

Артериальная гипертензия и неблагоприятное течение COVID-19 среди госпитализированных больных: данные когортного исследования из России

Подзолков В.И., Брагина А.Е.*, Тарзиманова А.И., Васильева Л.В., Огибенина Е.С., Быкова Е.Е., Шведов И.И., Иванников А.А., Дружинина Н.А.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Цель. Оценить ассоциацию артериальной гипертензии (АГ) с тяжелыми формами и летальными исходами новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Материал и методы. В ретроспективное когортное исследование были включены взрослые пациенты (≥ 18 лет), госпитализированные в Университетскую клиническую больницу №4 Сеченовского Университета (Москва, Россия) в период с 08 апреля 2020 г. по 19 ноября 2020 г. с клинически или лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19. Первичной конечной точкой была госпитальная смертность от всех причин. Вторичные конечные точки включали госпитализацию в отделение интенсивной терапии (ОИТ) и инвазивную вентиляцию легких (ИВЛ). Для оценки независимой связи между факторами риска и конечными точками была выполнена множественная логистическая регрессия.

Результаты. Всего в исследование было включено 1637 пациентов, из них 848 (51,8%) – мужчины. Медиана возраста составила 59 (48; 70) лет. 55,9% пациентов ($n=915$) имели ранее установленный диагноз АГ. У больных АГ по данным компьютерной томографии органов грудной клетки отмечалось значительно более тяжелое поражение легких, а также более низкая сатурация кислорода (SpO_2). Многие из них были госпитализированы в отделение интенсивной терапии и переведены на ИВЛ. В группе АГ также была более высокая смертность. Возраст, наличие АГ, уровни глюкозы и С-реактивного белка (СРБ), а также сниженное количество тромбоцитов были независимо связаны со смертностью, при этом АГ имела самую сильную связь [отношение шансов (ОШ) 1,827, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,174-2,846; $p=0,008$]. Возраст, наличие АГ, количество нейтрофилов, количество тромбоцитов, уровни глюкозы и СРБ были независимо связаны с госпитализацией в ОИТ, при этом АГ имела самую сильную связь (ОШ 1,595, 95% ДИ 1,178-2,158; $p=0,002$). Возраст, наличие АГ, уровни глюкозы и СРБ, а также сниженное количество тромбоцитов были независимо связаны с необходимостью поведения ИВЛ, при этом АГ имела самую сильную связь (ОШ 1,703, 95% ДИ 1,151-2,519; $p=0,008$). Частота проведения ИВЛ была выше в группе АГ по сравнению с группой без АГ.

Заключение. АГ может быть независимым предиктором тяжелого течения COVID-19 и неблагоприятных исходов, а именно смерти, госпитализации в ОИТ и ИВЛ у госпитализированных пациентов.

Ключевые слова: COVID-19, артериальная гипертензия, смертность, факторы риска.

Для цитирования: Подзолков В.И., Брагина А.Е., Тарзиманова А.И., Васильева Л.В., Огибенина Е.С., Быкова Е.Е., Шведов И.И., Иванников А.А., Дружинина Н.А. Артериальная гипертензия и неблагоприятное течение COVID-19 среди госпитализированных больных: данные когортного исследования из России. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2023;19(1):4-10. DOI:10.20996/1819-6446-2023-01-10.

Arterial Hypertension and Severe COVID-19 in Hospitalized Patients: Data from a Cohort Study

Podzolkov V.I., Bragina A.E.*, Tarzimanova A.I., Vasilyeva L.V., Ogibeniina E.S., Bykova E.E., Shvedov I.I., Ivannikov A.A., Druzhinina N.A. I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Aim. To assess the association of hypertension with the severe forms and fatal outcomes of Coronavirus disease 2019 (COVID-19).

Material and Methods. This retrospective cohort study involved adult patients (≥ 18 years old), admitted to the University hospital №4 of Sechenov University (Moscow, Russia) between 08 April 2020 and 19 November 2020 with clinically diagnosed or laboratory-confirmed COVID-19. The cohort included 1637 patients. The primary outcome was all-cause in-hospital mortality. The secondary outcomes included intensive care unit admission (ICU) and invasive ventilation. Multiple logistic regression was performed to assess the independent association between risk factors and endpoints.

Results. A total of 1637 patients were included in the study. 51.80% ($n=848$) of the subjects were males. The median age was 59.0 (48.0; 70.0) years and 55.90% ($n=915$) had pre-existing diagnosis of hypertension. Patients with hypertension had significantly more severe lung injury based on chest CT scan findings as well as lower oxygen saturation (SpO_2). More of them were admitted to ICU and placed on invasive ventilation. The hypertension group also had higher mortality. Age, hypertension, glucose, C-reactive protein and decreased platelet count were independently associated with mortality, hypertension having the strongest association (OR 1.827, 95% CI 1.174-2.846, $p=0.008$). Age, hypertension, neutrophil count, platelet count, glucose, and CRP were independently associated with ICU admission, with hypertension having the strongest association (OR 1.595, 95% CI 1.178-2.158, $p=0.002$). Age, hypertension, glucose, CRP and decreased platelet count were independently associated with invasive ventilation, with hypertension having the strongest association (OR 1.703, 95% CI 1.151-2.519, $p=0.008$). Based on the multiple logistic regression models, odds of death, ICU admission, and invasive ventilation were higher in the hypertension group as compared to the group without hypertension.

