

Рябова А.Ю., Гузенко Т.Н., Быкова А.П.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРЕНЕСЕННОГО COVID-19 С УЧЕТОМ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ, КОДИРУЮЩИХ КОМПОНЕНТЫ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ, У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России,
Саратов, Россия

До настоящего времени отсутствует единое мнение о влиянии полиморфизма компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) на течение новой коронавирусной инфекции и возможной роли в возникновении постковидного синдрома. Цель: изучить значение перенесенного COVID-19 и полиморфизм генов, кодирующих компоненты ренин-ангиотензиновой системы, у пациентов с гипертонической болезнью. Материал и методы. Проведено клиническое обследование 116 пациентов с гипертонической болезнью 2-й стадии с неконтролируемой артериальной гипертензией. Из них 96 пациентов перенесли COVID-19 легкой и среднетяжелой формы: 51 человек до 12 нед. после перенесенного COVID-19 и 45 человек после 12 нед. Результаты. У пациентов в фазе продолжающегося симптоматического COVID-19 выявлены более высокие показатели систолического артериального давления (АД) ($p1-2 = 0,03659$; $p1-3 \leq 0,00001$), чем в группе с постковидным синдромом. Не выявлена связь полиморфизма генов AGT: 704 T > C, AGT: 521 C > T, AGTR 1: 1166 A > C, AGTR 2: 1675 G > A, CYP11B 2: -344 C > T с полом, индексом массы тела и перенесенным COVID-19. В фазе продолжающегося симптоматического COVID-19 носительство гомозиготного генотипа TT гена AGT 704T > C, rs699 встречалось реже ($p = 0,005$), чем в контрольной группе. Заключение. Определено влияние перенесенного COVID-19 на повышение систолического АД у пациентов с гипертонической болезнью 2-й стадии. Определена связь дестабилизации АД с индексом массы тела после COVID-19. В фазе продолжающегося симптоматического COVID-19 имелаасоциация повышения АД с аллелем C полиморфизма гена AGT (T704C).

Ключевые слова: постковидный синдром; артериальная гипертензия; ренин-ангиотензин-альдостероновая система; полиморфизм генов; генотип AGT 704.

Для цитирования: Рябова А.Ю., Гузенко Т.Н., А.П. Быкова. Клиническое значение перенесенного COVID-19 с учетом полиморфизма генов, кодирующих компоненты ренин-ангиотензиновой системы, у пациентов с гипертонической болезнью. Клиническая медицина. 2024;102(5–6):433–440. DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-5-6-433-440>

Для корреспонденции: Рябова Анна Юрьевна — e-mail: anna917@bk.ru

Anna Yu. Ryabova, Tatiana N. Guzenko, Anna P. Bykova

CLINICAL SIGNIFICANCE OF POST-COVID-19 IN PATIENTS WITH HYPERTENSION, TAKING INTO ACCOUNT THE POLYMORPHISM OF GENES ENCODING COMPONENTS OF THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky of the Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia

To date, there has been no consensus on the impact of polymorphism of components of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) on the course of a new coronavirus infection or a possible role in post-COVID syndrome. The objective is to study the significance of COVID-19 and gene polymorphism encoding components of renin angiotensin system in patients with hypertension. Materials and methods: A clinical examination was conducted on 116 stage 2 hypertensive patients with uncontrolled hypertension. Of these, 96 underwent mild or moderate COVID-19, 51 before 12 weeks and 45 after 12. Results. Patients in the ongoing symptomatic phase of COVID-19 had higher systolic blood pressure than those with post COVID syndrome ($p1-2 = 0,03659$, $p1-3 \leq 0,00001$). The association of polymorphisms of genes AGT:704T>C, AGT521C>T, AGTR1:1166A>C, AGTR2:1675G>A, CYP11B2:-344C>T with gender, BMI and COVID-19 transmission has not been identified. In the symptomatic phase of COVID-19, carriage of the TT genotype for the AGT704 gene was less frequent ($p=0,005$) compared to the control group. Conclusions. The effect of COVID on an increase in blood pressure in stage 2 hypertensive patients was determined. An association between blood pressure instability and BMI after COVID was established. During the symptomatic COVID phase, there was an association between increased blood pressure and the C allele of AGT gene polymorphisms (T704).

Key words: post-COVID syndrome; hypertension; renin-angiotensin system; gene polymorphisms; AGT genotype.

For citation: Ryabova A.Yu., Guzenko T.N., Bykova A.P. Clinical significance of post-COVID-19 in patients with hypertension, taking into account the polymorphism of genes encoding components of the renin-angiotensin system. Klinicheskaya meditsina. 2023;102(5–6):433–440. DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-5-6-433-440>

For correspondence: Anna Y. Ryabova — e-mail: anna917@bk.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 06.02.2024

Accepted 20.02.2024

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), включая ангиотензинпревращающий фермент I (ACE1), ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2),

ангиотензиноген (AGT) и receptor ангиотензина II типа 1 (AGTR1), были идентифицированы как ключевые факторы SARS-CoV-2 [1]. Согласно ряду исследований,

изучающих полиморфизм генов РААС при COVID-19, выявлено влияние отдельных мутаций на восприимчивость и тяжесть заболевания [2–4]. Имеются исследования, не подтверждающие их прогностической значимости при COVID-19 [5, 6]. Таким образом, до настоящего времени отсутствует единое мнение о влиянии полиморфизма компонентов РААС на течение новой коронавирусной инфекции [7, 8]. Участие РААС в патогенезе COVID-19 и артериальной гипертензии (АГ) предполагает наибольшую уязвимость этой категории пациентов [9, 10]. Анализ результатов международного реестра HOPE выявил повышение уровня внутрибольничных осложнений и смертности при сопутствующей АГ [11].

