

ДЕРЕВО РЕШЕНИЙ, ОПРЕДЕЛЯЮЩЕЕ ВЕРОЯТНОСТЬ УВЕЛИЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПОСЛЕ ВИРУСНОЙ ПНЕВМОНИИ, ВЫЗВАННОЙ SARS-COV-2

ПРОКОФЬЕВА ТАТЬЯНА ВАСИЛЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-3260-2677; канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 414040, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121. E-mail: prokofeva-73@inbox.ru
ШУВАЛОВА АННА СЕРГЕЕВНА, ORCID ID: 0009-0003-1912-7300; аспирант кафедры внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 414040, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121. E-mail: pyatakova-anya@mail.ru

ПОЛУНИНА ОЛЬГА СЕРГЕЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-8299-6582; докт. мед. наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121. E-mail: admed@yandex.ru

ПОЛУНИНА ЕКАТЕРИНА АНДРЕЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-3679-432X, докт. мед. наук, профессор кафедры внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, 121. E-mail: gilti2@yandex.ru

Реферат. Введение. Результаты исследований последних лет демонстрируют связь АГ с риском заражения SARS-CoV-2, а также с высокой смертностью при COVID-19. Поиск и изучение причинно-следственной связи между более тяжелым течением COVID-19 и наличием артериальной гипертензии в качестве фонового заболевания у данных пациентов до сих пор является активно дискуссионной проблемой. **Цель:** спрогнозировать вероятность увеличения сердечно-сосудистого риска у больных артериальной гипертензией через 6 месяцев после вирусной пневмонии, вызванной SARS-COV-2, проходивших лечение в инфекционном госпитале, на основе построения дерева решений с помощью метода CHAID. **Материал и методы.** Из лиц, госпитализированных в 2021 году в инфекционный госпиталь, развернутый на базе областной клинической больницы, с диагнозом «COVID-19, вирус идентифицирован», была сформирована выборка (n=45). Продолжительность стационарного лечения составила 14 [10–16] койко-дней. Среди лиц, включенных в исследование, было 22 (48,9%) женщины и 23 (51,1%) мужчины. Определение уровня эндотелина-1 и N-концевого предшественника натрийуретического пептида C-типа в образцах сыворотки крови осуществлялось с помощью иммуноферментного анализа. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 26.0 (США). Построение дерева решения осуществлялось с помощью метода CHAID. **Результаты и их обсуждение.** Согласно результатам проведенного анализа, было выявлено статистически значимое снижение уровней как эндотелина-1, так и N-концевого предшественника натрийуретического пептида C-типа к моменту выписки пациентов из стационара по сравнению с их уровнями при поступлении (p<0,001). В модель были отобраны следующие предикторы: динамика уровня эндотелина-1 за время стационарного лечения (положительной динамикой считалось снижение уровня более чем на 10%, недостаточной динамикой считалось повышение уровня эндотелина-1, сохранение на прежнем уровне или снижение менее чем на 10%) и уровень N-концевого предшественника натрийуретического пептида C-типа при выписке (>17,6 пг/мл и ≤17,6 пг/мл). В полученном дереве решений наблюдалось 3 терминальных узла. Чувствительность полученной модели составила 86,7%, специфичность – 86,7%. Общая доля верных прогнозов составила 86,7%. **Заключение.** Определение уровней эндотелина-1 и N-концевого предшественника натрийуретического пептида C-типа в сыворотке крови позволяет адекватно оценить и персонализировано спрогнозировать вероятность увеличения сердечно – сосудистого риска у больных с артериальной гипертензией через 6 месяцев после вирусной пневмонии, вызванной SARS-COV-2.

Ключевые слова: SARS-COV-2, эндотелиальная дисфункция, N-концевой предшественник натрийуретического пептида C-типа, эндотелин-1.

Для ссылки: Прокофьева Т. В., Шувалова А. С., Полунина О. С., Полунина Е. А. Дерево решений, определяющее вероятность увеличения сердечно-сосудистого риска у больных артериальной гипертензией после вирусной пневмонии, вызванной SARS-COV-2 // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 1. – С.87–93. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(1).87-93.

DECISION TREE DETERMINING THE PROBABILITY OF INCREASED CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AFTER VIRAL PNEUMONIA CAUSED BY SARS-COV-2

PROKOFYEVA TATIANA V., ORCID ID: 0000-0002-3260-2677; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Internal Medicine, Faculty of Pediatrics, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya str., 414000 Astrakhan, Russia. E-mail: prokofeva-73@inbox.ru

SHUVALOVA ANNA S., ORCID ID: 0009-0003-1912-7300; Post-Graduate Student at the Department of Internal Medicine, Faculty of Pediatrics, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya str., 414000 Astrakhan, Russia. E-mail: pyatakova-anya@mail.ru

POLUNINA OLGA S., ORCID ID: 0000-0001-8299-6582, Dr. sc. med., Professor, Head of Department of Internal Medicine, Faculty of Pediatrics, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya str., 414000 Astrakhan, Russia.