Conclusion. Hypertension can be an independent predictor of severe COVID-19 and adverse outcomes, namely death, ICU admission, and invasive ventilation in hospitalized patients.

Keywords: COVID-19, hypertension, mortality, risk factors.

For citation: Podzolkov V.I., Bragina A.E., Tarzimanova A.I., Vasilyeva L.V., Ogibeniina E.S., Bykova E.E., Shvedov I.I., Ivannikov A.A., Druzhinina N.A. Arterial Hypertension and Severe COVID-19 in Hospitalized Patients: Data from a Cohort Study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2023;19(1):4-10. DOI:10.20996/1819-6446-2023-01-10.

Received/Поступила: 22.08.2022

Accepted/Принята в печать: 03.10.2022

* Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку):
anna.bragina@mail.ru

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции 2019 г. (COVID-19) не сбавляет обороты по всему миру, несмотря на разрабатываемые подходы к лечению, профилактике и проводимую вакцинацию населения. Глобальные показатели распространенности (более 200 млн.) при уровне летальности 2,2%, данные о длительно сохраняющихся симптомах после острой фазы заболевания, социальное дистанцирование определяют значение COVID-19 не только для формирования статистических показателей, но и влияют на качество жизни населения в мире [1]. В руководстве Европейского независимого фонда ангиологии и сосудистой медицины (European Independent Foundation in Angiology/Vascular Medicine) пациенты с артериальной гипертензией (АГ), а также с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), ожирением и сахарным диабетом (СД), отнесены в группу высокого риска тяжелого и критического течения коронавирусной инфекции, и в отношении них были предложены специальные подходы к наблюдению и лечению [2].

Вопрос о роли АГ в качестве фактора риска тяжелого течения и неблагоприятных исходов COVID-19 является предметом изучения в крупных исследованиях и мета-анализах. С одной стороны, АГ является одним из наиболее часто встречающихся фоновых заболеваний у больных COVID-19: по данным различных источников от 15 до 56% пациентов имели высокие цифры АД [3-8]. В ряде мета-анализов, проведенных в начале пандемии, продемонстрирована высокая предиктивная значимость АГ. Так, в работе G. Lippi (13 исследований, 2893 пациента) АГ была связана с увеличением риска развития тяжелого COVID-19 и смертности от него практически в 2,5 раза [9]. Сходные результаты получены еще в нескольких работах [3-5, 10-12]. С другой стороны, в более поздних публикациях высказывалась критика методов статистической обработки, примененных в данных работах [4]. В связи с этим Азиатское общество по борьбе с сердечно-сосудистыми осложнениями АГ (The Hypertension Cardiovascular Outcome Prevention and Evidence in Asia (HOPE Asia) Network) в своем руководстве провело обзор имеющихся данных и предложило учитывать следующие факторы неблагоприятного течения и исхода COVID-19, исключив из них АГ: сахарный диабет, курение, сердечно-сосудистые заболевания (сердечная недостаточность, инсульт, стенокардия, инфаркт миокарда), хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая болезнь почек, онкологические заболевания (особенно при проведении химио и лучевой терапии) [13]. Тем не менее, в нескольких мета-анализах была подтверждена связь АГ с более тяжелым прогнозом COVID-19. По данным китайских исследователей среди критически больных и умерших доля пациентов с АГ была значимо выше

[14]. Еще в одном мета-анализе результатов 34 исследований была также подтверждена роль АГ в развитии более тяжелых форм COVID-19 [15]. Крупных исследований влияния артериальной гипертензии на исходы COVID-19 у населения России не проводилось.

Выполненные на данный момент исследования показали противоречивые результаты в отношении вопроса, можно ли считать АГ независимым фактором риска тяжелого течения COVID-19, и тот факт, что она остается преобладающим заболеванием в популяции, делает изучение этого вопроса актуальным [16-21].

Цель исследования – оценить ассоциацию АГ с тяжелыми формами и летальными исходами COVID-19).

Материал и методы

Было проведено ретроспективное исследование по данным выписных эпикризов больных, прошедших стационарное лечение в Университетской клинической больнице №4 Сеченовского университета в период с 08 апреля по 19 ноября 2020 г., с лабораторно подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 (U07.1 по Международной классификации болезней десятого пересмотра), или клинически диагностированной (U07.2) при недоступном или отрицательном результате теста полимеразной цепной реакции SARS-CoV-2. В исследуемую когорту вошли 1637 пациентов. Данные (включая ранее существовавший диагноз АГ) были собраны из медицинской документации и электронной базы данных больницы. Об этом исследовании ранее сообщалось в публикации, в которой изучался другой аспект проблемы [22]. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом Сеченовского университета 18 февраля 2021 г. (протокол № 04–21). От необходимости получения информированного согласия отказались в связи с ретроспективным характером исследования.