До 10% пациентов, перенесших инфекцию SARS-CoV-2, имеет «пост-COVID-синдром» [11, 12]. Пожилой возраст, женский пол и наличие ожирения, сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний неоднократно идентифицировались как возможные факторы риска развития постковидного синдрома [13, 14]. Повышение жесткости периферических артерий после перенесенного COVID-19, сохраняющееся не менее 12 мес., выявлено у ранее здоровых пациентов [15]. У пациентов с гипертонической болезнью возникновение неконтролируемой АГ признано частым проявлением постковидного синдрома [17–19].

Имеется немного работ, анализирующих влияние полиморфизмов генов, кодирующих компоненты РААС, на возникновение постковидного синдрома, и данные их противоречивы [7, 20–22]. Требуются дальнейшие исследования для уточнения роли генетических полиморфизмов в развитии постковидного синдрома [7, 20].

Цель: изучить значение перенесенного COVID-19 и полиморфизма генов, кодирующих компоненты ренин-ангиотензиновой системы, у пациентов с гипертонической болезнью.

Материал и методы

Проведено клиническое обследование 116 пациентов, госпитализированных в кардиологическое отделение ГУЗ СО «ГКБ № 8» по поводу неконтролируемой АГ. Из них 96 обследованных имели подтвержденный COVID-19 легкой и среднетяжелой формы сроком более 4 недель до поступления, по поводу которого ле-

чились амбулаторно. Поражение легких при COVID-19 было диагностировано у 5 (11%) пациентов. Обследование проводилось с сентября 2020 г. по декабрь 2021 г.

Критерии включения: пациенты в возрасте 44–60 лет с гипертонической болезнью (ГБ) 2-й стадии с подтвержденным перенесенным COVID-19 легкой и среднетяжелой формы на амбулаторном этапе более 4 нед. до обследования. Критериями исключения являлись симптоматическая АГ, другие заболевания сердечно-сосудистой системы, неоплазии, хронические соматические заболевания в стадии декомпенсации.

Контрольную группу составили 20 пациентов с неизвестной АГ 2-й стадии, не болевшие COVID-19.

С учетом времени, прошедшего после перенесенного COVID-19, пациенты были разделены на две группы: до 12 нед. и после этого срока (табл. 1).

Всем пациентам о проведено комплексное обследование, которое включало клинический осмотр, общий анализ крови, биохимическое исследование крови (липидный профиль, печеночные трансаминазы, общий билирубин, мочевина, креатинин, мочевая кислота, калий, глюкоза), ЭКГ, эхокардиография (ЭхоКГ) (выполнялась на 2–4-е сутки нахождения в стационаре). При клиническом осмотре оценивались жалобы и результаты физикального осмотра. При ЭхоКГ определяли систолическое давление в легочной артерии, структурно-функциональные показатели левого желудочка. Исследование проводилось на ультразвуковом сканере HITACHI ALOKA Alpha 7 (Япония).

Исследование полиморфизма генов, кодирующих компоненты ренин-ангиотензиновой системы (ангиотензиногена (AGT: 704 T > C, AGT: 521 C > T), рецептора 1-го типа ангиотензина II (AGTR 1: 1166 A > C), рецептора 2-го типа ангиотензина II (AGTR 2: 1675 G > A), альдостеронсигнатзы (CYP11B 2: -344 C > T), выполнено с использованием амплификатора РНК-2 (Techne, Великобритания).

Все пациенты получали комбинированную гипотензивную терапию, включавшую ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (периндоприл 8 мг/сут или эналаприл 10–20 мг/сут), антиагрегант кальция (амлодипин 5–10 мг/сут), препараты с центральным механизмом действия (моксонидин 0,2–0,4 мг/сут), статины (розувастатин 10–20 мг/сут).

Таблица 1. Характеристика групп обследованных пациентов с артериальной гипертензией

Table 1. Characteristics of the groups of patients with arterial hypertension

Группа и кол-во пациентов Group and number of patients, <i>n</i>	Средний возраст, годы Average age, years (<i>M</i> ± <i>m</i>)	Количество муж/жен, абс. (%) Number of men/women, abs. (%)	Период после перенесенной инфекции COVID-19, нед. Period after COVID-19 infection, weeks	Среднее количество недель после перенесенной инфекции COVID-19, нед. Average number of weeks after CO- VID-19 infection, weeks (<i>M</i> ± <i>m</i>)
Контрольная группа (<i>n</i> = 20) Control group	54,2 ± 3,6	9(45)/11(55)	-	-
1-я группа (<i>n</i> = 51) Group I	54,2 ± 4,4	22(43)/29(57)	4–12	7,6 ± 2,1
2-я группа (<i>n</i> = 45) Group II	52,3 ± 5,3	21(47)/(53)	Более 12 Over 12	19,4 ± 4,5

Обработку данных осуществляли с использованием программ Microsoft Excel 2016, Version 1.1.383. Определение характера распределения данных выполнено с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для описательной статистики данных с нормальным распределением определены средняя арифметическая (M) и стандартное отклонение (m). При ненормальном распределении — медиана, первый и третий квантиль (Me [1st Qu; 3st Qu]). Для сравнения трех групп несвязанных непрерывных переменных применен критерий Краскела–Уоллиса с последующим применением двухвыборочного критерия Уилкоксона ранговых сумм. Для сравнения групп независимых номинативных переменных использованы критерий χ^2 -квадрат

Пирсона (χ^2), точный критерий Фишера (F). Установленный уровень статистической значимости ($p < 0,05$).

