

УДК 616.12-008.331.1:[616.9+578.834.1]

ГИПЕРТОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПРИ ОСТРОМ И ПРОДЛЕННОМ COVID-19

Федосеева Д.О., Соколов И.М., Шварц Ю.Г.

Саратовский ГМУ имени В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, e-mail: lunkewitch.diana@yandex.ru

Цель: проанализировать опубликованные данные, посвященные клиническим и патогенетическим аспектам взаимосвязи ГБ с характеристиками острого COVID-19 и постковидного состояния, а также особенности и возможные механизмы двунаправленного отягощения. В базах данных PubMed, Scopus, e-Library проведен поисковый запрос по следующим ключевым словам: «arterial hypertension», «COVID-19», «coronavirus infection», «Long-COVID», «post COVID syndrome», «post-acute COVID-19 syndrome», «long term COVID», «blood pressure», «outcome predictors», «mechanisms», «артериальная гипертензия», «гипертоническая болезнь», «коронавирусная инфекция». Включены данные с 2020 г. по май 2023 г., просмотрено и проанализировано 257 публикаций, из них отобраны 49 публикаций. Анализ актуальных данных литературы, посвященной клиническим и патогенетическим аспектам взаимосвязи ГБ с особенностями острого COVID-19 и постковидного синдрома, в целом подтвердил двунаправленные взаимоотношения между этими состояниями. Значительное количество авторов пришли к выводу, что ГБ у пациентов с COVID-19 коррелирует с развитием более тяжелых форм самого COVID-19, повышением риска неблагоприятного исхода заболевания, чем в популяции пациентов без ГБ. Неконтролируемое АД, провоцируя развитие ремоделирования сосудов и сосудистой жесткости, может способствовать влиянию ГБ на исход и смертность у пациентов с COVID-19. Предполагается, что РААС и другие нейроэндокринные системы имеют большое значение в патогенезе как ГБ, так и различных стадий COVID-19 наряду с воспалением, эндотелитом и эндотелиальной дисфункцией. Кроме того, длительное повреждение эндотелиальных клеток при вирусном поражении считается причиной ССО и других клинических нарушений у пациентов с ГБ в Long-COVID.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь; артериальная гипертензия, коронавирусная инфекция, COVID-19, Long-COVID.

Добавлено примечание ([C1]): в тексте – по сентябрь 2023 г.

ARTERIAL HYPERTENSION IN ACUTE AND LONG-COVID

Fedoseeva D.O., Sokolov I.M., Schwartz Y.G.

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: lunkewitch.diana@yandex.ru

The most common comorbidity in patients with COVID-19 is cardiovascular diseases. Hypertension, in particular, can be a risk factor for a more severe course of COVID-19. Regarding Long-COVID, there is not as much extensive and conclusive research available. A search query was conducted in the PubMed, Scopus, and E-Library databases using the following keywords: «arterial hypertension», «COVID-19», «coronavirus infection», «Long-COVID», «post COVID syndrome», «post-acute COVID-19 syndrome», «long-term COVID», «blood pressure», «outcome predictors», and «mechanisms». The review presents data on clinical and pathogenetic aspects of the relationship between hypertension and the features of acute COVID-19 and post-COVID condition, as well as potential mechanisms of negative bidirectional influence. In this context, the role of the renin-angiotensin-aldosterone system, systemic inflammation, endothelial dysfunction in patients with acute COVID-19 and hypertension are discussed. There are considered as well mechanisms of long-COVID development, including immune dysregulation and autoimmune patterns, syndrome of systemic inflammatory response, deterioration of hemostasis and vasculopathy. The imbalance in the functioning of peptides formed as a result of the action of angiotensin-converting enzyme 1 and angiotensin-converting enzyme 2, viral or immune-mediated damage of the autonomic nervous system.

Keywords: hypertension; arterial hypertension, coronavirus infection, COVID-19, Long-COVID.

Около 40% пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19 и страдающих от его последствий, имеют не менее одного хронического заболевания. В случаях, закончившихся летальным исходом, доля коморбидных пациентов превышает 70%. Наиболее частой сочетанной патологией у пациентов с COVID-19 являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). При этом гипертоническая болезнь (ГБ), как считают значительное

количество исследователей, является фактором риска более тяжелого течения COVID-19, в то время как ряд авторов не расценивают ГБ как независимый предиктор осложнений этой инфекции [1, 2, 3]. В отношении Long-COVID данные в этом отношении не столь многочисленны и тоже неоднозначны [4, 5, 6].