E-mail: admed@yandex.ru

POLUNINA EKATERINA A., ORCID: 0000-0002-3679-432X, Dr. sc. med., Associate Professor at the Department of Internal Medicine, Faculty of Pediatrics, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya str., 414000 Astrakhan, Russia.

E-mail: gilti2@yandex.ru

Abstract. Introduction. Recent research results demonstrate the association of arterial hypertension with the risk of infection with SARS-CoV-2, as well as with high mortality in COVID-19. An actively debated problem is the search and study of a causal relationship between a more severe COVID-19 course and the background arterial hypertension in these patients. **Aim.** To predict the probability of an increase in cardiovascular risk in patients with arterial hypertension within 6 months after viral pneumonia caused by SARS-CoV-2, who were treated in an infectious hospital, based on constructing a decision tree using the CHAID method. **Materials and Methods.** A sample was formed from persons hospitalized in 2021 in an infectious hospital deployed based on the regional clinical hospital, diagnosed with "COVID-19, virus identified" (n=45). The duration of inpatient treatment was 14 [10–16] days. Among the patients included in the study, there were 22 (48,9%) women and 23 (51,1%) men. Enzyme immunoassay was used to detect the level of endothelin-1 and the N-terminal precursor of natriuretic peptide C-type in blood serum samples. Statistical analysis was carried out using the IBM SPSS Statistics 26.0 program (USA). The decision tree was constructed using the CHAID method. **Results and Discussion.** According to the analysis results, a statistically significant decrease in the levels of both endothelin-1 and N-terminal precursor of natriuretic peptide C-type had been detected by the time of the patients' discharge from the hospital, as compared with their levels at admission ($p < 0,001$). The following predictors were selected for the model: Changes in the endothelin-1 levels during inpatient treatment (a decrease in the endothelin-1 level exceeding 10% was considered as positive change, while an increase in the endothelin-1 level, a retention at the same level and a decrease of less than 10% were considered as minor variation) and the level of N-terminal precursor of natriuretic peptide C-type at discharge ($>17,6$ pg/ml and $\leq 17,6$ pg/ml). In the resulting decision tree, 3 terminal nodes were observed. The sensitivity of the resulting model was 86,7%, while its specificity was 86,7%. The total share of correct forecasts was 86,7%. **Conclusions.** Determination of the levels of endothelin-1 and N-terminal precursor of natriuretic peptide C-type in the blood serum makes it possible to adequately assess and personally predict the likelihood of an increase in cardiovascular risk in patients with arterial hypertension within 6 months after viral pneumonia caused by SARS-CoV-2.

Keywords: SARS-CoV-2, endothelial dysfunction, N-terminal precursor of the C-type natriuretic peptide, endothelin-1.

For reference: Prokofyeva TV, Shuvalova AS, Polunina OS, Polunina EA. Decision tree determining the probability of increased cardiovascular risk in patients with arterial hypertension after viral pneumonia caused by SARS-CoV-2. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (1): 87-93. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(1).87-93.

Введение: Артериальная гипертензия (АГ) является актуальной проблемой современной медицины вследствие ее широкой распространенности, большого количества осложнений и высокой летальности. Чаще всего АГ возникает при избыточной массе тела, нарушении показателей липидного спектра, в возрасте старше 55 лет, а также у лиц с наследственной предрасположенностью. Увеличение стадии АГ, сопровождающееся развитием осложнений, характеризуется значительным снижением качества жизни пациентов и в дальнейшем может приводить к летальным исходам [1, 2, 3]. Результаты исследований последних лет демонстрируют связь АГ с высоким риском заражения SARS-CoV-2, а также с высокой смертностью при COVID-19. В списке фоновых заболеваний у пациентов с COVID-19 именно АГ занимает лидирующие позиции [4, 5]. В среднем у 15–40% пациентов с COVID-19 регистрируется в анамнезе наличие АГ [6, 7]. Еще одной активно изучаемой проблемой в фокусе пациентов с COVID-19, в том числе с коморбидной патологией в форме АГ, является прогноз после выписки из стационара и оценка необходимых объемов реабилитационных мероприятий [8, 9].

Поиск и изучение причинно-следственной связи между более тяжелым течением COVID-19 и наличием АГ в качестве фонового заболевания у данных пациентов до сих пор являются активно дискуссионной проблемой [10, 11]. На сегодняшний день точный механизм, посредством которого

АГ предрасполагает к неблагоприятным исходам у пациентов с COVID-19, остается неизвестным. Также на основании имеющихся в настоящее время данных можно достоверно сказать, что такого рода пациенты требуют пристального наблюдения, а вопрос сочетания коронавирусной инфекции и АГ – дальнейшего углубленного изучения.