Степень тяжести COVID-19 оценивалась по объему поражения легочной ткани [23]. Первичной конечной точкой стал летальный исход. В качестве вторичных конечных точек использовались: потребность в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОИТ).

Статистический анализ результатов проводился с использованием программного пакета Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Данные представлены в виде средних значений и среднеквадратического отклонения или медианы и межквартильного интервала. Распространенность признака в популяции выражены в процентном соотношении. При сравнении групп для измерения уровня значимости различий использовался непараметрический метод Манна-Уитни. Статистическая значимость различий между качественными показателями оценивалась с помощью критерия χ^2 .

С целью оценки связи между наличием АГ и летальным исходом с учетом других возможных факторов риска была построена множественная логистическая регрессионная модель, куда включались только те параметры, для которых значение площади под ROC кривой (AUC) было значимо больше 0,5 [то есть 95% доверительный интервал (ДИ) не содержал 0,5]. Для оценки силы связи были рассчитаны отношения шансов (ОШ) с 95% ДИ, где показатель ОШ для непрерывных переменных означает во сколько раз возрастает риск летального исхода при увеличении переменной на 1 единицу измерения, а для категориальной переменной «наличие АГ» – увеличение риска в группе пациентов с АГ. За уровень статистической значимости был принят $p < 0,05$.

Результаты

В исследование включили 1637 пациентов [848 (51,8%) мужчин и 789 (49,2%) женщин, средний возраст составил $58,8 \pm 16,1$ лет].

915 пациентов (55,90%) имели АГ, у 722 пациентов (44,10%) повышения АД не было.

55,90% пациентов ($n=915$) имели ранее существовавший диагноз артериальной гипертензии [2,95% ($n=27$) – 1-я стадия; 33,44% ($n=306$) – 2-я стадия и 63,61% ($n=582$) – 3-я стадия]. Из них 99 пациентов (10,82%) антигипертензивную терапию не получали, 67 (7,32%) получали монотерапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, 54 (5,90%)

– блокаторами рецепторов ангиотензина, 93 (10,16%) – β -адреноблокаторами, 20 (2,19%) – блокаторами кальциевых каналов, 7 (0,77%) – диуретиками, 3 (0,33%) – моксонидином, а 346 (37,81%) – комбинированную терапию. Информация о терапии 226 пациентов с АГ отсутствовала. 657 (71,80%) участников с АГ имели при поступлении систолическое АД (САД) < 140 мм рт.ст. и диастолическое АД (ДАД) < 80 мм рт.ст.

Характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Пациенты с АГ были старше, среди них было больше женщин, они дольше находились в стационаре, чаще курили, имели более высокие значения индекса массы тела (ИМТ), систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) при поступлении, более высокие уровни нейтрофилов, С-реактивного белка (СРБ) и глюкозы в крови.

У пациентов с АГ было значимо более тяжелое поражение легких по КТ, чаще встречались сниженные значения сатурации крови кислородом, им чаще требовалось лечение в условиях ОИТ, проведение ИВЛ. В этой группе чаще фиксировались летальные исходы (табл. 2).

Прогностическое значение АГ в отношении летального исхода оценивалась с помощью построения ROC-кривой с расчетом AUC, стандартной ошибки (SE) и 95% ДИ (табл. 3).

Со смертностью были связаны такие факторы риска как возраст, наличие АГ, САД при поступлении, коли-

