible to endothelial dysfunction due to persistent immune activation // *eLife*. 2021. Vol. 10. P. e64909. DOI: 10.7554/eLife.64909.

8. Østergaard L. SARS CoV-2 related microvascular damage and symptoms during and after COVID-19: consequences of capillary transit-time changes, tissue hypoxia and inflammation // *Physiol Rep*. 2021. Vol. 9. no. 3. P. e14726. DOI: 10.14814/phy2.14726.

9. Подзолков В. И., Сафронова Т. А., Наткина Д. У. Эндотелиальная дисфункция у больных с контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензией // *Терапевтический архив*. 2019. Т. 91. № 9. С. 108-114. DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000344.

10. Яровая Д.В., Башкина О.А., Красилова Е.В. Влияние коронавирусной инфекции на маркеры эндотелиальной дисфункции у детей при патологии почек // *Человек и его здоровье*. 2023. Т. 26. № 1. С. 4-8. DOI: 10.21626/vestnik/2023-1/01.

11. Голивец Т.П., Дубоносова Д.Г., Осипова О.А., Петрова Г.Д. Эффекты эндотелина-1 в развитии и прогрессировании метаболического синдрома и других социально значимых неинфекционных заболеваний (Обзор литературы) // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2017. № 19 (268). С. 5-19.

12. Воронина Л.П. Генетические, биохимические и функциональные маркеры состояния вазорегулирующей функции эндотелия // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2011. Т. 102. № 3. С. 29-31.
13. Гончарова А.Г., Тихонова Г.А., Гончаров И.Н. Роль кардиальных маркеров в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний после перенесенного SARS-COV-2 // Технологии живых систем. 2022. Т. 19. №4. С. 42-51. DOI: 10.18127/j20700997-202204-04.
14. Willems L.H., Nagy M., Ten Cate H., Spronk H.M.H., Groh L.A., Leentjens J., Janssen N.A.F., Netea M.G., Thijssen D.H.J., Hannink G., van Petersen A.S., Warlé M.C. Sustained inflammation, coagulation activation and elevated endothelin-1 levels without macrovascular dysfunction at 3 months after COVID-19 // Thromb Res. 2022. Vol. 209. P. 106-114. DOI: 10.1016/j.thromres.2021.11.027.
15. Sanghavi D.K., Titus A., Caulfield T.R., David Freeman W. Endotheliitis, endothelin, and endothelin receptor blockers in COVID-19 // Med Hypotheses. 2021. Vol. 150. P. 110564. DOI: 10.1016/j.mehy.2021.110564.