

Ю.К. Шаповалов, Б.И. Кузник, К.Г. Шаповалов,
Ю.Н. Смоляков, Д.С. Партс

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ СРЕДНЕТЯЖЕЛОЙ И ТЯЖЕ- ЛОЙ ФОРМАМИ COVID-19

DOI 10.25789/YMJ.2021.75.19

УДК 616.12-008.318

Изучены изменения вариабельности сердечного ритма (BCP) у тяжелобольных COVID-19 в зависимости от тяжести заболевания, а также определена прогностическая роль ROC-анализа для прогноза исхода патологического процесса. Установлено, что у больных среднетяжелой и тяжелой формами COVID-19 существенно снижаются основные показатели BCP: SDNN, SDSD, RMSSD, LF и MAD. С помощью ROC-анализа BCP не найдены значимые предикторы благоприятного и летального исхода у больных COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, микроциркуляция, вариабельность сердечного ритма.

The heart rate variability (HRV) changes in seriously ill COVID-19 patients depending on the severity of the disease were studied, as well as the prognostic role of ROC analysis in predicting the outcome of the pathological process was determined. It was found that in patients with moderate and severe COVID-19, the main indicators of HRV SDNN, SDSD, RMSSD, LF and MAD are significantly lower. By means of ROC analysis of HRV no significant predictors of favorable and fatal outcomes were found in patients with COVID-19.

Keywords: COVID-19, microcirculation, heart rate variability.

Известно, что метод исследования вариабельности сердечного ритма (BCP) является тонко реагирующим на действие стрессорных раздражителей, а также на любые изменения, происходящие в организме здорового и больного человека. Вместе с тем, BCP при различном течении COVID-19 практически не изучалась. Выяснение же этого вопроса является чрезвычайно важным не только для теории, но и для практической медицины, ибо достаточно точно позволяет судить об изменениях в работе как сердечно-сосудистой системы, так и о регуляторных механизмах, обеспечивающих баланс в деятельности симпатического и парасимпатического отделов автономной нервной системы (АНС) при стрессе, а также самых различных патологических состояниях [22,26].

Перечень органов-мишеней, поражаемых вирусом SARS-CoV-2, не ограничивается респираторным трактом. Существенное значение в патогенезе новой коронавирусной инфекции имеет альтерация сердечно-сосудистой и центральной нервной систем. В настоящее время установлено, что сердечно-сосудистые проявления у пациентов с COVID-19 включают повреждение миокарда, аритмии, остановку сердца, сердечную недостаточность и нарушение свертываемости крови [7,8]. Они имеют достаточно распространенный характер и затяжное течение. При этом механизм поражения сердца у пациентов с COVID-19 включает прямое повреждение клеток миокарда, опосредованное рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), а также системное воспаление, вызывающее не прямое повреждение миоцитов [21]. Более того, больные COVID-19, чье заболевание закончилось летальным исходом, всегда страдали сердечно-легочными осложнениями [25].

A. Izovich et al. [19], проанализировав 207 исследований различных авторов, выявили основные факторы, представляющие ценную прогностическую информацию о смертности и/или тяжести течения болезни у пациентов с COVID-19. Среди них значительная часть была связана с поражениями сердечно-сосудистой системы, цереброваскулярными заболеваниями, хронической обструктивной болезнью легких, сердечной аритмией, артериальной гипертензией, диабетом, дислипидемией, дыхательной недостаточностью и пр. При этом снижение BCP нередко коррелирует с увеличением

концентрации С-реактивного белка (СРБ). Не вызывает сомнений, что на BCP при COVID-19 в первую очередь оказывает влияние воспалительный процесс, вызванный в ответ на вирусную инвазию. По мнению авторов, «... потенциальную ценность для прогноза заболевания может оказать краткосрочный прерывистый анализ BCP у пациентов с COVID-19».

Механизмы повреждения сердца при COVID-19 точно не установлены, но, вероятно, включают усиление стресса из-за дыхательной недостаточности и гипоксемии, прямое повреждение миокарда, вызванное SARS-CoV-2, косвенное повреждение в результате системной воспалительной реакции. Но, скорее всего, на функцию сердца оказывает влияние комплекс всех перечисленных факторов [5].

Учитывая представленные данные, представляется перспективным исследование сдвигов BCP у больных со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19.