Table 1. Baseline characteristics of patients

Таблица 1. Характеристики пациентов

Параметр	Все пациенты (n=1637)	Пациенты с АГ (n=915)	Пациенты без АГ (n=722)	p-value
Возраст, лет	59 (48; 70)	67 (58; 78)	48 (39; 58)	0,000
Мужчины, n (%)	848 (51,80)	417 (45,60)	431 (59,70)	0,000
Длительность госпитализации, дни	14,0 (12,0; 17,0)	14,0 (12,0; 18,0)	14,0 (11,0; 17,0)	0,003
Курение в анамнезе, n (%)	294 (31,68)	192 (20,98)	102 (14,13)	0,001
ИМТ, кг/м ²	29,7 (25,6; 34,6)	31,2 (27,3; 35,4)	27,8 (24,8; 31,2)	0,000
САД, мм рт.ст.	121,0 (117,0; 130,0)	126,0 (120,0; 135,0)	120,0 (115,0; 130,0)	0,000
ДАД, мм рт.ст.	80,0 (71,0; 80,0)	80,0 (73,0; 80,0)	80,0 (70,0; 80,0)	0,000
ЧСС, уд/мин	90,0 (80,0; 98,0)	90,0 (80,0; 97,0)	90,0 (82,0; 98,0)	0,015
СД, n (%)	294 (17,96%)	244 (26,84%)	50 (6,97%)	0,000
SpO ₂ , %	95,0 (92,0; 96,0)	94,0 (92,0; 96,0)	95,0 (93,0; 97,0)	0,000
Нейтрофилы, $\times 10^9$ /л	3,52 (2,50; 5,10)	3,65 (2,59; 5,31)	3,40 (2,40; 4,90)	0,008
Нейтропения ($< 1,5 \times 10^9$ /л), n (%)	97 (5,93)	54 (5,90)	43 (5,96)	0,922
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	219,0 (168,0; 292,0)	214,0 (164,0; 292,0)	224,0 (173,0; 292,0)	0,056
Тромбоцитопения ($< 100 \times 10^9$ /л), n (%)	42 (2,57)	28 (2,40)	14 (1,94)	0,164
СРБ, мг/л	44,1 (13,6; 107,4)	51,0 (16,9; 120,0)	37,0 (9,2; 90,6)	0,000
Глюкоза, ммоль/л	5,10 (4,60; 6,00)	5,30 (4,70; 6,40)	4,91 (4,50; 5,60)	0,000
СКФ (СКД-EPI), мл/мин/1,73м ²	69,0 (54,5; 81,6)	60,6 (48,5; 72,9)	77,5 (68,4; 88,0)	0,000

SpO₂ – насыщение гемоглобина кислородом, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, СД – сахарный диабет, СКФ (СКД-EPI) – скорость клубочковой фильтрации, определенная по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, СД – сахарный диабет, СРБ – С-реактивный белок, ЧСС – частота сердечных сокращений.

Table 2. Comparison of the course of COVID-19 in the presence or absence of hypertension
Таблица 2. Сравнение течения COVID-19 в зависимости от наличия и отсутствия АГ

Параметр	Пациенты с АГ (n=915)	Пациенты без АГ (n=722)	p
Степень тяжести поражения легких по данным КТ, n (%):			
• 0 (нет поражения);	7 (0,77)	16 (2,23)	0,000
• 1 (легкая);	210 (23,02)	200 (27,75)	
• 2 (средней степени);	408 (44,60)	361 (49,93)	
• 3 (тяжелая);	243 (26,54)	129 (17,85)	
• 4 (критическая)	47 (5,07)	16 (2,23)	
SpO ₂ <90%, n (%)	114 (12,46)	37 (5,13)	0,000
Лечение в ОИТ, n (%)	134 (14,64)	26 (3,60)	0,000
Проведение ИВЛ, n (%)	86 (9,40)	12 (1,66)	0,000
Летальный исход, n (%)	97 (10,60)	8 (1,11)	0,000

SpO₂ – насыщение гемоглобина кислородом, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, КТ – компьютерная томография, ОИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

Table 3. Univariate logistic regression all-cause in-hospital mortality

Таблица 3. Результаты однофакторного логистического регрессионного анализа внутрибольничной смертности от всех причин

Parameter	Однофакторное ОШ	95% ДИ	p	AUC	SE	95% ДИ
Возраст	1,084	1,067-1,102	0,000	0,794	0,023	0,773-0,813
Мужской пол	0,972	0,798-1,185	0,779	0,507	0,029	0,483-0,532
Наличие АГ	3,253	2,261-4,681	0,000	0,695	0,021	0,672-0,717
САД при поступлении	0,982	0,969-0,996	0,012	0,540	0,032	0,515-0,564
Уровень нейтрофилов в крови	1,140	1,093-1,190	0,000	0,675	0,034	0,652-0,698
Уровень тромбоцитов в крови	0,996	0,994-0,998	0,001	0,635	0,031	0,611-0,658
Уровень глюкозы в сыворотке крови	1,112	1,053-1,174	0,000	0,663	0,035	0,639-0,687
СРБ	1,011	1,009-1,013	0,000	0,786	0,024	0,765-0,806
СКФ (СКД-EPI)	0,956	0,945-0,966	0,000	0,729	0,030	0,706-0,751
SpO ₂	0,838	0,804-0,873	0,000	0,738	0,028	0,684-0,792

ОШ – отношение шансов, AUC – площадь под кривой, SE – standard error, ДИ – доверительный интервал, АГ – артериальная гипертензия, САД – систолическое АД, СРБ – С-реактивный белок, СКФ (СКД-EPI) – скорость клубочковой фильтрации, определенная по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

чество нейтрофилов, количество тромбоцитов, глюкоза, СРБ, расчетная СКФ (СКД-EPI), SpO₂. Максимальное прогностическое значение с большими значениями площади под ROC-кривой обладали такие факторы как наличие АГ, возраст, СРБ, SpO₂ и сниженная СКФ.

С целью оценки связи между наличием АГ и летальным исходом с учетом других возможных предикторов была построена множественная логистическая регрессионная модель (табл. 4).

