

УДК:
616.153.96:616.98+616.12 DOI: 10.24412/2075-4094-2024-2-1-7 EDN JWZIFK **
-008.331.1



**ПОРОГОВЫЕ ЗНАЧЕНИЯ УРОВНЕЙ N-КОНЦЕВОГО ФРАГМЕНТА
ПРЕДШЕСТВЕННИКА НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА C-ТИПА
И ЭНДОТЕЛИНА -1 ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТЕЗИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПЕРЕНОСНОГО COVID-19**

А.С. ШУВАЛОВА, Т.В. ПРОКОФЬЕВА, О.С. ПОЛУНИНА, Е.А. ПОЛУНИНА

ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России,
ул. Бакинская, д. 121, г. Астрахань, 414000, Россия, e-mail: agma@astranet.ru

Аннотация. Цель исследования - с помощью метода ROC-кривых определить пороговые значения уровней N-концевого фрагмента предшественника натрийуретического пептида типа C (НУПС) и эндотелина -1 (ЭТ-1) для прогнозирования течения артериальной гипертензии (АГ) через полгода после перенесенного COVID-19 на фоне АГ. **Материалы и методы исследования.** В динамическое, проспективное исследование было включено 45 пациентов с верифицированным диагнозом COVID-19 на фоне АГ, проходивших лечение в инфекционном госпитале. Определение уровня ЭТ-1 и N-концевого предшественника НУПС в образцах сыворотки крови осуществлялось с помощью метода иммуноферментного анализа. Течение АГ считалось стабильным, если степень и/или стадия АГ через полгода не увеличивались. Если степень и/или стадия АГ увеличивались, динамика расценивалась как «ухудшение течения АГ» (неблагоприятное течение). **Результаты и их обсуждение.** Через полгода после перенесенного COVID-19 на фоне АГ в изучаемой когорте стабильное течение АГ наблюдалось у 53,3% (24 чел.), а ухудшение течения АГ наблюдалось у 46,7% (21 чел.). Уровень N-концевого фрагмента предшественника НУПС у пациентов со стабильным течением АГ составил 12,05 [10,4; 13,95] пг/мл против 19,8 [15,8; 24,1] пг/мл у пациентов с ухудшением течения АГ ($p < 0,001$). Уровень ЭТ-1 у пациентов со стабильным течением АГ составил 7,7 [5,7; 10,9] пг/мл против 11,5 [7,4; 16,0] пг/мл у пациентов с ухудшением течения АГ ($p = 0,013$). С помощью метода ROC-кривых были определены пороговые значения изучаемых биомаркеров для прогнозирования течения АГ через полгода после перенесенного COVID-19 на фоне АГ. **Заключение.** Пороговое значение для прогнозирования течения АГ через полгода после перенесенного COVID-19 на фоне АГ уровня N-концевого фрагмента предшественника НУПС составило 14,55 пг/мл (чувствительность и специфичность - 81,0% и 83,3%, соответственно), а уровня ЭТ-1 оставило 19,3 пг/мл (чувствительность и специфичность - 88,9% и 100%, соответственно).

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

**THRESHOLD VALUES OF LEVELS OF N-TERMINAL FRAGMENT OF
C-TYPE NATRIURETIC PEPTIDE PRECURSOR AND ENDOTHELIN-1 TO PREDICT
THE COURSE OF ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENTS AFTER COVID-19**

A.S. SHUVALOVA, T.V. PROKOFIEVA, O.S. POLUNINA, E.A. POLUNINA

Federal State Budgetary Institution of Higher Education "Astrakhan State Medical University" of the Ministry of Healthcare of Russia, 121 Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russia, e-mail: agma@astranet.ru

Abstract. Purpose of the study was to determine the threshold values of the levels of the N-terminal fragment of natriuretic peptide type C precursor (NUPC) and endothelin-1 (ET-1) to predict the course of arterial hypertension (AH) six months after COVID-19 on the background of AH using the ROC-curve method. **Materials and methods.** A dynamic, prospective study included 45 patients with a verified diagnosis of COVID-19 on the background of AH treated in an infectious disease hospital. The level of ET-1 and N-terminal precursor of NUPS in blood serum samples was determined using the enzyme immunoassay method. The course of AH was considered stable if the degree and/or stage of AH did not increase after six months. If the degree and/or stage of AH increased, the dynamics was considered as "worsening of AH course" (unfavourable course). **Results and their discussion.** Six months after COVID-19 on the background of AH, a stable course of AH was observed in 53.3% (24 people) in the studied cohort, and deterioration of AH course was observed in 46.7% (21 people). The level of the N-terminal fragment of the NUPS precursor in patients with stable AH was 12.05 [10.4; 13.95] pg/ml versus 19.8 [15.8; 24.1] pg/ml in patients with worsening AH ($p < 0.001$). The ET-1 level in patients with stable AH was 7.7 [5.7; 10.9] pg/ml versus 11.5 [7.4; 16.0] pg/ml in patients with worsening AH ($p = 0.013$). Using the ROC-curve method, the threshold values of the studied biomarkers for predicting the course of AH six