Этическая экспертиза. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

Результаты

Обследованные группы не отличались по полу и возрасту (табл. 2).

При поступлении у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, выявлены жалобы на повышенную усталость, снижение переносимости физической нагрузки, сердцебиение, боли в прекардиальной

Таблица 2. Результаты анализа возрастных и половых характеристик групп обследованных пациентов с артериальной гипертензией

Table 2. Results of analysis of age and sex characteristics of groups of examined patients with arterial hypertension

Характеристика обследованных Characteristics of examined patients	1-я группа Group I $n = 51$	2-я группа Group II $n = 45$	Группа контроля Control group $n = 20$	p
Возраст, годы Age, years	55 [48,5; 63]	53 [43; 62]	$54,2 \pm 4,59$	$p_{1-2} = 0,325$ $p_{1-3} = 0,663$ $p_{2-3} = 0,346$
Пол, мужчины/женщины, n (%) Sex, men/women, n (%)	22(43,1)/29(56,9)	21(46,7)/24(53,3)	9(45)/11(55)	Сравнение 3 групп (критерий Фишера) $p = 0,9414$ Попарное сравнение групп $p_{1-2} = 0,887$ $p_{1-3} = 1$ $p_{2-3} = 1$ Comparison of 3 groups (Fisher's test) $p = 0,9414$ Pairwise comparison of groups $p_{1-2} = 0,887$ $p_{1-3} = 1$ $p_{2-3} = 1$

Таблица 3. Результаты клинического осмотра у обследованных с артериальной гипертензией, не болевших новой коронавирусной инфекцией и перенесших COVID-19 легкой и среднетяжелой формы

Table 3. Results of clinical examination in patients with arterial hypertension who did not suffer from a new coronavirus infection or had mild and moderate COVID-19

Симптомы Symptoms	1-я группа Group I $n = 51$	2-я группа Group II $n = 45$	Группа контроля Control group $n = 20$	p
Повышенная усталость, n (%) Undue fatigability, n (%)	51 (100)*	45 (100)*	2 (10)	$p_{1-3} < 0,0001$ $p_{2-3} < 0,0001$
Снижение толерантности к физической нагрузке, n (%) Reduced exercise tolerance, n (%)	51 (100%)*	45 (100%)*	2 (10%)	$p_{1-3} < 0,0001$ $p_{2-3} < 0,0001$
Сердцебиение, n (%) Heartbeats, n (%)	46 (90,2%)*	33 (73,3%)*	2 (10%)	$p_{1-3} < 0,0001$ $p_{2-3} < 0,0001$
Кардиалгия, n (%) Cardialgia, n (%)	50 (98,0%)*	39 (86,6%)*	1 (5%)	$p_{1-3} < 0,0001$ $p_{2-3} < 0,0001$
Тревога, ($M \pm m$), баллы anxiety, ($M \pm m$), points	$11,4 \pm 3,3^*$	$7,8 \pm 2,6^{*,**}$	$5,6 \pm 1,2$	$p_{1-2} = 0,008$ $p_{1-3} = 0,0002$ $p_{2-3} = 0,007$
Депрессия, ($M \pm m$), баллы Depression ($M \pm m$), points	$10,4 \pm 1,9^*$	$8,0 \pm 2,4^{*,**}$	$6,1 \pm 0,8$	$p_{1-2} = 0,009$ $p_{1-3} = 0,0003$ $p_{2-3} = 0,007$

Примечание: * — показатели имеют статистически значимые различия с 1-й группой; ** — показатели имеют статистически значимые различия со 2-й группой.

Note: * — indicators have statistically significant differences with Group I; ** - indicators have statistically significant differences with Group II.

области, не связанные с физической нагрузкой (табл. 3). Тревога и депрессия чаще отмечались в период до 12 нед. после перенесенного COVID-19.

Анализ результатов клинического обследования (табл. 4) выявил, что индекс массы тела (ИМТ) и окружность талии у пациентов с перенесенной новой коронавирусной инфекцией были больше, чем в контрольной группе. Ожирение встречалось чаще у пациентов, перенесших COVID-19, чем в контрольной группе ($p = 0,032$; $\chi^2 = 6,857$; $p_{1-2} = 0,719$; $p_{1-3} = 0,029$; $p_{2-3} = 0,013$).

Лабораторные показатели, за исключением уровня креатинина в 1-й группе, существенно не отличались. Различий показателей ЭхоКГ в сравниваемых группах не выявлено.

В табл. 5 отражены результаты исследования полиморфизма генов, кодирующих компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Таблица 4. Результаты клинического обследования групп пациентов с артериальной гипертензией

Table 4. Results of clinical examination of groups of patients with arterial hypertension