База накопленных знаний о патогенезе COVID-19 свидетельствует о важной прогностической роли развивающейся при этом эндотелиальной дисфункции. Так, электронная микроскопия продемонстрировала присутствие вирусных элементов COVID-19 в эндотелиальных клетках пораженных органов, таких как легкие, сердце и почки [12]. В работе Esposito L. с соавт. акцентируется внимание на дисфункции эндотелия вследствие прямого вирусного воздействия и гиперинтенсивного воспалительного процесса, что, наряду с прочими патофизиологическими звеньями, увеличивает вероятность развития острого коронарного синдрома у пациентов с COVID-19 [13].

Эндотелиальная дисфункция является безусловным ведущим звеном патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний [14], в том числе АГ. Доказано, что прогрессирование эндотелиальной дисфункции у пациентов с АГ является прогностическим признаком тяжелого течения, развития осложнений и неблагоприятного исхода [15, 16]. Одним из главных регуляторов функционального состояния эндотелия являются эндотелины. Это группа био-

логически активных пептидов широкого спектра действия. Самый известный из них – эндотелин-1 (ЭТ–1). В настоящее время его рассматривают как маркер специфических сосудистых повреждений и предиктор прогноза при ишемической болезни сердца, нарушениях ритма сердца, атеросклеротическом повреждении сосудов. ЭТ–1 обладает мощным длительным вазоконстрикторным эффектом [17, 18]. Натрийуретический пептид С–типа (CNP), напротив, индуцирует вазорелаксацию, противодействуя вазоконстрикции, индуцированной ангиотензином II или эндотелином-1, и дополняет действие других эндотелиальных сосудорасширяющих медиаторов, таких как оксид азота и простаглицлин. CNP относится к семейству натрийуретических пептидов, широко экспрессируется в различных тканях, с особенно высокими концентрациями в сосудистой эндотелии [19, 20].

Цель исследования – спрогнозировать вероятность увеличения сердечно-сосудистого риска у больных АГ через 6 месяцев после вирусной пневмонии, вызванной SARS–COV–2, проходивших лечение в инфекционном госпитале, на основе построения дерева решений с помощью метода CHAID.

Материал и методы. Из лиц, госпитализированных в 2021 году в инфекционный госпиталь, развернутый на базе областной клинической больницы, с диагнозом «COVID–19, вирус идентифицирован», была сформирована выборка. Всего в исследование было включено 45 пациентов. За время госпитализации пациенты получали стандартное лечение согласно документу «Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID–19)» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Продолжительность стационарного лечения составила 14 [10–16] койко–дней. Возраст обследуемых пациентов составил 49,9±4,0 лет. Среди лиц, включенных в исследование, было 22 чел. (48,9%) женщины и 23 чел. (51,1%) мужчины.

Количество пациентов, страдающих табакозависимостью, составило 28 чел. (62,2%). Количество лиц с наследственной отягощенностью по АГ в анамнезе составило 28 чел. (62,2%). Количество лиц с избыточной массой тела составило 44 чел. (97,8%). Гиподинамия в анамнезе была у 25 чел. (55,6%). Для верификации наличия избыточной массы тела, в частности ожирения, у пациентов определялся индекс массы тела (ИМТ), значение которого составило 28,7 [27,6; 29,4]. Медиана ИМТ у больных с COVID–19 с АГ была статистически значимо выше физиологических значений ($p < 0,001$). У 14 (31,1%) пациентов данной группы имела место дислипидемия. Значение систолического артериального давления (АД) составило 155 [150; 162] мм рт.ст., диастолического АД – 94 [93; 101] мм рт.ст. Длительность АГ составила 10 [8; 15] лет. Среди обследуемых I стадия АГ была выявлена у 32 человек (71,1%), II стадия – у 13 человек (28,9%). У подавляющего большинства пациентов – 37 чел. (82,2%) имела сопутствующая патология.

Уровень С–реактивного белка (СРБ) составил 16,0 [14,0; 18,0] мг/л, прокальцитонина 1,0 [0,7; 1,2] нг/мл, Д–димера 36 [31; 130] нг/мл, сатурация кислорода в крови 93 [92; 94] %.

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 (нг/мл) 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). CNP синтезируется как белок–предшественник proCNP, а превращение proCNP в биологически активный гормон CNP обрабатывается внутриклеточной эндопротеазой фурина. Аминоконцевой натрийуретический пептид pro–С–типа (NT–proCNP) представляет собой N–концевой фрагмент предшественника натрийуретического пептида С–типа. Являясь продуктом расщепления proCNP, NT–proCNP циркулирует в эквивалентных количествах с CNP в плазме крови человека и считается более надежным маркером степени биосинтеза CNP [21]. Уровень NT–proCNP (пг/мл) определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием наборов «Biomedica» (Австрия). Определение уровней ЭТ–1 и NT–proCNP проводилось дважды, в первый день поступления в стационар и при выписке. Динамика уровней ЭТ–1 и NT–proCNP за время пребывания в стационаре расценивалась как положительная при снижении уровня более чем на 10% и как недостаточная – при нарастании, неизменных значениях или снижении до 10% включительно.