Значимыми предиктивными факторами оказались возраст, наличие АГ, уровень тромбоцитов, глюкозы, СРБ в крови и SpO₂, причем наибольшая сила связи с летальным исходом была выявлена для наличия АГ. Значение площади под кривой ROC для данной регрессионной модели составило 0,914 (SE 0,016; 95% ДИ 0,884-0,945).

С госпитализацией в ОИТ были связаны факторы риска, включающие возраст, мужской пол, наличие АГ, количество нейтрофилов и тромбоцитов, уровень глюкозы, СРБ, SpO₂ и рСКФ (СКД-EPI). Наиболее прогностически значимыми переменными с самой высокой AUC были СРБ (ОШ 1,014; 95% ДИ 1,012-1,016;

p=0,000; AUC 0,830), количество нейтрофилов (ОШ 1,232; 95% ДИ 1,179-1,289; p=0,000; AUC 0,714), возраст (ОШ 1,046, 95% ДИ 1,034-1,058; p=0,000; AUC 0,689), глюкоза (ОШ 1,156, 95% ДИ 1,097-1,217; p=0,000; AUC 0,667), SpO₂ (ОШ 0,802, 95% ДИ 0,770-0,835; p=0,000; AUC 0,728) и наличие АГ (ОШ 2,143, 95% ДИ 1,727-2,660; p=0,000; AUC 0,654).

Модель множественной логистической регрессии продемонстрировала, что возраст, наличие АГ, количество нейтрофилов, количество тромбоцитов, уровни глюкозы, СРБ и SpO₂ были независимо связаны с госпитализацией в ОИТ, при этом АГ имела самую сильную связь (ОШ 1,495, 95% ДИ 1,099-2,036, p=0,011). AUC для этой регрессионной модели составила 0,894 (SE 0,013; 95% ДИ 0,870-0,920).

Однофакторный логистический регрессионный анализ и анализ ROC-кривой показали, что возраст, наличие АГ, количество нейтрофилов, количество тромбоцитов, уровни глюкозы, СРБ, SpO₂ и рСКФ (СКД-EPI) были связаны с ИВЛ. Наиболее прогностически значимыми переменными с самой высокой AUC были

Table 4. Results of multiple logistic regression analysis examining the association of variables with mortality

Таблица 4. Результаты множественной логистической регрессионной модели в отношении летального исхода

Parameter	Estimate	SE	ОШ	95% ДИ	p
Возраст	0,078	0,013	1,081	1,053-1,109	0,000
Наличие АГ	0,559	0,230	1,750	1,114-2,748	0,015
САД при поступлении	-0,014	0,009	1,733	0,969-1,002	0,094
Уровень нейтрофилов в крови	0,028	0,028	1,028	0,973-1,086	0,321
Уровень тромбоцитов в крови	-0,004	0,001	0,996	0,993-0,999	0,003
Уровень глюкозы в сыворотке крови	0,068	0,029	1,070	1,010-1,133	0,021
СРБ	0,009	0,001	1,009	1,006-1,012	0,000
СКФ (СКД-EPI)	-0,003	0,007	0,997	0,983-1,011	0,698
SpO ₂	-0,137	0,026	0,872	0,828-0,918	0,000

ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, АГ – артериальная гипертензия, САД – систолическое АД, СРБ – С-реактивный белок, СКФ (СКД-EPI) – скорость клубочковой фильтрации, определенная по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

уровень СРБ (ОШ 1,013; 95% ДИ 1,011-1,015; p=0,000; AUC 0,823), возраст (ОШ 1,056; 95% ДИ 1,041-1,072; p=0,000; AUC 0,723), уровень глюкозы (ОШ 1,136, 95% ДИ 1,073-1,201; p=0,000; AUC 0,685), рСКФ (СКД-EPI) (ОШ 1,035, 95% ДИ 1,024–1,046; p=0,000; AUC 0,680), SpO₂ (ОШ 0,834, 95% ДИ 0,800-0,870; p=0,000; AUC 0,726) и наличие АГ (ОШ 2,477, 95% ДИ 1,824-3,365; p=0,000; AUC 0,669).

На модели множественной логистической регрессии показано, что возраст, наличие АГ, уровень глюкозы, СРБ, сниженное количество тромбоцитов и SpO₂ были независимо связаны с ИВЛ, при этом АГ имела самую сильную связь (ОШ 1,642, 95% ДИ 1,107-2,435, p=0,014). AUC для этой регрессионной модели было 0,892 (SE 0,018; 95% ДИ 0,856-0,927).

Основываясь на моделях множественной логистической регрессии, шансы смерти, госпитализации в ОИТ и ИВЛ были выше в группе с АГ по сравнению с группой без АГ (рис. 1).

Обсуждение

В проанализированной когорте больных, проходивших стационарное лечение по поводу COVID-19, более половины имели АГ. Наличие АГ было связано с более неблагоприятным течением заболевания: более тяжелым поражением легких по данным КТ, более частой потребностью в лечении в условиях ОИТ, проведении ИВЛ, большей частотой летальных исходов.