Первая серия описанных случаев COVID-19 показала, что ГБ является наиболее распространенным заболеванием (27–30%) у пациентов с COVID-19, в то время как другая сопутствующая патология была представлена значительно реже: сахарный диабет – около 19%, ишемическая болезнь сердца – всего 6–8% [7, 8]. M.S. Gold и соавторы выявили, что ГБ была более распространена у пациентов с тяжелым течением COVID-19 (47,5%) и в легальных случаях (47,90%) [9]. По данным регистра АКТИВ, большинство стационарных пациентов с COVID-19 имеют хронические заболевания, среди которых преобладают ССЗ [10]. По результатам метаанализа, объединившего в себе данные 8 работ (всего 46 248 пациентов), наиболее частой сопутствующей патологией были: ГБ (17%), сахарный диабет (СД) (8%), другие ССЗ (5%) и бронхолегочная патология (2%) [11]. Опубликованы данные проведенного обсервационного исследования в когорте из 12 594 пациентов с COVID-19, у 34,6% из них – ГБ [12]. В другом исследовании по ГБ и COVID-19, проведенном в когорте из 5 700 человек, ГБ выявлена у 56,6% больных [13]. В ранее описанном метаанализе было показано, что распространенность ГБ у госпитализированных в инфекционное отделение составила 32%, 26% – у больных в палатах интенсивной терапии и 35% – среди смертельных исходов [14]. D. Schönfeld и соавторы установили, что в когорте из 207 079 человек с подтвержденной COVID-19 ГБ была зарегистрирована у 33,9% пациентов, тогда как в отделении интенсивной терапии – у 48,9%, при этом летальные исходы были у 54,2% с ГБ [15]. По данным проведенного метаанализа отмечено, что ГБ в значительной степени коррелирует со смертностью от COVID-19, прогрессированием заболевания, переводом в отделение интенсивной терапии и развитием острого респираторного дистресс-синдрома [16]. В одном посмертном исследовании COVID-19, в котором у 71% исследуемых была ГБ, в большинстве случаев были обнаружены связанные с гипертонией признаки, такие как фиброз интимы артерий, атеросклероз и рубцевание сосудов с вирусоподобными частицами, обнаруженными в эндотелии [17].

Исходя из упомянутых результатов, многие эксперты пришли к выводу, что ГБ у пациентов с COVID-19 коррелирует с повышением риска неблагоприятного исхода заболевания. Частота развития более тяжелых форм COVID-19 с возникновением острого респираторного дистресс-синдрома и смерти у пациентов с ГБ выше, чем в популяции пациентов без ГБ. Сам же по себе COVID-19 приводит к дестабилизации компенсаторных реакций сердечно-сосудистой системы (ССС), тем самым повышая риск летальности [18].

Вероятно, имеется не только статистическая связь между ГБ и COVID-19, и, исходя из этого, представляют интерес патофизиологические взаимоотношения между этими заболеваниями.

Цель обзора – проанализировать данные, опубликованные за 2020–2023 годы, посвященные клиническим и патогенетическим аспектам взаимосвязи ГБ с характеристиками острого COVID-19 и постковидного состояния, а также особенности и возможные механизмы двунаправленного отягощения.

Материалы и методы. В базах данных PubMed, Scopus, e-Library был проведен поисковый запрос по следующим ключевым словам: «arterial hypertension», «COVID-19», «coronavirus infection», «Long-COVID», «post COVID syndrome», «post-acute COVID-19 syndrome», «long term COVID», «blood pressure», «outcome predictors», «mechanisms», «артериальная гипертензия», «гипертоническая болезнь», «коронавирусная инфекция». Включены результаты поиска с 2020 г. по сентябрь 2023 г. Авторами просмотрено и проанализировано 257 публикаций, из них отобраны 49 публикаций, в наибольшей мере касающихся возможных механизмов взаимного отягощения между ранее упомянутыми заболеваниями, а также оценки возможных предикторов неблагоприятных исходов. Для данного аналитического обзора методология метаанализа была не применима и критерии PRISMA не использовались.

Контроль артериального давления в период пандемии COVID-19

Одной из важных и доступных характеристик ГБ является контроль АД. Проблема контроля АД по отношению к COVID-19 обсуждалась с различных точек зрения. Некоторыми авторами сообщалось об изменении АД у пациентов с ГБ уже на начальных фазах пандемии COVID-19. В исследовании K. Kobayashi et al. было показано увеличение офисного АД $136,5 \pm 17,5$ и $78,2 \pm 12,0$ до $138,6 \pm 18,6$ и $79,0 \pm 12,2$ мм рт. ст. Эти изменения АД были связаны с усилением хронического стресса в остром периоде пандемии [19]. Анализ данных большого ежегодного медицинского осмотра в Японии показал, что систолическое АД (САД) увеличилось в среднем примерно на 1–2 мм рт. ст., а диастолическое АД (ДАД) – на 0,5–1 мм рт. ст. в период объявления чрезвычайного положения в стране [20]. Согласно опросу, проведенному японской медицинской компанией среди пациентов, принимавших антигипертензивные препараты, 17,2% наблюдали изменение своего АД уже после острой стадии COVID-19. В США по результатам ежегодной программы здравоохранения сообщалось о повышении на 1,1–2,5 мм рт. ст. САД и 0,1–0,5 мм рт. ст. ДАД в острый период COVID-19 [21]. В другом исследовании среднее САД и ДАД увеличилось с апреля–августа 2019 г. по апрель–август 2020 г. с $127,5$ мм рт. ст. до $131,6$ мм рт. ст. и $79,2$ мм рт. ст. до $80,2$ мм рт. ст. соответственно [19]. По данным исследования STEP, проведенного в Китае, пациенты с повышенным уровнем тревожности имели более высокую частоту

неконтролируемого АД и повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [19]. У российских пациентов с контролируемой АГ, госпитализированных со среднетяжелым COVID-19, в стационаре отмечено повышение АД, причем АД более 140 и 90 мм рт. ст. было отмечено у почти у 68% больных [22].