Клиническая характеристика больных и методы исследования. Наши наблюдения проведены на 29 больных среднетяжелого течения (возраст $58,7 \pm 6,5$ лет) и 55 тяжелобольных ($59,4 \pm 9,2$ лет), получавших лечение в 1-й городской клинической больнице г. Читы, перепрофилированной для терапии больных COVID-19, в 2020 г. Контрольную группу составили 69 чел. (средний возраст $62,5 \pm 9,6$ лет). Группы не отличались по частоте сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, гипертоническая болезнь, артриты и артрозы, метаболический синдром). Критерии исключения: наличие онкопато-

ШАПОВАЛОВ Юрий Константинович – ординатор ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава РФ, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6408-239X>, yurashap95@mail.ru; **КУЗНИК Борис Ильич** – д.м.н., проф. ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава РФ, врач-консультант инновационной клиники «Академия здоровья», г. Чита, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2502-9411>, bi_kuznik@mail.ru; **ШАПОВАЛОВ Константин Геннадьевич** – д.м.н., проф., зав. кафедрой ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава РФ, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3485-5176>, shkg26@mail.ru; **СМОЛЯКОВ Юрий Николаевич** – к.м.н., зав. кафедрой ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава РФ, врач-консультант инновационной клиники «Академия здоровья», г. Чита, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7920-7642>, syn@mail.ru; **ПАРТС Дмитрий Сергеевич** – студент 6 курса ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава РФ, partds@mail.ru.

логии, острого коронарного синдрома, некоронарогенных повреждений миокарда, инсульта, энцефалиты, прием антиаритмических и кардиотропных препаратов, нарушения ритма сердца, нестабильная гемодинамика. Все проводимые нами мероприятия осуществлялись с согласия испытуемых и соответствовали этическим стандартам, разработанным на основе Хельсинкской декларации всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2008 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 №266. Проведение исследований одобрено решением локального этического комитета ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ (протокол №102 от 15.05.2020).

Стандартная терапия проводилась в соответствии с актуальной версией временных методических рекомендаций Минздрава РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» и локальными протоколами лечения. Применялась противовирусная и антибактериальная терапия. Назначались низкомолекулярные гепарины (НМГ) в дозе 1 мг/кг 2 раза в сут или постоянная в/в инфузия нефракционированного гепарина (НФГ) со стартовой скоростью 1000 ЕД/ч с последующей коррекцией скорости введения на основании показателей коагулограммы. Респираторная терапия включала ингаляции увлажненного кислорода, неинвазивную ИВЛ. Симптоматическая терапия заключалась в коррекции гликемии, введении жаропонижающих препаратов, нутритивной поддержке и сохранении водно-электролитного баланса.

BCP изучали с помощью аппарата mDLS (Dynamic Light Scattering, Rehovot, Israel) и использования оригинального алгоритмического подхода. С этой целью разработана методика спектрального разложения сигнала на частотные компоненты, связанные с гемодинамическими источниками различной скорости сдвига слоев крови. Для оценки характеристик BCP применялся метод фотоплетизмографии (ФПГ) [10,11]. Из пульсовой компоненты mDLS сигнала извлекалась информация о вариабельности RR интервалов и рассчитывались BCP индикаторы [10]. Измерения производились в течение 5 мин.

Использованы следующие временные показатели: HR (Heart Rate) – частота сердечных сокращений (ЧСС) [уд. /мин]; SDNN (Standard Deviation of RR intervals) – стандартное отклонение всех интервалов RR [мс] (отражает все долговременные компоненты и циркадные ритмы, ответственные за вариабельность); SDSD – стандартное отклонение разностей между смежными интервалами (представляет вариабельность в коротких интервалах времени); RMSSD (Root Mean Square of the Successive Differences) – квадратный корень из средней суммы квадратов разностей RR интервалов [мс] (относится к изменениям в краткосрочном периоде и отражает отклонения в тоне автономной нервной системы, которые преимущественно являются вагус-опосредованными); MAD (Median Absolute Deviation) – абсолютное отклонение медианы (используется для оценки качества исследуемого сигнала по наличию выбросов, т.е. экстремальных значений) [6, 14].