Показатели Indicators	1-я группа Group I $n = 51$	2-я группа Group II $n = 45$	Группа контроля Control group $n = 20$	p
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	$29,21 \pm 4,49$	$29,26 \pm 4,85$	$24,89 \pm 3,59^{*,**}$	$p_{1-2} = 0,959$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,001$
Окружность талии, см Waist circumference, cm	$94,37 \pm 9,84$	$95,84 \pm 11,1$	$87,37 \pm 8,28^*$	$p_{1-2} = 0,496$ $p_{1-3} = 0,004$ $p_{2-3} = 0,366$
ЧСС, уд/мин HR, beats/min	$79,53 \pm 8,17$	$74,51 \pm 9,40^*$	$72,7 \pm 6,31^{*,**}$	$p_{1-2} = 0,022$ $p_{1-3} < 0,00001$ $p_{2-3} = 0,0004$
Систолическое АД, мм рт. ст. Systolic blood pressure, mmHg	$139,6 \pm 13,0$	$131 [121; 145]^*$	$119,3 \pm 15,47^*$	$p_{1-2} = 0,036$ $p_{1-3} \leq 0,00001$ $p_{2-3} = 0,433$
Диастолическое АД, мм рт. ст. Diastolic blood pressure, mmHg	$84,45 \pm 10,13$	$81,29 \pm 11,24$	$71,1 \pm 5,53^{*,**}$	$p_{1-2} = 0,153$ $p_{1-3} < 0,00001$ $p_{2-3} < 0,00001$
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, mmol/l	$84,82 \pm 6,22$	$80,98 \pm 8,47^*$	$79 \pm 8,82$	$p_{1-2} = 0,014$ $p_{1-3} = 0,076$ $p_{2-3} = 0,404$
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л Low-density lipoproteins, mmol/l	$2,3 [1,8; 3,0]$	$2,1 [1,7; 2,6]$	$2,02 \pm 0,28$	$p_{1-2} = 0,466$ $p_{1-3} = 0,132$ $p_{2-3} = 0,336$
Мочевая кислота, мкмоль/л Uric acid, mcmol/l	$360,9 \pm 86,97$	$334 [313; 390]$	$314,6 \pm 48,71$	$p_{1-2} = 0,223$ $p_{1-3} = 0,062$ $p_{2-3} = 0,116$
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/l	$5,4 [4,95; 5,9]$	$5,2 [4,9; 5,3]$	$5,12 \pm 0,54$	$p_{1-2} = 0,129$ $p_{1-3} = 0,054$ $p_{2-3} = 0,988$
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м ² Left ventricular mass index, g/m ²	$99,81 \pm 11,90$	$97,07 \pm 15,43$	$98,27 \pm 12,56$	$p_{1-2} = 0,338$ $p_{1-3} = 0,163$ $p_{2-3} = 0,320$
Конечный диастолический размер левого желудочка, мм Left ventricular internal diastolic dimension, mm	$4,93 \pm 0,33$	$4,85 \pm 0,31$	$4,83 \pm 0,29$	$p_{1-2} = 0,218$ $p_{1-3} = 0,173$ $p_{2-3} = 0,129$
Размер левого предсердия, мм left atrial dimension, mm	$4 [3,71; 4,14]$	$3,97 \pm 0,26$	$3,89 \pm 0,32$	$p_{1-2} = 0,874$ $p_{1-3} = 0,743$ $p_{2-3} = 0,692$

Примечание: * — показатели имеют статистически значимые различия с 1-й группой; ** — показатели имеют статистически значимые различия со 2-й группой. ИМТ — индекс массы тела, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Note: * — indicators have statistically significant differences with Group I; ** — indicators have statistically significant differences with Group II. BMI — body mass index, HR — heart rate.

Таблица 5. Результаты исследования полиморфизма генов, кодирующих компоненты ренин-ангиотензиновой системы
Table 5. Results of the study on the polymorphism of genes that encode components of the renin-angiotensin system

Название гена Gene name	Генотипы Genotypes	1-я группа Group 2 <i>n</i> = 51	2-я группа Group 2 <i>n</i> = 45	Группа контроля Control group <i>n</i> = 20	<i>p</i>			
		Абс. число (%) Abs. Number (%)			Попарное сравнение по генотипу Pairwise comparison by genotype	Попарное сравнение групп Pairwise com- parison of groups	Анализ 3 групп Analysis of 3 groups	
AGT704 ¹	TT	23 (45,1)	25 (55,6)	15* (75)	$p_{1-2} = 0,413$ $p_{1-3} = 0,033$ $p_{2-3} = 0,173$	$p_{1-2} = 0,434$ $p_{1-3} = 0,064$ $p_{2-3} = 0,401$	0,194	
	TC	16 (31,4)	14 (31,1)	4 (20)	$p_{1-2} = 1$ $p_{1-3} = 0,394$ $p_{2-3} = 0,549$			
	CC	12 (23,5)	6 (13,3)	1 (5)	$p_{1-2} = 0,295$ $p_{1-3} = 0,092$ $p_{2-3} = 0,422$			
	AGT521 ²	CC	38 (74,5)	26 (57,8)	10 (50)	$p_{1-2} = 0,189$ $p_{1-3} = 0,055$ $p_{2-3} = 0,588$	$p_{1-2} = 0,471$ $p_{1-3} = 0,020$ $p_{2-3} = 0,102$	0,059
		CT	13/25,5	18 (40,0)	9 (45)	$p_{1-2} = 0,192$ $p_{1-3} = 0,065$ $p_{2-3} = 0,788$		
		TT	0/0	1 (2,2)	1 (5)	$p_{1-2} = 0,468$ $p_{1-3} = 0,5621$ $p_{2-3} = 0,436$		
AGTR1 ³	AA	37 (72,5)	35 (77,8)	17 (85)	$p_{1-2} = 0,639$ $p_{1-3} = 0,361$ $p_{2-3} = 0,738$	$p_{1-2} = 0,737$ $p_{1-3} = 0,185$ $p_{2-3} = 0,121$	0,3253	
	AC	11 (21,6)	9 (20)	1 (5)	$p_{1-2} = 1$ $p_{1-3} = 0,158$ $p_{2-3} = 0,156$			
	CC	3 (5,9)	1 (2,2)	2 (10)	$p_{1-2} = 0,620$ $p_{1-3} = 1$ $p_{2-3} = 0,524$			
AGTR2 ⁴	AA	20 (39,2)	20 (44,4)	9 (45)	$p_{1-2} = 0,680$ $p_{1-3} = 0,789$ $p_{2-3} = 1$	$p_{1-2} = 0,114$ $p_{1-3} = 0,858$ $p_{2-3} = 0,428$	0,29	
	GA	26 (51,0)	25 (55,6)	10 (50)	$p_{1-2} = 0,686$ $p_{1-3} = 1$ $p_{2-3} = 0,789$			
	GG	5 (9,8)	0	1 (5)	$p_{1-2} = 0,058$ $p_{1-3} = 0,668$ $p_{2-3} = 0,077$			
	CYP11B2 ⁵	CC	23 (46,1)	27 (60)	10 (50)	$p_{1-2} = 0,681$ $p_{1-3} = 0,794$ $p_{2-3} = 0,588$	$p_{1-2} = 0,307$ $p_{1-3} = 0,741$ $p_{2-3} = 0,601$	0,549
		CT	25 (49,0)	17 (37,8)	10 (50)	$p_{1-2} = 0,306$ $p_{1-3} = 1$ $p_{2-3} = 0,419$		
		TT	3 (5,9)	1 (2,2)	0	$p_{1-2} = 0,620$ $p_{1-3} = 0,553$ $p_{2-3} = 1$		