Таким образом, представленные выше данные могут свидетельствовать, что изменение образа жизни, психологический стресс и ограниченный доступ к медицинской помощи влияют на контроль АД на ранней стадии пандемии COVID-19, предрасполагая пациентов с ГБ к повышенному риску сердечно-сосудистых событий. Также очевидно, что, кроме перечисленных факторов, немаловажную роль в изменении уровня контроля ГБ играет непосредственное действие самого заболевания COVID-19.

Независимо от причин в целом необходимо признать тенденцию к повышению уровня АД у немалой части больных ГБ на фоне пандемии. Интересные данные были представлены в результате проведенного ретроспективного одноцентрового когортного исследования, в котором выявлена связь повышения САД с летальным исходом у пациентов с подтвержденным COVID-19 и параметрами дыхательной недостаточности. Высокое САД было определено как ковариант в моделях прогнозирования как смертности, так и выживаемости [23]. САД может выступать как маркер ранее имеющегося субклинического повреждения органов и представлять собой важный сопутствующий фактор [24]. Представляет также интерес исследование с участием 12 170 пациентов с COVID-19, в котором САД более 140 мм рт. ст. при поступлении в стационар было расценено как предиктор смертности от всех причин, особенно в сочетании с повышенным пульсовым давлением ≥ 60 мм рт. ст. [25]. В связи с этим сделаны выводы, что неконтролируемое АД, участвуя в развитии ремоделирования сосудов и сосудистой жесткости, может способствовать влиянию ГБ на исход и смертность у пациентов с COVID-19 [26]. Более высокое САД также может быть следствием снижения экспрессии ангиотензинпревращающего фермента-2 (АПФ2), что, в свою очередь, приводит к накоплению ангиотензина II и ослаблению протективных эффектов ангиотензина 1-7 в результате действия вирусной нагрузки при остром COVID-19 [27].

Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и препаратов, блокирующих ее работу, у пациентов с COVID-19 и ГБ

Как у пациентов с ГБ, так и при COVID-19 имеются нарушения регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Известно, что вирус SARS-CoV-2 проникает в организм через верхние дыхательные пути, а именно через эпителиоциты легких, кровеносных сосудов, энтероциты желудка и кишечника [28]. Рецептор SARSCoV-2 – АПФ2 представляет собой мембраносвязанную аминопептидазу, которая является обратным регулятором РААС, отвечает за регуляцию давления, проницаемость сосудов, регуляцию

водно-электролитного баланса [28]. Это способствует дисфункции эндотелия, росту клеток, окислительному стрессу, воспалению и вазоконстрикции [28], что очевидно может быть одной из причин повышения АД и усугубления клинической картины ГБ. Кроме того, ключевой эффектор в РААС ангиотензин-II у пациентов с COVID-19 запускает каскад реакций, усиливающих активность НАДФН-оксидазы и образование активных форм кислорода, которые могут активировать несколько сигнальных путей АПФ2, что приводит к острому повреждению легких и сердца [27]. В связи с этим на ранних этапах пандемии разгорались широко известные дискуссии об использовании препаратов, взаимодействующих с РААС. Однако до сих пор в этом отношении сохраняется некоторая неопределенность. В начале пандемии многими экспертами было высказано предположение о том, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) могут негативно влиять на прогноз пациентов с ГБ. Однако это предположение в последующем было опровергнуто серией исследований. В том числе в ранее описанном обсервационном исследовании в когорте из 12 594 пациентов не было обнаружено связи между использованием блокаторов РААС и повышенной вероятностью положительного теста или риска более тяжелого течения COVID-19 [12]. В ряде крупных метаанализов с участием 87 951 пациента не было выявлено значимой связи между лечением иАПФ и блокаторами рецептора ангиотензина II (БРА) и смертностью от всех причин или тяжестью заболевания [29]. В популяционном исследовании среди 6 272 пациентов с COVID-19 и контрольной группой из 30 759 больных выявлен более частый прием ингибиторов РААС в связи с большей распространенностью ССЗ. Однако при проведении многопараметрического анализа использование БРА/иАПФ или их комбинации с другими антигипертензивными препаратами не было значимо связано с риском развития COVID-19 или с более тяжелым течением заболевания [30]. К 2023 году не появилось достоверных данных, подтверждающих, что иАПФ вызывают увеличение рецепторов АПФ2 в тканях человека [31] или иным образом влияют на течение и исходы COVID-19 [32], несмотря на очевидную роль изменений РААС в прогрессировании ГБ. Кроме РААС и других нейроэндокринных систем, немаловажное значение в патогенезе как ГБ, так и различных стадий COVID-19 имеют воспаление эндотелия и эндотелиальная дисфункция [33, 34].