Частотный анализ представлен индексами: PWR – общая мощность колебаний во всех частотных диапазонах; LF – мощность в диапазоне низ-

кой частоты (0,04-0,15 Hz), обусловленная активностью симпатического отдела, отражающая время задержки барорефлекторной петли; HF – мощность в диапазоне высокой частоты (0,16-0,5 Hz), связанная с дыхательными движениями и главным образом обусловлена вагусной активностью; PWR – сумма низкочастотной LF и высокочастотной компонент HF; LF/HF – отношение мощностей (отражает общий симпатовагусный баланс).

Статистическая обработка выполнена с помощью языка R версии 3.6.2. Для оценки взаимной связи между изучаемыми показателями применен метод корреляции Пирсона (выбор метода обусловлен распределением групп достоверно близким к нормальному). Количественные характеристики признаков были представлены медианой (Me, Q2 – второй квартиль), первым и третьим квартилем (Q1 и Q3 соответственно). Для расчета пороговых значений летальности, имеющих предиктивную ценность, проводился ROC-анализ [1]. При построении ROC-кривой происходит изменение величины (порога) исследуемого фактора, при принятии решения о возможной летальности и на заданном пороге по экспериментальным данным рассчитываются чувствительность и специфичность предсказания. Цикл испытания начинается с 0% чувствительности и 100% специфичности, заканчивается при 100% чувствительности, 0% специфичности. Оценку предсказательной точности проводили по экспертной шкале показателей [17,28]; площади под ROC кривой (Area Under Curve – AUC), которую можно принять в следующем виде: 90-100% – отличная; 80-90 – хорошая; 70-80 – приемлемая; 60-70 – слабая; 50-60% – неудовлетворительная [4, 15].

Вариабельность сердечного ритма у больных среднетяжелой и тяжелой степенью заболевания

Исследуемый показатель	Контроль, n=69	Больные средней тяжести, n=29	Тяжелые больные, n=55	p1	p2	p3
HR	86,6 [75-98,5]	79,4 [73,7-86,6]	83,1 [69,3-93,4]	0,33	0,44	0,74
SDNN	145 [94,9-164]	70 [36,9-95,2]	59,8 [41,6-104]	< 0,0001	< 0,0001	0,57
SDSD	113 [82,1-123]	71,3 [22,8-90,3]	57,1 [34,3-96,8]	< 0,0001	< 0,0001	0,34
RMSSD	168 [105-189]	97,5 [29,9-122]	78,9 [42,3-140]	< 0,0001	< 0,0001	0,38
MAD	72,5 [32,5-125]	35 [15-50]	25 [20-35]	0,0004	< 0,0001	0,41
PWR	6910 [3280-11100]	1140 [417-3140]	992 [563-1990]	< 0,0001	< 0,0001	0,77
LF	2260 [866-3810]	302 [126-456]	229 [102-496]	< 0,0001	< 0,0001	0,72
HF	3780 [1660-5710]	666 [98,6-1970]	577 [166-1070]	< 0,0001	< 0,0001	0,83
LF/HF	0,61 [0,463-0,795]	0,524 [0,395-1,08]	0,521 [0,352-0,983]	0,95	0,71	0,95

Примечание. Представление данных Me [P25-P75]. Сравнение групп по критерию "Wilcoxon rank sum test". p1 - контроль и среднетяжелые пациенты; p2 – контроль и тяжелые больные; p3 – среднетяжелые и тяжелые пациенты. Поправка на множественное сравнение "Hommel (1988)".

Результаты. Как следует из приводимых в таблице показателей, частота сердечного ритма у больных COVID-19 существенно не отличалась от нормы. Вместе с тем, SDNN, отражающий все долговременные компоненты и циркадные ритмы в течение записи, значительно снижался как в группе среднетяжелых, так и тяжелых больных. Полученные данные свидетельствуют о том, что у пациентов COVID-19 нарушаются тонкие приспособительные реакции, направленные на сохранение гомеостаза в деятельности сердечно-сосудистой системы. Высказанное мнение подтверждается снижением у больных COVID-19 обеих исследуемых групп почти в 2 раза показателей SDSD, RMSSD и абсолютного отклонения медианы – MAD. Вместе с тем, существенных отличий в величинах SDSD, RMSSD и MAD между группами больных COVID-19 разной степени тяжести обнаружить не удалось.