В качестве критики ранних исследований предиктивной значимости АГ при COVID-19 приводилось отсутствие поправки на возрастной фактор. Оппонентами высказывалось мнение о том, что люди старше возрастных чаще имеют АГ, что и является причиной выявлявшихся связей. В нашем исследовании проводилась оценка предиктивной значимости АГ в отношении летального исхода у госпитализированных больных с учетом возраста, а также пола, исходных уровней САД, нейтрофилов, тромбоцитов, глюкозы, СРБ и СКФ. Среди госпитализированных больных наибольшей предиктивной способностью обладали такие факторы как возраст, СРБ, СКФ и наличие АГ. Проведенная мно-

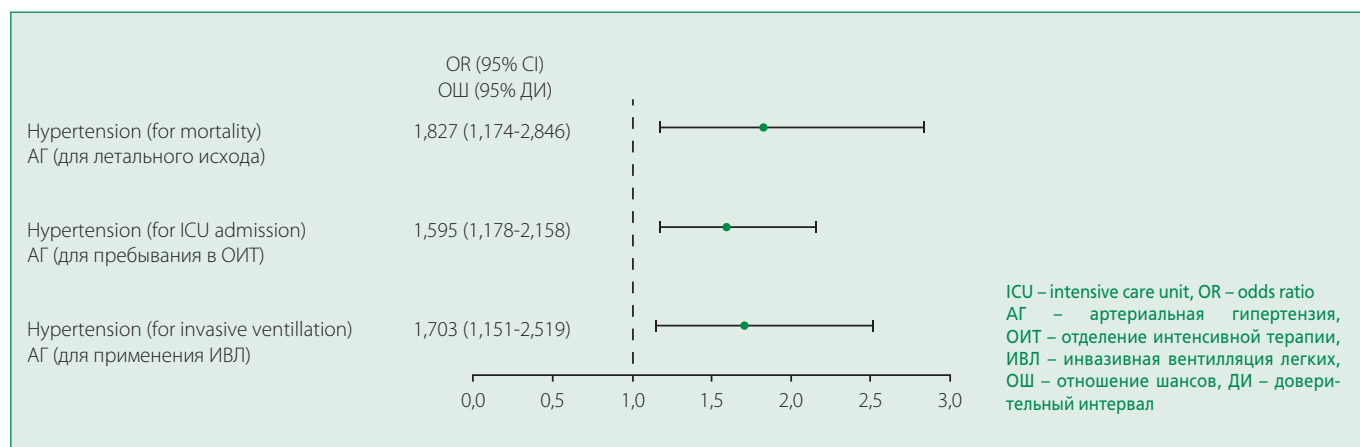


Figure 1. Odds ratios for association of hypertension with mortality, ICU admission and invasive ventilation, based on multiple logistic regression models. Box-plot indicates odds ratio and 95% confidence interval.

Рисунок 1. Отношения шансов для АГ в логистических регрессионных моделях

жественная логистическая регрессия со включением этих факторов подтвердила значимую связь наличия АГ с летальным исходом. Причем в отношении таких факторов как САД, уровень нейтрофилов в крови и СКФ при поступлении значимой связи выявлено не было. Сходные результаты были получены в других работах [24-27]. Rodilla E. и соавт. провели исследование, где было показано, что наличие АГ независимо от предшествующей антигипертензивной терапии ассоциировано с увеличением смертности [24]. Caillon A. и соавт., проанализировав данные о пациентах из Уханя, построили регрессионные модели в отношении выживаемости и смерти [28]. В обеих значения САД при поступлении, но не факт наличия АГ было значимым предиктором исхода. Отличия в полученных результатах возможно обусловлены меньшим размером выборки (157 человек по сравнению с 1637 пациентов в нашем исследовании). Кроме этого, в работе Caillon A. и соавт. в качестве конечной точки был использован другой показатель, а именно время с начала симптомов до наступления смерти, а также анализировалось другое количество факторов (7 параметров по сравнению с 8 в нашем исследовании) [28]. Guan W.J. и соавт. при исследовании неблагоприятных исходов среди госпитализированных больных с различной сочетанной патологией построили регрессионную модель Кокса с учетом возраста, статуса курения и коморбидных состояний. Было показано, что АГ вместе с хронической обструктивной болезнью легких, сахарным диабетом и злокачественными новообразованиями значимо повышали шансы пациентов достижения комбинированной конечной точки (летальный исход, госпитализация в ОИТ или применения ИВЛ) [29].

Возможной причиной тяжелого течения и плохого прогноза COVID-19 при АГ может быть наличие поражения органов-мишеней. Неконтролируемая АГ вызывает ряд патофизиологических изменений в сердце и сосудах, в частности эндотелиальную дисфункцию,

гипертрофию левого желудочка и фиброз, что в свою очередь может делать миокард и эндотелий более восприимчивыми к SARS-CoV-2 [5]. Одним из возможных механизмов повреждения сердечно-сосудистой системы коронавирусом SARS-CoV-2 может быть его сродство к ангиотензинпревращающему ферменту 2 типа, в большом количестве присутствующем в сердце и эндотелиоцитах. Другие предполагаемые патогенетические механизмы включают в себя цитокиновый шторм, вызванный несбалансированным ответом Т-хелперов 1 и 2 типа, симпатическую гиперактивацию, анемию и гипоксемическое повреждение кардиомиоцитов вследствие дыхательной недостаточности [13,31,32].