Патофизиологические особенности развития системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у пациентов с ГБ и COVID-19

Связь между ГБ и COVID-19, вероятно, обусловлена в том числе и системным воспалением, в результате чего увеличиваются миграция клеток и их адгезия к поверхности эндотелия [35]. Повреждение эндотелиальных клеток участвует в дестабилизации АД при COVID-19 [33], опосредуется это взаимодействием с рецепторами АПФ2, присутствующими в эндотелиальной системе. После проникновения SARS-CoV-2 активируется ряд

противовирусных иммунных ответов, инициируемых врожденной иммунной системой, которая индуцирует выработку провоспалительных цитокинов в ответ на чужеродные патогены. Иммунная дисрегуляция, развивающаяся при COVID-19, характеризуется повышением уровня интерлейкина (ИЛ)-2, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-17, фактора некроза опухоли-альфа, интерферона-гамма, а также снижением уровня простаглицлина и оксида азота, т.е. эндогенных вазодилаторов. Все это вносит значительный вклад в ускоренное повреждение органов-мишеней при ГБ [36]. Характерные для COVID-19 молекулярные нарушения, включая дисрегуляцию иммунных клеток, активацию активных форм кислорода и воспалительные пути, также могут быть вовлечены в патофизиологию эндотелиальной дисфункции при ГБ, которая может предрасполагать к осложнениям COVID-19 [33, 35, 36]. Все эти механизмы могут в дальнейшем способствовать повышенной уязвимости пациентов с ГБ и более тяжелому течению заболевания, более частому развитию ССО и сохранению различных проявлений болезни в постковидный период.

Механизмы развития Long-COVID у пациентов с ГБ

Всемирная организация здравоохранения объявила о завершении режима чрезвычайной ситуации и отменила статус пандемии COVID-19 в связи со значительным уменьшением количества умерших в острый период COVID-19. При этом существенное повышение риска ССО отмечается и после нетяжелых случаев COVID-19, а одной из самых обсуждаемых тем остается постковидный синдром и (или) Long-COVID. На сегодняшний день мировое научное сообщество не сформулировало единого определения терминов Long-COVID и «постковидный синдром», поэтому нет общего мнения, считать ли эти два термина синонимами или разными клиническими состояниями.

До настоящего времени нет достаточного понимания отдаленных системных эффектов и продолжающейся органной дисфункции в постинфекционный период, в том числе и у больных ГБ [37]. Согласно современным представлениям, многочисленные клинические симптомы, получившие название Long-COVID, могут сохраняться после перенесенного COVID-19 от нескольких недель до года [4, 5, 6, 38]. Механизм сохранения симптомов при Long-COVID до конца не ясен. Имеются данные, что на развитие Long-COVID оказывают влияние: иммунная дисрегуляция и аутоиммунные механизмы, синдром системного воспалительного ответа, нарушение гемостаза и васкулопатия; дисбаланс в функционировании пептидов, образующихся в результате действия АПФ1 и АПФ2 [39]. Также не совсем понятно, связаны ли эти симптомы непосредственно с прямым цитотоксическим действием вируса на клетки или возможной персистенцией вируса в постострый период в организме, особенностями протекания воспаления в острый период, с

возникновением альтернативного патологического процесса или с проявлениями декомпенсации сопутствующей патологии, в том числе течением ГБ [38].

Описано, что проявления Long-COVID могут быть связаны с вирусным или иммуноопосредованным повреждением вегетативной нервной системы (ВНС), нарушением работы других органов и эндокринной системы [38], в том числе органов и систем, участвующих в патогенезе ГБ. Имеются доказательства того, что ГБ является фактором риска развития Long-COVID наряду с низким уровнем иммуноглобулина М, иммуноглобулина G3, пожилым возрастом, и бронхиальной астмой [40]. Также предполагается, что хроническая воспалительная реакция, вызванная персистенцией вируса в тканях сердца, молекулярная мимикрия, вызывающая аутоиммунный ответ на сердечные антигены, персистирующая эндотелиальная и микроваскулярная дисфункция [41], а также жесткость артерий, ассоциированная с COVID-19, и постоянно высокая окислительная нагрузка поддерживают сердечно-сосудистую дисфункцию у пациентов в Long-COVID [1, 42]. Следует отметить, что во многом перечисленные патогенные механизмы характерны и для ГБ [43], что не может не отражаться на ее течении.

Martina Sollini и соавторы провели исследование с помощью ПЭТ/КТ пациентов, перенесших COVID-19, с сохраняющимися симптомами в течение 30 дней. Авторы пришли к выводу, что персистирующие воспалительные процессы и вследствие этого васкулиты в крупных сосудах способствуют сохранению симптомов после перенесенного COVID-19 [41].

Еще одним из возможных механизмов появления долгосрочных симптомов является нарушение регуляции иммунного ответа при остром COVID-19, что может приводить к реактивации основных факультативных патогенов, включая герпесвирусы, цитомегаловирусы, вирус Эпштейна–Барр в постковидный период [44]. Упомянутые вирусы обладают тропностью к эндотелиоцитам и гладкомышечным клеткам артерий и влияют на агрегационные свойства форменных элементов крови и функцию эндотелиальных клеток, что может играть роль в развитии эндотелиальной дисфункции, которая важна как при Long COVID [44], так и при ГБ.