Представленные нами данные об изменении ВСР у больных COVID-19, бесспорно, отражают сдвиги в балансе симпатического и парасимпатического отделов автономной нервной системы (АНС). Об этом, в частности, свидетельствует значительное снижение в обеих исследуемых группах показателя LF, обусловленного активностью симпатического отдела АНС. Полученные данные говорят о том, что у больных COVID-19 наблюдается отчетливое нарушение симпатической иннервации.

Но одновременно у таких больных отмечается снижение показателя HF, связанного с функцией системы органов дыхания и обусловленного в основном вагусной активностью. Следовательно, у больных среднетяжелой и тяжелой формой COVID-19 нарушается деятельность как симпатического, так и парасимпатического отделов АНС. О нарушениях их баланса также говорят уменьшение у больных средней степени тяжести нелинейного симпатического индекса CSI и снижение при обеих степенях тяжести течения COVID-19 нелинейного парасимпатического индекса CVI.

По всей видимости, эти сдвиги при COVID-19 носят сложный характер, и, в первую очередь, могут быть обусловлены теми нарушениями, которые возникают в самой ЦНС на фоне прямого либо опосредованного действия вируса. В частности, J Matschke et al. [23] показали, что более чем у половины пациентов, скончавшихся от COVID-19, вирус обнаруживается в тканях мозга.

При этом следы SARS-CoV-2 выявлены в клетках ствола мозга и отходящих от него нейронах. Наиболее частой находкой при этом являются выраженные нейровоспалительные изменения в стволе мозга. По-видимому, вирус может проникать в ЦНС через блуждающий нерв. У всех пациентов в той или иной степени авторы наблюдали астроглиоз – аномальное разрастание астроцитов.

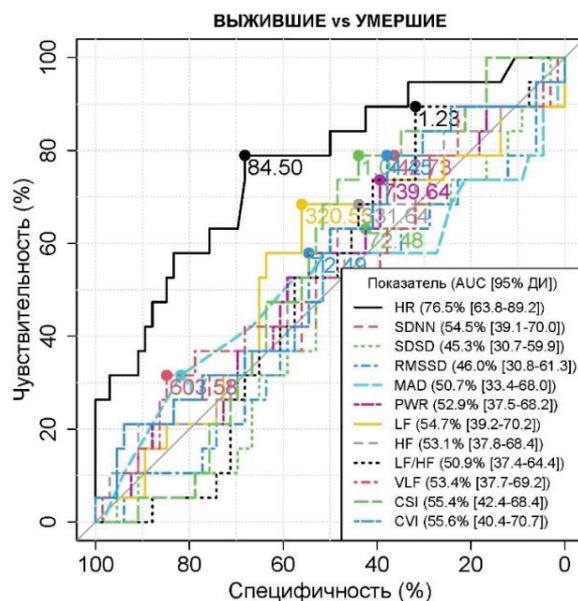
Согласно данным N. Krishna et al. [20], помимо дыхательных и системных поражений многих органов и систем организма, COVID-19 характеризуется широким спектром неврологических проявлений (энцефалит, менингит, миелит, острый диссеминированный энцефаломиелит, метаболическая и острая геморрагическая некротическая энцефалопатия, цереброваскулярные болезни, синдром Гийена-Барре, полиневрит cranialis, вегетативная дистония и миопатии). Уже эти факты могут свидетельствовать о том, что выявленные изменения в балансе симпатического и парасимпатического отделов АНС могут носить органический характер [9].

Существенной особенностью течения новой коронавирусной инфекции, отличной от других острых респираторных заболеваний, является его затяжное течение [12,18]. В случае тяжелых форм с вовлечением нижних отделов респираторного тракта, патологические процессы могут длиться в течение нескольких недель [16]. В этих условиях затяжного течения COVID-19 с периодами прогрессирования и купирования системного воспаления защитные системы организма пытаются адаптироваться. Однако в случае несоответствия регуляторных возможностей распространенности альтерации клеток возможен срыв защитных программ и адаптационных процессов [24]. В таком случае наблюдается декомпенсация заболевания и формирование полиорганной недостаточности. Установлено, что нарушения адаптации чаще регистрируются в условиях низкого функционального резерва защитных систем на фоне иммунопатий и нарушения метаболизма различного генеза [24].