months after *COVID-19* on the background of AH were determined. **Conclusion.** The threshold value for predicting the course of AH six months after *COVID-19* on the background of AH was 14.55 pg/ml (sensitivity and specificity - 81.0% and 83.3%, respectively), and the level of ET-1 was 19.3 ng/ml (sensitivity and specificity values were 88.9% and 100%, respectively).

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

Введение. По данным исследований изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, в том числе и развитие сердечно-сосудистых заболеваний являются одними из наиболее распространенных последствий после перенесенного *COVID-19* [3, 9]. В связи с чем внимание большого числа исследований стало направлено на изучение краткосрочных и долгосрочных неблагоприятных исходов *COVID-19*, а также развитию заболевания после перенесенного *COVID-19* [1, 2, 5].

Артериальная гипертензия наиболее часто выступала коморбидным фоном у пациентов с *COVID-19* и была связана с повышенным риском тяжелого течения *COVID-19* и более высоким уровнем смертности у этих пациентов [14, 17]. К настоящему времени все больше исследований свидетельствуют о выявлении большого числа впервые зарегистрированных диагнозов артериальной гипертензии перенесенного *COVID-19*. Также отмечается повышение артериального давления, наиболее часто диастолического у пациентов в разных возрастных группах у пациентов с *COVID-19* в анамнезе [4, 11, 22]. По данным *Schmidt-Lauber C.* с соавт. повышение артериального давления было зарегистрировано у лиц даже после перенесенной легкой формы *COVID-19* [19]. Однако точный патогенез влияния *COVID-19* на артериальное давление до сих пор не выяснен.

Одним из взаимоотношающихся механизмов *COVID-19* и АГ, возможных диагностических и прогностических «инструментов», а также возможной терапевтической мишенью является нарушение эндотелиальной функции. В контексте инфекции *SARS-CoV-2* потенциальная роль эндотелиальной дисфункции представляет особый интерес, поскольку вирус может непосредственно инфицировать эндотелий, взаимодействуя с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 [7, 11]. Исследований, свидетельствующих о вовлеченности в патогенез *COVID-19* к настоящему времени накоплено большое количество [8, 12, 23]. В контексте АГ уже давно доказано, что здоровый эндотелий необходим для правильного функционирования всей сердечно-сосудистой системы [15]. При этом среди различных способов оценки состояния сосудистого эндотелия и выраженности дисфункции сосудистого эндотелия, одним из наиболее высокопрогностических и простых по исполнению является анализ сывороточных биомаркеров [6, 13]. Одними из наиболее изученных и перспективных, как у пациентов с АГ, так и с *COVID-19* являются – эндотелин ЭТ-1 (ЭТ-1) [18, 21, 24,] и натрийуретический пептид типа *C* (НУПС) [10, 16, 20], а точнее его *N*-концевой фрагмент.

Цель исследования – с помощью метода *ROC*-кривых определить пороговые значения уровней *N*-концевого фрагмента предшественника НУПС и ЭТ-1 для прогнозирования течения АГ через полгода после перенесенного *COVID-19* на фоне АГ.

Материалы и методы исследования. В динамическое, проспективное исследование было включено 45 пациентов с верифицированным диагнозом *COVID-19* на фоне АГ. Все пациенты проходили лечение в инфекционном госпитале. *Критерием включения* при отборе пациентов служило наличие ранее верифицированного диагноза АГ. *Критериями исключения* были: III степень АГ; наличие в анамнезе сахарного диабета, ишемической болезни сердца; индекс массы тела (ИМТ) >29,9; наличие любого хронического заболевания в стадии обострения и онкопатология. Проведение клинического исследования было одобрено локальным этическим комитетом (от 27.10.2021 г., протокол №3).

Клиническая характеристика обследуемых пациентов при поступлении в стационар представлена в табл. 1.