Примечание: * — показатели имеют статистически значимые различия с 1-й группой; ** — показатели имеют статистически значимые различия со 2-й группой. AGT704¹ — ген ангиотензиногена, мутация T704C; AGT521² — ген ангиотензиногена, мутация C521T; AGTR1³ — ген рецептора 1 типа ангиотензина II, мутация A1166C; AGTR2⁴ — ген рецептора 2 типа ангиотензина II, мутация G1675A; CYP11B² — ген альдостеронсинтазы, мутация C(-344)T.

Note: * — indicators have statistically significant differences with the Group I; ** — indicators have statistically significant differences with Group II. AGT704¹ — hypertensinogen, T704C mutation; AGT521² — hypertensinogen , C521T mutation; AGTR1³ — angiotensin II type 1 receptor gene, A1166C mutation; AGTR2⁴ — angiotensin II type 2 receptor gene, G1675A mutation; CYP11B2⁵ — aldosterone synthase gene, C(-344)T mutation.

клубочковой фильтрации ($r = 0,42; p = 0,0001$) с указанным генотипом. В остальных случаях связь исследованных полиморфизмов генов с результатами клинического обследования пациентов не была значимой.

Обсуждение

Длительный COVID включает широкий спектр продолжающихся симптомов нездоровья после перенесенного COVID-19 [19, 24, 25]. Предполагается, что длительное течение COVID-19 включает две фазы: продолжающийся симптоматический COVID-19 и собственно постковидный синдром [24]. Результаты большого количества исследований позволяют предположить, что указанные фазы представляют собой континуум заболевания с выраженной клинической идентичностью [26].

Наше исследование выявило, что перенесшие COVID-19 достоверно чаще имели жалобы на повышенную усталость ($p_{1-3} < 0,0001; p_{2-3} < 0,0001$), снижение переносимости физической нагрузки ($p_{1-3} < 0,0001; p_{2-3} < 0,0001$), сердцебиение ($p_{1-3} < 0,0001; p_{2-3} < 0,0001$), кардиалгии ($p_{1-3} < 0,0001; p_{2-3} < 0,0001$). Полученные результаты совпадают с данными международного регистра АКТИВ, выявившего преобладание жалоб на сердцебиение, снижение толерантности к физической нагрузке не менее 6 мес. после COVID-19 [19]. Указанные симптомы связывают с возникновением вегетативной дисфункции сердца у пациентов с артериальной гипертензией после COVID-19 [26, 27].

Предполагается, что COVID-19 чаще поражает мужчин, чем женщин, что связывают с более высокой концентрацией рецепторов ACE2 у мужчин [28]. С другой стороны, женский пол связывают с более высоким риском развития постковидного синдрома [29]. Нами не получено существенных различий результатов клинического обследования у пациентов разного пола.

Выявлено, что дестабилизация АД у перенесших COVID-19 ассоциирована с повышением ИМТ ($p_{1-3} = 0,0001; p_{2-3} = 0,001$). Абдоминальное ожирение у этой категории пациентов выявлялось чаще ($p = 0,032, \chi^2 = 6,857$), чем у не болевших COVID-19, что совпадает с результатами других исследований, в которых ожирение идентифицировано как возможный фактор риска развития постковидного синдрома [13, 14, 19].

Предполагается, что период продолжающегося симптоматического COVID-19 имеет более высокое бремя соматических заболеваний, тогда как постковидный синдром характеризуется относительно более высоким психосоциальным бременем [19, 26]. Полученные нами данные подтверждают эту гипотезу. Выявлены более высокие показатели ЧСС ($p_{1-2} = 0,021; p_{1-3} < 0,00001$) и САД ($p_{1-2} = 0,036; p_{1-3} \leq 0,00001$) в группе, соответствовавшей продолжавшемуся симптоматическому COVID-19. Однако частота депрессии и тревоги после 12 нед. снижалась ($p_{1-2} = 0,009; p_{1-2} = 0,008$, соответственно).