Применение ROC-ана-

лиза ВСР не позволило нам выявить предикторы исхода COVID-19. Из всех исследуемых показателей лишь HR соответствовал необходимой значимости (76,5% [63,8-89,2]), что следует расценивать как приемлемый результат (рисунок). Возможно, низкая прогностическая ценность ВСР связана с тем, что исследования проводились однократно.

В настоящее время не вызывает сомнений, что COVID-19 является системным заболеванием, при тяжелых стадиях захватывающим все без исключения органы и системы нашего организма и приводящим к развитию полиорганной недостаточности. Системная дисфункция эндотелия, развивающаяся при COVID-19 и сопровождаемая «цитокиновым штормом», во многом определяет нарушения, возникающие в системе гемостаза [3]. Следует отметить, что усиленная агрегация форменных элементов крови к поврежденному эндотелию, выраженная экспрессия тканевого фактора на эндотелии сосудов, сердца, альвеолах и других органах и тканях, нарушения фибринолитической активности крови, сопровождаемые увеличением концентрации D-димера, падение уровня естественных антикоагулянтов, в конечном итоге приводят к развитию тромботической микро- и макроангиопатии, что не может не сказаться на повреждении и нарушении функции рецепторного аппарата [13, 27] и, следовательно, играть существенную роль в разбалансировании деятельности АНС.



Результаты ROC анализа исходов по показателям вариабельности сердечного ритма

Наконец, напрашивается и иное предположение. Разумеется, нервная система не может оставаться в стороне при столь значительных изменениях в организме, которые возникают в результате контаминации клеток вирусом SARS-CoV-2 [9]. Уже при средне-тяжелых формах течения COVID-19 и симпатический, и парасимпатический отделы АНС работают на пределе. Но при этом, как показывают наши данные, изменяется гомеостатический баланс, благодаря чему они переходят на совершенно новую ступень взаимодействия, что отчасти позволяет организму приспосабливаться к значительно изменившимся условиям существования. Не исключено, что эти сдвиги носят временный компенсаторный характер. Вместе с тем, у тяжелых больных этих защитных приспособительных сдвигов для обеспечения гомеостатических реакций оказывается явно недостаточно, что и ведет в конечном итоге к разбалансированию в деятельности АНС, тромбозу и полиорганной недостаточности, нередко заканчивающейся летальным исходом.

Весьма вероятно, что выявленные в данном исследовании отклонения баланса симпатических и парасимпатических влияний, равно как и снижение их общей активности, могут являться ранними предикторами истощения центрального звена регуляции функционирования защитных механизмов. А регистрируемые в последующем выраженные отклонения иммуновоспалительного ответа, изменений систем гемостаза и фибринолиза, нарушения вентиляционно-перфузионного сопряжения в легких имеют зависимый от состояния глобальной дисрегуляции адаптивных программ характер [2].

Наконец, следует указать, что с помощью ROC-анализа показателей ВСП не удалось выявить предикторы тяжести течения COVID-19. Не исключено, что неудачи в этом направлении связаны с тем, что анализ проводился однократно.

Таким образом, тяжелое течение COVID-19 сопровождалось значимым изменением параметров ВСП. Тем не менее, с помощью ROC-анализа отклонений показателей ВСП в данном исследовании не выявлялись предикторы неблагоприятного исхода

Выводы. У больных COVID-19 снижались показатели variability сердечного ритма: SDNN, SDSD, RMSSD, LF и MAD.

На основе ROC-анализа показателей variability сердечного ритма

не удалось выявить предикторы исхода COVID-19.