Определение уровня ЭТ-1 и *N*-концевого предшественника НУПС в образцах сыворотки крови осуществлялось с помощью метода иммуноферментного анализа. С использованием набора для количественного определения эндотелина (1-21) в биологических жидкостях фирмы «*Biomedica*» (Австрия) и набора для количественного определения *N*-концевого натрийуретического пептида *Pro-C*-типа (*NT-proCNP*) в биологических жидкостях фирмы «*Biomedica*» (Австрия).

Статистический анализ проводился с использованием программы *IBM SPSS Statistics 26.0* (США). Количественные данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$) либо в виде медианы и интерквартильного размаха Me ($Q1-Q3$). Пороговое значение *p-value* было принято за 0,05.

Таблица 1

Клиническая характеристика обследуемых пациентов при поступлении в стационар

Признак	Пациенты с COVID-19 на фоне АГ, n=45
Возраст, лет, $Me \pm SD$	49,9 \pm 4,0
лица мужского пола, n (%)	22 (48,9)
лица женского пола, n (%)	23 (51,1)
Табакокурение, n (%)	28 (62,2)
ИМТ, кг/м ² , $Me [Q1; Q3]$	28,73 [27,6-29,4]
Наличие избыточной массы тела, n (%)	24 (53,3)
Длительность АГ, лет, $Me [Q1; Q3]$	10 [8-15]
Стадия АГ:	
I, n (%)	32 (71,1)
II, n (%)	13 (28,9)
Степень АГ:	
1-я, n (%)	23 (51,1)
2-я, n (%)	22 (48,9)
Стратификация сердечно-сосудистого риска при АГ:	
Низкий риск (риск 1), n (%)	1 (2,2)
Умеренный риск (риск 2), n (%)	4 (8,9)
Высокий риск (риск 3), n (%)	40 (88,9)
Систолическое артериальное давление (АД), мм.рт.ст., $Me [Q1; Q3]$	155[150-162]
Диастолическое АД, мм рт.ст., $Me [Q1; Q3]$	94 [93-101]
Наследственная отягощенность по АГ, n (%)	28 (62,2)
Дислипидемия, n (%)	14 (31,1)
Ранний климакс в анамнезе, n (%)	4 (17,4)
Гиподинамия в анамнезе, n (%)	25 (55,6)

Результаты и их обсуждение. Через полгода в изучаемой когорте было проанализировано количество пациентов, у которых было зарегистрировано увеличение стадии и степени АГ, а также сердечно-сосудистого риска при АГ. Данные представлены в табл. 2.

Таблица 2

Степень, стадия АГ и сердечно-сосудистый риск при АГ в динамике

Показатель	При поступлении	Через полгода после выписки
Степень АГ		
1-я, n (%)	23 (51,1)	11 (24,4)
2-я, n (%)	22 (48,9)	28 (62,3)
3-я, n (%)	-	6 (13,3)
Стадии АГ		
I, n (%)	32 (71,1)	12 (26,7)
II, n (%)	13 (28,9)	29 (64,4)
III, n (%)	-	4 (8,9)
Сердечно-сосудистый риск		
Низкий риск (риск 1), n (%)	1 (2,2)	-
Умеренный риск (риск 2), n (%)	4 (8,9)	1 (2,2)
Высокий риск (риск 3), n (%)	40 (88,9)	40 (88,9)
Очень высокий (риск 4), n (%)	-	4 (8,9)

Далее был проведен анализ течения АГ в изучаемой когорте. Течение АГ считалось стабильным, если степень и/или стадия АГ через полгода не увеличивались. Если степень и/или стадия АГ увеличивались, динамика расценивалась как «ухудшение течения АГ» (неблагоприятное течение). Было установлено, что стабильное течение АГ было у 53,3% (24 чел.) обследуемых, а ухудшение течения АГ наблюдалось у 46,7% (21 чел.) пациентов.

Анализ уровней *N*-концевого фрагмента предшественника НУПС и ЭТ-1 через полгода показал наличие статистически значимых различий ($p < 0,001$) в уровнях *N*-концевого фрагмента предшественника НУПС. Его уровень у пациентов со стабильным течением АГ составил 12,05 [10,4; 13,95] пг/мл против 19,8 [15,8; 24,1] пг/мл у пациентов с ухудшением течения АГ. Также статистически значимых различия были установлены при сравнении уровней ЭТ-1 у пациентов с разным течением АГ через полгода после выписки ($p = 0,013$). Его уровень у пациентов со стабильным течением АГ составил 7,7 [5,7; 10,9] пг/мл против 11,5 [7,4; 16,0] пг/мл у пациентов с ухудшением течения АГ.