Оценка динамики сердечно–сосудистого риска АГ осуществлялась через 6 месяцев после стационарного лечения – производилось сопоставление с риском сердечно–сосудистых осложнений АГ на момент коронавирусной инфекции SARS–COV–2.

Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 26.0 (США). Все количественные признаки в группах и отдельных подгруппах проверялись на нормальность распределения с использованием частотных гистограмм, критерия Шапиро–Уилка. Количественные данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$) либо в виде медианы и интерквартильного размаха $Me (Q_1–Q_3)$, категориальные данные – в виде абсолютных значений и процентных долей. Для сравнения данных в двух зависимых группах применен критерий Вилкоксона. Построение дерева решения для прогнозирования вероятности увеличения сердечно – сосудистого риска у больных АГ через 6 месяцев после вирусной пневмонии, вызванной SARS–COV–2, осуществлялось с помощью метода CHAID (Chi Squared Automatic Interaction Detection). В качестве исхода прогностической модели было обозначено два состояния – увеличение сердечно–сосудистого риска или без изменений сердечно–сосудистого риска.

Результаты исследования. На начальном этапе исследования нами были определены и проанализированы уровни маркеров дисфункции эндотелия ЭТ-1 и NT-proCNP в динамике за время стационарного лечения. Согласно результатам проведенного анализа, было выявлено статистически значимое снижение уровней как ЭТ-1, так и NT-proCNP к моменту выписки пациентов из стационара по сравнению с их уровнями при поступлении ($p < 0,001$). Полученные результаты представлены в *таблице 1*.

В дерево решений вошли следующие предикторы вероятности увеличения сердечно-сосудистого риска у больных АГ через 6 месяцев после перенесенной вирусной пневмонии, вызванной SARS-COV-2: клиничко-анамнестические параметры (возраст; пол, наличие и количество факторов риска АГ – табакокурение, ИМТ, гиподинамия, наличие сопутствующих заболеваний), а также результаты лабораторно-инструментальных исследований (степень поражения легких по результатам компьютерной томографии органов грудной клетки, процент поражения легких, сатурация кислорода в крови, уровни ЭТ-1 и NT-proCNP, С-реактивного белка, прокальцитонина, Д-димера).

Таблица 1
Динамика уровней ЭТ-1 и NT-proCNP у обследуемых пациентов

Table 1
Changes in the ET-1 and NT-proCNP levels in the patients examined

Показатель	Этапы обследования		p
	При поступлении	При выписке	
ЭТ-1, нг/мл	14,4 [10,2; 16,9]	9,0 [6,0; 12,0]	$p < 0,001^*$
NT-proCNP, пг/мл	17,4 [15,4; 22,0]	14,2 [11,6; 18,2]	$p < 0,001^*$

* – различия статистически значимы

Минимальное количество наблюдений в родительском узле составило 6 человек, в дочернем узле – 3 человека. Статистическая значимость полученной модели – 0,04.

В результате в модель были отобраны следующие предикторы: динамика уровня ЭТ-1 за время стационарного лечения и уровень NT-proCNP при выписке ($> 17,6$ и $\leq 17,6$ пг/мл). Полученная модель представлена на *рисунке 1*. В полученном дереве решений наблюдались 3 терминальных узла.