Evangelos Oikonomou и соавторы в ходе проведенного проспективного когортного исследования установили, что эндотелиальная дисфункция, оцениваемая с помощью поток-опосредованной дилатации, была значительно выражена у пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, и в случаях летального исхода [40]. Через 1 и 6 месяцев наблюдения отмечалось улучшение функции эндотелия у пациентов, перенесших COVID-19, но по сравнению со здоровыми пациентами контрольной группы она оставалась нарушенной [40]. Длительное повреждение эндотелиальных клеток считается причиной ССО в Long-COVID, таких как инсульт, инфаркт миокарда, тромбэмболические нарушения, артериальная

гипотензия [40]. Как известно, эндотелиальная дисфункция занимает центральное место во многих патофизиологических процессах, приводит к нарушению микроциркуляции, способствуя снижению перфузии органов и гипоксии тканей [45], что, в свою очередь, может быть медиатором симпатической гиперактивации, которая впоследствии способна привести к развитию дисфункции ВНС у пациентов с ГБ [46] при Long-COVID. Таким образом, оба заболевания способны усугублять эндотелиальную дисфункцию, при этом данное нарушение существенным образом отражается как на течении и исходах ГБ, так и на проявлениях Long-COVID [44].

Дисфункция вегетативной нервной системы как последствие COVID-19

ВНС является частью периферической нервной системы, отвечающей за регулирование АД, частоты сердечных сокращений, процесса пищеварения и дыхания, работу системы свертывания крови и иммунной системы [46, 47]. Вегетативные расстройства при COVID-19 могут иметь различные механизмы: деафферентация центральных вегетативных центров может изменить степень или время действия периферических вегетативных эффекторов; поражение вирусами вегетативных эфферентных нейронов может снижать или подавлять вегетативные реакции; а лекарства или антитела, действующие на рецепторы вегетативных нейронов, способны вызывать различные патофизиологические явления, начиная от гиперфункции, гиподисфункции и заканчивая потерей функции [48, 49]. Вегетативная дисфункция, ассоциированная с COVID-19, может возникать на различных стадиях COVID-19 в результате прямого повреждения тканей, иммунной дисрегуляции, гормональных нарушений, повышенного уровня цитокинов и длительной вялотекущей инфекции [48]. Острая вегетативная дисфункция оказывает прямое влияние на риск смертности, учитывая ее последствия для дыхательной, сердечно-сосудистой и нервной систем, при этом поздняя дисавтономия возникает у 2,5% пациентов после перенесенного COVID-19 [49]. С учетом роли вегетативной дисфункции в заболеваемости и смертности от COVID-19 предложено использовать мониторинг тонуса блуждающего нерва у пациентов с COVID-19 в качестве прогностического маркера течения заболевания COVID-19 [47]. Milovanovic и соавторы выявили, что высокочастотный компонент спектра вариабельности АД, который регулирует САД, значительно увеличивался при COVID-19 различной степени тяжести [48]. В то же время низкочастотный компонент спектра вариабельности АД, регулирующий ДАД, снижался [48]. Несколько клинических отчетов продемонстрировали развитие дисфункции ВНС и при Long-COVID, которая чаще была представлена лабильным АД с эпизодами неконтролируемой гипертензии, сменяющимися гипотонией [46, 49]. В другом исследовании было показано, что вариабельность сердечного ритма может использоваться в качестве индикатора дисфункции ВНС у пациентов после COVID-19 и может быть связана с

последствиями легочного фиброза у пациентов в течение 6 месяцев после COVID-19 [46]. Предполагается, что персистирующее системное воспаление после перенесенного COVID-19 потенцирует активность оси симпатической нервной системы, что и приводит к повышению риска развития ССО, дестабилизации ГБ и играет важную роль в патогенезе развития Long-COVID. Симптомы, связанные с дисфункцией ВНС, оказывают значительное влияние на качество жизни у больных ГБ как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе. При этом нельзя не отметить, что ВНС у пациентов с ГБ можно считать исходно скомпрометированной, а вегетативные нарушения, как известно, являются важным механизмом развития ГБ, т.е., возможно, у больных ГБ существует предрасположенность к более значительным последствиям влияния COVID-19 на ВНС. Механизмы, лежащие в основе развития этих явлений, недостаточно известны и требуют дальнейшего изучения [49].