Далее нами была предпринята попытка с помощью метода *ROC*-кривых определить пороговые значения «точка разделения» (*cut off*) уровней *N*-концевого фрагмента предшественника НУПС и ЭТ-1 для прогнозирования течения АГ.

Площадь под *ROC*-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза течения АГ и уровня *N*-концевого фрагмента предшественника НУПС через полгода после перенесенного *COVID-19* на фоне АГ, составила $0,784 \pm 0,059$ с 95% доверительным интервалом (ДИ) 0,75 – 0,981. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$) (табл. 3, рис.1).

Таблица 3

Площадь под *ROC*-кривой для порогового значения уровня *N*-концевого фрагмента предшественника НУПС

Показатель <i>AUC</i>	Стандартная ошибка	Асимптотическая значимость	Асимптотический 95% ДИ	
			Нижняя граница	Верхняя граница
0,865	0,059	<0,001	0,75	0,981

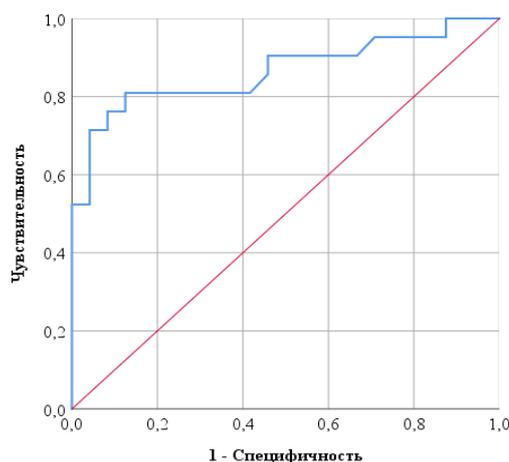


Рис. 1. *ROC*-кривая, характеризующая зависимость вероятности неблагоприятного течения АГ через полгода после перенесенного *COVID-19* на фоне АГ от пороговых значений *N*-концевого фрагмента предшественника НУПС

Пороговое значение уровня *N*-концевого фрагмента предшественника НУПС через полгода после перенесенного *COVID-19* составило 14,55 пг/мл. При уровне *N*-концевого фрагмента предшественника НУПС через полгода после перенесенного *COVID-19* на фоне АГ выше указанного прогнозируется ухудшение течения АГ. Чувствительность и специфичность метода составили 81,0% и 83,3% соответственно.

Площадь под *ROC*-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза течения АГ и уровня ЭТ-1 через полгода после перенесенного *COVID-19* на фоне АГ, составила $0,784 \pm 0,06$ с 95% ДИ 0,667 – 0,903. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$) (табл. 4, рис. 2).

Площадь под ROC-кривой для порогового значения уровня ЭТ-1

Показатель AUC	Стандартная ошибка	Асимптотическая значимость	Асимптотический 95% ДИ	
			Нижняя граница	Верхняя граница
0,784	0,06	<0,001	0,667	0,903

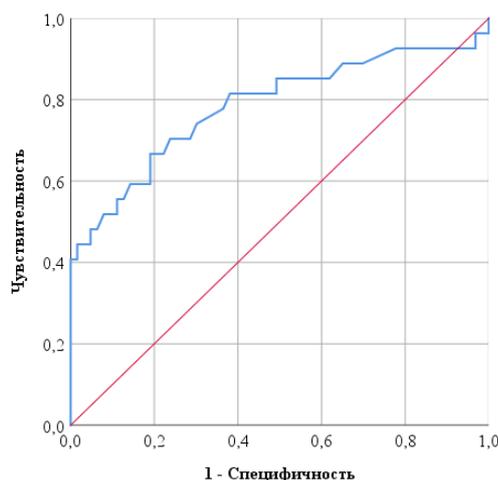


Рис. 2. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности неблагоприятного течения АГ через полгода после перенесенного COVID-19 на фоне АГ от пороговых значений ЭТ-1

Пороговое значение уровня ЭТ-1 через полгода после перенесенного COVID-19 составило 19,3 нг/мл. При уровне ЭТ-1 через полгода после перенесенного COVID-19 на фоне АГ выше указанного прогнозируется ухудшение течения АГ. Чувствительность и специфичность метода составили 88,9% и 100% соответственно.