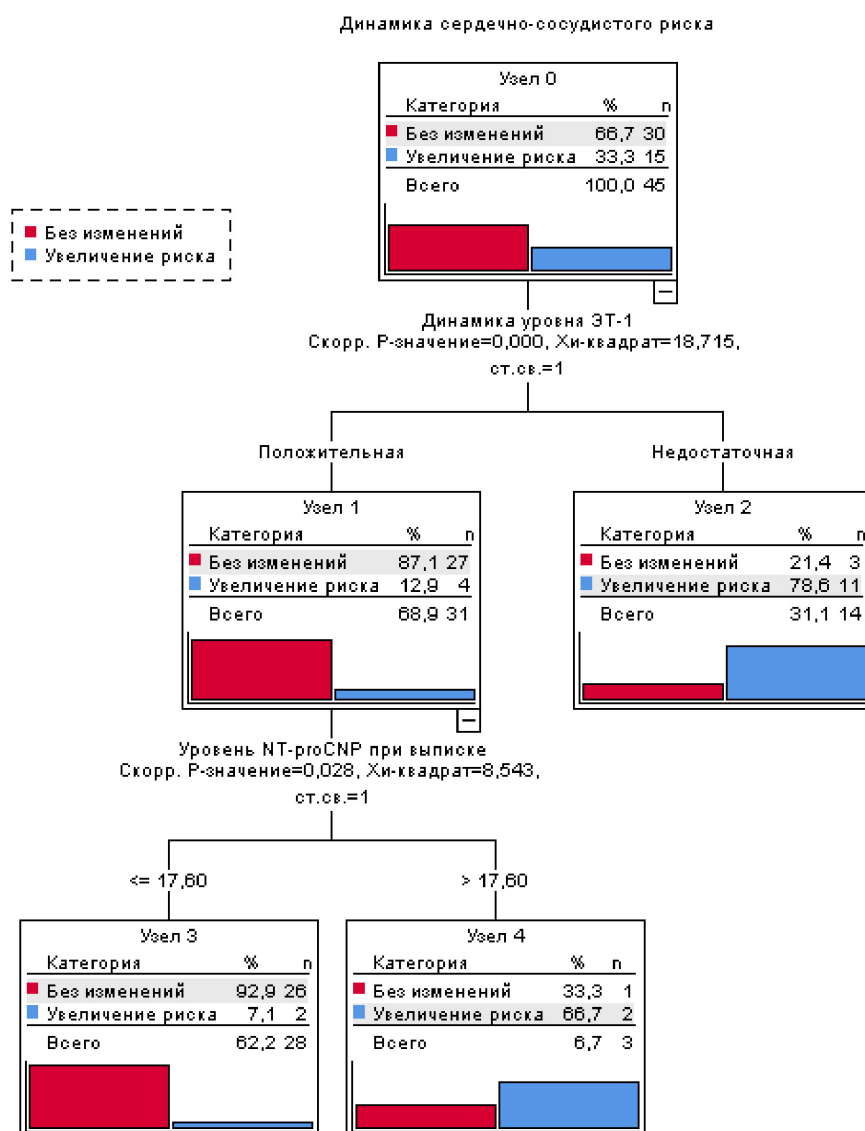


Рис. 1. Дерево решений, определяющее вероятность увеличения сердечно-сосудистого риска у больных АГ через 6 месяцев после вирусной пневмонии, вызванной SARS-COV-2
Fig. 1. Decision tree determining the probability of increased cardiovascular risk in patients with hypertension 6 months after viral pneumonia caused by SARS-COV-2

Согласно представленным данным в *таблице 2*, при недостаточной динамике уровня ЭТ–1 в стационаре или снижении его менее чем на 10% вероятность увеличения сердечно–сосудистого риска у больных АГ, перенесших COVID–19, через 6 месяцев превышала таковую в общей выборке в 2,4 раза (индекс 235,7%) (узел 2), при положительной динамике уровня ЭТ–1 в стационаре и уровне NT–proCNP при выписке >17,6 пг/мл – в 2,3 раза (индекс 229,4%) (узел 4). Увеличение сердечно–сосудистого риска в этих подгруппах наблюдалось у 78,6% и 76,5% соответственно.

У пациентов с положительной динамикой уровня ЭТ–1 в стационаре и уровня NT–proCNP при выписке ≤17,6 пг/мл вероятность увеличения сердечно–сосудистого риска была аналогична вероятности в общей выборке (индекс 100,0%) (узел 3).

В *таблице 3* представлены результаты сопоставления результатов исхода в изучаемой группе и спрогнозированных результатов.

Чувствительность полученной модели составила 86,7%, специфичность – 86,7%. Общая доля верных прогнозов в исследуемой выборке составила 86,7%.

Обсуждение. По результатам исследования мы пришли к выводу, что уровень NT–proCNP и динамика уровня ЭТ–1 у пациентов с АГ после перенесенной вирусной пневмонии, вызванной SARS–COV–2 имеют прогностическое значение для определения персонализированной вероятности увеличения сердечно – сосудистого риска АГ через 6 месяцев после выписки из стационара. Пациентов с положительной динамикой уровня ЭТ–1 в стационаре и уровнем NT–proCNP при выписке ≤17,6 пг/мл можно отнести к группе с низкой вероятностью прогрессирования сердечно–сосудистого риска, а пациентов с недостаточной динамикой уровня ЭТ–1

в стационаре и уровнем NT–proCNP при выписке >17,6 пг/мл – к группе с высокой вероятностью прогрессирования сердечно–сосудистого риска. Полученные нами данные не противоречат данным зарубежных и российских ученых, где подтверждена роль эндотелиальной дисфункции как в патогенезе АГ, так и COVID–19 [22, 23, 24].