РААС считается основной системой, участвующей в патогенезе тяжелого повреждения легких и поражения органов у пациентов с COVID-19 [1]. Анализ полиморфизмов РААС предложено считать ключевым моментом

в понимании и прогнозировании течения инфекции [1]. Нами не обнаружено существенных различий исследованных полиморфизмов генов у пациентов в зависимости от пола, ИМТ, перенесенного COVID-19, что не противоречит результатам других исследований [30] и свидетельствует об их преимущественной связи с развитием сердечно-сосудистых заболеваний [31].

Сравнение генотипов гена AGT 704 выявило статистически значимые различия ($p_{1-3} = 0,033$) в группе, соответствующей продолжающемуся симптоматическому COVID-19. В этой группе реже встречалось носительство гомозиготного генотипа ТТ ($p = 0,005$), чем во 2-й группе. Возможна защитная роль указанного генотипа в развитии постковидного синдрома при ГБ.

Исследование корреляции клинических показателей с исследованными полиморфизмами генов выявило слабую отрицательную связь генотипа ТТ AGT704 с ИМТ ($r = -0,30; p = 0,001$), САД ($r = -0,42; p = 0,0001$) и ДАД ($r = -0,36; p = 0,0001$). Была обнаружена положительная связь скорости клубочковой фильтрации с указанным генотипом ($r = 0,42; p = 0,0001$), что, возможно, связано с плейотропией гена [32]. В остальных случаях корреляция не была значимой.

Заключение

У пациентов с гипертонической болезнью 2-й стадии, перенесших COVID-19, наиболее часто отмечались жалобы астенического характера. Частота депрессии и тревоги у пациентов в период 3–12 нед. после перенесенного COVID-19 была максимальной, снижаясь после 12 нед. ($p_{1-2} = 0,009; p_{1-2} = 0,008$, соответственно).

Выявлена связь дестабилизации АД у перенесших COVID-19 с ИМТ, более выраженная в фазе продолжающегося симптоматического COVID-19 ($p_{1-3} = 0,0001; p_{2-3} = 0,001$). Абдоминальное ожирение у этой категории пациентов выявлялось чаще ($p = 0,032, \chi^2 = 6,857$), чем у не болевших COVID-19. У пациентов в фазе продолжающегося симптоматического COVID-19 выявлены более высокие показатели ЧСС ($p_{1-2} = 0,021; p_{1-3} < 0,00001$) и САД ($p_{1-2} = 0,036; p_{1-3} \leq 0,00001$), чем в группе с постковидным синдромом.

Не выявлена связь полиморфизма генов, кодирующих компоненты ренин-альдостерон-ангиотензиновой системы (AGT: T704C, AGT: T521C, AGTR1: A1166C, AGTR2: G1675A, CYP11B2), с полом, ИМТ и перенесенным COVID-19.

Имелась слабая отрицательная связь генотипа ТТ AGT704 с ИМТ ($r = -0,30, p = 0,001$), САД ($r = -0,42, p = 0,0001$) и ДАД ($r = -0,36, p = 0,0001$). У пациентов с не контролируемой АГ в фазе продолжающегося симптоматического COVID-19 определена ассоциация уровня АД с аллелем С гена AGT (T704C).