Заключение. Пороговое значение для прогнозирования течения АГ через полгода после перенесенного COVID-19 на фоне АГ уровня N-концевого фрагмента предшественника НУПС составило 14,55 пг/мл (чувствительность и специфичность - 81,0% и 83,3%, соответственно), а уровня ЭТ-1 оставило 19,3 нг/мл (чувствительность и специфичность - 88,9% и 100%, соответственно).

Литература

1. Бунова С.С., Охотникова П.И., Скирденко Ю.П., Николаев Н.А., Осипова О.А., Жернакова Н.И. COVID-19 и сердечно-сосудистая коморбидность: поиск новых подходов к снижению смертности // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021. Т. 20, № 4. С. 2953. doi:10.15829/1728- 8800-2021-2953.
2. Городин В.Н., Быстров А.О., Мойсова Д.Л., Канорский С.Г., Панченко Д.И. Состояние сердечно-сосудистой системы в постковидном периоде // Инфекционные болезни. 2022. Т. 20, № 2. С. 75-84. doi: 10.20953/1729-9225-2022-2-75-84
3. Канорский С.Г. Постковидный синдром: распространенность и патогенез органических поражений, направления коррекции. Систематический обзор // Кубанский научный медицинский вестник. 2021. Т. 28, № 6. С. 90-116. doi: 10.25207/1608-6228-2021-28-6-90-116
4. Попов К.А., Булаева Ю.В., Ерасова С. А., Шварц Ю.Г. Проблема перекрестного риска прогрессирования артериальной гипертензии, синдрома обструктивного апноэ сна и COVID-19 // Российский кардиологический журнал. 2023. Т. 28, № 2S. С. 5334. doi:10.15829/1560-4071-2023-5334
5. Хадарцев А.А., Токарев А.Р. Реабилитация после перенесенного нового инфекционного заболевания COVID-19. Тула, 2021.
6. Яровая Д.В., Башкина О.А., Красилова Е.В. Влияние коронавирусной инфекции на маркеры эндотелиальной дисфункции у детей при патологии почек // Человек и его здоровье. 2023. Т. 26, № 1. С. 4-8. doi: 10.21626/vestnik/2023-1/01

7. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M., Haverich A., Welte T., Laenger F., Vanstapel A., Werlein C., Stark H., Tzankov A., Li W.W., Li V.W., Mentzer S.J., Jonigk D. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19 // *N Engl J Med*. 2020. Vol. 383, № 2. P. 120–128. doi: 10.1056/NEJMoa2015432
8. Amraei R., Rahimi N. COVID-19, Renin-Angiotensin System and Endothelial Dysfunction // *Cells*. 2020. Vol. 9, № 7. P. 1652. doi: 10.3390/cells9071652
9. Aras Júnior R., Durães A., Roeber L., Macedo C., Aras M.G., Nascimento L., Improta-Caria A.C., De Sousa R.A.L., Mansueto G.N. The Impact of COVID-19 on the Cardiovascular System // *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2021. Vol. 9; №67(Suppl 1). P. 163-167. doi: 10.1590/1806-9282.67.Suppl1.20201063
10. Bojti I., Przewosnik A.S., Luxenburger H., Hofmann M., Neumann-Haefelin C., Esser J.S., Siegel P.M., Maier A., Kovacs S.B., Kardos L., Csanádi Z., Rieder M., Duerschmied D., Lothar A., Bode C., Szabó G.T., Czuriga D. Decreased level of serum NT-proCNP associates with disease severity in COVID-19 // *Respir Res*. 2023. Vol. 24, № 1. P. 174. doi: 10.1186/s12931-023-02469-4
11. Chen G., Li X., Gong Z., Xia H., Wang Y., Wang X., Huang Y., Barajas-Martinez H., Hu D. Hypertension as a sequela in patients of SARS-CoV-2 infection // *PLoS ONE*. 2021. Vol. 16, № 4. P. e0250815. doi: 10.1371/journal.pone.0250815
12. Chioh F.W., Fong S.W., Young B.E., Wu K.X., Siau A., Krishnan S., Chan Y.H., Carissimo G., Teo L.L., Gao F., Tan R.S., Zhong L., Koh A.S., Tan S.Y., Tambyah P.A., Renia L., Ng L.F., Lye D.C., Cheung C. Convalescent COVID-19 patients are susceptible to endothelial dysfunction due to persistent immune activation // *Elife*. 2021. Vol. 10. P. e64909. doi: 10.7554/eLife.64909
13. Haffke M., Freitag H., Rudolf G., Seifert M., Doehner W., Scherbakov N., Hanitsch L., Wittke K., Bauer S., Konietzschke F., Paul F., Bellmann-Strobl J., Kedor C., Scheibenbogen C., Sotzny F. Endothelial dysfunction and altered endothelial biomarkers in patients with post-COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome (ME/CFS) // *J Transl Med*. 2022. Vol. 20, № 1. P. 138. doi: 10.1186/s12967-022-03346-2
14. Kamyshnyi A., Krynytska I., Matskevych V., Marushchak M., Lushchak O. Arterial Hypertension as a Risk Comorbidity Associated with COVID-19 Pathology // *Int J Hypertens*. 2020. P. 8019360. doi: 10.1155/2020/8019360
15. Konukoglu D., Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Adv Exp Med Biol*. 2017. Vol. 956. P. 511-540. doi: 10.1007/5584_2016_90
16. Nakao K., Kuwahara K., Nishikimi T., Nakagawa Y., Kinoshita H., Minami T., Kuwabara Y., Yamada C., Yamada Y., Tokudome T., Nagai-Okatani C., Minamino N., Nakao Y.M., Yasuno S., Ueshima K., Sone M., Kimura T., Kangawa K., Nakao K. Endothelium-Derived C-Type Natriuretic Peptide Contributes to Blood Pressure Regulation by Maintaining Endothelial Integrity // *Hypertension*. 2017. Vol. 69, № 2. P. 286-296. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08219
17. Peng M., He J., Xue Y., Yang X., Liu S., Gong Z. Role of Hypertension on the Severity of COVID-19: A Review // *J Cardiovasc Pharmacol*. 2021. Vol. 78, № 5. P. e648-e655. doi: 10.1097/FJC.0000000000001116
18. Sanghavi D.K., Titus A., Caulfield T.R., David Freeman W. Endotheliitis, endothelin, and endothelin receptor blockers in COVID-19 // *Med Hypotheses*. 2021. Vol. 150. P. 110564. doi: 10.1016/j.mehy.2021.110564
19. Schmidt-Lauber C., Alba Schmidt E., Hänzelmann S., Petersen E.L., Behrendt C.A., Twerenbold R., Blankenberg S., Huber T.B., Wenzel U.O. Increased blood pressure after nonsevere COVID-19 // *J Hypertens*. 2023. Vol. 41, № 11. P. 1721-1729. doi: 10.1097/HJH.0000000000003522
20. Špiranec K., Chen W., Werner F., Nikolaev V.O., Naruke T., Koch F., Werner A., Eder-Negrin P., Diéguez-Hurtado R., Adams R.H., Baba H.A., Schmidt H., Schuh K., Skryabin B.V., Movahedi K., Schweda F., Kuhn M. Endothelial C-Type Natriuretic Peptide Acts on Pericytes to Regulate Microcirculatory Flow and Blood Pressure // *Circulation*. 2018. Vol. 138, № 5. P. 494-508. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033383
21. Stauffer B.L., Westby C.M., DeSouza C.A. Endothelin-1, aging and hypertension // *Curr Opin Cardiol*. 2008. Vol. 23, № 4. P. 350-355. doi: 10.1097/HCO.0b013e328302f3c6
22. Uysal B., Akça T., Akacı O., Uysal F. The Prevalence of Post-COVID-19 Hypertension in Children // *Clin Pediatr (Phila)*. 2022. Vol. 61, № 7. P. 453-460. doi: 10.1177/00099228221085346
23. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S., Mehra M.R., Schuepbach R.A., Ruschitzka F., Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 // *Lancet*. 2020. Vol. 395, № 10234. P. 1417–8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
24. Willems L.H., Nagy M., Ten Cate H., Spronk H.M.H., Groh L.A., Leentjens J., Janssen N.A.F., Netea M.G., Thijssen D.H.J., Hannink G., van Petersen A.S., Warlé M.C. Sustained inflammation, coagulation activation and elevated endothelin-1 levels without macrovascular dysfunction at 3 months after COVID-19 // *Thromb Res*. 2022. Vol. 209. № 1. P. 106-114. doi: 10.1016/j.thromres.2021.11.027

References

1. Bunova SS, Okhotnikova PI, Skirdenko YuP, Nikolaev NA, Osipova OA, Zhernakova NI. COVID-19 i serdechno-sosudistaya komorbidnost': poisk novykh podkhodov k snizheniyu smertnosti [COVID-19 and cardiovascular comorbidity: novel approaches to reduce mortality]. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(4):2953. Russian. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2953
2. Gorodin VN, Bystrov AO, Moysova DL, Kanorskiy SG, Panchenko DI. Sostoyaniye serdechno-sosudistoy sistemy v postkovidnom periode [State of the cardiovascular system after COVID-19]. *Infectious Diseases*. 2022;20(2):75-84. Russian. doi: 10.20953/1729-9225-2022-2-75-84
3. Kanorskiy SG. Postkovidnyy sindrom: rasprostranennost' i patogenez organnykh porazheniy, napravleniya korrektsii. Sistematischeskiy obzor [Post-COVID syndrome: prevalence, organ pathogenesis and routes of correction. A systematic review]. *Kubanskiy Nauchnyi Meditsinskiy Vestnik*. 2021;28(6):90–116. Russian. doi: 10.25207/1608-6228-2021-28-6-90-116
4. Popov KA, Bulaeva YuV, Ermasova SA, Shvarts YuG. Problema perekrestnogo riska progressirovaniya arterial'noy gipertenzii, sindroma obstruktivnogo apnoe sna i COVID-19 [The problem of cross risk of arterial hypertension progression, obstructive sleep apnea syndrome and COVID-19]. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(2S):5334. Russian. doi:10.15829/1560-4071-2023-5334
5. Khadartsev AA, Tokarev AR. Reabilitatsiya posle perenesennogo novogo infektsionnogo zabolvaniya COVID-19: monografiya [Re-habilitation after a new infectious disease COVID-19: monograph]. Tula: OOO «TPPO»; 2021. Russian
6. Yarovaya DV, Bashkina OA, Krasilova EV. Vliyaniye koronavirusnoy infektsii na markery endotelial'noy disfunktsii u detey pri patologii pochek [The effect of coronavirus infection on markers of endothelial dysfunction in children with kidney pathology]. *Humans and their health*. 2023;26(1):4–8. Russian. doi: 10.21626/vestnik/2023-1/01
7. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Mentzer SJ, Jonigk D. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(2):120–8. doi: 10.1056/NEJMoa2015432
8. Amraei R, Rahimi N. COVID-19, Renin-Angiotensin System and Endothelial Dysfunction. *Cells*. 2020;9(7):1652. doi: 10.3390/cells9071652
9. Aras Júnior R, Durães A, Roeber L, Macedo C, Aras MG, Nascimento L, Improta-Caria AC, De Sousa RAL, Mansueto GN. The Impact of COVID-19 on the Cardiovascular System. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2021;9(67(Suppl 1):163-167. doi: 10.1590/1806-9282.67.Suppl1.20201063
10. Bojti I, Przewosnik AS, Luxenburger H, Hofmann M, Neumann-Haefelin C, Esser JS, Siegel PM, Maier A, Kovacs SB, Kardos L, Csanádi Z, Rieder M, Duerschmied D, Lothar A, Bode C, Szabó GT, Czuriga D. Decreased level of serum NT-proCNP associates with disease severity in COVID-19. *Respir Res*. 2023;24(1):174. doi: 10.1186/s12931-023-02469-4
11. Chen G, Li X, Gong Z, Xia H, Wang Y, Wang X, Huang Y, Barajas-Martinez H, Hu D. Hypertension as a sequela in patients of SARS-CoV-2 infection. *PLoS ONE*. 2021;16(4):e0250815. doi: 10.1371/journal.pone.0250815
12. Chioh FW, Fong SW, Young BE, Wu KX, Siau A, Krishnan S, Chan YH, Carissimo G, Teo LL, Gao F, Tan RS, Zhong L, Koh AS, Tan SY, Tambyah PA, Renia L, Ng LF, Lye DC, Cheung C. Convalescent COVID-19 patients are susceptible to endothelial dysfunction due to persistent immune activation. *Elife*. 2021;10: e64909. doi: 10.7554/eLife.64909
13. Haffke M, Freitag H, Rudolf G, Seifert M, Doehner W, Scherbakov N, Hanitsch L, Wittke K, Bauer S, Konietzschke F, Paul F, Bellmann-Strobl J, Kedor C, Scheibenbogen C, Sotzny F. Endothelial dysfunction and altered endothelial biomarkers in patients with post-COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *J Transl Med*. 2022;20(1):138. doi: 10.1186/s12967-022-03346-2
14. Kamyshnyi A, Krynytska I, Matskevych V, Marushchak M, Lushchak O. Arterial Hypertension as a Risk Comorbidity Associated with COVID-19 Pathology. *Int J Hypertens*. 2020:8019360. doi: 10.1155/2020/8019360
15. Konukoglu D, Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Adv Exp Med Biol*. 2017;956: 511-540. doi: 10.1007/5584_2016_90
16. Nakao K, Kuwahara K, Nishikimi T, Nakagawa Y, Kinoshita H, Minami T, Kuwabara Y, Yamada C, Yamada Y, Tokudome T, Nagai-Okatani C, Minamino N, Nakao YM, Yasuno S, Ueshima K, Sone M, Kimura T, Kangawa K, Nakao K. Endothelium-Derived C-Type Natriuretic Peptide Contributes to Blood Pressure Regulation by Maintaining Endothelial Integrity. *Hypertension*. 2017;69(2):286-296. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08219
17. Peng M, He J, Xue Y, Yang X, Liu S, Gong Z. Role of Hypertension on the Severity of COVID-19: A Review. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2021;78(5):e648-e655. doi: 10.1097/FJC.0000000000001116