В доступной нам литературе не встретилось работ по изучению уровня NT–proCNP у больных при АГ после перенесенной вирусной пневмонии, вызванной SARS–COV–2. При этом многочисленные исследования, в основном принадлежащие зарубежным авторам, подтверждают перспективность изучения NT–proCNP для выявления ЭД и оценки ее выраженности при различных заболеваниях [25, 26]. В исследовании Tomasiuk R. была установлена ассоциация между уровнем NT–proCNP в плазме крови и показателями АД [27]. Интересными являются данные исследований, которые демонстрируют перспективность оценки уровня NT–proCNP в диагностике заболеваний различной этиологии, но с одинаковым знаменателем – воспалением [28, 29]. В том числе, в доступной литературе представлено исследование, посвященное анализу уровня NT–proCNP у пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS–COV–2. Vojtil с соавт. определяли сывороточный уровень NT–proCNP у пациентов, госпитализированных по поводу COVID–19. Наиболее низкий уровень NT–proCNP был выявлен у тяжело–больных пациентов с COVID–19, а самый высокий – в группе без COVID–19. Низкий уровень NT–proCNP при поступлении ассоциировался с тяжелым исходом заболевания. В заключение авторы указали, что полученные ими данные является первыми, в которых сообщается о противоречивых изменениях уровня NT–proCNP по сравнению с кардиальными и

Таблица 2

Характеристика терминальных узлов дерева решений

Table 2

Characteristics of terminal nodes in the decision tree

№ терминального узла	Характеристика терминального узла	Число больных		Отклик, %	Индекс, %
		Всего	Увеличение сердечно–сосудистого риска		
2	Недостаточная динамика уровня ЭТ–1 в стационаре или снижение менее чем на 10%	14	11	78,6	235,7
4	Положительная динамика уровня ЭТ–1 в стационаре, уровень и NT–proCNP при выписке >17,6	3	2	76,5	229,4
3	Положительная динамика уровня ЭТ–1 в стационаре, уровень NT–proCNP при выписке ≤17,6	28	2	33,3	100,0

Таблица 3

Сопоставление результатов исхода в изучаемой группе и спрогнозированных результатов

Table 3

Comparison of the outcomes in the study group with the predicted outcomes

Динамика сердечно–сосудистого риска / Общая процентная доля	Спрогнозированный риск		Процент правильных прогнозов
	Неизменный сердечно–сосудистый риск	Увеличение сердечно–сосудистого риска	
Неизменный сердечно–сосудистый риск	26	4	86,7
Увеличение сердечно–сосудистого риска	2	13	86,7
Общая процентная доля	62,2	37,8	86,7

стандартными маркерами воспаления в популяции пациентов с COVID-19, и патогенетический механизм, лежащий в основе этого наблюдения, еще предстоит выяснить [30].

Перспективность изучения уровня ЭТ-1 у пациентов с COVID-19 также была продемонстрирована в ряде исследований [31, 32]. Наглядными являются данные, полученные в исследовании 2022 года Abraham G.R., в котором у госпитализированных пациентов с COVID-19, включая умерших и тех, у кого развилось острое повреждение миокарда или почек, отмечалось значительное повышение уровня ЭТ-1 в плазме крови в острой фазе инфекции [33]. Бочарова К.А. с соавт. доказали, что определение содержания ЭТ-1 в плазме крови возможно для перспективной оценки кардиоваскулярного риска у больных гипертонической болезнью [34].

Таким образом, полученная модель прогнозирования вероятности увеличения сердечно-сосудистого риска у больных АГ через 6 месяцев после вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, может быть использована в скрининговых исследованиях на больших группах больных. Преимущество данной модели состоит в том, что она носит персонализированный характер и должна послужить поводом к нацеленному ее применению для предотвращения увеличения сердечно-сосудистого риска у больных АГ после вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2.