Заключение. Таким образом, анализ актуальных данных литературы, посвященной клиническим и патогенетическим аспектам взаимосвязи ГБ с особенностями острого COVID-19 и постковидного синдрома, в целом подтвердил двунаправленные взаимоотношения между этими состояниями. Значительное количество авторов пришли к выводу, что ГБ у пациентов с COVID-19 коррелирует с развитием более тяжелых форм COVID-19, повышением риска неблагоприятного исхода заболевания, чем в популяции пациентов без ГБ. Неконтролируемое АД, провоцируя развитие ремоделирования сосудов и сосудистой жесткости, может способствовать влиянию ГБ на исход и смертность у пациентов с COVID-19. При этом лишь ограниченное количество исследований касается COVID-19 и постковидного синдрома как фактора дестабилизации АД при ГБ. Некоторые авторы отмечают, что изменение образа жизни, психологический стресс и ограниченный доступ к медицинской помощи влияли на контроль АД на ранних стадиях пандемии COVID-19. Предполагается, что РААС и другие нейроэндокринные системы играют немаловажную роль в патогенезе как ГБ, так и различных стадий COVID-19 наряду с воспалением, эндотелиитом и эндотелиальной дисфункцией. Все эти механизмы могут способствовать повышенной уязвимости пациентов с ГБ и более тяжелому течению заболевания, более частому развитию ССО, сохранению и прогрессированию различных проявлений болезни в постковидный период. Кроме того, длительное повреждение эндотелиальных клеток считается причиной ССО и других клинических нарушений у пациентов с ГБ в Long-COVID, так как может приводить к нарушению микроциркуляции, гипоперфузии органов, гипоксии тканей и развитию дисфункции ВНС, как следствие – к развитию многочисленных симптомов. В целом механизмы, лежащие в основе взаимовлияния ГБ и COVID-19 на различных этапах болезни, остаются недостаточно понятными и требуют дальнейшего изучения.

Список литературы

1. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X., Guan L., Wei Y., Li H., Wu X., Xu J., Tu S., Zhang Y., Chen H., Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *The Lancet*. 2020. Vol. 395. Is. 10229. P. 1054-1062.
2. Iaccarino G., Grassi G., Borghi C., Ferri C., Salvetti M., Volpe M. SARS-RAS Investigators. Age and multimorbidity predict death among COVID-19 patients: results of the SARS-RAS Study of the Italian Society of hypertension // *Hypertension*. 2020. Vol. 76. P. 366-372.
3. Clerkin K.J., Fried J.A., Raikhelkar J., Sayer G., Griffin J.M., Masoumi A., Jain S.S., Burkhoff D., Kumaraiah D., Rabbani L., Schwartz A., Uriel N. COVID-19 and cardiovascular disease // *Circulation*. 2020. Vol. 141. Is. 20. P. 1648-1655.
4. Vehar S., Boushra M., Ntiamoah P., Biehl M. Post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection: Caring for the 'long-haulers' // *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2021. Vol. 88 (5). P. 267-272.
5. Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C., Sepulveda R., Rebolledo P.A., Cuapio A., Villapol S. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Scientific Reports*. 2021. Vol. 11. P. 16144.
6. Raman B., Bluemke D.A., Lüscher T.F., Neubauer S. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus // *European Heart Journal*. 2022. Vol. 43. Is. 11. P. 1157-1172.
7. Vincent J.L., Taccone F.S. Understanding pathways to death in patients with COVID-19 // *Lancet Respir Med*. 2020. Vol. 8. Is. 5. P. 430-432.
8. Deng G., Yin M., Chen X., Zeng F. Clinical determinants for fatality of 44,672 patients with COVID-19 // *Crit Care*. 2020. Vol. 24. Is. 1. P. 179.
9. Gold M.S., Sehayek D., Gabrielli S., Zhang X., McCusker C., Ben-Shoshan M. COVID-19 and comorbidities: a systematic review and meta-analysis // *Postgrad Med*. 2020. Vol. 132. Is. 8. P. 749-755.
10. Попов К.А., Булаева Ю.В., Ермасова С.А., Шварц Ю.Г. Проблема перекрестного риска прогрессирования артериальной гипертензии, синдрома обструктивного апноэ сна и COVID-19 // *Российский кардиологический журнал*. 2023. № 28 (2S). С. 5334. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5334.
11. Yang J., Zheng Y., Gou X., Pu K., Chen Z., Guo Q., Ji R., Wang H., Wang Y., Zhou Y. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis // *Intern J Infectious Dis*. 2020. Vol. 94. P. 91-95.

12. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., Hu B., Zhang L., Zhang W., Si H.R., Zhu Y., Li B., Huang C.L., Chen H.D., Chen J., Luo Y., Guo H., Jiang R.D., Liu M.Q., Chen Y., Shen X.R., Wang X., Zheng X.S., Zhao K., Chen Q.J., Deng F., Liu L.L., Yan B., Zhan F.X., Wang Y.Y., Xiao G.F., Shi Z.L. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin // *Nature*. 2020. Vol. 579. P. 270-273.
13. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., Crawford J.M., McGinn T., Davidson K.W. The Northwell COVID-19 Research Consortium; Barnaby D.P., Becker L.B., Chelico J.D., Cohen S.L., Cookingham J., Coppa K., Diefenbach M.A., Dominello A.J., Duer-Hefele J., Falzon L., Gitlin J., Hajizadeh N., Harvin T.G., Hirschwerk D.A., Kim E.J., Kozel Z.M., Marrast L.M., Mogavero J.N., Osorio G.A., Qiu M., Zanos T.P. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized With COVID-19 in the New York City area // *JAMA*. 2020. Vol. 323. P. 2052-2059.
14. Reynolds H.R., Adhikari S., Pulgarin C., Troxel A.B., Iturrate E., Johnson S.B., Hausvater A., Newman J.D., Berger J.S., Bangalore S., Katz S.D., Fishman G.I., Kunichoff D., Chen Y., Ogedegbe G., Hochman J.S. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19. // *The New England journal of Medicine*. 2020. Vol. 382. Is. 25. P. 2441-2448.
15. Schönfeld D., Arias S., Bossio J.C., Fernández H., Gozal D., Pérez-Chada D. Clinical presentation and outcomes of the first patients with COVID-19 in Argentina: results of 207079 cases from a national database // *PLoS One*. 2021. Vol. 16. Is. 2. P. e0246793.
16. Pranata R., Lim M.A., Huang I., Raharjo S.B., Lukito A.A. Hypertension is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia: a systematic review, meta-analysis and meta-regression // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2020. Vol. 21. Is. 2. P. 1470320320926899.
17. Menter T., Haslbauer J.D., Nienhold R., Savic S., Hopfer H., Deigendesch N., Frank S., Turek D., Willi N., Pargger H., Bassetti S., Leuppi J.D., Cathomas G., Tolnay M., Mertz K.D., Tzankov A. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction // *Histopathology*. 2020. Vol. 77. Is. 2. P. 198-209.
18. Бибалаева А.А., Мустафаева К.Н., Терентаева Н.Н. COVID-19 и артериальная гипертензия (обзор данных, опубликованных в литературе) // *Научный медицинский вестник Югры*. 2022. Т. 32. № 2. С. 13-15.
19. Kobayashi K., Chin K., Umezawa S., Ito S., Yamamoto H., Nakano S., Takada N., Hatori N., Tamura K. Influence of stress induced by the first announced state of emergency due to coronavirus disease. 2019 on outpatient blood pressure management in Japan // *Hypertens Res* 2022. Vol. 45. Is. 4. P. 675-685.