Литература

1. Григорьев С.Г. Роль и место логистической регрессии и ROC-анализа в решении медицинских диагностических задач / С.Г. Григорьев, Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко // Журнал инфектологии. – 2016. – Т. 8, №4. – С. 36–45.
2. Grigoriev S.G. The role and place of logistic regression and ROC-analysis in solving medical diagnostic problems / S.G. Grigoriev, Yu.V. Lobzin, N.V. Skripchenko // Journal of Infectology. - 2016. - Т. 8, No. 4. - P. 36-45.
3. Нарделли П. COVID-19-ассоциированный тромбовоспалительный статус: гипотеза MicroCLOTS и ее перспективы / П. Нарделли, Д. Ландони // Общая реаниматология. – 2020. 16(3):14-15.
4. Nardelli P. COVID-19-associated thrombo-inflammatory status: the MicroCLOTS hypothesis and its prospects / P. Nardelli, D. Landoni // General Reanimatology. - 2020. 16 (3): 14-15.
5. COVID-19 и сосудистые нарушения (обзор литературы) / Н.Н. Петрищев, О.В. Халепо, Ю.А. Вавиленкова, Т.Д. Власов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020;19(3):90–98.
6. Petrishchev N.N., Khalepo O.V., Vavilenkova Yu.A., Vlasov T.D. COVID-19 and vascular disorders (literature review). Regional blood circulation and microcirculation. 2020; 19 (3): 90–98.
7. Файнзильберг Л.С. Гарантированная оценка эффективности диагностических тестов на основе усиленного ROC-анализа / Л.С. Файнзильберг, Т.Н. Жук // Управляющие системы и машины. 2009; (5): 3–13.
8. Fainzilberg L.S., Zhuk T.N. Guaranteed assessment of the effectiveness of diagnostic tests based on enhanced ROC analysis. Control systems and machines. 2009; (5): 3-13.
9. Akhmerov A, Marbán E. COVID-19 and the Heart Circ Res. 2020 May 8;126(10):1443-1455. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317055. Epub 2020 Apr
10. Barbieri R, Scilingo EP, Valenza G. Complexity and nonlinearity in cardiovascular signals. Springer. 2017.
11. Bourdillon N., Yazdani S., Schmitt L., Millet G.P. Effects of COVID-19 lockdown on heart rate variability. PLoS One. 2020 Nov 12;15(11):e0242303. doi: 10.1371/journal.pone.0242303. eCollection 2020.
12. Chaolin H. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China? Lancet 2020; 395: 497–506 Published Online January 24, 2020 https://doi.org/10.1016/S01406736(20)30183-5.
13. Daniele A, MP almiери, A Frati, A Santoro, A Pesce, How SARS-Cov-2 can involve the central nervous system. A systematic analysis of literature of the department of human neurosciences of sapienza university, italy https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7340069
14. Fine I, Kaminsky AV, Kuznik BI, Kustovsya E, Maximova OG, Shenkman L. New noninvasive index for evaluation of the vascular age of healthy and sick people. Journal of Biomedical Optics. 2012; 17(8): 2-7. doi: 10.1117/1.JBO.17.8.087002.
15. Fine I, Kaminsky AV, Shenkman L. A new sensor for stress measurement based on blood flow fluctuations. Dynamics and Fluctuations in Biomedical Photonics XIII. SPIE Press; 2016; 9707: 970705. doi: 10.1117/12.2212866.
16. Gattinoni L. et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatment for different phenotypes? (2020) Intensive Care Medicine; DOI: 10.1007/s00134-020-06033-2
17. Gaunkar RB, Nagarsekar A, Carvalho KM, Jodalli PS, Mascarenhas K. COVID-19 in Smokeless Tobacco Habitués: Increased Susceptibility and TransmissioCureus. 2020 Jun 25;12(6):e8824. doi: 10.7759/cureus.8824.PMID: 32742838
18. Hasty F, García G, Dávila CH, Wittels SH, Hendricks S, Chong S. Heart Rate Variability as a Possible Predictive Marker for Acute Inflammatory Response in COVID-19 Patients. Mil Med. 2020 Nov 18;usaa405. doi: 10.1093/milmed/usaa405. Online ahead of print.
19. Hosmer S., Lemeshow S.L. Applied Logistic Regression. John Wiley & Sons, 2013. 528 pp.
20. Huang Chaolin, Wang Yeming, Li Xingwang, Ren Lili, Zhao Jianping, Hu Yi, Zhang Li, Fan Guohui, Xu Jiuyang, Gu Xiaoying, Cheng Zhenshun, Yu Ting, Xia Jiaan, Wei Yuan, Wu Wenjuan, Xie Xuelei, Yin Wen, Li Hui, Liu Min, Xiao Yan, Gao Hong, Guo Li, Xie Jungang, Wang Guangfa, Jiang Rongmeng, Gao Zhancheng, Jin Qi, Wang Jianwei, Bin Cao Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China? Lancet 2020; 395: 497–506 Published Online January 24, 2020 https://doi.org/10.1016/S01406736(20)30183-5.
21. Hughes G. Entropy (Basel). On the Binormal Predictive Receiver Operating Characteristic Curve for the Joint Assessment of Positive and Negative Predictive Values. 2020; 22(6): 593. doi: 10.3390/e22060593.
22. Hughes G., Kopetzky J., McRoberts N. Mutual Information as a Performance Measure for Binary Predictors Characterized by Both ROC Curve and PROC Curve Analysis. Entropy (Basel). 2020; 22(9): 938. doi: 10.3390/e22090938.
23. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, Lavena Marzio MA, Agnoletti C, Bengolea A, Ceirano A, Espinosa F, Saavedra E, Sanguine V, Tassara A, Cid C, Catalano HN, Agarwal A, Foroutan F, Rada G. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. PLoS One. 2020 Nov 17;15(11):e0241955. doi: 10.1371/journal.pone.0241955. eCollection 2020.
24. Krishna N, Reddy Onteddu Sanjeeva, Sharma Rohan, Dandu Vasuki, Brown Aliza, Jasti Madhu, Yadala Sisira, Veerapaneni Karthika, Siddamreddy Suman, Avula Akshay, Kapoor Nidhi, Mudassar Kamran, Kovvuru Sukanthi, Spectrum of Neuropsychiatric Manifestations in COVID-19 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7297688
25. Kwenandar F, Japar KV, Damay V, Hariyanto TI, Tanaka M, Lugito NPH, Kurniawan A Coronavirus disease 2019 and cardiovascular system: A narrative review. Int J Cardiol Heart Vasc. 2020 Jun 3;29:100557. doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100557. eCollection 2020 Aug. PMID: 32550259.
26. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. Circulation. 1991;84(2):482-92. doi: 10.1161/01.CIR.84.2.482.
27. Matschke J, Lütgehetmann M, Hagel Ch, Sperhake Jan P, Prof,c Ann Sophie Schröder, MD,c Carolin Edler, MD,c Herbert Mushumba, MD,c Antonia Fitzek, MD,c Lena Allweiss, PhD,d Maura Dandri, Prof, PhD,d,j Matthias Dottermusch, MD,a Axel Heinemann, MD,c Susanne Pfefferle, MD,b Marius Schwabenland, MD,g Daniel Sumner Magruder, MSc,e Stefan Bonn, Prof, PhD,e,k Marco Prinz, Prof, MD,g,h,i Christian Gerloff, Prof, MD,f Klaus Püschel, Prof, MD,c Susanne Krasemann, PhD,a Martin Aepfelbacher, Prof, MD,b and Markus Glatzel, Prof, MD,a,* Neuropathology of patients with COVID-19 in Germa-

ny: a post-mortem case series // *Lancet Neurol.* 2020 Nov; 19(11): 919–929. Published online 2020 Oct 5. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30308-2

24. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., [et a.] COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0. Epub 2020 Mar 16.

25. Remy KE, Mazer M, Striker DA, El-lebedy AH, Walton AH, [et a.]. Severe immu-

nosuppression and not a cytokine storm characterizes COVID-19 infections // *JCI Insight.* 2020;5(17):e140329. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.140329>

26. Saad M., Lee I.H. Leveraging hybrid biomarkers in clinical endpoint prediction // *BMC Med Inform Decis Mak.* 2020; 20(1): 255. doi: 10.1186/s12911-020-01262-3.

27. Sriwastava S, Tandon M, Kataria S, [et a.]. New onset of ocular myasthenia gravis in a

patient with COVID-19: a novel case report and literature review // *J Neurol.* 2020 Oct 12:1-7. doi: 10.1007/s00415-020-10263-1. Online ahead of print.

28. Zhao Z, Chen A, Hou W [et a.]. Duong TQ. Prediction model and risk scores of ICU admission and mortality in COVID-19 // *PLoS One.* 2020 Jul 30;15(7):e0236618. doi: 10.1371/journal.pone.0236618. eCollection 2020.PMID: 32730358.

АРКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

С.И. Софронова, Т.М. Климова, М.П. Кириллина,
И.В. Кононова, А.Н. Романова

ПОИСК АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФНОГО МАРКЕРА A1166C ГЕНА *AGTR1* (RS5186) С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ У КОРЕННЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП ЯКУТИИ

DOI 10.25789/УМЖ.2021.75.20

УДК 616.12-008.331.1; 575.22

Проведен поиск возможной связи между полиморфным маркером A1166C гена *AGTR1* (rs5186) и эссенциальной гипертензией в группе представителей коренных этнических групп Якутии (якуты, чукчи, юкагиры, эвены). Ассоциативная связь между полиморфным маркером A1166C гена *AGTR1* (rs5186) и эссенциальной гипертензией в исследуемой популяции не обнаружена.

Ключевые слова: эссенциальная гипертензия, генотип, ген *AGTR1*, A1166C, rs5186, Якутия, факторы риска.

The search was carried out for a possible connection between the polymorphic marker A1166C of the *AGTR1* gene (rs5186) and essential hypertension in the group of representatives of the indigenous ethnic groups of Yakutia (Yakuts, Chukchi, Yukaghirs, Evens). No association was found between the polymorphic marker A1166C of the gene *AGTR1* (rs5186) and essential hypertension in the study population.

Keywords: essential hypertension, genotype, *AGTR1* gene, A1166C, rs5186, Yakutia, risk factors.

Введение. Артериальная гипертензия (АГ) является распространенным фактором риска хронических неинфекционных заболеваний, вносящим значительный вклад при их осложнениях в риск смертности и инвалидности. Эссенциальная гипертензия занимает в структуре АГ до 95% всех случаев. Эпидемиологические показатели распространенности и эффективности лечения АГ зависят не только от сопутствующих состояний и заболеваний, но и от генетических особенностей популяций. Ренин-ангиотензиновая си-

стема играет важную роль в регуляции артериального давления (АД) и гомеостаза электролитов. В исследованиях генов-кандидатов предрасположенности к эссенциальной АГ активно изучаются гены, продукты которых обеспечивают отдельные биохимические звенья ренин-ангиотензиновой системы. Ангиотензин II реализует свои биологические эффекты через два типа рецепторов. Ген *AGTR1* кодирует белок – рецептор к ангиотензину II 1-го типа. Наиболее изученным является SNP rs5186, известный как A1166C, который расположен в 3'-нетранслируемой области *AGTR1*. В позиции 1166 аденин (A) заменяется на цитозин (C), изменяющий характер регуляции экспрессии гена. В некоторых популяциях была показана ассоциация носительства аллеля C rs5186 с повышенным риском развития эссенциальной гипертензии [7, 13].

Республика Саха (Якутия) является регионом, где экстремальные климатические факторы оказывают истощающее влияние на функциональные резервы организма человека. На-

пряжение приспособительных механизмов зачастую проявляется в виде повышения артериального давления. Изменение характера питания и уровня физической активности привело к широкому распространению избыточной массы тела и ожирения среди коренных популяций Севера, что также способствует повышению уровня АД [1]. В этих условиях поиск генетических маркеров предрасположенности к развитию АГ представляет как научный, так и практический интерес.

Цель исследования – изучение распределения аллелей и генотипов полиморфного маркера A1166C гена *AGTR1* (rs5186) и его ассоциации с эссенциальной гипертензией среди представителей коренных этнических групп Якутии.

Материалы и методы исследования. Проведено одномоментное эпидемиологическое исследование населения Нижнеколымского, Томпонского районов Республики Саха (Якутия). Были сформированы группы «случай» и «контроль». Всего осмотрен 351 участник (228 женщин и 123 мужчины),

Якутский научный центра комплексных медицинских проблем: **СОФРОНОВА Саргылана Ивановна** – к.м.н., гл.н.с. – руководитель отдела, ORCID: 0000-0003-0010-9850, sara2208@mail.ru, **КЛИМОВА Татьяна Михайловна** – к.м.н., с.н.с.; доцент Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, **КИРИЛЛИНА Мария Петровна** – к.б.н., в.н.с. – руковод. лаб., **КОНОНОВА Ирина Васильевна** – к.м.н., с.н.с., ORCID: 0000-0002-9243-6623, **РОМАНОВА Анна Николаевна** – д.м.н., директор, ORCID: 0000-0002-4817-5315