Заключение. В своей работе мы получили убедительные данные о важной клинико-прогностической ценности исследования таких маркеров дисфункции эндотелия, как ЭТ-1 и NT-proCNP. Определение уровней ЭТ-1 и NT-proCNP в сыворотке крови позволяет адекватно оценить и персонализировано спрогнозировать вероятность увеличения сердечно-сосудистого риска у больных АГ через 6 месяцев после вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ерина А.М., Ротарь О.П., Солнцев В.Н., и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в Российской Федерации – важность выбора критериев диагностики // Кардиология. – 2019. – Т. 59, №6. – С.5–11. [Yerina AM, Rotar' OP, Solntsev VN, et al. Epidemiologiya arterial'noy gipertenzii v Rossiyskoy Federatsii – vazhnost' vybora kriteriyev diagnostiki [Epidemiology of Arterial Hypertension in Russian Federation – Importance of Choice of Criteria of Diagnosis]. Kardiologiya [Kardiologiya]. 2019; 59 (6): 5–11. (In Russ.)]. DOI: 10.18087/cardio.2019.6.2595
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. Lancet. 2021; 398 (10304): 957–980. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1
3. Иванова Е. Г., Макарова Е. В. Артериальная гипертензия – фокус на качество жизни // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24, №. 8. – С.38–43. [Ivanova EG, Makarova EV. Arterial'naya gipertoniya–fokus na kachestvo zhizni [Arterial hypertension – focus on life quality]. Profilakticheskaya meditsina [Profilakticheskaya Meditsina]. 2021; 24 (8): 38–43. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/profmed20212408138
4. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020; 395 (10229): 1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
5. Gallo G, Calvez V, Savoia C. Hypertension and COVID-19: Current Evidence and Perspectives. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2022; 29 (2): 115–123. DOI: 10.1007/s40292-022-00506-9
6. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected by SARS-CoV-2 in Wuhan, China. Allergy. 2020; 75 (7): 1730–1741. DOI:10.1111/all.14238
7. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020; 382 (18): 1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
8. Güler T, Yurdakul FG, Acar Sivas F, et al. Rehabilitative management of post-acute COVID-19: clinical pictures and outcomes. Rheumatol Int. 2021; 41 (12): 2167–2175. DOI: 10.1007/s00296-021-05003-1
9. 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. [Kanorskiy SG. Postkovidnyy sindrom: rasprostranennost' i patogenez organnykh porazheniy, napravleniya korrektsii. sistematicheskii obzor [Post-COVID syndrome: prevalence, organ pathogenesis and routes of correction. A systematic review]. Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik [Kubanskiy Nauchnyi Meditsinskiy Vestnik]. 2021; 28 (6): 90–116. (In Russ.)]. DOI: 10.25207/1608-6228-2021-28-6-90-116.
10. Schiffrin EL, Flack JM, Ito S, et al. Hypertension and COVID-19. Am J Hypertens. 2020; 33 (5): 373–374. DOI: 10.1093/ajh/hpaa057
11. Tadic M, Cuspodi C, Grassi G, et al. COVID-19 and arterial hypertension: Hypothesis or evidence? J Clin Hypertens (Greenwich). 2020; 22 (7): 1120–1126. DOI: 10.1111/jch.13925
12. Bonaventura A, Vecchié A, Dagna L, et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. Nat Rev Immunol. 2021; 21 (5): 319–329. DOI: 10.1038/s41577-021-00536-9
13. Esposito L, Cancro FP, Silverio A, et al. COVID-19 and Acute Coronary Syndromes: From Pathophysiology to Clinical Perspectives. Oxid Med Cell Longev. 2021; 4936571. DOI: 10.1155/2021/4936571
14. Полунина Е.А., Воронина Л.П., Севостьянова И.В., и др. Ассоциация полиморфизма 4a/4b и 4b/4b гена эндотелиальной синтазы оксида азота с маркерами дисфункции эндотелия у больных ХСН // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № S4. – С.4–9. [Polunina EA, Voronina LP, Sevost'yanova IV, et al. Assotsiatsiya polimorfizma 4a/4b i 4b/4b gena endotelial'noy sintazy oksida azota s markerami disfunktsii endoteliya u bol'nykh