20. Satoh M., Murakami T., Obara T., Metoki H. Time-series analysis of blood pressure changes after the guideline update in 2019 and the coronavirus disease pandemic in 2020 using Japanese longitudinal data // *Hypertens Res.* 2022. Vol. 45. Is. 9. P. 1408-1417.
21. Laffin L.J., Kaufman H.W., Chen Z., Niles J.K., Arellano A.R., Bare L.A., Hazen S.L. Rise in blood pressure observed among US adults during the COVID-19 pandemic // *Circulation.* 2022. Vol. 145. Is. 3. P. 235-237.
22. Ermasova S., Popov K., Shvarts Y. Relationship between transient symptomatic hypotensive episodes and 24-hour blood pressure variability in patients with arterial hypertension // *European Heart Journal.* 2021. Vol. 42. Is. 1. P. ehab724.2315.
23. Caillon A., Zhao K., Klein K.O., Greenwood C.M.T., Lu Z., Paradis P., Schiffrin E.L. High systolic blood pressure at hospital admission is an important risk factor in models predicting outcome of COVID-19 patients // *Am J. Hypertens.* 2021. Vol. 34. Is. 3. P. 282-290.
24. Savoia C., Volpe M., Kreutz R. Hypertension, a moving target in COVID-19: current views and perspectives // *Circ Res.* 2021. Vol. 128. Is. 7. P. 1062-1079.
25. Rodilla E., López-Carmona M.D., Cortes X., Cobos-Palacios L., Canales S., Sáez M.C., Campos Escudero S., Rubio-Rivas M., Díez Manglano J., Freire Castro S.J., Vázquez Piqueras N., Mateo Sanchis E., Pesqueira Fontan P.M., Magallanes Gamboa J.O., González García A., Madrid Romero V., Tamargo Chamorro L., González Moraleja J., Villanueva Martínez J., González Noya A., Suárez-Lombrana A., Gracia Gutiérrez A., López Reboiro M.L., Ramos Rincón J.M., Gómez Huelgas R. SEMI-COVID-19 Network. Impact of arterial stiffness on all-cause mortality in patients hospitalized with COVID-19 in Spain // *Hypertension.* 2021. Vol. 77. Is. 3. P. 856-867.
26. Battistoni A., Michielon A., Marino G., Savoia C. Vascular Aging and Central Aortic Blood Pressure: From Pathophysiology to Treatment. Vascular aging and central aortic blood pressure: from pathophysiology to treatment // *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2020. Vol. 27. Is. 4. P. 299-308.
27. Samavati L., Uhal B.D. ACE2, Much More Than Just a Receptor for SARS-COV-2 // *Frontiers Cellular Infection Microbiology.* 2020. Vol. 10. P. 317.
28. Vaduganathan M., Vardeny O., Michel T., McMurray J.J.V., Pfeffer M.A., Solomon S.D. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19 // *The New England journal of Medicine.* 2020. Vol. 382. Is. 17. P. 1653-1659.
29. Mehta N., Kalra A., Nowacki A.S., Anjewierden S., Han Z., Bhat P., Carmona-Rubio A.E., Jacob M., Procop G.W., Harrington S., Milinovich A., Svensson L.G., Jehi L., Young J.B., Chung M.K. Association of use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin ii receptor blockers with testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *JAMA Cardiol.* 2020. Vol. 5. Is. 9. P. 1020-1026.