Полученные данные могут иметь клиническое значение для прогнозирования постковидного синдрома у пациентов гипертонической болезнью, перенесших COVID-19.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cafiero C., Rosapepe F., Palmirota R., Re A., Ottiano M.P., Benincasa G. et al. Angiotensin System Polymorphisms' in SARS-CoV-2 Positive patients: assessment between symptomatic and asymptomatic patients: a pilot study. *Pharmgenomics Pers. Med.* 2021;14:621–629. DOI: 10.2147/PGPM.S303666. PMID: 34079337; PMCID: PMC8166347
2. Chen F., Zhang Y., Li X., Li W., Liu X., Xue X. The Impact of ACE2 Polymorphisms on COVID-19 Disease: Susceptibility, Severity, and Therapy. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2021;11:753721. DOI: 10.3389/fcimb.2021.753721. PMID: 34746028; PMCID: PMC8569405
3. Zobel C.M., Kuhn H., Schreiner M. et al. Impact of ACE I gene insertion/deletion, A-240T polymorphisms and the renin-angiotensin-aldosterone system on COVID-19 disease. *Virol. J.* 2024;21:15. DOI: 10.1186/s12985-023-02283-w
4. Gupta P., Mohapatra E., Patel S., Patnayak L.L., Nanda R., Shah S., Abraham J., Behera A., Jindal A. Effect of the angiotensin-converting enzyme (ACE) (I/D) polymorphism in COVID-19 patients and their healthy contacts. *Cureus.* 2023;15(5):e38610. DOI: 10.7759/cureus.38610. PMID: 37284379; PMCID: PMC10239705
5. Зураева З.Т., Викулова О.К., Малышева Н.М., Никанкина Л.В., Зайцева Н.В., Сухарева О.Ю. и др. Влияние компонентов ренин-анготензиновой системы, полиморфизма rs2106809 гена ACE2 и терапии блокаторами РАС на тяжесть течения COVID-19. *Проблемы эндокринологии.* 2023;69(4):21–31. [Zuraeva Z.T., Vikulova O.K., Malysheva N.M., Nikankina L.V., Zaytseva N.V., Sukhareva O.Y. et al. Effect of components of the renin-angiotensin system, rs2106809 polymorphism of the ACE2 gene, and therapy with RAS blockers on the severity of COVID-19]. *Probl. Endokrinol.* 2023;69(4):21–31. (In Russian)]. DOI: 10.14341/probl13274. PMID: 37694864; PMCID: PMC10520900.
6. Karakaş Çelik S., Çakmak Genç G., Pişkin N., Açıkgöz B., Altınsoy B., Kurucu İşsiz B., Dursun A. Polymorphisms of ACE (I/D) and ACE2 receptor gene (Rs2106809, Rs2285666) are not related to the clinical course of COVID-19: A case study. *J. Med. Virol.* 2021;93(10):5947–5952. DOI: 10.1002/jmv.27160. Epub 2021 Jul 10. PMID: 34170561; PMCID: PMC8426884.
7. Pecoraro V., Cuccorese M., Trenti T. Genetic polymorphisms of ACE1, ACE2, IFTM3, TMPRSS2 and TNF α genes associated with susceptibility and severity of SARS-CoV-2 infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Exp. Med.* 2023;23(7):3251–3264. DOI: 10.1007/s10238-023-01038-9. Epub 2023 Apr 13. PMID: 37055652; PMCID: PMC10101542.
8. Atiku S.M., Kasozi D., Campbell K. Single Nucleotide Variants (SNVs) of Angiotensin-Converting Enzymes (ACE1 and ACE2): A Plausible Explanation for the Global Variation in COVID-19 Prevalence. *J. Renin. Angiotensin Aldosterone Syst.* 2023;9668008.
9. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Барanova Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):3786. [Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3786. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
10. Yang J., Zheng Y., Gou X., Pu K., Chen Z., Guo Q. et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 2020;94:91–95. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.017. PMID: 32173574; PMCID: PMC7194638
11. El-Batrawy I., Nuñez-Gil I.J., Abumayyaleh M., Estrada V., Manuel Becerra-Muñoz V., Uribarri A. et al. COVID-19 and the impact of arterial hypertension — an analysis of the international HOPE COVID-19 Registry (Italy-Spain-Germany). *Eur. J. Clin. Invest.* 2021;51(11):e13582. DOI: 10.1111/eci.13582. PMID: 34409593; PMCID: PMC8420356
12. Salamanna F., Veronesi F., Martini L., Landini M.P., Fini M. Post-COVID-19 syndrome: the persistent symptoms at the post-viral stage of the disease. A systematic review of the current data. *Front Med. (Lausanne).* 2021;8:653516. DOI: 10.3389/fmed.2021.653516. PMID: 34017846; PMCID: PMC8129035
13. Fernández-de-Las-Peñas C., Torres-Macho J., Velasco-Arribas M., Plaza-Canteli S., Arias-Navalón JA., Hernández-Barrera V., Guijarro C. Preexisting hypertension is associated with a greater number of long-term post-COVID symptoms and poor sleep quality: a case-control study. *J. Hum. Hypertens.* 2022;36(6):582–584. DOI: 10.1038/s41371-022-00660-6. PMID: 35173268; PMCID: PMC8535057
14. Astin R., Banerjee A., Baker M.R., Dani M., Ford E., Hull J.H. et al. Long COVID: Mechanisms, risk factors and recovery. *Exp. Physiol.* 2023;108:12–27.
15. Zota I.M., Stătescu C., Sascău R.A., Roca M., Anghel L., Maștaleru A. et al. Acute and Long-Term Consequences of COVID-19 on Arterial Stiffness — A Narrative Review. *Life.* 2022;12(6):781. DOI: 10.3390/life12060781
16. Ikonomidou I., Lambadiari V., Mitrakou A., Kountouri A., Katogiannis K., Thymis J., Korakas E., Pavlidis G., Kazakou P., Panagopoulos G. et al. Myocardial Work and Vascular Dysfunction Are Partially Improved at 12 Months after COVID-19 Infection. *Eur. J. Heart Fail.* 2022;24:727–729.
17. Арутюнов А.Г., Сеферович П., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Батюшин М.М., Болдина М.В. и др. Реабилитация после COVID-19. Резолюция Международного совета экспертов Евразийской ассоциации терапевтов и Российской кардиологического общества. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(9):4694. [Arutyunov A.G., Seferovic P., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Batyushin M.M., Boldina M.V. et al. Rehabilitation after COVID-19. Resolution of the international expert council of the eurasian association of therapists and the Russian society of cardiology. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(9):4694. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4694
18. Delalić Đ., Jug J., Prkačin I. Arterial hypertension following covid-19: a retrospective study of patients in a central european tertiary care center. *Acta Clin. Croat.* 2022;61(1):23–27. DOI: 10.20471/acc.2022.61.s1.03. PMID: 36304797; PMCID: PMC9536154
19. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Беленков Ю.Н., Конради А.О., Лопатин Ю.М. и др. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARSCoV-2)». Предварительные данные (6 месяцев наблюдения). *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(10):4708. [Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., Belenkov Yu.N., Konradi A.O., Lopatin Yu.M. et al. Clinical features of post-COVID-19 period. Results of the international register “Dynamic analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors (AKTIV SARSCoV-2)”. Data from 6-month follow-up. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(10):4708. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4708
20. Fernández-de-Las-Peñas C., Arendt-Nielsen L., Díaz-Gil G., Gómez-Esquer F., Gil-Crujera A., Gómez-Sánchez S.M. et al. Genetic Association between ACE2 (rs2285666 and rs2074192) and TMPRSS2 (rs12329760 and rs2070788) Polymorphisms with Post-COVID Symptoms in Previously Hospitalized COVID-19 Survivors. *Genes.* 2022;13:1935.
21. Gómez J., Albaiceta G.M., García-Clemente M., López-Larrea C., Amado-Rodríguez L., Lopez-Alonso I. et al. Angiotensin-converting enzymes (ACE, ACE2) gene variants and COVID-19 outcome. *Gene.* 2020;762:145102. DOI: 10.1016/j.gene.2020.145102. Epub 2020 Aug 31. PMID: 32882331; PMCID: PMC7456966
22. Faridzadeh A., Mahmoudi M., Ghaffarpour S., Zamani M.S., Hoseinzadeh A., Naghizadeh M.M., Ghazanfari T. The role of ACE1 I/D and ACE2 polymorphism in the outcome of Iranian COVID-19 patients: A case-control study. *Front. Genet.* 2022;13:955965. DOI: 10.3389/fgene.2022.955965.
23. Varillas-Delgado D., Jimenez-Antona C., Lizcano-Alvarez A., Cano-de-la-Cuerda R., Molero-Sanchez A., Laguarta-Val S. Predictive Factors and ACE-2 Gene Polymorphisms in Susceptibility to Long COVID-19 Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences.* 2023;24(23):16717. DOI: 10.3390/ijms242316717
24. National Institute of Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. 2022. [Electronic resource]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guideline-managing-the-longterm-effects-of-covid19-pdf-51035515742> (accessed 7th Dec 2022)
25. Ведение пациентов с long-COVID и постковидными осложнениями (включая противовирусную/иммуномодулирующую терапию). Алгоритмы диагностики и лечения. *Терапия.* 2023;9(4S):34–50. DOI: 10.18565/therapy.2023.4suppl.34-50. [Management of patients with long-COVID and post-Covid