18. Sanghavi DK, Titus A, Caulfield TR, David Freeman W. Endotheliitis, endothelin, and endothelin receptor blockers in COVID-19. *Med Hypotheses*. 2021;150:110564. doi: 10.1016/j.mehy.2021.110564
19. Schmidt-Lauber C, Alba Schmidt E, Hänzelmann S, Petersen EL, Behrendt CA, Twerenbold R, Blankenberg S, Huber TB, Wenzel UO. Increased blood pressure after nonsevere COVID-19. *J Hypertens*. 2023;41(11):1721-1729. doi: 10.1097/HJH.0000000000003522
20. Špiranec K, Chen W, Werner F, Nikolaev VO, Naruke T, Koch F, Werner A, Eder-Negrin P, Diéguez-Hurtado R, Adams RH, Baba HA, Schmidt H, Schuh K, Skryabin BV, Movahedi K, Schweda F, Kuhn M. Endothelial C-Type Natriuretic Peptide Acts on Pericytes to Regulate Microcirculatory Flow and Blood Pressure. *Circulation*. 2018;138(5):494-508. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033383
21. Stauffer BL, Westby CM, DeSouza CA. Endothelin-1, aging and hypertension. *Curr Opin Cardiol*. 2008;23(4):350-5. doi: 10.1097/HCO.0b013e328302f3c6
22. Uysal B, Akça T, Akacı O, Uysal F. The Prevalence of Post-COVID-19 Hypertension in Children. *Clin Pediatr (Phila)*. 2022;61(7):453-460. doi: 10.1177/00099228221085346
23. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, Mehra MR, Schuepbach RA, Ruschitzka F, Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
24. Willems LH, Nagy M, Ten Cate H, Spronk HMH, Groh LA, Leentjens J, Janssen NAF, Netea MG, Thijssen DHJ, Hannink G, van Petersen AS, Warlé MC. Sustained inflammation, coagulation activation and elevated endothelin-1 levels without macrovascular dysfunction at 3 months after COVID-19. *Thromb Res*. 2022; 209(1):106-114. doi: 10.1016/j.thromres.2021.11.027

Библиографическая ссылка:

Шувалова А.С., Прокофьева Т.В., Полунина О.С., Полунина Е.А. Пороговые значения уровней N-концевого фрагмента предшественника натрийуретического пептида C-типа и эндотелина -1 для прогнозирования течения артериальной гипертензии у пациентов после перенесенного Covid-19 // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2024. №2. Публикация 1-7. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2024-2/1-7.pdf> (дата обращения: 09.04.2024). DOI: 10.24412/2075-4094-2024-2-1-7. EDN JWZIFK*

Bibliographic reference:

Shuvalova AS, Prokofieva TV, Polunina OS, Polunina EA. Porogovye znachenija urovnej N-koncevogo fragmenta predshestvennika natrijureticheskogo peptida C-tipa i jendotelina -1 dlja prognozirovanija techenija arterial'noj gipertezii u pacientov posle perenesnogo Covid-19 [Threshold values of levels of N-terminal fragment of C-type natriuretic peptide precursor and endothelin-1 to predict the course of arterial hypertension in patients after Covid-19]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2024 [cited 2024 Apr 09];2 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2024-2/1-7.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2024-2-1-7. EDN JWZIFK

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2024-2/e2024-2.pdf>

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после загрузки полной версии журнала в eLIBRARY