- KHSN [Association of polymorphism 4a/4b and 4b/4a in endothelial nitric oxide synthase gene and markers of endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure]. *Kardiologiya* [Kardiologiya]. 2018; 58 (4S): 4–9. (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2448
15. Дубинина И.И., Урясьев О.М., Берстнева С.В., и др. Артериальная гипертензия и дисфункция эндотелия при коморбидной патологии: сахарный диабет и первичный гипотиреоз // Российский медико-биологический вестник имени академика ИП Павлова. – 2016. – № 4. – С.42–55. [Dubinina II, Uryas'ev OM, Berstneva SV, et al. Arterial'naya gipertenziya i disfunktsiya endoteliya pri komorbidnoy patologii: sakharnyy diabet i pervichnyy gipotireoz [Hypertension and endothelial dysfunction in comorbid pathology: diabetes mellitus and primary hypothyroidism]. *Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik imeni akademika I.P. Pavlova* [IP Pavlov Russian medical biological herald. (In Russ.)]. 2016; 4: 42–55. DOI: 10.23888/PAVLOVJ2016442–55
 16. 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. [Podzolkov VI, Safronova TA, Natkina DU. Endotelial'naya disfunktsiya u bol'nykh s kontroliruyemoy i nekontroliruyemoy arterial'noy gipertenziyey [Endothelial dysfunction in patients with controlled and uncontrolled arterial hypertension]. *Terapevticheskiy arkhiv* [Therapeutic Archive]. 2019; 91 (9): 108–114. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000344
 17. Стройкова Т.Р., Башкина О.А., Селиверстова Е.Н. Анализ показателей плазменного эндотелина-1 и фактора роста фибробластов у детей с бронхиальной астмой // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – Т. 60, № 4. – С.238–239. [Stroykova TR, Bashkina OA, Seliverstova EN. Analiz pokazateley plazmennogo endotelina-1 i faktora rosta fibroblastov u detey s bronkhial'noy astmoy [Analysis of plasma endothelin-1 and fibroblast growth factor in children with bronchial asthma]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]. 2015; 60 (4): 238–239. (In Russ.)].
 18. Jankowich M, Choudhary G. Endothelin-1 levels and cardiovascular events. *Trends Cardiovasc Med*. 2020; 30 (1): 1–8. DOI: 10.1016/j.tcm.2019.01.007
 19. Prickett TC, A Espiner E. Peptides Circulating products of C-type natriuretic peptide and links with organ function in health and disease. 2020; 132: 170363. DOI: 10.1016/j.peptides.2020.170363
 20. Suga S, Nakao K, Itoh H, et al. Endothelial production of C-type natriuretic peptide and its marked augmentation by transforming growth factor-beta. Possible existence of "vascular natriuretic peptide system". *J Clin Invest*. 1992; 90: 1145–1149. DOI: 10.1172/JCI115933
 21. Wu C, Wu F, Pan J, et al. Furin-mediated processing of Pro-C-type natriuretic peptide. *J Biol Chem*. 2003; 278: 25847–25852. DOI: 10.1074/jbc.M301223200
 22. Xu SW, Ilyas I, Weng JP. Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies *Acta Pharmacol Sin*. 2023; 44 (4): 695–709. DOI: 10.1038/s41401-022-00998-0
 23. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020; 395: 1417–1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
 24. Горшков А. Ю., Федорович А. А., Драпкина О. М. Дисфункция эндотелия при артериальной гипертензии: причина или следствие? // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, №. 6. – С.62–68. [Gorshkov AYU, Fedorovich AA, Drapkina OM. Disfunktsiya endoteliya pri arterial'noy gipertenzii: prichina ili sledstviye? [Endothelial dysfunction in hypertension: cause or effect?]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular Therapy and Prevention]. 2019; 18 (6): 62–68. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-6-62-68
 25. Del Ry S, Cabiati M, Bianchi V, et al. C-type natriuretic peptide plasma levels and whole blood mRNA expression show different trends in adolescents with different degree of endothelial dysfunction. *Peptides*. 2020; 124: 170218. DOI: 10.1016/j.peptides.2019.170218
 26. Vlachopoulos C, Ioakeimidis N, Terentes-Printzios D, et al. Amino-terminal pro-C-type natriuretic peptide is associated with arterial stiffness, endothelial function and early atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2010; 211 (2): 649–55. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.03.020
 27. Tomasiuk R. N-Terminal Pro-C-Type Natriuretic Peptide: The Novel Marker in Selected Disease Units. *ProteinPeptLett*. 2022; 29 (2): 125–132. DOI: 10.2174/092986652866621125104944
 28. Obata H, Yanagawa B, Tanaka K, et al. N. CNP infusion attenuates cardiac dysfunction and inflammation in myocarditis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007; 356 (1): 60–6. DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.02.085
 29. Bae CR, Hino J, Hosoda H, et al. C-type natriuretic peptide (CNP) in endothelial cells attenuates hepatic fibrosis and inflammation in non-alcoholic steatohepatitis. *Life Sci*. 2018; 209: 349–356. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.08.031
 30. Bojti I, Przewosnik AS, Luxenburger H, et al. Decreased level of serum NT-proCNP associates with disease severity in COVID-19. *RespirRes*. 2023; 24 (1): 174. DOI: 10.1186/s12931-023-02469-4
 31. Willems LH, Nagy M, Ten Cate H, et al. Sustained inflammation, coagulation activation and elevated endothelin-1 levels without macrovascular dysfunction at 3 months after COVID-19. *Thromb Res*. 2022; 209: 106–114. DOI: 10.1016/j.thromres.2021.11.027
 32. Sanghavi DK, Titus A, Caulfield TR, et al. Endotheliitis, endothelin, and endothelin receptor blockers in COVID-19 *Med Hypotheses*. 2021; 150: 110564. DOI: 10.1016/j.mehy.2021.110564
 33. Abraham GR, Kuc RE, Althage M, et al. Endothelin-1 is increased in the plasma of patients hospitalised with Covid-19. *J Mol Cell Cardiol*. 2022; 167: 92–96. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2022.03.007
 34. Бочарова К.А., Горяйнов И.И., Князева Л.А. Взаимосвязь содержания эндотелина-1, трансформирующего фактора роста $\beta 1$ с процессами ремоделирования сердца у больных артериальной гипертензией // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т. 14, № 1. – С.86–87. [Bocharova KA, Goryaynov II, Knyazeva LA. Vzaimosvyaz' soderzhaniya endotelina-1, transformiruyushchego faktora rosta $\beta 1$ s protsessami remodelirovaniya serdtsa u bol'nykh arterial'noy gipertenziyey [The relationship of the content of endothelin-1, transforming growth factor $\beta 1$ with the processes of heart remodeling in patients with arterial hypertension]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy* [Journal of new medical technologies]. 2007; 14 (1): 86–87. (In Russ.)].