Ограничения исследования. Анализ был основан на данных одной больницы. Исследование было ретроспективным, поэтому не все параметры можно было оценить по медицинской документации, что привело к отсутствию некоторых данных. Также не учитывались другие заболевания, связанные с неблагоприятным исходом.

Заключение

Таким образом, нами показано, что наличие АГ может быть независимым от ряда факторов (возраста, пола, уровней нейтрофилов, тромбоцитов, глюкозы, СРБ, СКФ) предиктором тяжелого течения и неблагоприятного исхода COVID-19, а именно летального исхода, пребывания в ОИТ и применения ИВЛ у госпитализированных больных.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке Сеченовского Университета.

Funding. The study was performed with the support of the Sechenov University.

References / Литература

- Munblit D, Bobkova P, Spiridonova E, et al. Incidence and risk factors for persistent symptoms in adults previously hospitalized for COVID-19. *Clin Exp Allergy*. 2021;51(9):1107-20. DOI:10.1111/cea.13997.
- Gerotziakas GT, Catalano M, Colgan MP, et al. Guidance for the Management of Patients with Vascular Disease or Cardiovascular Risk Factors and COVID-19: Position Paper from VAS-European Independent Foundation in Angiology/Vascular Medicine. *Thromb Haemost*. 2020;120(12):1597-628. DOI:10.1055/s-0040-1715798.
- Tadic M, Cuspidi C, Grassi G, Mancia G. COVID-19 and arterial hypertension: Hypothesis or evidence? *J Clin Hypertens*. 2020;22(7):1120-6. DOI:10.1111/jch.13925.
- Schiffnir EL, Flack JM, Ito S, Muntner P, Webb RC. Hypertension and COVID-19. *Am J Hypertens*. 2020;33(5):373-4. DOI:10.1093/ajh/hpaa057.
- Kulkarni S, Jenner BL, Wilkinson I. COVID-19 and hypertension. *JRAAS - J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst*. 2020;21(2):1470320320927851. DOI:10.1177/1470320320927851.
- Azevedo RB, Botelho BG, de Hollanda JVG, et al. Covid-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review. *J Hum Hypertens*. 2021;35(1):4-11. DOI:10.1038/s41371-020-0387-4.
- Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (AKTIV SARS-CoV-2): analysis of 1,000 patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4165 (In Russ.) [Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., и др. Международный регистр "Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)": анализ 1000 пациентов. *Российский Кардиологический Журнал*. 2020;25(11):4165]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4165.
- Martsevich SY, Lukyanov MM, Pulin AA, et al. Prehospital Period in Patients with COVID-19: Cardiovascular Comorbidity and Pharmacotherapy During the First Epidemic Wave (Hospital Registry Data). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(6):873-9 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Лукьянов М.М., Пулин А.А., и др. Догоспитальный период у больных COVID-19: кардиоваскулярная коморбидность и фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний в период первой эпидемической волны (данные госпитального регистра). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2021;17(6):873-9]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-12-13.
- Lippi G, Wong J, Henry BM. Hypertension in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis. *Polish Arch Intern Med*. 2020;130(4):304-9. DOI:10.20452/pamw.15272.
- Tian W, Jiang W, Yao J, et al. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92(10):1875-83. DOI:10.1002/jmv.26050.

11. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. International register "dynamics analysis of comorbidities in sars-cov-2 survivors" (Aktiv sars-cov-2): Analysis of predictors of short-term adverse outcomes in covid-19. *Russ J Cardiol.* 2021;26(4):116-31. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4470.
12. Martsevich SY. Treatment of patients with COVID-19 and concomitant cardiovascular diseases: Do not Forget about the Principles of Evidence-based Medicine. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2020;16(2):273-6. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-11
13. Kario K, Morisawa Y, Sukonthasarn A, et al. COVID-19 and hypertension—evidence and practical management: Guidance from the HOPE Asia Network. *J Clin Hypertens.* 2020;22(7):1109-19. DOI: 10.1111/jch.13917
14. Zheng Z, Peng F, Xu B, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;81(2):e16-e25. DOI:10.1016/j.jinf.2020.04.021.
15. Zhou Y, Yang Q, Chi J, et al. Comorbidities and the risk of severe or fatal outcomes associated with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;99:47-56. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.07.029.
16. Shibata S, Arima H, Asayama K, et al. Hypertension and related diseases in the era of COVID-19: a report from the Japanese Society of Hypertension Task Force on COVID-19. *Hypertens Res.* 2020;43(10):1028-46. DOI:10.1038/s41440-020-0515-0.
17. Gold MS, Sehajek D, Gabrielli S, et al. CCOVID-19 and comorbidities: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med.* 2020;132(8):749-55. DOI:10.1080/00325481.2020.1786964
18. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS One.* 2020;15(11):e0241955. DOI:10.1371/journal.pone.0241955.
19. Del Sole F, Farcomeni A, Loffredo L, et al. Features of severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2020;50(10):e13378. DOI:10.1111/eci.13378.
20. Pranata R, Lim MA, Huang J, et al. 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;21(2):e1470320320926899. DOI:10.1177/1470320320926899.
21. Iaccarino G, Grassi G, Borghi C, et al. Age and multimorbidity predict death among COVID-19 Patients: Results of the SARS-RAS study of the Italian society of hypertension. *Hypertension.* 2020;76(2):1-7. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15324.
22. Podzolkov VI, Tarzimanova AI, Bragina AE, et al. Damage to the Cardiovascular System in Patients with SARS-CoV-2 Coronavirus Infection. Part 1: Predictors of the Development of an Unfavorable Prognosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2021;17(6):825-30 (In Russ.) [Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Брагина А.Е., и др. Поражение сердечно-сосудистой системы у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. Часть 1: предикторы развития неблагоприятного прогноза. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(6):825-30]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-11-03.
23. Sinitsyn VE, Tyurin IE, Mitkov V V. Consensus Guidelines of Russian Society of Radiology (RSR) and Russian Association of Specialists in Ultrasound Diagnostics in Medicine (RASUDM) «Role of Imaging (X-ray, CT and US) in Diagnosis of COVID-19 Pneumonia» (version 2). *J Radiol Nucl Med.* 2020;101(2):72-89. DOI:10.20862/0042-4676-2020-101-2-72-89.
24. Rodilla E, Saura A, Jiménez I, et al. Association of Hypertension with All-Cause Mortality among Hospitalized Patients with COVID-19. *J Clin Med.* 2020;9(10):3136. DOI:10.3390/jcm9103136.
25. Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;19(2):165-72. DOI:10.1016/j.jaci.2020.04.006
26. Shi Y, Yu X, Zhao H, et al. Host susceptibility to severe COVID-19 and establishment of a host risk score: Findings of 487 cases outside Wuhan. *Crit Care.* 2020;24(1):2-5. DOI:10.1186/s13054-020-2833-7.
27. Deng G, Yin M, Chen X, Zeng F. Clinical determinants for fatality of 44,672 patients with COVID-19. *Crit Care.* 2020;24(1):1-3. DOI:10.1186/s13054-020-02902-w.
28. Cailion A, Zhao K, Klein KO, et al. High Systolic Blood Pressure at Hospital Admission Is an Important Risk Factor in Models Predicting Outcome of COVID-19 Patients. *Am J Hypertens.* 2021;34(3):282-90. DOI:10.1093/ajh/hpaa225.
29. Guan W, Liang W, Zhao W, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Infect Dis.* 2020;74(10):640. DOI:10.1183/13993003.00547-2020.
30. Nasiri MJ, Haddadi S, Tahvildari A, et al. COVID-19 Clinical Characteristics, and Sex-Specific Risk of Mortality: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med.* 2020;7:459. DOI:10.3389/fmed.2020.00459.
31. Boukhris M, Hillani A, Moroni F, et al. Cardiovascular Implications of the COVID-19 Pandemic: A Global Perspective. *Can J Cardiol.* 2020;36(7):1068-80. DOI:10.1016/j.cjca.2020.05.018.
32. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(5):259-60. DOI:10.1038/s41569-020-0360-5.

Сведения об Авторах/About the Authors:

Подзолков Валерий Иванович [Valery I. Podzolkov]
eLibrary SPIN 8683-2155, ORCID 0000-0002-0758-5609
Брагина Анна Евгеньевна [Anna E. Bragina]
eLibrary SPIN 3753-5539, ORCID 0000-0002-2699-1610
Тарзиманова Аида Ильгизовна [Aida I. Tarzimanova]
eLibrary SPIN 2685-4078, ORCID 0000-0001-9536-8307
Васильева Любовь Викторовна [Lyubov V. Vasilyeva]
eLibrary SPIN 9111-1333, ORCID 0000-0001-5730-7837
Огибенина Екатерина Сергеевна [Ekaterina S. Ogibenina]
ORCID 0000-0002-2129-818X

Быкова Екатерина Евгеньевна [Ekaterina E. Bykova]
eLibrary SPIN 8932-8731, ORCID 0000-0002-4830-624X
Шведов Илья Игоревич [Ilya I. Shvedov]
eLibrary SPIN 2369-0439, ORCID 0000-0001-9722-6097
Иванников Александр Александрович [Alexander A. Ivannikov]
eLibrary SPIN 3934-5062, ORCID 0000-0002-9738-1801
Дружинина Наталья Александровна [Natalya A. Druzhinina]
eLibrary SPIN 6842-0447, ORCID 0000-0001-8397-0210