30. Farooqi T., Malik J.A., Mulla A.H., Al Hagbani T., Almansour K., Ubaid M.A., Alghamdi S., Anwar S. An overview of SARS-COV-2 epidemiology, mutant variants, vaccines, and management strategies // *J. Infect Public Health* 2021. Vol. 14. Is. 10. P. 1299-1312.
31. Danser A.H.J., Epstein M., Batlle D. Renin-Angiotensin System Blockers and the COVID-19 Pandemic: At Present There Is No Evidence to Abandon Renin-Angiotensin System Blockers // *Hypertension*. 2020. Vol. 75. Is 6. P. 1382-1385.
32. Flacco M.E., Acuti Martellucci C., Bravi F., Parruti G., Cappadona R., Mascitelli A., Manfredini R., Mantovani L.G., Manzoli L. Treatment with АПФ inhibitors or ARBs and risk of severe/lethal COVID-19: A meta-analysis // *Heart* 2020. Vol. 106. Is. 19. P. 1519-1524.
33. Pons S., Fodil S., Azoulay E., Zafrani L. The vascular endothelium: The cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection *Crit // Care*. 2020. Vol. 24. Is. 1. P. 353.
34. Menter T., Haslbauer J.D., Nienhold R., Savic S., Hopfer H., Deigendesch N., Frank S., Turek D., Willi N., Pargger H., Bassetti S., Leuppi J.D., Cathomas G., Tolnay M., Mertz K.D., Tzankov A. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction // *Histopathology*. 2020. Vol. 77. Is. 2. P. 198-209.
35. Patrick D.M., Van Beusecum J.P., Kirabo A. The role of inflammation in hypertension: novel concepts // *Curr Opin Physiol*. 2021. Vol. 19. P. 92–98.
36. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression // *The Lancet*. 2020. Vol. 395. Is. 10229. P. 1033-1034.
37. Tobler D.L., Pruzansky A.J., Naderi S., Ambrosy A.P., Slade J.J. Long-Term Cardiovascular Effects of COVID-19: Emerging Data Relevant to the Cardiovascular Clinician // *Springer link*. 2022. Vol. 24. P. 563-570.
38. Pezzini A., Padovani A. Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19 // *Nat Rev Neurol*. 2020. Vol. 16. Is. 11. P. 636-644.
39. Мартынов А.И., Горелов А.В., Малявин А.Г. Методические рекомендации «Особенности течения long-COVID-инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия» // *Терапия* 2022. 1(Приложение). С. 1–147.
40. Matsumoto C., Shibata S., Kishi T., Morimoto S., Mogi M., Yamamoto K., Kobayashi K., Tanaka M., Asayama K., Yamamoto E., Nakagami H., Hoshide S., Mukoyama M., Kario K., Node K., Rakugi H. Long COVID and hypertension-related disorders: a report from the Japanese Society of Hypertension Project Team on COVID-19 // *Hypertens Res*. 2023. Vol. 46. Is. 3. P. 601-619.

41. Castanares-Zapatero D., Chalon P., Kohn L., Dauvrin M., Detollenaere J., Maertens de Noordhout C., Primus-de Jong C., Cleemput I., Van den Heede K. Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review // *Ann Med.* 2022. Vol. 54. Is. 1. P. 1473-1487.
42. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan // *China. JAMA.* 2020. Vol. 323. Is. 11. P. 1061-1069.
43. Iqbal A.M., Jamal S.F. *Essential Hypertension.* Treasure Island (FL): StatPearls // Publishing. 2022. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539859/> (дата обращения 10.01.2024).
44. Davis H.E., McCorkell L., Vogel J.M., Topol E.J. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations // *Nat Rev Microbiol.* 2023. Vol. 21. P. 133-146.
45. Степченко А.А., Гнездилова Е.С., Степченко М.А., Тригуб А.В. Патогенетические механизмы поражения сердечно-сосудистой системы при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // *Человек и его здоровье* 2022. Т. 25. № 4. С. 11-20.
46. Jammoul M., Naddour J., Madi A., Reslan M.A., Hatoum F., Zeineddine J., Abou-Kheir W., Lawand N. Investigating the possible mechanisms of autonomic dysfunction post-COVID-19 // *Auton Neurosci.* 2023. Vol. 245. P. 103071.
47. Bonaz B. Parameters matter: modulating cytokines using nerve stimulation // *Bioelectron Med.* 2020. Vol. 6. Is. 1. P. 12.
48. Milovanovic B., Djajic V., Bajic D., Djokovic A., Krajnovic T., Jovanovic S., Verhaz A., Kovacevic P., Ostojic M. Assessment of Autonomic Nervous System Dysfunction in the Early Phase of Infection with SARS-CoV-2 Virus // *Front Neurosci.* 2021. Vol. 21. Is. 15. P. 640835.
49. Francisco Carmona-Torre, Ane Minguez-Olaondo, Alba Lopez-Bravo, Beatriz Tijero, Vesselina Grozeva, Michaela Walcker, Harkaitz Azkune-Galaparsoro, Adolfo Lopez de Munain, Ana Belen Alcaide, Jorge Quiroga, Jose Luis Del Pozo, Juan Carlos Gomez-Esteban. Dysautonomia in COVID-19 Patients: A Narrative Review on Clinical Course, Diagnostic and Therapeutic Strategies // *Front Neurol.* 2022. Vol. 27. Is. 13. P. 886609.