- complications (including antiviral/immunomodulatory therapy). Algorithms for diagnosis and treatment. *Terapiya*. 2023; 9(4S): 34–50. DOI: 10.18565/therapy.2023.4suppl.34-50].
26. Jennings G., Monaghan A., Xue F., Mockler D., Romero-Ortuño R. A Systematic Review of Persistent Symptoms and Residual Abnormal Functioning following Acute COVID-19: Ongoing Symptomatic Phase vs. Post-COVID-19 Syndrome. *J. Clin. Med.* 2021;10(24):5913. DOI: 10.3390/jcm10245913. PMID: 34945213; PMCID: PMC8708187
27. Cunha E.F.D., Silveira M.S., Milan-Mattos J.C., Cavalini H.F.S., Ferreira Á.A., Batista Jd.S. et al. Cardiac autonomic function and functional capacity in post-COVID-19 individuals with systemic arterial hypertension. *Journal of Personalized Medicine*. 2023;13(9):1391. DOI: 10.3390/jpm13091391
28. Рябова А.Ю., Гузенко Т.Н., Шаповалова Т.Г., Быкова А.П., Шашина М.М., Андриянова А.В. Клинические особенности артериальной гипертензии у пациентов, перенесших COVID-19 легкой и среднетяжелой форм. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2023;19(1):46–50. [Ryabova A.Yu., Guzenko T.N., Shapovalova T.G., Bykova A.P., Shashina M.M., Andriyanova A.V. Clinical features of arterial hypertension in patients who have had mild and moderate forms of COVID-19. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2023;19(1):46–50. (In Russian)]. DOI: 10.15275/ssmj1901046. EDN: CWPWFJ
29. El-Arif G., Farhat A., Khazaal S., Annweiler C., Kovacic H., Wu Y., Cao Z., Fajloun Z., Khattar Z.A., Sabatier J.M. The renin-angiotensin system: a key role in SARS-CoV-2-Induced COVID-19. *Molecules*. 2021;26(22):6945. DOI: 10.3390/molecules26226945. PMID: 34834033; PMCID: PMC8622307
30. Bai F., Tomasoni D., Falcinella C., Barbanotti D., Castoldi R., Mulè G. et al. Female gender is associated with long COVID syndrome: a prospective cohort study. *Clin. Microbiol. Infect.* 2022;28(4):611.e9–611.e16. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.11.002. Epub 2021 Nov 9. PMID: 34763058; PMCID: PMC8575536
31. Lelis D.F., Pereira A.C., Krieger J.E., Mill J.G., Santos S.H.S., Baldo M.P. Polymorphisms of the renin-angiotensin system are not associated with overweight and obesity in a general adult population. *Arch. Endocrinol. Metab.* 2019;63(4):402–410. DOI: 10.20945/2359-3997000000155. PMID: 31365628; PMCID: PMC10528654
32. Елкина А.Ю., Акимова Н.С., Шварц Ю.Г. Полиморфизм генов ACE, AGT, AGTR1 как генетические предикторы артериальной гипертензии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1S):4143. [Elkina A.Yu., Akimova N.S., Shvarts Yu.G. Polymorphism of ACE, AGT, AGTR1 genes as genetic predictors of hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1S):4143. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4143

Поступила 06.02.2024

Принята в печать 20.02.2024

Информация об авторах

Рябова Анна Юрьевна — д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени им. В.И. Разумовского» Минздрава России

Гузенко Татьяна Николаевна — аспирант кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени им. В.И. Разумовского» Минздрава России

Быкова Анна Павловна — канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени им. В.И. Разумовского» Минздрава России

Information about authors

Anna Yu. Ryabova — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Therapy, Gastroenterology and Pulmonology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation

Tatyana N. Guzenko — postgraduate student of the Department of Therapy, Gastroenterology and Pulmonology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation

Anna P. Bykova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Therapy, Gastroenterology and Pulmonology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation