



Шуркевич Н.П., Ветошкин А.С., Гапон Л.И.

**Артериальная гипертензия и новая коронавирусная
инфекция в Арктике: значимость патофизиологии
циркадного ритма АД**

Тюмень

2026

УДК 616.12 - 008.331.1
578.834.1
ББК 54.101

Рецензенты:

д-р мед. наук **Д.Г. Губин**
(ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России)
д-р мед. наук **В.В. Тодосийчук**
(Тюменский кардиологический научный центр)

Ш 95 Артериальная гипертензия и новая коронавирусная инфекция в Арктике: значимость патофизиологии циркадного ритма АД. Учебное пособие / Н.П. Шуркевич, А.С. Ветошкин, Л.И. Гапон. – Тюмень, 2026. – 82с. URL: https://www.infarkta.net/science/study-guides/files/ShurkevichNP_ISBN978-5-6050898-9-6.pdf

ISBN 978-5-6050898-9-6

Учебное пособие содержит научное обоснование, прогностической значимости патофизиологии циркадного ритма артериального давления и новой коронавирусной инфекции в условиях вахты в Арктике.

Учебное пособие предназначено для самостоятельной подготовки к практическим занятиям для врачей-кардиологов, врачей-терапевтов, врачей общей врачебной практики, врачей функциональной диагностики, клинических ординаторов, аспирантов, студентов медицинских вузов. Основные положения данного пособия представлены в рамках дополнительной профессиональной программы повышения квалификации «Артериальная гипертензия у взрослых: диагностика и лечение» (36 академических часов).

Печатается по решению Ученого совета Тюменского кардиологического научного центра - филиала Томского НИМЦ, протокол №3 от 16.04.2026

УДК 616.12 - 008.331.1
578.834.1
ББК 54.101

ISBN 978-5-6050898-9-6

© Н.П. Шуркевич, А.С. Ветошкин,
Л.И. Гапон, 2026

© Тюменский кардиологический научный
центр - филиал Томского НИМЦ, 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений.....	4
Введение.....	7
Глава 1. Вахтовая форма организации труда и мониторинг состояния здоровья персонала.....	9
Глава 2. Артериальная гипертензия и новая коронавирусная инфекция.....	10
Глава 3. Сердечно-сосудистая система и перенесенная новая коронавирусная инфекция.....	12
Глава 4. Изменения сердца по данным ЭхоКГ у пациентов с АГ, перенесших новую коронавирусную инфекцию.....	13
Глава 5. Хронобиологический анализ СМАД, значение для кардиологии. Хронотипы суточных ритмов артериального давления.....	15
Глава 6. Вегетативная нервная система, сменный режим работы и новая коронавирусная инфекция.....	22
Глава 7. Вариабельность артериального давления у пациентов с АГ и новая коронавирусная инфекция.....	24
Глава 8. Роль циркадных ритмов в патофизиологии хронических заболеваний, иммунных реакций и новой коронаровирусной инфекции.....	26
Глава.9. Хронобиология иммунной системы, циркадная регуляция иммунной функции.....	27
Глава 10. Особенности течения новой коронавирусной инфекции у лиц, работающих в условиях арктической вахты.....	30
Глава 11. Вариабельность артериального давления и тяжесть течения новой коронавирусной инфекции у пациентов с АГ в условиях арктической вахты.....	37
Глава 13. Факторы повышенного риска течения новой коронавирусной инфекции у нормотензивных лиц в условиях вахты в Арктике.....	52
Глава 14. Оценка взаимосвязи сердечно-сосудистого статуса с циркадным ритмом АД у пациентов с АГ, перенесших НКВИ.....	60
Глава 15. Задания для оценки знаний. Контрольные вопросы.....	64
Заключение.....	66
Список литературы.....	68

Список сокращений и условных обозначений

ACE2 - Ангиотензинпревращающий фермент 2
ANOVA — дисперсионный анализ
AUC — Area Under Curve (площадь под кривой)
COVID-19 — Coronavirus Disease 2019
IOTF — International Obesity Task Force
Me — median (медиана)
N — number (номер)
n — количество наблюдений
ROC — Receiver Operating Characteristic
SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
SD — standard deviation (стандартное отклонение)
ААТII – ангиотензин II
АГ — артериальная гипертензия
АГТ — антигипертензивная терапия
АД — артериальное давление
АК — антагонисты кальция
Ао — аорта
АПФ2 - Ангиотензинпревращающий фермент 2
Б/р — безразмерный
БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина
ВАД — вариабельность артериального давления
ВДАД — вариабельность диастолического артериального давления
ВДАДн – ночная вариабельность диастолического артериального давления
ВНС — вегетативная нервная система
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ВРВ — внутрирегиональная вахта
ВСАД — вариабельность систолического артериального давления
ВСАДд – дневная вариабельность систолического артериального давления
ВЧСС – вариабельность частоты сердечных сокращений
ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка
ДАД — диастолическое артериальное давление
ДИ — доверительный интервал
ДН — дыхательная недостаточность
ДФЛЖ — диастолическая функция левого желудочка
Е — скорость пика Е трансмитрального кровотока
ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка
ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка
ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБ — индекс времени
ИБСАД24 – суточный индекс времени систолического артериального давления
ИБСАДд – дневной индекс времени систолического артериального давления
ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ — индекс массы тела
КГЛЖ — концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка
КДО — конечный диастолический объём
КДР — конечный диастолический размер
КРЛЖ — концентрическое ремоделирование левого желудочка
КС — Крайний Север
КСО — конечный систолический объём
КСР — конечный систолический размер
КТ — компьютерная томография
ЛА — лёгочная артерия
ЛЖ — левый желудочек
ЛП — левое предсердие
ЛС — лекарственные средства
МЕЗОР — срединная составляющая ритма
МЖП — межжелудочковая перегородка
МК — митральный клапан
ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка
МНО — международное нормализованное отношение
МО — минутный объём
МРВ — межрегиональная вахта
МРВ1 — межрегиональная вахта 1
МРВ2 — межрегиональная вахта 2
МРТ — магнито-резонансная томография легких
МСЧ — медико-санитарная часть
НКВИ — новая коронавирусная инфекция
НПВ — нижняя полая вена
ОАК — общий анализ крови
ОАМ — общий анализ мочи
ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция
ОШ — отношение шансов
ПЖ — правый желудочек
ПП — правое предсердие
ПТИ — Протромбиновый индекс
РААС - ренин-ангиотензиновая система
РО2 — парциальная концентрация кислорода в крови
СДЛА — систолическое давление в лёгочной артерии
САД — систолическое артериальное давление
САД24 – суточное систолического артериального давления
САДд – дневное систолического артериального давления
СДЛА - систолическое давление в легочной артерии
СИ — суточный индекс
СИДАД – суточный индекс диастолического артериального давления
СИСАД – суточный индекс систолического артериального давления
СМАД — суточное мониторирование артериального давления

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ССО — сердечно-сосудистые осложнения
ССС — сердечно-сосудистая система
СУП — скорость утреннего подъёма
СХЯ — супрахиазматическое ядро
ТКР — трикуспидальная регургитация
УЗИ — ультразвуковое исследование
ФВ — фракция выброса
ФП — фибрилляция предсердий
ХТ — хронотип АД
ЧСС — частота сердечных сокращений
ЭКГ — электрокардиография
ЭхоКГ — эхокардиография
ЯНАО — Ямало-Ненецкий автономный округ

Введение

Прошедшая пандемия новой коронавирусной инфекции (НКВИ), охватившая мир в 2020–2023 годах, явилась глобальной угрозой для человечества, которая заставила здравоохранение работать на пределе своих возможностей. Заболевание коронавирусной инфекцией и ее долгосрочные последствия вызвали ряд существенных проблем, значимость изучения которых обеспечит продолжение научных исследований на протяжении еще длительного времени.

Всемирная организация здравоохранения отметила, что одной из первостепенных задач, возникающих в свете пандемии НКВИ, является раскрытие механизмов, определяющих степень тяжести заболевания и уровень индивидуальной чувствительности к возбудителю инфекции.

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных сопутствующих заболеваний у пациентов с НКВИ, увеличивающих риск тяжёлого течения, хотя неясно, связан ли этот риск с абсолютным уровнем АД. Согласно ранее проведенным исследованиям, при коронавирусной инфекции повышенные уровни заболеваемости и смертности, помимо возраста, ассоциировались с АГ, сахарным диабетом, ожирением, отличающихся усилением активности симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС).

За последние десятилетия исследования выявили взаимодействие между ВНС и иммунной системой с доказанным фактом, что активация иммунных клеток обусловлена дисбалансом ВНС. В настоящее время появляются исследования, в которых симпатическая гиперактивация может представлять недооцененный и важный механизм в патофизиологии НКВИ.

Пандемия не обошла стороной и работников арктической вахты, среди которых отмечена высокая заболеваемость НКВИ. Вахтовый метод работы в суровых условиях Арктики, постоянного психофизического стресса, регулярных трансширотных перемещений, изменений в световом режиме, способствует

нарушению циркадных ритмов физиологических процессов с формированием хронобиологического дисбаланса (десинхроноза), который в последующем был идентифицирован с атипичными хронотипами АД, как ведущими нарушениями суточной ритмики в условиях арктической вахты.

Одной из отличительных особенностей суточного ритма АД у пациентов с АГ в условиях Крайнего Севера (КС) является повышенная вариабельность АД (ВАД), являющаяся следствием «циркумпольного гипоксического синдрома», приводящего к повышению сердечного выброса, минутного объёма кровообращения, активизации симпатического отдела ВНС. Вариабельность АД тесно связана с ВНС и повышение среднесуточных показателей характеризует преобладание симпатической активности в вегетативном дисбалансе.

Исследования демонстрируют, что сердечно-сосудистая система (ССС) имеет четкую циркадианную организацию, интегрированную в центральные механизмы регуляции, в которых ВНС, путем высвобождения нейромедиаторов, является главным модулятором циркадных ритмов всех органов и систем.

Научной гипотезой нашего исследования явилось предположение, что нарушение суточного ритма и хроноструктуры АД в виде повышения ВАД у лиц, работающих в условиях арктической вахты, может быть маркером напряжения иммунной системы и проявляться в повышении риска новой коронавирусной инфекции НКВИ, тяжести течения заболевания и изменениях сердечно-сосудистого статуса после перенесенной инфекции, косвенно подтверждая универсальный механизм дисрегуляции ВНС как суточного ритма АД, так и иммунной защиты.

Глава 1. Вахтовая форма организации труда и мониторинг состояния здоровья персонала

Экономическая целесообразность вахтового метода заключается в привлечении квалифицированных рабочих в районах с дефицитом аналогичной специализации и квалификации. Это актуально для газовой промышленности, характеризующейся высокой степенью специализации и требований к квалификации персонала. [1]. По данным социологических опросов, вахтовая форма организации труда в целом удовлетворяет работающих в ней людей и большинство не намерены менять ее на традиционную [2], даже отмечен рост численности вахтового персонала, прилетающего на работу в Арктику из других регионов, которая в изучаемом регионе (ЯНАО) за последние 30 лет выросла с 25,5 тыс. до 133,7 тыс. человек [3]. Ситуация, сложившаяся в 2020 году в связи с пандемией многое поменяла и привычные приоритеты части этих людей видимо предстоит пересмотреть. [2].

Несмотря на существенный экономический эффект вахтового метода труда, данный вид трудовой деятельности человека имеет и ряд отрицательных сторон. Так, по данным многочисленных исследований, посвященных исследованию условий труда в Заполярье, 96,3 % рабочих мест персонала по обслуживанию буровых установок признаны к вредным или опасным [4].

Человек в условиях заполярной вахты испытывает нагрузки, связанные с холодом, неблагоприятным воздействием климата, измененным фотопериодизмом, регулярными транширотными перемещениями, что вызывает напряжение адаптационных механизмов организма с синдромом «незавершенной адаптации» [4], перестройку обменных процессов в организме, появление признаков хронобиологического дисбаланса (десинхроноза) [5]. Все это негативно отражается в состоянии ССС, эндокринной, нервной и репродуктивной систем, обуславливает снижение резервных возможностей человека с функциональными и патологическими изменениями организма [6,7] и требует создания систем мониторинга состояния здоровья вахтовых рабочих и служащих [8], организации диспансерного наблюдения [9], качественных мероприятий по профилактике и лечению заболеваний у лиц в условиях вахты.

Глава 2. Артериальная гипертензия и новая коронавирусная инфекция

Внимание к проблеме взаимосвязи АГ и НКВИ привлечено тем, что одним из ключевых моментов в патогенезе инфекции является этап проникновения в клетку человека вируса SARS-CoV-2 связанный взаимодействием с белком-рецептором ангиотензинпревращающего фермента [10], который является ключевым звеном в регуляции уровня АД, а также с увеличением концентрации ангиотензина II в крови, прямого и косвенного воздействия на целостность и эластичность сосудов, уменьшения уровня сосудорасширяющих факторов (оксида азота, простациклина), повышения уровня стресса, связанного с НКВИ [11].

Дополнительными механизмами, приводящими к развитию и/или прогрессированию АГ при НКВИ, могут выступать инфильтрация иммунными клетками кровеносных сосудов, почек, миокарда и нервной системы [12], а также развивающаяся эндотелиальная дисфункция за счет подавления выработки АПФ2 [13].

По данным клинических исследований, у 20–40 % перенесших НКВИ пациентов в период заболевания и после отмечено ухудшение течения АГ, появление различных аритмий, появление или прогрессирование сердечной недостаточности [14].

Изменения в суточной ритмике АД после перенесенной инфекции характеризовались недостаточным снижением АД как в дневное, так и ночное время на фоне увеличения показателей вариабельности АД [15].

Сочетание АГ и НКВИ в сравнении с пациентами с нормальным АД имеет ряд отличий: у больных АГ чаще отмечались лейкоцитоз и повышенный уровень глюкозы в крови, чаще регистрировались пневмония, одышка и низкий уровень сатурации крови кислородом. При этом отмечалось, что факторы, ассоциированные с формированием тяжелого течения НКВИ у лиц с АГ не отличались от таковых в общей популяции больных НКВИ [16].

Так, в работе Обуховой И.А., с соавт., 2023г., показаны корреляции кардиальных биомаркеров, артериальной жесткости с тяжестью течения коронавирусной инфекции как у больных с АГ, так и без нее [17].

Таким образом, потенциальная роль АГ как фактора риска восприимчивости к инфекции и тяжести течения НКВИ окончательно не определена и нуждается в уточнении. По мнению некоторых авторов, наличие генетических факторов риска АГ появление новых штаммов и slipping-эффект мутантных штаммов позволяют рассматривать пациентов с АГ как группу риска по НКВИ [18]. Кроме общеизвестных факторов, способствующих развитию АГ, определенная роль отводится иммунной системе [19].

Исследования показывают, что иммунная система, воспаление и АГ связаны друг с другом. Врожденная и адаптивная система иммунитета запускает воспалительный процесс, при котором может повышаться АД [20].

Активированный врожденный иммунный ответ и хроническое низкоинтенсивное воспаление у пациентов с АГ могут ослаблять первоначальный иммунитет для борьбы с инфекцией НКВИ [21]

Наличие АГ и НКВИ усиливают процессы воспаления и может нанести двойной удар по пациентам. Trump S, et al. (2021) показали, что у пациентов с АГ, перенесших НКВИ, наблюдалось явное воспаление в иммунных клетках, которое коррелировало с прогрессированием заболевания [22].

Таким образом, НКВИ может как вызывать изменения АД у пациентов, которые ранее страдали АГ, так и приводить к развитию данного заболевания у ранее нормотензивных лиц. Изменения ССС после НКВИ, особенно актуальны в условиях КС, мало изучены по ряду причин, включающих и небольшой период времени после окончания пандемии и нуждаются в изучении.

Глава 3. Сердечно-сосудистая система и перенесенная новая коронавирусная инфекция

Вегетативная дисфункция ССС является важным компонентом синдрома после НКВИ, включает неадекватную или чрезмерную активацию симпатического и парасимпатического отделов ВНС и проявляется в виде АГ, ортостатической гипотензии или ортостатической гипертензии, аномальной вариабельности АД и нарушении циркадного ритма АД, хронотропной недостаточности и повторяющихся рефлекторных обмороков [23]. По мнению Fedorowski A, et al, 2024, основными категориями вегетативной дисфункции ССС являются глобальные и локальные нарушения кровообращения, которые обычно накладываются друг на друга. Глобальные нарушения кровообращения в первую очередь влияют на контроль частоты сердечных сокращений или артериального давления. Считается, что нарушения периферического кровообращения являются следствием микрососудистой и эндотелиальной дисфункции и могут приводить к локализованным симптомам, таким как головная боль, когнитивные нарушения, «туман в мозгу», «стенокардиоподобная» боль в груди, одышка, непереносимость тепла и холода [23].

Доказано, что поражение ССС не ограничено только острым периодом НКВИ. Данные подтвердили наличие патологических изменений в отдаленные периоды после перенесенного заболевания [24,25].

Встречаемость поражения ССС при НКВИ наблюдалась от 7% до 28% у госпитализированных пациентов и зависела от тяжести поражения легких [26], а также отмечено увеличение частоты впервые диагностированной АГ [27]. В тоже время, не вполне ясно, имеются ли особенности долгосрочных проявлений инфекции у пациентов с АГ.

Исходя из знаний об общности патогенеза данных заболеваний, можно предположить наибольшую уязвимость пациентов с АГ в постковидном периоде [28], что нуждается в дальнейшем изучении.

Глава 4. Изменения сердца по данным ЭхоКГ у пациентов с АГ, перенесших новую коронавирусную инфекцию

В настоящее время рассматривается несколько патофизиологических механизмов повреждения миокарда при НКВИ, которые включают в себя непосредственное воздействие коронавируса на кардиомиоциты; повреждение сердечной мышцы в условиях генерализованного воспаления, которое развивается при инфекции; гипоксию миокарда в условиях системного воспаления и недостаточной оксигенации крови; сопутствующий электролитный дисбаланс; нарушения коронарного кровотока, ятрогенные повреждения сердечно-сосудистой системы [29].

Особый интерес вызывают органические и функциональные изменения сердца, возникшие как в острый, так и в отдаленный периоды НКВИ. С одной стороны, это правожелудочковая дисфункция [30], с другой - изменения левых отделов сердца.

Так, в зависимости от срока наблюдения была разработана прогностическая модель летального исхода у пациентов с НКВИ по дисфункции правого желудочка (ПЖ) [30]. В ряде случаев клинические проявления НКВИ четко не коррелировали с эхокардиографическими изменениями у обследованных пациентов. [31,32]. По данным многих исследователей, наиболее часто встречаемыми изменениями сердца у лиц, перенесших НКВИ, являются нарушения систолической функции ПЖ, проявления легочной гипертензии, систолическая и диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) [33,34,35,36,37].

Необходимо учитывать, что по результатам клинических исследований, данных МРТ, ЭхоКГ, проведенных в «доковидный» период, часто поражение сердца во время и после НКВИ наблюдалось у пациентов, ранее не страдавших сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), что подтверждает факт повреждающего влияния инфекции на сердце [38].

Патофизиологические механизмы повреждения сердца, вызванной НКВИ, четко не определены. Повышение маркеров поражения сердца может быть

обусловлено повышенной потребностью миокарда в кислороде или воспалительным процессом, что может вызвать снижение коронарного кровотока, снижение снабжения кислородом, нестабильность атеросклеротической бляшки и микротромбогенез [39]. Зарегистрированы также значимые различия в средних показателях времени замедления потока как раннего, так и позднего наполнения ЛЖ у пациентов, перенёсших и не болевших НКВИ, что может быть ранним проявлением нарушения диастолической функции (ДФ) левого желудочка (ДФЛЖ) [40].

Легочная гипертензия и дисфункция ПЖ, обусловленные сложным комплексом патогенетических механизмов, весьма характерны для НКВИ и могут возникать даже у пациентов с умеренной степенью поражения легочной ткани [41].

Появились данные о формировании «порочного круга», когда повышение легочного сосудистого сопротивления, конечного систолического давления в ПЖ приводят к гипоперфузии ПЖ и снижению его сократимости, которое вызывает уменьшение легочного кровотока [42]. В позднем постковидном периоде было выявлено увеличение массы миокарда и снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ по данным МРТ на фоне активного воспаления, отека, фиброза миокарда по итогам биопсии [39]. Предположено, что дисфункция ЛЖ может быть одним из признаков продолжения инфекции и на фоне процессов воспаления и являться причиной развития кардиомиопатии, аритмии и диастолической дисфункции, сердечной недостаточности [43]. В связи с этим представляют интерес исследования влияния перенесённой НКВИ на ДФ и проводящую систему сердца [42].

Таким образом, возможные механизмы долгосрочных сердечно-сосудистых осложнений НКВИ включают прямое и не прямое повреждение клеток, опосредованное вирусом, прокоагулянтное состояние, иммунологическую реакцию, влияющую на структурную целостность миокарда [44] и требуют дальнейшего анализа, научного поиска и осмысления.

Глава 5. Хронобиологический анализ СМАД, значение для кардиологии.

Хронотипы суточных ритмов артериального давления

Круглосуточное амбулаторное мониторирование артериального давления (СМАД) показывает, что АД претерпевает 24-часовой паттерн [45]. На этот базовый ритм накладываются реакции внешних стимулов, вносящие существенный вклад в суточную вариабельность АД. Такой ритм является результатом взаимной работы многих внешних и внутренних факторов. Среди первых - смена дня и ночи, температура, положение тела, физическая и умственная активность, прием пищи. Среди вторых - колебания нейроэндокринных регуляторов (вазоактивные пептиды, ренин, ангиотензин, альдостерон, кортизол, мелатонин, инсулин и др.), центральная регуляция, эффект барорефлекса. При этом ведущую роль играет симпатическая нервная система: ее активация является важнейшей детерминантой нарушения суточного ритма АД [46].

Помимо «стандартных» характеристик СМАД, хронобиологический анализ позволяет выявить изменения суточных ритмов АД, которые невозможно определить при стандартном анализе СМАД.

Для описания циркадианной системы организма человека F. Halberg предложил термин "хроном" [47], обозначающий комплексную временную организацию изучаемого показателя. Концепция хронома подразумевает, что временная организация биологических систем закономерно организована во времени и генетически детерминирована индивидуальным циркадным ритмом, связанным с функцией ВНС и находится под модифицирующим влиянием внешней среды [48].

Хроном состоит из трех взаимосвязанных компонентов: ритмов разных частот, модулирующих друг друга; трендов - линейных изменений функции, а также области шумов - хаотических изменений, характеризующих влияние нейромедиаторов. Изучение хронома человека позволяет увидеть болезнь (идентифицировать предболезнь) задолго до активного проявления [49].

Развитие хронобиологического десинхроноза у больных АГ обусловлено нарушением центральных механизмов регуляции циркадных ритмов ССС через изменения метаболизма белков Cry, Per, Clock, Bmal1, регулирующих часовые гены органов и систем, снижения адаптационного потенциала в результате дисфункции ВНС [50].

В регионах КС создаются условия для нарушения временной организации сердечно-сосудистой деятельности. Вахтовый метод труда в районах КС сам является фактором, влияющим на параметры биоритмов: регулярные транширотные перемещения, периодические изменения суточного ритма жизнедеятельности, искусственная изоляция от социальных датчиков времени закономерно приводят к рассогласованию строгой иерархии циркадианной системы биоритмов ССС, в том числе ритмов АД [51].

Так, в работе [52] у пациентов с АГ работников арктической вахты по данным СМАД и проведенного хронобиологического анализа были выявлены нарушения суточного ритма хроноструктуры АД [52], которые характеризовались внутренним десинхронозом в виде фазовой рассогласованности ритмов АД и ЧСС, уменьшения амплитуд, процентных вкладов и достоверности циркадианных ритмов АД на фоне усиления высокочастотного и низкодифференцируемого диапазона (шума) спектра хронома [53].

В другой работе [54] были определены взаимосвязи нарушения хроноструктуры суточного ритма АД с дисфункцией ВНС, структурными изменениями сердца, дислипидемией, высокой частотой атеросклероза брахиоцефальных артерий, с возрастом, длительностью северного и вахтового стажа, типом вахты. В результате проведенного исследования была показана трансформация атипичных нормотензивных хронотипов в гипертензивные.

Проведенные исследования подтверждают важность изучения хронобиологических особенностей суточных ритмов ССС у лиц, работающих в условиях высоких широт для понимания как процессов адаптации, так и выяснения важных патогенетических механизмов развития ССЗ.

В настоящей работе для изучения взаимосвязей нарушения хронобиологии АД с вегетативным дисбалансом у пациентов с НКВИ использована классификация хронобиологических типов АД по Cugini P. [55], который еще в 1993 году выделил 6 хронобиологических форм АГ и 3 типа нормотензивных суточных кривых в зависимости хронобиологического нормативного коридора (хронодезма) [56].

В классификации были выделены основные хронотипы (ХТ) кривых нормального АД: «нормотония» истинная - хронобиологические характеристики, значения МЕЗОРа (срединная статистическая ритма), амплитуды ритма (максимальное отклонение от срединной статистической ритма) укладываются в границах косинордезма - нормы; «Аллономотония» - патологический ХТ нормального АД со смещением фазы ритма на ночные часы; «Изонормотония» - значения МЕЗОРа укладываются в границах нормы, при этом, имеет место низкая амплитуда ритма, акрофаза (время максимального значения показателя) не определяется, что характеризует атипичный низкоамплитудный, не дифференцируемый ритм нормального АД с периодами 8,0-6,0-4,8-3,4 часа.

Гипертензивные ХТ АД: «МЕЗОР АГ» - значения МЕЗОРа увеличены, амплитуда и фаза ритма укладываются в границах косинордезма; «Амплитудная АГ» - патологический ХТ АГ с выраженным увеличением амплитуды ритма; «Фазовая МЕЗОР- АГ» - патологический ХТ АГ со сдвигом акрофазы ритма на ночные часы; «Апериодическая АГ» - патологический ХТ АГ с низкоамплитудным, не дифференцируемым суточным ритмом АД, с периодами 8,0-6,0-4,8-3,4 часа.

На рисунках 1,2 схематично показаны основные ХТ суточных ритмов нормального АД.

1. ХТ нормального АД «Нормотензия»

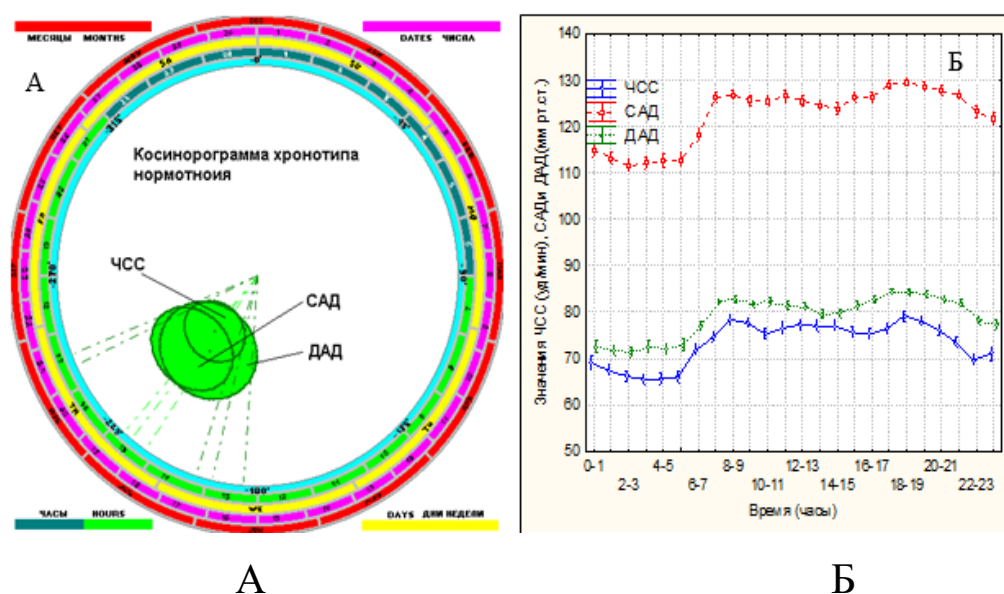


Рисунок 1. А - косинограммы и Б - Плексограммы 24-часовых ритмов САД, ДАД и ЧСС у здоровых лиц с хронотипом (ХТ) нормотония.

Как видно на рисунке 1 (А), у лиц с ХТ «истинная нормотония» имеет место совпадение суточных ритмов АД и ЧСС. На рисунке 2 (А) показано рассогласование суточных ритмов АД и ЧСС и смещение акрофазы (максимальное значение показателя) суточного ритма АД на ночные часы у нормотензивных лиц с ХТ «аллонормотония».

2. ХТ нормального АД «Аллонормотония»

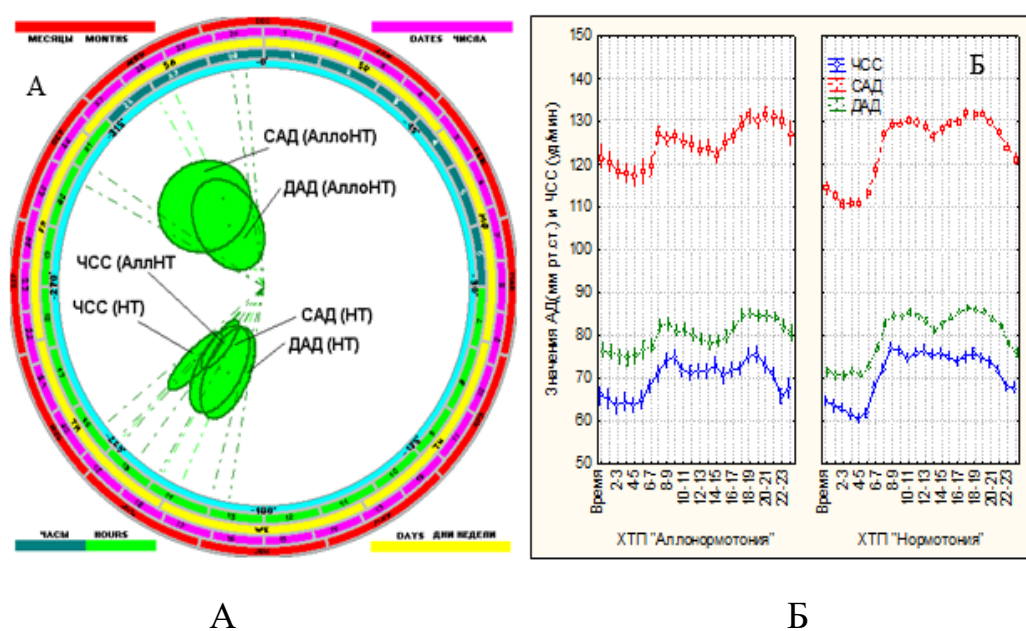
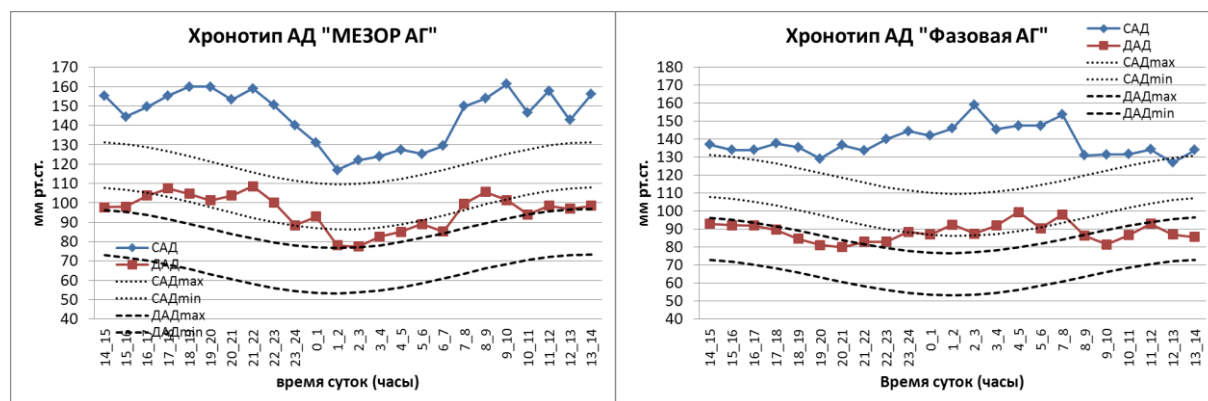


Рисунок 2. А - косинограммы и Б - Плексограммы 24-часовых ритмов САД, ДАД и ЧСС у здоровых лиц с хронотипом (ХТ) аллонормотония и нормотония.

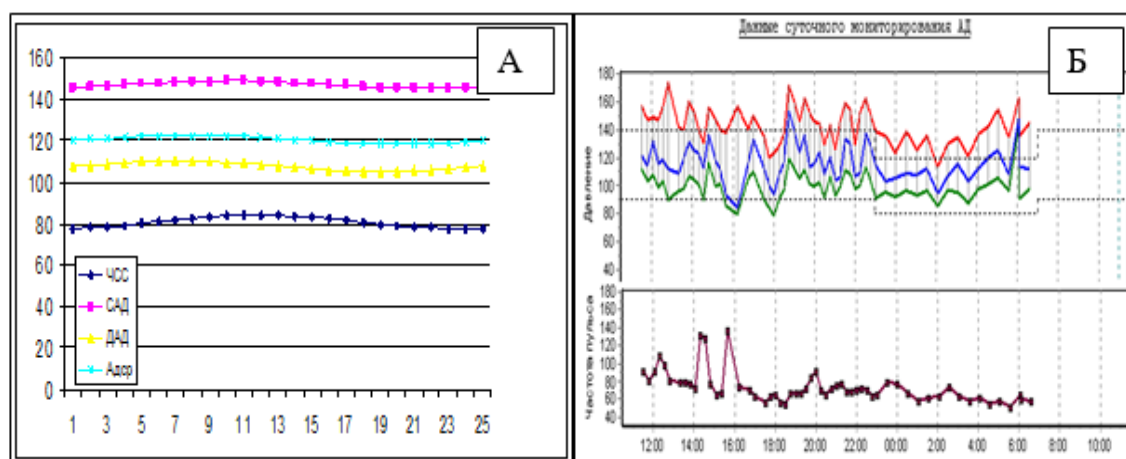
На рисунке 3 схематично представлены гипертензивные ХТ АД у пациентов с АГ в условиях арктической вахты: ХТ «Мезор» АГ (нормальные амплитудные и фазовые характеристики суточного ритма), ХТ «Фазовая» АГ со сдвигом акрофазы суточного ритма на ночные часы



38,2%

26,3%

На рисунке 4. Схематично показан ХТ повышенного АД, «Апериодическая АГ» (низкоамплитудный, не дифференцируемый суточный ритм АД).



32,5%

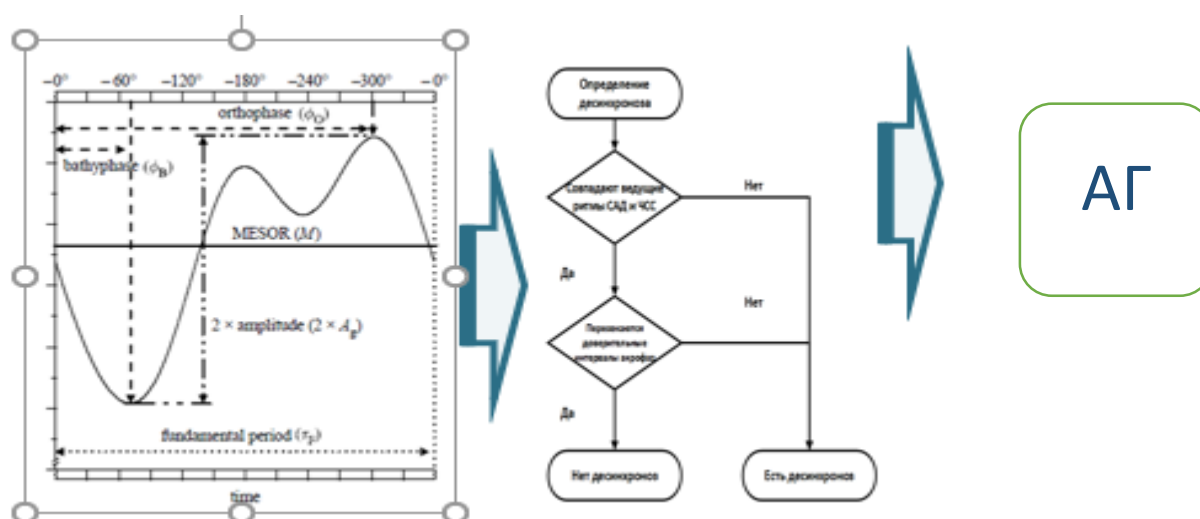
Рисунок 4. Суточные плексограммы (А) и графики САД, ДАД и ЧСС у пациента с «Апериодической АГ».

Как видно на рисунке 4, ХТ «Апериодическая АГ» характеризуется низкой амплитудой ритма (максимальное отклонение от среднестатистической ритма-МЕЗОРа) и неопределяемой акрофазой суточного ритма АД.

Суточные мониторы АД (BPLAB. ООО «Петр Телегин», РФ) в своем программном обеспечении имеют элементы хронобиологического анализа, позволяющие выделять ритмы с 24,0-12,0-8,0-6,0-4,3-3,4 - часовыми периодами с возможностью на этапе анализа СМАД диагностировать основные формы ХТ АД с 24-часовым ритмом и высокочастотными, не дифференцируемыми колебаниями: «МЕЗОР АГ», «Апериодическая АГ», «Нормотензия истинная» и «Изонормотензия».

Диагностическая и клиническая значимость нарушения хроноструктуры суточного ритма АД и выделения ХТ АД по классификации Cugini P. у лиц с высоким и нормальным АД была неоднократно продемонстрирована в независимых исследованиях [52,53,54,57].

На рисунке 5. представлен алгоритм расчета вероятности развития АГ у нормотензивных лиц в течение года в условиях вахты в Арктике на основании хронобиологического анализа суточного ритма АД.



$$F = -2,449 + 0,889 \times \text{Диссинх} + 0,124 \times \text{Проц3,4САД} + 0,095 \times \text{Проц4ДАД} + 0,094 \times \text{ВСАДн}$$

Рисунок 5. Алгоритм расчета вероятности развития АГ у нормотензивных лиц в течение года в условиях вахты в Арктике на основании хронобиологического анализа суточного ритма АД.

В результате проведенного исследования было показано, что десинхронизация суточных ритмов АД и ЧСС, замещение 24-часового ритма АД на не дифференцируемые высокочастотные колебания в спектре и повышенная вариабельность САД в ночные часы способствуют развитию АГ у 25% нормотензивных лиц через год в условиях арктической вахты [58].

Учитывая доказанное нами ранее десинхронизирующее влияние факторов КС на околосуточные ритмы АД, а также общие механизмы центральной регуляции суточных ритмов всех органов и систем, представляло интерес исследовать взаимосвязи нарушения циркадного ритма, хронобиологии АД в контексте НКВИ и иммунной защиты у пациентов с АГ, работающих в условиях арктической вахты.

Глава 6. Вегетативная нервная система, сменный режим работы и новая коронавирусная инфекция

Вегетативная нервная система активно участвует в процессах адаптации к факторам внешней среды, в которых состояние системы кровообращения определяет уровень функционирования организма и его адаптационные возможности. Наличие АГ может указывать на снижение адаптивных способностей ССС, нарушение регуляции гемодинамики на фоне вегетативного дисбаланса [59].

Проблемы адаптации весьма актуальны, особенно в условиях вахтового режима труда и развития синдрома «незавершенной адаптации», что может усиливать вегетативный дисбаланс. Изучение «перестройки» организма при воздействии холода может дать представление о характере и степени приспособляемости человека к экстремальным условиям окружающей среды.

Анализ показателей вегето-сосудистой регуляции у жителей экстремальной зоны проживания показал смещение в сторону уменьшения симпатической активности на фоне парасимпатического преобладания, что является признаком повышенной холодоустойчивости и адаптированности [60,61].

Изменения объема секреции ACE2 существенно влияют на вегетативный контроль кровообращения, модулируют работу симпатических и парасимпатических петель, вызывают изменения в длительном и кратковременном контроле АД, предупреждают или вызывают развитие АГ [62]. Это не исключает непосредственного влияния вируса SARS-CoV-2, имеющего сродство к АПФ2 на регуляцию деятельности вегетативной нервной системы [63]. Исследования показали, что нарушения саморегуляции ВНС у пациентов с тяжелым течением НКВИ [64,65], происходит за счет истощения симпатoadреналовой системы [66]. Наблюдается прогрессирующая гипоксемия, связанная с нарушениями центральной и периферической гемодинамики, которые заключаются в снижении показателей сократимости миокарда,

повышении постнагрузки на ранних стадиях заболевания, а на более поздних стадиях ее снижении [67]. У пациентов, перенесших НКВИ, вследствие прямого нейротоксического действия вируса развивается симптомокомплекс поражения надсегментарного аппарата высшей нервной системы [68]. Вирусная инфекция может являться триггером вегетативной дисфункции. Известно, что стимуляции блуждающего нерва может обладать противовоспалительным действием, что указывает на возможные терапевтические мишени в регуляции функции ВНС [69]. В свою очередь, симпатические нейроны могут вырабатывать провоспалительный интерлейкин (IL6) и взаимодействовать с клетками-мишенями [70].

Вовлечение в процесс ВНС приводит к изменению клинических проявлений и ухудшению результатов лечения. Так пациенты, не имеющие постковидных вегетативных нарушений, достигали более лучших результатов в лечении, а в группах лиц с вегетативной дисфункцией сохранялись сниженная толерантность к физической нагрузке, одышка, проявления депрессии и тревоги, вегетативные изменения по шкале А.М. Вейна [71].

Условия КС и арктической вахты у части вахтующихся вызывают напряжение адаптационных механизмов, которое проявляется дезадаптацией в виде десинхронизации циркадных ритмов и хронобиологического дисбаланса физиологических процессов в организме [5].

Вопрос взаимосвязи АГ и НКВИ условиях арктической вахты с позиций вегетативного (хронобиологического) дисбаланса представляется крайне интересным и актуальным с научной и практической точки зрения, учитывая также вовлеченность в формирование десинхроноза изменения синтеза мелатонина и его иммуотропного эффекта.

Таким образом, регуляция суточных ритмов всех органов и систем осуществляется через центральные механизмы и нейромедиаторы ВНС, дисфункция которой может изменять как циркадный ритм АД, так и работу клеток иммунной системы, повышать восприимчивость к инфекциям, тяжесть течения заболевания, в том числе НКВИ.

Глава 7. Вариабельность артериального давления у пациентов с АГ и новая коронавирусная инфекция

Вариабельность АД (ВАД) (степень колебания АД) тесно связана с состоянием ВНС [72]. В последнее время высказывается предположение, что возникновение сердечно-сосудистых осложнений может быть связано не столько с выраженностью значений АД, сколько с вариабельностью. Вариабельность АД была идентифицирована в различных исследованиях как предиктор сердечно-сосудистых осложнений и маркер повреждения органов как в общей популяции, так и среди пациентов с АГ. Однако риск, связанный с ВАД у пациентов с НКВИ и АГ, изучен в меньшей степени [73], хотя и была выявлена пропорциональная зависимость между ВАД и возрастом, уровнями вч-СРБ, КФК-МВ, NT-proBNP, креатинина и госпитальной летальностью.

Пациенты с острым респираторным синдромом и АГ имели больше шансов умереть, чем пациенты без АГ, а пациенты с высоким уровнем ВАД имели больше шансов умереть, чем пациенты с низким ВАД. Кроме того, системное воспаление также является вероятным фактором, приводящим к высокому ВАД и наоборот [74].

Системная воспалительная реакция способствует увеличению выработки провоспалительных цитокинов, которые могут влиять на ВНС, что приводит к изменениям вариабельности АД. В других исследованиях [75,76] показано, что системное воспаление после инфекции увеличивает количество медиаторов воспаления, которые вызывают диффузную вазодилатацию или преходящее подавление функции миокарда и эти изменения могут способствовать колебаниям АД у пациентов с НКВИ, тесно связывая сердечно-сосудистые события, ВАД и НКВИ.

У пациентов с длительным ковид-синдромом средние значения АД за сутки были выше, особенно ночью, что приводило к значительной ВАД и увеличивало риск сердечно-сосудистых осложнений в последующем [77].

Таким образом, способность организма регулировать суточную динамику и структуру вариабельности АД, связанную с НКВИ, могут такие факторы как

системное воспаление, эндотелиальная дисфункция, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, дисфункция барорефлекса, которые могут взаимодействовать друг с другом и, наряду с индивидуальными особенностями, могут способствовать относительному росту ВАД и увеличению нерегулярных колебаний относительно высокой частоты в суточном ритме АД.

Известно, что организация посменной работы, в том числе вахтовой, связана с вегетативным дисбалансом изменением гомеостаза в физиологических, метаболических и иммунологических функциях. Изменяется уровень гормонов, таких как лептин, грелин, глюкагон и мелатонин. Такие изменения порождают дисрегуляцию в механизме голода и насыщения и снижают расход энергии, что приводит к увеличению веса, снижению толерантности к глюкозе и чувствительности к инсулину, что нарушает иммунный, эндокринный и метаболический гомеостаз и повышает риск развития тяжелых форм НКВИ [78].

Глава 8. Роль циркадных ритмов в патофизиологии хронических заболеваний, иммунных реакций и новой коронаровирусной инфекции

Профессионально обусловленные нарушения суточных ритмов физиологических процессов наблюдаются у 15-20% работающего населения и влияют на риски многих хронических заболеваний [79]. Циркадные ритмы и их взаимоотношения влияют также на выраженность иммунных реакций. По данным Ritonja J., et al., 2019, у лиц с циркадным рассогласованием суточных ритмов Выявлено, может быть нарушен даже ответ на вакцинацию [80].

При этом отмечалась большая разница между обычными и вахтовыми работниками по возрасту и хронотипу, что то может указывать как на изменения в циркадной физиологии, так и на воздействие определенных рабочих графиков на более интенсивные и ранние возрастные изменения [81]. Постоянная сменная работа повышала вероятность заражения НКВИ у человека в 2,5 раза, даже после учета других факторов, включая возраст, пол, этническую принадлежность, продолжительность сна, потребление алкоголя и курение. Профессионально обусловленные нарушения суточного ритма при сменном труде были связаны с более высоким риском заболеть НКВИ, независимо от типа сферы занятости. В исследованиях факторов восприимчивости и течения НКВИ, его последствий также показано значение следующих факторов: возраста, пола, состояния здоровья и сопутствующих заболеваний [82], психологического стресса, хронического утомления [83], социально-экономических [84] и демографических факторов [85], факторов образа жизни [86] и окружающей среды [87].

Таким образом, учитывая вышесказанное, представляло интерес изучить особенности нарушений циркадных ритмов и хроноструктуры АД, роль повышенной ВАД во взаимосвязи с НКВИ, оценить влияние хронобиологического дисбаланса на сердечно-сосудистый статус после перенесенной инфекции, выделить прогностические факторы риска течения НКВИ у больных АГ условиях арктической вахты.

Глава.9. Хронобиология иммунной системы, циркадная регуляция иммунной функции

В последние годы убедительно доказана перспективность хронобиологического подхода в самых различных областях экспериментальной и клинической медицины.

Циркадные ритмы представляют собой иерархическую сеть, управляемую центральными часами, расположенными в супрахиазмальных ядрах (СХЯ) гипоталамуса, которые регулируют, синхронизируют суточные колебания биологических процессов всех органов и систем с окружающей средой и их десинхронизация является патогенетической основой многих заболеваний [88], рисунок 6.

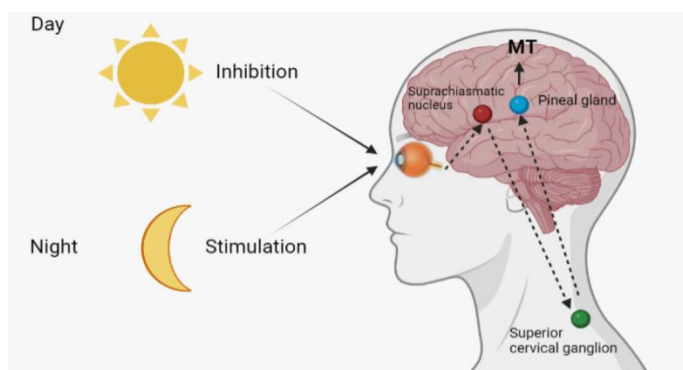


Рисунок 6. Регуляция циркадных ритмов супрахиазмальными ядрами гипоталамуса.

Иммунная система также регулируется циркадными ритмами и проявляет 24-часовую ритмичность [89]. Циркадные ритмы играют центральную роль во врожденных и адаптивных иммунных реакциях. При этом, как нарушение циркадных часов ухудшает иммунную функцию, так и продукты жизнедеятельности патогенов изменяют часовой механизм [90]. Ритмичное колебание иммунных клеток отражается на их перераспределении из крови в ткани. В контексте вирусных инфекций циркадная ритмичность иммунных клеток тесно связана с восприимчивостью хозяина, тяжестью заболевания [91].

Адренергическая ветвь симпатической нервной системы также находится под циркадным контролем и использует катехоламины, адреналин и норадреналин в качестве нейротрансмиттеров для передачи циркадных колебаний [92], (рисунок 7).



Рисунок 7. Ключевые компоненты нейро-эндокринно-иммунной системы.

Циркадный контроль иммунитета достигается клеточной автономией часовых генов, при этом, регулируется с помощью гуморальных медиаторов ВНС (адренергических нервов и глюкокортикоидов) [93].

Таким образом, в норме центральные циркадные часы синхронизируют ритмический синтез и секрецию медиаторов ВНС (катехоламинов), что в конечном итоге приводит к периферическому контролю транспорта иммунных клеток через передачу сигналов [94], что дает основание считать ВНС главным модулятором циркадных ритмов иммунных клеток и вегетативный дисбаланс с активацией симпатического паттерна может быть важным фактором в снижении иммунной защиты.

Вместе с тем, не следует забывать, что в вегетативном дисбалансе с активацией симпатического отдела определяющая роль принадлежит

центральной нервной системе с дезадаптивными реакциями на стрессорные факторы.

Учитывая общий механизм регуляции как циркадных ритмов АД, так и функции иммунных клеток, высказано предположение, что в десинхронизирующих условиях арктической вахты (экстремальный климат, особенности фотопериодизма, регулярные трансширотные перемещения, постоянный психо-физический стресс), дисбаланса ВНС с нарушением циркадных ритмов АД и иммунной защиты, что может проявляться в повышении риска индивидуальной восприимчивости к НКВИ, проявлениях тяжести течения заболевания, характере и особенностях изменений сердечно-сосудистой системы в «постковидном» периоде, что явилось предметом данного исследования. С этой целью проведено научно-клиническое исследование, результаты которого представлены в следующем разделе.

Глава 10. Особенности течения новой коронавирусной инфекции у лиц, работающих в условиях арктической вахты

Проведен ретроспективный анализ 518 историй болезней пациентов, пролеченных в стационаре МСЧ ООО «Газпром Добыча Ямбург» в период с июня 2020- март 2021гг., из них у 233 мужчин и 77 женщин с подтвержденным диагнозом НКВИ, у которых проведена общая оценка течения инфекции в условиях арктической вахты.

Несмотря на карантинные меры, предпринятые на предприятии с предварительной 2-х недельной обсервацией, частота заражения НКВИ вахтовых работников была высокой. По данным проведенного анализа, преимущественно чаще заражались мужчины (233 чел. 64,9%), чем женщины (77 чел., 48,7%), учитывая значительно большее число работающих в условиях вахты мужчин, чем женщин (рисунок 8).

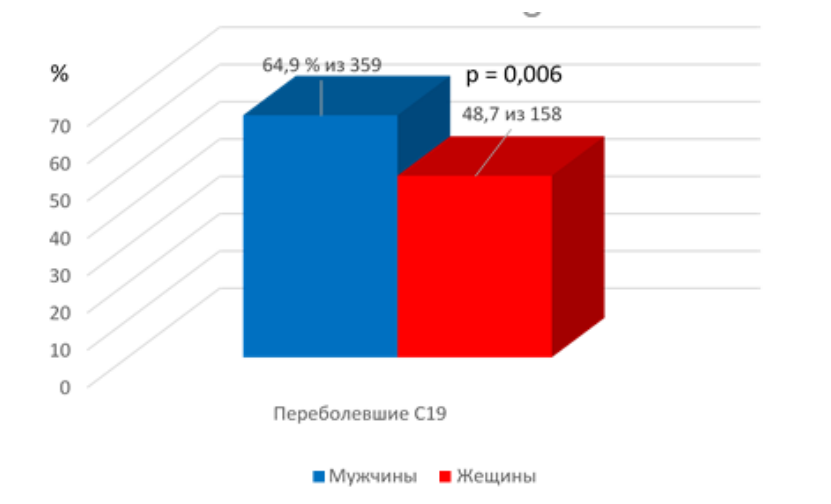


Рисунок 8. Частота НКВИ у мужчин и женщин из числа проанализированных историй болезней стационара.

Гендерные различия в частоте заражения НКВИ определялись неоднозначно. В работе [95], подтверждалась повышенная восприимчивость к

НКВИ среди мужчин, объясняя данный факт наличием мужских половых гормонов и определенных X-сцепленных генов, влияющих как на врожденный, так и на адаптивный иммунитет в ответ на вирусную инфекцию.

Эпидемиологические данные также подтверждали существование гендерной предрасположенности к НКВИ и другим острым вирусным инфекциям у мужчин по сравнению с женщинами. Причем, на долю пожилых мужчин приходилось большинство смертей [96]. В то же время, по данным исследования, проведенного в г. Сургут, женщины заражались в 1,2 раза чаще, чем мужчины [97]. Механизм, лежащий в основе гендерных различий в восприимчивости к НКВИ, довольно сложный и включает в себя не только поведенческие, генетические, гормональные, иммунологические факторы в ответ на вирусную инфекцию, а также гендерные различия в вегетативной регуляции ССС [98]. Если мужчины имели гораздо больший риск тяжелого течения НКВИ, то у женщин чаще наблюдается длительный «постковидный синдром» [99].

Результаты мета-анализа показали, что мужчины занимали больший процент в гендерном распределении пациентов с НКВИ, а именно 60%) [100].

По результатам нашего исследования, риск НКВИ как у мужчин, так и у женщин возрастал с возрастом, а у женщин еще и с длительностью работы в условиях вахты. Переболевшие НКВИ мужчины были значимо старше, чем не болевшие ($49,4 \pm 8,9$ и $47,3 \pm 9,0$ лет), также как и женщины ($52,2 \pm 7,2$ и $49,1 \pm 8,0$ лет). Среди женщин на восприимчивость НКВИ влияла длительность вахтового стажа в условиях КС ($22,7 \pm 9,2$ и $19,3 \pm 8,9$ лет). Кроме этого, женщины, переболевшие инфекцией, были значимо старше мужчин.

Наши данные согласуются с работами других авторов [97,101], которые показали возраст-ассоциированные проблемы при НКВИ у больных, проживающих на территории, приравненной к КС.

Анализ наших данных по индексу массы тела показал, что независимо от пола и уровня АД, пациенты, перенесшие НКВИ, имели более высокий вес за счет увеличения индекса массы тела (ИМТ) и ожирения в анамнезе. Перенесшие

НКВИ мужчины с АГ значительно чаще имели ожирение II степени, чем женщины (16% против 4%). При этом только у мужчин, перенесших НКВИ, индекс массы тела был значительно выше, чем у не болевших (ИМТ 30,6 (4,6) против 28,9 (3,3) кг/м². У женщин такого различия не найдено (соответственно, 29,4(6,6) кг/м² против 30,2(6,6) кг/м²).

По данным исследования, тип вахты значительно влиял на частоту заболевших НКВИ, а именно более частое заболевание выявлено у вахтующихся в режиме межрегиональной вахты 1 (МРВ1), несмотря на очень жесткие условия 14-дневной обсервации: у мужчин в группе внутрирегиональной вахты (ВРВ) число заболевших составило 16,0% (38 из 232) и МРВ1 - 50% (116 из 323), что можно объяснить невозможностью полной изоляции жителей п. Ямбург (наличие работников сторонних организаций, свободно приезжавших и выезжавших из поселка и, тем самым, заражавших относительно «чистых» приехавших после обсервации работников предприятия). У женщин частота заболевших НКВИ также была значительно больше в группе МРВ1 (44%). При этом, мужчины заражались НКВИ незначимо чаще, чем женщины в группах МРВ2, МРВ1 (Рисунок 9).

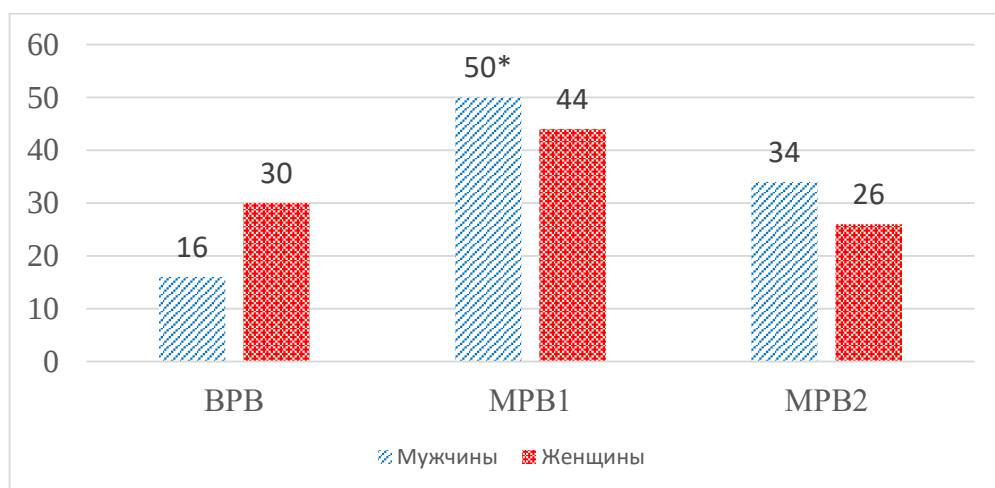


Рисунок 9. Распределение частот типов вахт среди мужчин и женщин, перенесших НКВИ.

По данным проведенного анализа, из 232 мужчин, перенесших НКВИ, 105 мужчин (45,3%) имели в анамнезе АГ, из 74 женщин – 46 женщин (59,7%) с АГ. При этом, у всех обследованных достаточно четко прослеживалась взаимосвязь наличия АГ с тяжестью течения НКВИ.

Актуальность изучения взаимного влияния НКВИ и АГ обусловлено механизмом проникновения в клетку человека вируса SARS-CoV-2, путем связывания с белком-рецептором (ACE2) [102] и являющегося ключевым звеном в регуляции АД. По данным разных авторов, частота сочетания АГ НКВИ в общей популяции достигала от 16,9% [103] до 56,6% [104] и 77 % [15]. [В то же время, отсутствуют достаточно убедительные данные связи НКВИ и АГ (без сопутствующих заболеваний) [11].

В нашей работе у мужчин с АГ в сравнении с мужчинами с нормальным АД значимо реже диагностировалось среднетяжелое течение и чаще тяжелая степень НКВИ (21,9% против 6,3%), обусловленная наличием гипоксемии (26,7% против 13,4%, одышкой в покое при поступлении (36,2% против 20,5%, длительной гипертермией (39,4% против 14,4%), высокой частотой изменений по данным компьютерной томографии легких (КТ) с дыхательной недостаточностью 2 степени (25,5% против 11,4%), аритмией в виде фибрилляции предсердий, косвенно указывающей на развитие миокардита [105]. По данным китайских коллег у больных с НКВИ аритмии как суправентрикулярные, так и желудочковые выявлялись у 16,7 %. Рецидивы пароксизмальной фибрилляции предсердий регистрировались у 23–33 % пациентов с тяжелым течением, впервые возникшие пароксизмы – у 10 % [89].

По данным нашего исследования, у мужчин с АГ, в отличие от нормотензивных мужчин, на фоне более высоких значений АД имело место значимое снижение сатурации (94,8 (5,0)% против 95,9 (3,0)%) и значимое снижение сатурации в сравнении с женщинами, не зависимо от АД. У женщин таких различий в зависимости от уровня АД мы не наблюдали (рисунок 10 А,Б).

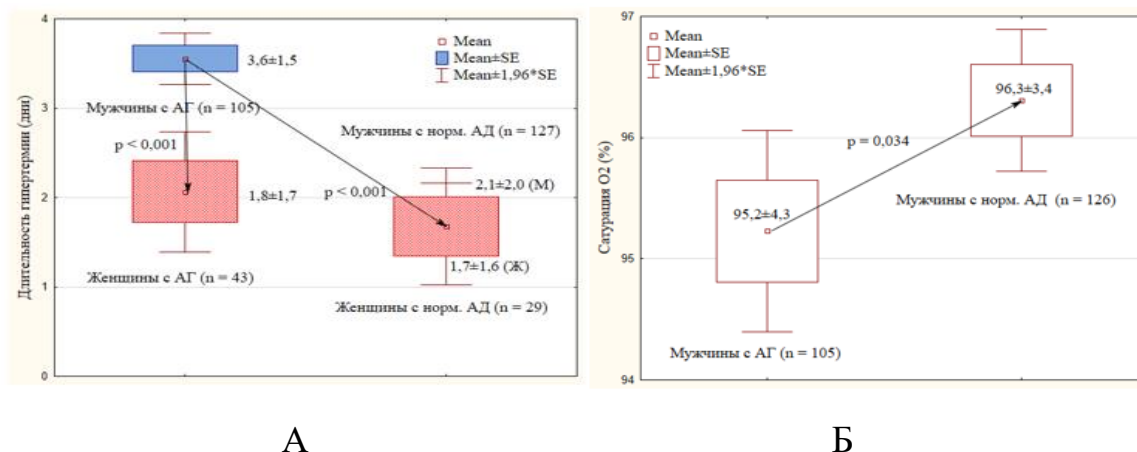


Рисунок 10. А - длительность гипертермии (в днях) при поступлении в стационар у мужчин и женщин с АГ и с нормальным АД, перенесших НКВИ. Б - уровни сатурации (в %) при поступлении в стационар у мужчин с АГ и с нормальным АД, перенесших НКВИ.

В нашем исследовании у женщин с АГ течение НКВИ относительно чаще, чем у мужчин сопровождалось осложнениями со стороны ССС в виде миокардита, экссудативного перикардита, аритмией в виде желудочковой экстрасистолии, хотя в целом, наличие АГ у женщин значимо не влияло на параметры клинического течения НКВИ.

Наши данные согласуются с результатами, полученными другими исследователями. Так, согласно данным [29], у 20–40% госпитализированных пациентов с НКВИ отмечались кардиалгия, нестабильность АГ, инициация или ухудшение сердечной недостаточности. В другом исследовании, аритмии регистрировались у 16,7% и заняли второе место среди клинически значимых осложнений (44%) после острого респираторного дистресс-синдрома (61,1 %) [89].

Взаимосвязь НКВИ и АГ отмечалась также в повышении АД при поступлении и у пациентов без упоминания АГ в анамнезе. Так, среднее АД у мужчин при поступлении в стационар в нашем исследовании составило по САД

(138,5±14,7 мм рт.ст.) и значимо не различалось с уровнем АД у мужчин с АГ в анамнезе.

Впервые зарегистрированное повышение АД в острый период НКВИ до 139,99 ± 23,94 мм рт.ст. и диастолического АД до 86,49 ± 14,40 мм рт.ст., было продемонстрировано в работе [106].

Худшими клиническими исходами по сравнению с нормотензивными пациентами характеризовались пациенты с НКВИ и АГ, что показано в работе Januszewicz A, et al., (2021), в которой наблюдаемое повышение АД и вариабельности ассоциировалось с пожилым возрастом, поражением сердца, почек, повышением активности маркеров воспаления, но и с ухудшением клинической картины и исходов заболевания [107].

В нашем исследовании как у мужчин, так и у женщин при поступлении на фоне НКВИ отмечалось увеличение уровня глюкозы в крови, независимо от уровня АД: у мужчин до 6,7±2,88 ммоль/л (АГ) и 6,56±1,14 ммоль/л (с нормальным АД), у женщин до 7,01±1,72 с АГ и до 6,28±1,56 ммоль /л у женщин с нормальным АД. При этом, в анамнезе у всех обследованных наличие сахарного диабета отрицалось.

Многочисленные исследования демонстрируют важную прямую метаболическую и эндокринную связь с процессом вирусного заболевания [50,108]. По данным [109], у пациентов, госпитализированных по поводу НКВИ, гипергликемия была выявлена впервые у 43% мужчин и у 57% женщин. При этом, наблюдалась корреляция гипергликемии с падением сатурации, что расценивалось как неблагоприятный прогностический фактор. По другим данным, у 22% госпитализированных гипергликемия сочеталась с сердечно-сосудистой патологией [110].

Известно, что вирусная инфекция может вызывать процессы, ведущие к разрушению β-клеток поджелудочной железы, что ведет к снижению выработки инсулина в ответ на углеводную нагрузку и повышению базальной гипергликемии [111].

Известно, что SARS-CoV-2 вызывает различные сердечно-сосудистые осложнения, а также развитие коагулопатии. В пользу этого, по данным нашего исследования, говорят изменения коагулограммы у пациентов с АГ, перенесших НКВИ, в виде увеличения ПТИ, уровня фибриногена и снижения МНО [31].

Таким образом, клиническое течение НКВИ в условиях арктической вахты имело определенные гендерные различия но, в целом, соответствовало клиническим вариантам, описанным в исследованиях других авторов в нашей стране и за рубежом [29, 112,113,114].

Глава 11. Вариабельность артериального давления и тяжесть течения новой коронавирусной инфекции у пациентов с АГ в условиях арктической вахты

Отличительной особенностью течения АГ в условиях КС является, повышенная ВАД, вследствие «циркумпольярного гипоксического синдрома», приводящего к повышению сердечного выброса, минутного объёма кровообращения, активизации симпатического отдела ВНС.

На рисунке 11 показан сравнительный анализ вариабельности САД и ДАД у пациентов с АГ на Крайнем Севере и в умеренной климатической зоне (г. Тюмень).

Известно, что ВАД тесно связана с ВНС и повышение среднесуточных показателей ВАД, характеризует преобладание симпатической активности в вегетативном дисбалансе.

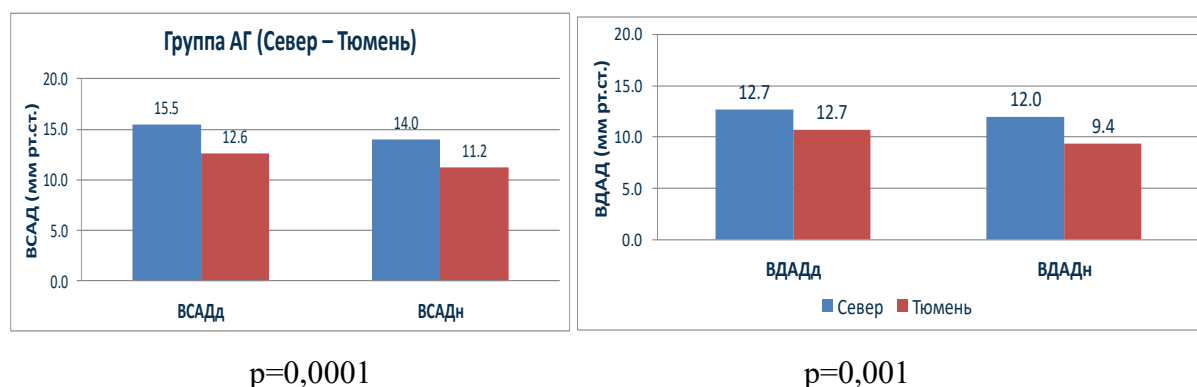


Рисунок 11. Сравнительный анализ вариабельности САД и ДАД у пациентов с АГ на Крайнем Севере и в умеренной климатической зоне (г. Тюмень).

Вегетативная нервная система и иммунная система тесно взаимосвязаны, так как первая регулирует врождённый и адаптивный иммунитет через симпатическую и парасимпатическую ветви и дисбаланс в этой системе может приводить к изменению иммунного ответа и воспалительной реакции [115], поэтому усиление симпатической активации, связанное с факторами риска

тяжелого течения инфекции, может оказывать значительное пагубное воздействие на пациентов с НКВИ [116].

Научной гипотезой явилось предположение, что нарушение суточного ритма АД в виде повышения ВАД у пациентов с АГ может быть маркером напряжения иммунной системы и проявляться в тяжести течения заболевания, что может быть объяснено общим механизмом регуляции ВНС как суточного ритма АД, так и иммунитета.

В данном разделе изучена взаимосвязь повышенной среднесуточной вариабельности АД до заболевания с тяжестью течения НКВИ в стационаре и оценена ее прогностическая роль у пациентов с АГ в условиях арктической вахты.

Проведенный анализ историй болезни пациентов показал, что у 65% пациентов, перенесших НКВИ и пролеченных в стационаре, отмечалось среднетяжелое течение заболевания с изменениями легочной ткани по типу КТ «1» и КТ «2», обусловленные, в том числе, своевременной госпитализацией заболевших.

В анализ вошли пациенты с АГ, которым в «доковидный» период были выполнены СМАД и ЭхоКГ. Среди 94 мужчин с АГ легкое течение НКВИ (1 ст.) было зафиксировано у 17 чел. (18,1%), среднетяжелое (2 ст.) - у 55 чел. (58,5%) и тяжелое у 22 чел. (23,4%), (3 ст.).

Пациенты были распределены в 2 группы: с легким и среднетяжелым течением заболевания (n=72) и тяжелой степенью течения (n=22); группы не различались по возрасту, северному стажу, стажу вахты, уровням ДАД, значимые различия были по уровню САД, который был значимо выше у пациентов с тяжелым течением заболевания.

Сравнительный межгрупповой анализ показателей СМАД и ЭхоКГ, проведенных до пандемии, в зависимости от тяжести заболевания НКВИ у мужчин с АГ, показал значимые различия только по СМАД.

У пациентов АГ с тяжелым течением НКВИ была значимо выше среднесуточная вариабельность ДАД, ночная вариабельность САД, регистрировалась значимо меньшая среднесуточная и дневная ЧСС

При сравнительном анализе лабораторных данных выявлено, что тяжелое течение НКВИ у пациентов АГ ассоциировалось со значимым снижением уровня лейкоцитов ($p=0,031$) и моноцитов ($p<0,001$) в общем анализе крови, сопровождалось значимым сдвигом в биохимическом анализе крови в виде увеличения уровня глюкозы ($p=0,004$) и амилазы ($p=0,037$).

С целью выявления наиболее значимых факторов, повышающих шанс тяжелой степени течения НКВИ у пациентов с АГ, была проведена пошаговая логистической регрессия. На первом шаге были включены значимо различающиеся межгрупповые ковариаты: среднесуточная вариабельность ДАД, ночная вариабельность САД, показатели ЧСС, лейкоцитов и моноцитов крови (таблица 1).

Таблица 1

ОТНОШЕНИЕ ШАНСОВ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ ТЕЧЕНИЯ НКВИ У МУЖЧИН с АГ

Предикторы	В	Стандарт. Ошибка	Статистика Вальда	Р	ОШ	95% ДИ для ОШ	
						Нижняя граница	Верхняя граница
ВДАД24	0,460	0,195	5,547	0,019	1,584	1,080	2,322
ЧСС24 мин.	-0,092	0,031	8,652	0,003	0,912	0,857	0,970
Глюкоза	0,381	0,149	6,565	0,010	1,464	1,094	1,959
Моноциты	-0,492	0,166	8,839	0,003	0,611	0,442	0,846
Константа	-1,299	2,238	0,337	0,562	0,273		

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ВДАД24 – вариабельность суточного диастолического артериального давления; ЧСС24 мин - минимальная суточная частота сердечных сокращений. В – коэффициент регрессионного уравнения, Р- статистическая значимость по критерию Вальда.

Как следует из таблицы 1, отношение шансов тяжелой степени течения НКВИ значимо зависело от изначальной (до инфекции) среднесуточной вариабельности ДАД, среднесуточных минимальных значений ЧСС, а также

уровня глюкозы крови и процентного содержания моноцитов в общем анализе крови в стационаре. При увеличении ВДАД24 на 1 мм рт.ст. шанс тяжелого течения НКВИ в последующем увеличивался в 1,6 раза, минимальные значения среднесуточной ЧСС повышали вероятность тяжелого течения на 9%, что сопровождалось увеличением уровня глюкозы в 1,5 раза на фоне снижения количества моноцитов на 6%.

Формула расчета вероятности тяжелой степени течения НКВИ может быть представлена в виде: $F = -1,299 + 0,460 * \text{ВДАД24} - 0,092 * \text{ЧСС24}$ (минимальная) $+ 0,381 * \text{Глюкоза} - 0,492 * \text{Моноциты (\%)}$.

При проведении ROC-анализа площадь под ROC-кривой составила 0,909 ($p < 0,001$), что соответствует отличному качеству модели, пороговая точка для определения вероятности возникновения тяжелой формы НКВИ составила 0,230 (рисунок 11). Модель показала высокий уровень чувствительности (87,5%) и специфичности (83,3%).

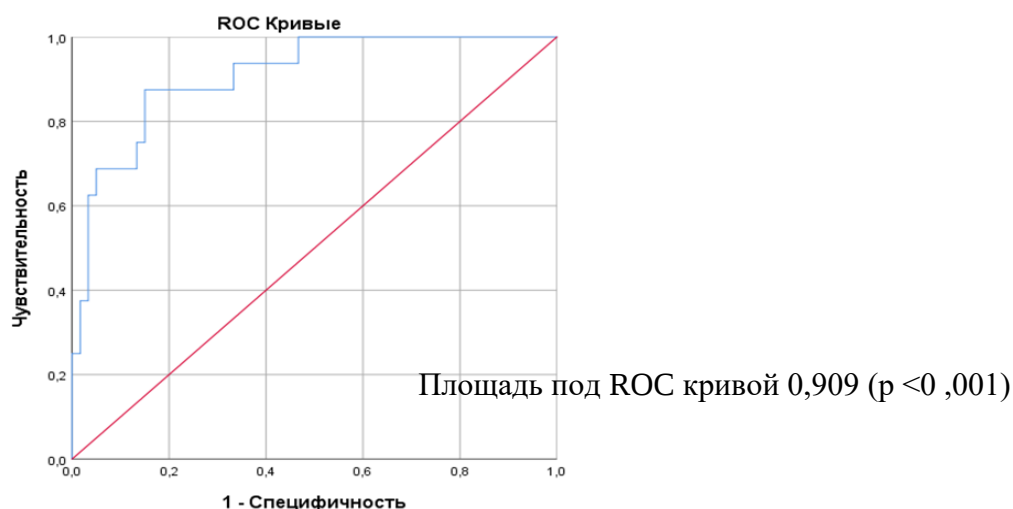


Рисунок 11. ROC анализ взаимосвязи вариабельности среднесуточного диастолического АД, среднесуточной минимальной ЧСС, показателей глюкозы и моноцитов крови у мужчин с АГ в зависимости от тяжести НКВИ.

Одной из первостепенных задач, возникающих в свете пандемии НКВИ, является раскрытие механизмов, определяющих степень тяжести заболевания и уровень индивидуальной чувствительности к возбудителю инфекции [117].

В предыдущих наших исследованиях у пациентов с АГ в условиях арктической вахты степень тяжести течения НКВИ зависела от возраста, стажа вахты, степени повышения АД, а также от нарушения суточного профиля и снижения суточного индекса АД, что указывало на связь тяжести заболевания с симпатической активацией [118]. В другой работе [119], вероятность заболевания НКВИ у пациентов с АГ увеличивалась при нарушении хроноструктуры суточного ритма АД, повышении ВАД и свидетельствовало о вегетативном дисбалансе. Возникло предположение, что повышенная ВАД у пациентов с АГ, зарегистрированная до коронавирусной инфекции, в последующем может быть связана с тяжестью течения НКВИ во время стационарного лечения в период вахты.

В настоящее время появляются исследования, в которых, по мнению авторов, симпатическая гиперактивация может представлять собой до сих пор недооцененный механизм патофизиологии НКВИ, в том числе в восприимчивости к инфекции, тяжести течения и исходов заболевания, что активно изучается [120].

За последние десятилетия нейроэндокринные и иммунологические исследования выявили взаимодействие между ВНС и иммунной системой. Исследования показали, что симпатическая нервная система (СНС) активирует воспаление в отличие от парасимпатической нервной системы с противовоспалительной активностью [121,122] и активация иммунных клеток с высвобождением воспалительных цитокинов обусловлена дисбалансом ВНС с чрезмерным возбуждением адаптивной СНС [123].

При изучении связи между нарушением регуляции ВНС и вариабельностью АД в исследовании [124] выявлено, что дисфункция ВНС была связана с повышенным дневным и ночным градиентом САД и более высокой вариабельностью САД в течение 24-часов у пациентов с эссенциальной гипертензией.

Среди отобранных в исследование мужчин с АГ, пролеченных в стационаре с НКВИ-19, в основном диагностировалось среднетяжелое течение заболевания (58,5%) и тяжелое - у 23,4% пациентов, что, отчасти, было обусловлено госпитализацией пациентов при первых признаках заболевания. Сравнительный анализ показателей СМАД в зависимости от тяжести течения НКВИ у мужчин с АГ показал, что в группе пациентов с тяжелым течением была значимо выше среднесуточная вариабельность САД и ДАД, вариабельность САД в ночные часы. При этом, у пациентов с тяжелым течением наблюдалась десинхронизация суточных ритмов в виде повышенных значений среднесуточной ВАД и низких среднесуточных, дневных и ночных показателей ЧСС.

Десинхроноз суточных ритмов АД и ЧСС является показателем вегетативного дисбаланса у пациентов с АГ и нормотензивных лиц в условиях арктической вахты и был ранее изучен, и показан в одной из наших работ.

Полученные нами данные подтверждаются исследованием других авторов, в котором высокий уровень ВАД значительно повышал риск смертности у больных НКВИ [125]. В другой работе, наблюдаемое повышение ВАД у пациентов с АГ на фоне НКВИ ассоциировалось не только с поражением сердца, почек, повышением активности маркеров воспаления, но и с ухудшением клинической картины [126].

Взаимосвязь между ВАД и клиническими исходами у пациентов с НКВИ и АГ также были продемонстрированы в других независимых исследованиях [127,128, 129], подтвердивших, что несмотря на схожее применение антигипертензивных препаратов и средние уровни систолического и диастолического АД, тяжелобольные пациенты имели большую вариабельность систолического АД, что ассоциировалось с худшими клиническими исходами.

С другой стороны, одним из механизмов патофизиологии НКВИ является системное воспаление, которое увеличивает активацию СНС за счет нарушения центральных механизмов вегетативной регуляции, может привести к

повышению вариабельности АД, ухудшению течения НКВИ [23,116] и усилению вегетативного дисбаланса в «постковидном» периоде.

В нашем исследовании по данным логистической регрессии, отношение шансов тяжелой степени течения коронавирусной инфекции значимо зависело от изначальной (до НКВИ) среднесуточной ВАД. При увеличении ВДАД₂₄ на 1 мм рт.ст. шанс тяжелого течения НКВИ в последующем увеличивался в 1,6 раза, минимальные значения среднесуточной ЧСС повышали вероятность тяжелого течения на 9%, что сопровождалось увеличением уровня глюкозы в 1,5 раза на фоне и снижения количества моноцитов на 6% у пациентов с тяжелым течением в стационаре.

При этом, получены значимые отрицательные корреляционные взаимосвязи среднесуточной вариабельности ЧСС с уровнем моноцитов в общем анализе крови у пациентов с тяжелым течением НКВИ ($r=-0,435$; $p=0,038$).

Известно, что моноциты являются важной частью врожденной иммунной системы, могут непосредственно поглощать патогены или представлять патогены Т-клеткам, регулирующим как гуморальный, так и клеточный иммунный ответ. Нарушение этой регуляции приводит к неконтролируемому и устойчивому воспалению, наблюдаемому при тяжелом течении НКВИ [130].

Некоторые исследования показали значительное снижение моноцитов у пациентов НКВИ с тяжелым течением и предполагают, что врожденный иммунитет может быть подавлен, так как SARS-CoV-2 поражает не только лимфоциты, но и моноциты, что моноцитопения на фоне тяжелого течения НКВИ часто связана с диабетическим статусом пациента [131], что совпадает с результатами нашего исследования.

Вариабельность ЧСС по данным СМАД характеризует колебания ЧСС на протяжении суток и для ее оценки используют стандартное отклонение от среднего значения ЧСС за день и ночь. Повышенная вариабельность ЧСС на протяжении суток, может ассоциироваться с поражением органов-мишеней и

наблюдается при вегетативной дисфункции, поэтому отрицательные взаимосвязи вариабельности ЧСС с уровнем моноцитов в общем анализе крови у пациентов АГ с тяжелым течением НКВИ подтверждают роль вегетативного дисбаланса в снижении иммунной защиты.

Механизм взаимосвязи повышенной вариабельности АД и ЧСС с тяжестью течения НКВИ у пациентов с АГ связан с тем, что ВНС регулирует как суточный ритм АД, ЧСС, так и иммунитет, и вегетативный дисбаланс с длительным повышением активности симпатического отдела может приводить к изменению иммунного ответа, воспалительной реакции [115], ассоциироваться с тяжестью течения НКВИ, что подтверждается результатами представленного исследования и нуждается в дальнейшем изучении.

Таким образом, при увеличении изначальной (до НКВИ) ВДАД24 на 1 мм рт.ст. шанс тяжелого течения НКВИ в последующем увеличивался в 1,6 раз, увеличение уровня глюкозы на 1 ммоль/л повышал шанс в 1,5 раза, а снижение на единицу среднесуточной ЧСС и количества моноцитов увеличивали вероятность тяжелого течения на 8,8%, и на 38,9% соответственно и подтверждает общие механизмы дисрегуляции как суточного ритма АД, так и иммунной защиты, модулятором которых является дисфункция ВНС и проявляется повышением ВАД

Предложенная формула расчета вероятности тяжелой степени течения НКВИ: $F = -1,299 + 0,460 * ВДАД24 - 0,092 * ЧСС24 \text{ (минимальная)} + 0,381 * \text{Глюкоза} - 0,492 * \text{Моноциты (\%)}$, может быть использована для оперативного формирования групп повышенного риска течения вирусного заболевания с целью своевременного проведения профилактических мероприятий и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений в периоды ухудшения эпидемиологической ситуации в условиях вахтового медицинского учреждения.

Глава 12. Значимость вариабельности артериального давления как фактора повышенной восприимчивости к новой коронавирусной инфекции у пациентов с АГ в условиях арктической вахты

ВОЗ подчеркнула, что другим важным вопросом, которые необходимо решить в связи с пандемией НКВИ является понимание факторов риска индивидуальной восприимчивости к заболеванию [117].

Большинство функций организма меняются в течение 24 часов в сутки. Циркадные ритмы сна - бодрствования, метаболизма и ритма АД - это всего лишь несколько примеров. Циркадные ритмы всех органов и систем контролируются «центральными» часами в супрахиазматическом ядре (СХЯ) гипоталамуса и «периферическими» часами, расположенными в почках, нервной, иммунной системах, сосудистой сети, сердце и их синхронность способствует регулированию множества физиологических процессов, влияющих на общее состояние здоровья. Взаимосвязь между «центральными» и «периферическими» часами осуществляется ВНС через трансмисмиттер - норадреналин [132].

Дисфункция ВНС системы является причиной многих ССЗ. Основными патофизиологическими механизмами вегетативного дисбаланса (дисавтономии) являются иммунная дисрегуляция, хроническое низкоинтенсивное воспаление, эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, скрытая вирусная персистенция, активация свертывающей системы крови [133]. За прошедшие десятилетия термин "вегетативная" был расширен и добавлен нейроэндокринный компонент и нейроиммунология, которая фокусируется на взаимодействиях между нервной системой и иммунными функциями [68]. Как симпатические, так и парасимпатические ветви ВНС играют важную роль в управлении нейроиммунными процессами. Дальнейшее понимание регуляторных механизмов, связывающих ВНС и иммунную систему имеет решающее значение для понимания взаимосвязи между развитием хронического заболевания и, связанными с иммунитетом, изменениями в функционировании ВНС [134]. Гиперактивация симпатической системы может представлять собой важный и недооцененный механизм в патофизиологии НКВИ [120].

В данном разделе изучена и оценена прогностическая значимость нарушения суточного ритма и хроноструктуры АД в повышении риска заболевания НКВИ у пациентов с АГ в условиях вахты в Арктике.

В п. Ямбург (Надымский район) из базы данных профосмотров медико-санитарной части методом случайных чисел выбраны 166 мужчин с АГ, которым были проведены СМАД и ЭхоКГ в «доковидный» период (октябрь 2019г.- февраль 2020г.). Диагноз НКВИ основывался на выявлении РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции, проведенной мужчинам с АГ в стационаре ООО «ГДЯ» во время госпитализации по поводу НКВИ в период июнь 2020-март 2021 гг. Затем мужчины были распределены на группы перенесших НКВИ ($n = 94$) и не болевших НКВИ ($n = 72$), сопоставимых по возрасту, северному стажу и вахтовому стажу, офисным уровням САД и ДАД.

По применяемой антигипертензивной терапии (АГТ) обследованные мужчины с АГ, болевшие и не болевшие НКВИ, в течение анализируемого периода значимо не различались, так как принимали практически одинаковые препараты в рамках проводимой МСЧ программы по профилактике ССЗ. Наиболее часто пациенты с АГ болевшие и не болевшие принимали ингибиторы ИАПФ (31,1% и 25,7%, $p=0,532$) и сартаны (23,1% и 21,1%, $p=0,641$), при этом, нерегулярно принимали АГП (57,4% и 36,1%, $p=0,265$), соответственно.

По данным СМАД, выполненного в «доковидный» период, у мужчин с АГ, переболевших в последующем НКВИ, были значимо выше среднесуточные показатели ДАД, среднесуточная вариабельность ЧСС, ночные показатели САД и ДАД, значения ЧСС и ИВСАД в ночные часы. Значения суточных индексов САД и ДАД у переболевших М с АГ были значимо ниже. Совокупность повышенных значений показателей СМАД в ночные часы косвенно характеризует состояние гиперсимпатикотонии у М с АГ, в последующем переболевших НКВИ [136].

Вегетативная система играет модулирующую роль в иммунной системе и ее потенциальная роль в сложной иммунологической ситуации, связанной с

НКВИ, малоизучена. Симпатические нервные волокна иннервируют большинство лимфоидных органов, а адренергические рецепторы присутствуют во многих типах иммунных клеток [137]. Циркадная организация живых организмов полностью установлена, являясь ключевым компонентом активности нейро-эндокринно-иммунной системы, которая поддерживает гомеостаз [138].

Ранее нами было показано, что у вахтовиков в арктическом регионе возникает десинхронизация суточных ритмов, нарушается хроноструктура АД, что способствует ремоделированию сердечно-сосудистой системы, формированию АГ.

Проведенный хронобиологический анализ СМАД позволил более точно выявить различия суточных ритмов АД у перенесших НКВИ, и не болевших мужчин с АГ. Так, в группе мужчин с АГ, перенесших в последующем НКВИ, изначально в «доковидный» период хронобиологический тип АД характеризовался значимо меньшей частотой нормальных 24-часовых ритмов (Мезор АГ): 42,6% и 76,4% соответственно, и значимо чаще определялась «Апериодическая» АГ с наличием высокочастотных ритмов в спектре АД (42,6% и 19,4%).

На рисунке 12 показано распределение частот периодик суточного ритма САД.

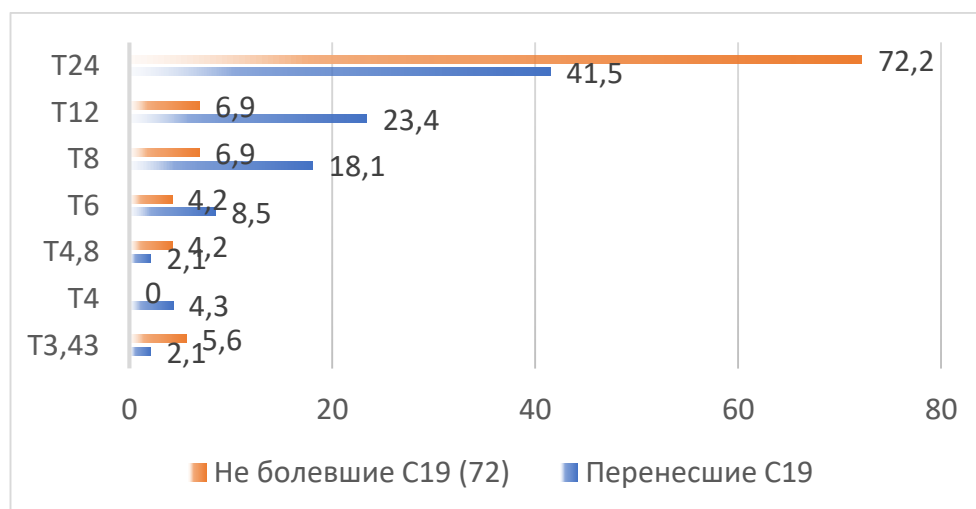


Рисунок 12. Распределение частот периодик суточного ритма САД у пациентов с АГ в зависимости от перенесенной НКВИ.

Сравнительный анализ данных ЭхоКГ показал, что у мужчин с АГ, заболевших в последующем НКВИ в сравнении с не болевшими были значимо больше толщина стенок ЛЖ: ОТС, МЖП, ЗСЛЖ, а также ММЛЖ и ИММЛЖ и была значимо выше скорость пика А. Нормальная геометрия ЛЖ у мужчин с АГ, перенесших НКВИ определялась значимо реже, чем у не болевших: 23(24,7%) против 27(39,7%), значимо чаще определялось концентрическое ремоделирование ЛЖ (62,7 % против 45,3%).

В предыдущей главе было получено, что отношение шансов (ОШ) тяжелой степени течения НКВИ значимо зависело от изначальной (до заболевания) повышенной вариабельности САД, поэтому представляло интерес проследить наличие корреляционных взаимосвязей ВАД с показателями ЭхоКГ у пациентов с АГ, в последствии заболевших НКВИ. Получены обратные корреляции среднесуточной, дневной и ночной вариабельности САД и ДАД с показателями коллабирования НПВ; прямые корреляции среднесуточной вариабельности САД, ДАД, дневной и ночной вариабельности ДАД с диаметром нижней полой вены (НПВ). На рисунке 13 показаны корреляционные взаимосвязи ВДАДд с коллабированием НПВ на вдохе (%) ($r = -0,407$ $p = 0,002$), ВСАДд с диаметром НПВ ($r = 0,383$ $p = 0,004$), характеризующие взаимосвязь ВАД с нагрузкой на правые отделы сердца.

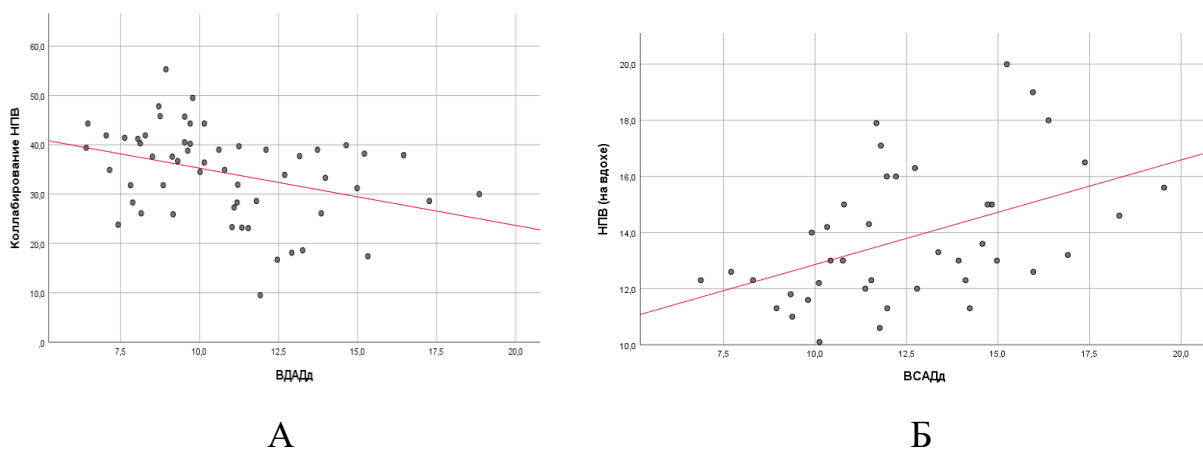


Рисунок 13. А -корреляции показателей НПВ (коллабирование на вдохе, %) и ВДАДд; Б - корреляции показателей НПВ (диаметр) и ВСАДд.

Прослеживались также прямые корреляционные связи изначальных (до НКВИ) показателей вариабельности САД и ДАД с параметрами ЭхоКГ: ВСАД24 с МЖП ($r=0,225$; $p=0,030$); ВДАД24 с МЖП ($r=0,262$; $p=0,011$), ВДАДн и МЖП ($r=0,233$; $p=0,025$); ВСАДд с размерами ЗСЛЖ ($r=0,272$; $p=0,028$) и ОТС ($r=0,371$; $p=0,002$), характеризующие прямые взаимосвязи повышенной ВАД со структурными изменениями ЛЖ (Рисунок 14).

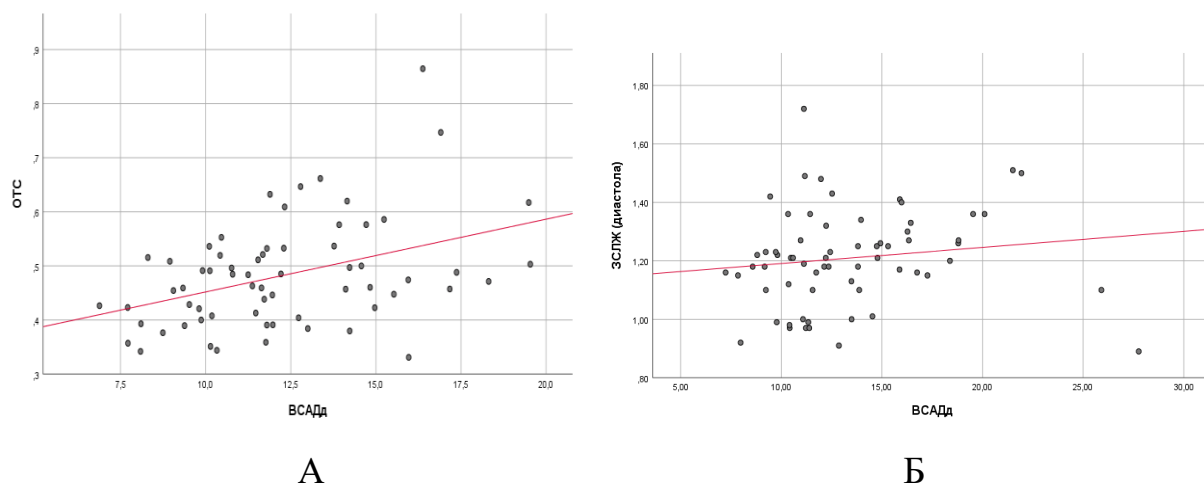


Рисунок 14. А - корреляции изначальных показателей ВСАДд с размерами относительной толщиной стенок ЛЖ.; Б - корреляции изначальных показателей ВСАДд с размерами ЗСЛЖ.

По данным нашего исследования, у пациентов с АГ, в последствие заболевших НКВИ, на фоне повышенной ВАД значимо чаще выявлялось концентрическое ремоделирование ЛЖ. В работе Osovska NY с соавт. (2017), наличие у пациентов с АГ нарушенного суточного профиля АД, повышенной суточной вариабельности САД, концентрического ремоделирования ЛЖ ассоциировалось симпатической активностью [18], что совпадает с данными нашего исследования.

Таким образом, число заболевших НКВИ мужчин с АГ было больше при наличии по данным ЭхоКГ увеличения толщины стенок ЛЖ, массы и индекса массы миокарда ЛЖ или при наличии концентрического ремоделирования ЛЖ.

Хотя хорошо установлено, что циркадный ритм СХЯ связан с провоспалительными реакциями и циркулирующими иммунными клетками, его связь с инфекционными заболеваниями недостаточно изучена [137].

Основываясь на данных о взаимосвязи регуляторных механизмов, связывающих циркадную систему с функцией ВНС и иммунной системой [139], проведен анализ взаимосвязи нарушений хроноструктуры суточного ритма АД у пациентов с АГ и НКВИ.

С целью выявления факторов, взаимосвязанных с НКВИ, проведена логистическая регрессия. В уравнение были включены значимо различающиеся показатели в группах «перенесшие НКВИ» и «не болевшие»: САД_н, ЧСС_н, аперiodическая АГ, ИММЛЖ, периодика ведущего ритма – 8 часов. В результате была получена формула модели риска НКВИ у мужчин с АГ (таблица 2).

Таблица 2

**ФОРМУЛА МОДЕЛИ РИСКА НКВИ, У МУЖЧИН С АГ В УСЛОВИЯХ
АРКТИЧЕСКОЙ ВАХТЫ**

Ковариата	В	р	ОШ	- 95% ДИ	+95% ДИ
Аперiodическая АГ	1,070	0,004	2,917	1,410	6,035
ИММЛЖ	,017	0,039	1,017	1,001	1,033
Константа	-1,669	0,042	0,188	-	-

Примечание: В – значение коэффициента ковариаты; р – уровень значимости различий между группами (различия значимы при $p < 0,05$); ОШ – отношение шансов, 95% ДИ - значение 95% доверительного интервала. ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ

Наличие «Аперiodического» ХТ АГ по данным хронобиологического анализа у мужчин увеличивало риск НКВИ в 3 раза (95% ДИ: 1,410-6,035). Наличие структурных изменений, а именно увеличение ИММЛЖ на $1\text{г}/\text{м}^2$ – в 1,02 раза (95% ДИ: 1,001-1,033). Специфичность модели составила 81%, чувствительность 77,2%. Общая предсказательная мощность - 77,1%. Это подтверждается данными ROC анализа, представленного на рисунке 15. Площадь под кривой 0,888 (0,837-0,939).

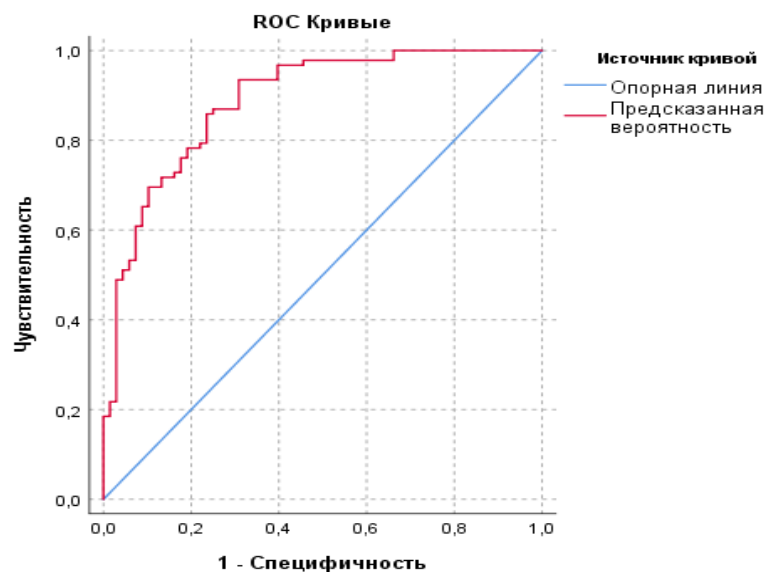


Рисунок 15. Кривая ROC анализа модели риска НКВИ у мужчин с АГ в условиях вахты.

Таким образом, изначальное нарушение хроноструктуры суточного ритма АД (наличие «Апериодической» формы АГ), увеличение ИММЛЖ в последующем повышает вероятность заболевания НКВИ, что может подтверждать общие механизмы дисрегуляции как суточного ритма АД, так и иммунной защиты, а также, что НКВИ чаще поражает пациентов с уже имеющимися структурными изменениями сердца.

Глава 13. Факторы повышенного риска течения новой коронавирусной инфекции у нормотензивных лиц в условиях вахты в Арктике

Научный интерес к пандемии НКВИ как объекту в эпидемиологии обусловлен тем, что позволяет накопить научные знания о факторах, ассоциированных с риском заболевания, осложнениях и последствиях со стороны органов и систем для борьбы с особо опасными инфекциями будущего [140]. Среди механизмов и факторов, способствующих повышению риска восприимчивости НКВИ, выделяют дисбаланс ВНС с активацией симпатического отдела [141].

Известно, что основной путь регуляции иммунной функции обеспечивается циркадным ритмом и симпатическим отделом ВНС, поэтому при состояниях и заболеваниях, связанных с вегетативным дисбалансом и симпатикотонией, может снижаться функция иммунных клеток [142]. Нарушение физиологических циркадных ритмов сердечно-сосудистой, иммунной системы имеет важные клинические последствия, поскольку связано с повышенной сердечно-сосудистой заболеваемостью и снижением иммунитета [143].

Циркадная организация организма человека является ключевым компонентом активности нейро-эндокринно-иммунной системы, которая поддерживает гомеостаз [144]. По данным проведенного ранее исследования, повышенная ВАД как у больных АГ, так и нормотензивных лиц, являлась одной из отличительных особенностей суточного ритма АД на Крайнем Севере.

В предыдущем разделе были представлены результаты исследования, подтверждающие взаимосвязь ВАД с увеличением риска восприимчивости НКВИ у пациентов с АГ. С целью подтверждения роли ВАД в универсальном механизме регуляции как суточного ритма АД, так и клеток иммунной системы, независимо от уровня АД, проведен анализ данной взаимосвязи у нормотензивных лиц, а также прослежена динамика изучаемых показателей через год после перенесенной инфекции.

Из базы данных историй болезни стационара медико-санитарной части за период с июня 2020г. по февраль 2021г. методом случайных чисел отобраны медицинские карты 64 нормотензивных мужчин, которым было проведено ЭхоКГ и СМАД до пандемии (октябрь 2019г). Внутри группы пациенты были поделены на подгруппы перенесших НКВИ ($n = 32$) и не болевших НКВИ ($n = 32$), сопоставимых по возрасту, вахтовому стажу.

По данным ретроспективного анализа историй болезни, у 20,6% перенесших НКВИ нормотензивных лиц отмечалось легкое течение заболевания, у 73% среднетяжелое течение с преимущественным поражением легких по типу КТ «0» у 23,0% пациентов, КТ «1» (0-24,9% изменений легочной ткани по данным компьютерной томографии) у 29,4% пациентов и КТ «2» у 34,1% пациентов (от 25,0-49,9% поражения легких), КТ «3» у 10,3%. Пациенты получали стандартную противовирусную терапию, 82,9% антикоагулянтную и 79,5% гормональную терапию, осложнений и летальных исходов зарегистрировано не было. Перед установкой монитора АД дважды измерялось офисное АД.

Мужчины с нормальным АД, перенесших и не болевших НКВИ, были сопоставимы по возрасту ($49,5 \pm 8,0$ и $48,7 \pm 9,3$ соответственно) лет, ($p=0,143$), длительности работы вахтой ($18,4 \pm 8,0$ и $17,9 \pm 7,5$) лет, ($p=0,358$), офисным САД/ДАД: $124,1 \pm 7,7$ и $83,7 \pm 6,9$ мм рт.ст., соответственно, $123,5 \pm 7,7$ и $82,6 \pm 5,5$ мм рт.ст.

Проведен сравнительный анализ данных ЭхоКГ и СМАД, том числе хроноструктуры суточного ритма АД у нормотензивных лиц, болевших и не болевших COVID-19, с целью определить факторы, ассоциированные с повышенным риском течения заболевания.

Основные различия показателей ЭхоКГ, выполненные обследованным болевшим и не болевшим НКВИ мужчинам в «доковидный» период, касались значимых различий диаметра левого предсердия (ЛП), массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ, индекса ММЛЖ (ИММЛЖ), ударного объема (УО),

минутного объема (МО), диаметра нижней полой вены (НПВ), которые были больше у заболевших в последующем НКВИ.

У перенесших НКВИ изначально были значимо выше среднесуточные показатели ДАД24, (в том числе дневные, ночные значения) и их вариабельность (суточная, дневная и ночная), была значимо выше среднесуточная, дневная, ночная гипертензивная нагрузка ДАД, а также определялась значимо повышенная ЧССд, среднесуточная и дневная вариабельность ЧСС (ВЧСС), что косвенно характеризует повышение активности симпатического отдела ВНС у мужчин с нормальным АД, в последующем заболевших НКВИ.

С целью оценки значимости повышенной ВАД, и ВЧСС в увеличении риска НКВИ, учитывая общие механизмы дисрегуляции как суточного ритма, так и иммунной защиты [145,146], была проведена пошаговая логистическая регрессия с включением данных ЭхоКГ и СМАД, значимо различающихся между болевшими и не болевшими мужчинами с нормальным АД (ЛП, ИММЛЖ, диаметр НПВ, МО, УО, ВЧСС24, д, ВДАД 24), результат представлен в таблице 3.

Таблица 3

Расчет отношения шансов вероятности заболевания COVID-19 у мужчин с нормальным АД в зависимости от исходных значений диаметра НПВ и среднесуточной вариабельности ДАД

Ковариата	В	Р	ОШ	95%ДИ
ВДАД24	0,376±0,159	0,018	1,458	1,068-1,991
Диаметр НПВ	0,729±0,263	0,006	2,073	1,238-3,471
Константа	-19,005±6,246	0,002	0,000	-

Примечание: В – коэффициент регрессионного уравнения ± стандартная ошибка В (SE); Р-статистическая значимость по критерию Вальда; Exp(В) – экспонента В, отражает изменение отношения шансов (Odds Ratio) при изменении предиктора на единицу измерения (в скобках указан 95% доверительный интервал ; Exp(В)). **Сокращение:** ВДАД24- среднесуточная вариабельность диастолического артериального давления; НПВ- нижняя полая вена.

Изначально увеличение у нормотензивных мужчин диаметра НПВ на 1 мм, увеличивало вероятность заболевания НКВИ в 2,0 раза, увеличение среднесуточной вариабельности ДАД (ВДАД) на 1,0 мм рт.ст. – в 1,5 раза, что подтверждает участие ВНС и вовлеченность повышенной вариабельности АД в увеличении риска заболевания. Чувствительность модели составила 72,0%, специфичность 72,4%, общая процентная доля 72,2%. Площадь под кривой (ROC) составила $0,785 \pm 0,061$ (95% ДИ 0,665 - 0,905), $p = 0,001$ (Рисунок 16).

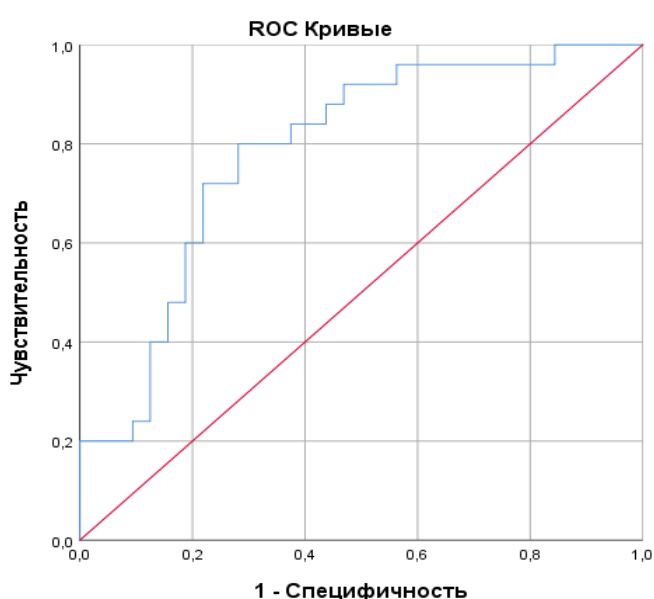


Рисунок 16. Кривая ROC- анализа вероятности заболевания НКВИ у мужчин с нормальным АД в условиях арктической вахты.

По данным исследования, вероятность заболевания увеличивалась также при увеличении диаметра НПВ. Известно, что диаметр НПВ и степень ее коллабирования на вдохе позволяют косвенно судить о давлении в правом предсердии (ПП) [146].

Исходя из полученных данных диаметра НПВ ($20,8 \pm 2,2$) мм и ее коллабирования ($35,3 \pm 7,3$)%, определенных у мужчин с нормальным АД изначально, до НКВИ, соответствует умеренному повышению давления в ПП и может быть объяснено несколькими причинами, например, на фоне курения

(у 21% заболевших регистрировалось табакокурение) и определило предрасположенность к НКВИ курящих мужчин.

По данным Emami A, et al. (2020), курение вносит наиболее весомый вклад в развитие заболеваний легких и является установленным фактором риска заражения НКВИ [147]. Метаанализ пациентов с НКВИ показал, что 7,63% были курильщиками, которые в 1,98 раза чаще болели тяжелой инфекцией, чем некурящие. Сообщалось также о более высокой экспрессии рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2 у курильщиков, что способствует проникновению SARS-CoV-2 в клетку [148].

Вместе с тем, фактором, предрасполагающим к заболеванию НКВИ в условиях КС, может быть, так называемая, «полярная» одышка или «циркумпольный гипоксический синдром», обусловленный нарушением диффузии кислорода и углекислого газа через альвеолярно-капиллярную мембрану лёгких и являющийся лимитирующим фактором адаптации человека к условиям КС, приводит к повышению сердечного выброса, минутного объёма кровообращения и АД, активизации симпатического отдела ВНС и синдрому легочной гипертензии [149].

С другой стороны, уровень давления в ПП является общим показателем для внутрисердечной и системной гемодинамики, зависит от сердечного выброса и венозного возврата и регулируется симпатическим отделом ВНС. В работе Bruno RM, et al. (2012) показано, что сердечный выброс прямо пропорционален ЧСС и обусловлен стимуляцией симпатической системы. Кроме того, стимуляция симпатического нерва, повышая тонус периферических сосудов, увеличивает среднее системное давление, способствует повышению венозного притока [150]. В связи с чем, увеличение диаметра НПВ у нормотензивных лиц, в последствии заболевших НКВИ, является проявлением симпатикотонии, также как повышенную среднесуточную ВДАД24, что увеличивало в последующем риск заболевания НКВИ нормотензивных мужчин в условиях арктической вахты.

В динамике через год у перенесших НКВИ мужчин с нормальным АД, в отличие от не болевших, отмечена отрицательная динамика в показателях ЭхоКГ: значительно уменьшился показатель коллабирования НПВ на вдохе, значительно увеличились СДЛА, ММЛЖ и ИММЛЖ за счет увеличения толщины задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (МЖП), относительной толщины стенок ЛЖ (ОТС), значительно увеличился ударный объем (УО), скорость трикуспидальной регургитации (ТКР) в динамике увеличивалась только у перенесших НКВИ.

В динамике через год значимые различия в типах ремоделирования ЛЖ выявлены только у болевших НКВИ мужчин с нормальным АД: уменьшилась частота нормальной геометрии ЛЖ и значительно увеличилась частота концентрической гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ).

В динамике через год у нормотензивных мужчин после перенесенной НКВИ, в отличие от не болевших, по данным СМАД наблюдалось ухудшение суточного профиля АД в виде значимого увеличения среднесуточных значений САД, ДАД, вариабельности САД и гипертензивной нагрузки САД и ДАД, уменьшения суточных индексов и циркадного индекса ЧСС, что косвенно характеризует усиление вегетативного дисбаланса и совпадает с данными других исследователей.

В работе Jatiya L, et al. (2024), вегетативная дисфункция была обнаружена у пациентов через 3 месяца после перенесенного НКВИ, что сопровождалось корреляцией между маркерами воспаления, тестом вегетативной функции и параметрами вариабельности сердечного ритма [151].

По данным нашего исследования, в группе нормотензивных мужчин, перенесших НКВИ, в отличие от не болевших, через год у 28,1% обследованных регистрировались гипертензивные среднесуточные САД и ДАД, что сопровождалось ухудшением параметров ЭхоКГ в виде увеличения нагрузки на правые отделы сердца, увеличения толщины стенок ЛЖ с формированием концентрической ГЛЖ у 25% от числа заболевших.

Проблема потенциального воздействия НКВИ на ССС, в том числе связь с АГ, сохраняет актуальность. Мета-анализ наблюдательных исследований продемонстрировал доказательства повышенного риска развития и прогрессирования АГ после инфекции НКВИ. В связи с чем, разрабатываются различные гипотезы взаимосвязи инфекции с повышенным АД [152].

По данным Wasim D, et al (2021), у 16% пациентов после НКВИ регистрировалась впервые возникшая АГ, по мнению авторов, вследствие активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, объемной перегрузке, гиперренинемии, цитокинового шторма, активации симпатического отдела ВНС [153].

В нашем исследовании нормотензивные лица с повышенной среднесуточной ВДАД ассоциировались с риском заболевания НКВИ, анализ динамики показателей СМАД после перенесенной инфекции позволил выявить дополнительные факторы, способствующие формированию АГ у нормотензивных лиц в условиях арктической вахты.

Важным моментом исследования является тот факт, что вместе с увеличением среднесуточных (в рамках гипертензивных) значений АД у нормотензивных лиц после перенесенной НКВИ, выявлено нарушение хроноструктуры суточного ритма АД в виде уменьшения нормального 24-часового ритма (снижение ХТ «истинная нормотензия»), значимое увеличение гипертензивных ХТ, в том числе у 34,4% регистрировались патологические ХТ АГ с короткими ритмами в суточном спектре («Апериодическая» АГ) и инвертированным суточным ритмом АД («Мезор фазовая» АГ), в отличие от не болевших, у которых динамика частот ХТ АД не достигала статистической значимости.

Динамика частот ХТ «истинная нормотензия» и «Апериодическая» АГ показаны на рисунке 17 (А,Б) (представлены маргинальные средние, распределение признака внутри группы). В данном случае – распределение

(частота) «Апериодическая» АГ у исследуемой группы лиц во время первого и 2 визитов. Частота указана в долях $x/100$ чел., имеет вид 0,**).

В группе нормотензивных мужчин, перенесших в последующем COVID-19, был один мужчина (3,1% из 32) со среднесуточным АД = 132/83 мм рт. ст., через год после НКВИ среднесуточное повышенное АД $\geq 135/85$ мм рт.ст. определялось у 9 из 32 человек (28,1%), p по критерию Макнемара = 0,012 (использовано биномиальное распределение). Среди не болевших ($n = 32$), изменение частоты выявления АГ было незначимое: 1(3,1%) до 3 (9,4%), $p = 0,375$.

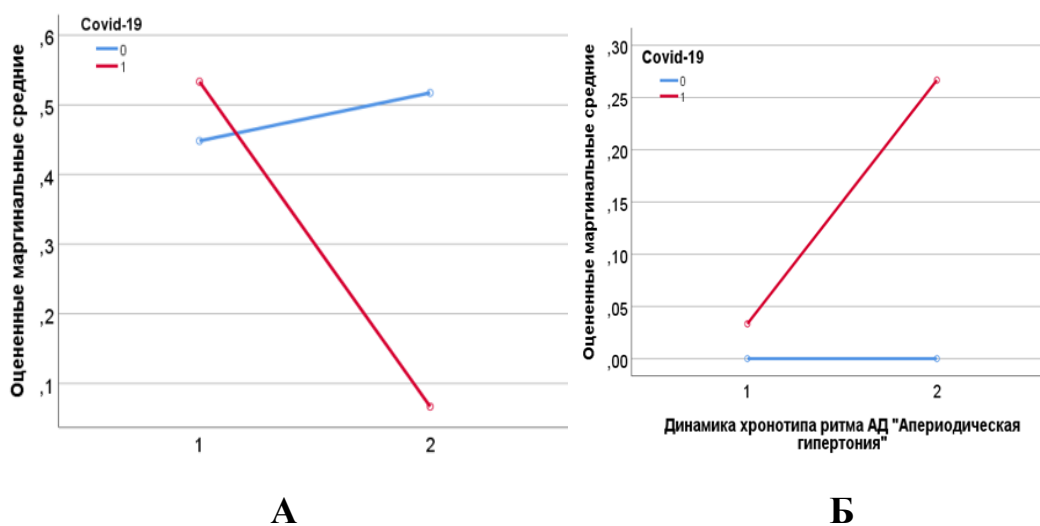


Рисунок 17. А - динамика распределения частот хронотипа «нормотензия» у мужчин с нормальным АД, перенесших и не болевших НКВИ. Б - динамика распределения частот хронотипа «Апериодическая АГ» у мужчин с нормальным АД, перенесших и не болевших НКВИ. Примечание: использован 2-х сторонний P критерия Макнемара.

Глава 14. Оценка взаимосвязи сердечно-сосудистого статуса с циркадным ритмом АД у пациентов с АГ, перенесших НКВИ

Предпосылкой проведенного исследования явились научные данные об общих центральных механизмах регуляции циркадных ритмов всех органов и систем через нейромедиаторы ВНС, поэтому симпатический дисбаланс в циркадном ритме АД, может сопровождаться изменениями иммунного ответа.

Вегетативная нервная система играет важнейшую гомеостатическую роль благодаря своему воздействию на органы и системы, иммунные клетки, что может проявляться в дизрегуляции иммунной системы, эндотелиальной дисфункции, системных проявлениях, таких как фенотипы преждевременного старения, включая фиброз органов, дегенерацию тканей. В свою очередь, была выдвинута гипотеза, что инфекция НКВИ поражает ВНС [154].

Проведенное нами исследование показало, пациенты с АГ с нарушением хроноструктуры суточного ритма АД более подвержены инфекции НКВИ. Так, по данным логистического регрессионного анализа, вероятность заболеть НКВИ у лиц с АГ снижалась при нормальном 24-часовом суточном ритме АД и повышалась в 3 раза при нарушении хроноструктуры суточного ритма с преобладанием высокочастотных периодик в спектре.

Динамика хронотипов АД у пациентов с АГ, болевших и не болевших НКВИ, выявила значимое уменьшение числа лиц с 24-часовым ритмом («МЕЗОР АГ») в обеих группах и значимое повышение ХТ «Апериодическая АГ» только у пациентов с АГ после перенесенного НКВИ, что характеризует дальнейшее ухудшение хроноструктуры суточного ритма АД после перенесенного заболевания.

Анализ структурных изменений сердца в динамике у пациентов с АГ, перенесших НКВИ в условиях вахтового труда в арктическом регионе, показал значимое увеличение нагрузки на правые отделы сердца, увеличивались ПП, СДЛА, диаметр нижней полой вены, скорость трикуспидальной регургитации, наблюдалось более выраженное увеличение ММЛЖ и ИММЛЖ, которые

определялись у пациентов с нарушением хроноструктуры суточного ритма с «Апериодической АГ» в отличие от «МЕЗОР АГ».

По данным хронобиологического исследования СМАД у переболевших НКВИ пациентов с АГ получены также значимые корреляции структурных изменений сердца с высокочастотными периодиками суточного ритма АД как до, так и после перенесенного заболевания (рисунок 18).

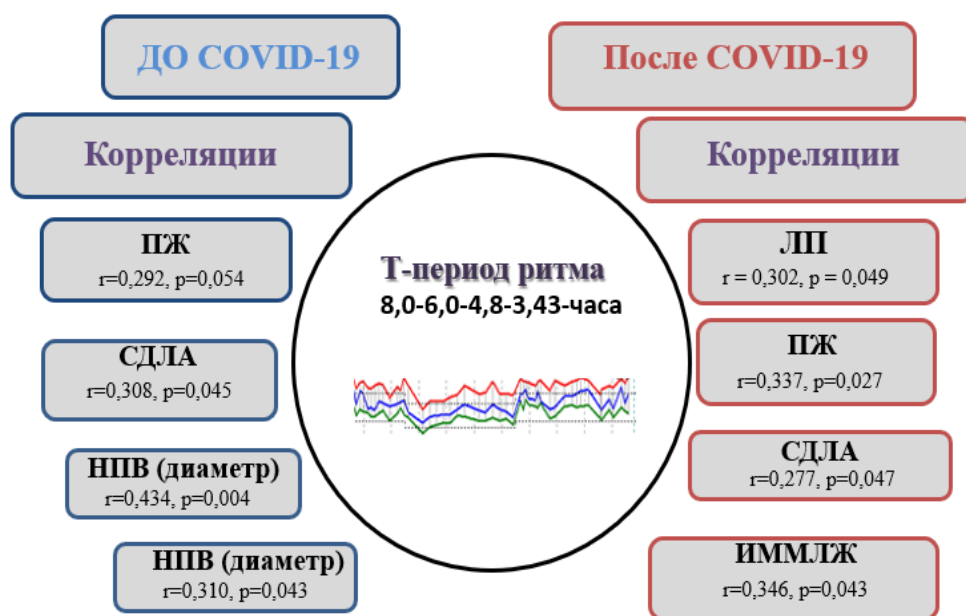


Рисунок 18. Корреляционный анализ взаимосвязей показателей ЭхоКГ с параметрами хроноструктуры суточного ритма у пациентов с АГ до и после НКВИ.

Проведенный корреляционный анализ подтвердил обратную взаимосвязь показателей вариабельности АД с нормальным 24-часовым периодом ритма, из чего следует, что повышенная вариабельность АД повышает риск замещения 24-часового суточного ритма АД на короткие периодики в суточном спектре, формирование патологических ХТ АГ, в том числе «Апериодического» ХТ АГ на 21,5% через год после перенесенной НКВИ, что характеризует повышенную ВАД – маркером нарушения хроноструктуры суточного ритма (рисунок 19, таблица 4).

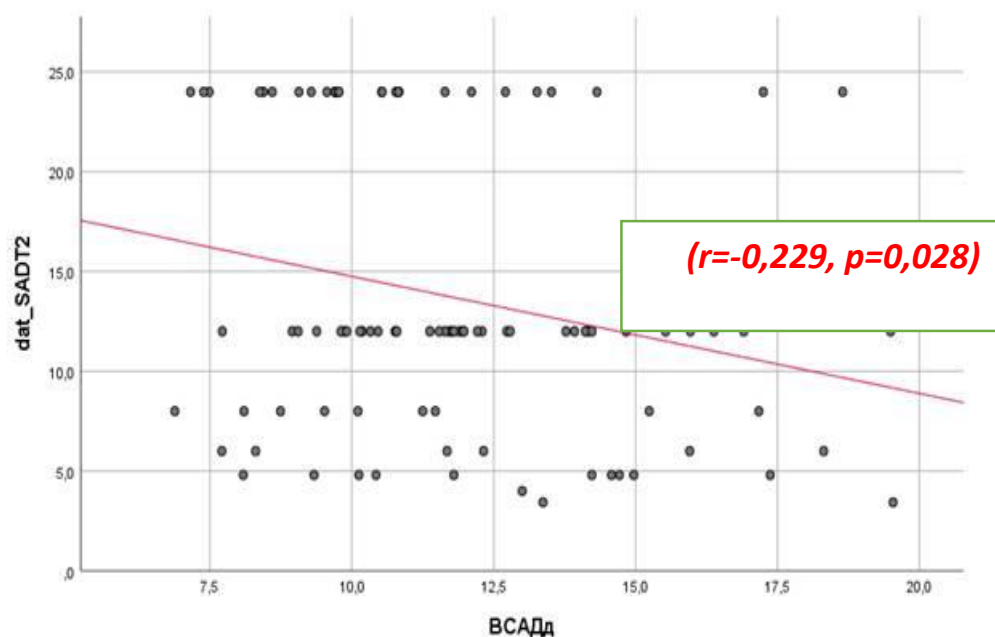


Рисунок 19. Корреляции изначальной ВСАДд с периодом (Т) суточного ритма, включающим периодики (24-часа-12,0-8,0-6,0-4,8-3,43-часа) после перенесенного НКВИ у пациентов с АГ.

Таблица 4

Отношение шансов выявления «Апериодической АГ» через год после НКВИ в зависимости от показателя изначальной ночной вариабельности ДАД у нормотензивных лиц в условиях арктической вахты

Ковариата	В	Р	ОШ	- 95% ДИ	+95% ДИ
ВДАДн	0,195±0,092	0,033	1,215	1,016	1,454

Сокращение: ВДАДн- вариабельность диастолического артериального давления в ночные часы.

Таким образом, в условиях арктической вахты повышенная вариабельность АД является маркером вегетативной дисфункции, ассоциируется с нарушением хроноструктуры суточного ритма АД, определяя прогностическую значимость в повышении риска заболевания НКВИ и изменениях сердечно-сосудистого статуса после перенесенной инфекции.

Изначальное нарушение хроноструктуры суточного ритма АД (наличие «Апериодической» формы АГ), увеличение ИММЛЖ в последующем повышает вероятность заболевания НКВИ, что может подтверждать общие механизмы дисрегуляции как суточного ритма АД, так и иммунной защиты, а также, что НКВИ чаще поражает пациентов с уже имеющимися структурными изменениями сердца.

При увеличении исходной (до НКВИ) ВДАД₂₄ на 1 мм рт.ст. шанс тяжелого течения инфекции в последующем увеличивался в 1,6 раза, минимальные значения среднесуточной ЧСС повышали вероятность тяжелого течения на 9% (характеризует десинхроноз ритмов АД (ВАД, ЧСС) на фоне снижения количества моноцитов на 6% и подтверждает общие механизмы дисрегуляции как суточного ритма АД, так и иммунной защиты, модулятором которых является дисфункция ВНС и проявляется повышением ВАД.

Оценка взаимосвязи сердечно-сосудистого статуса с суточным ритмом АД у пациентов с АГ, перенесших НКВИ, показала, что нарушение циркадного ритма и хроноструктуры АД в виде увеличения среднесуточных значений ВАД являются прогностическими факторами повышенного риска течения НКВИ, увеличивая вероятность и тяжесть заболевания, определяют характер структурно-функциональных изменений миокарда ЛЖ и дальнейшее ухудшение суточного ритма (формирование «Апериодического» ХТ АГ) на 21,5% (ОШ=1,215; 95% ДИ 1,016-1,454) после перенесенного COVID-19.

Глава 15. Задания для оценки знаний. Контрольные вопросы

1). Метод СМАД и хронобиологический анализ суточного ритма АД

1. Как учитывают особенности 24-часовой динамики АД при анализе данных СМАД? (деление 24-часового периода на два отрезка (период покоя и период активности)?
2. Как выявляют аномалии в суточном ритме АД, которые невозможно определить при однократных измерениях?
3. Что такое хронобиологический анализ?
4. Какие параметры суточного ритма АД учитывают при хронобиологическом анализе?
5. Какие аномальные варианты суточного ритма АД выявляют у пациентов с артериальной гипертонией при хронобиологическом анализе СМАД? («Мезор-Фазовая» АГ, «Амплитудная» АГ, «Апериодическая АГ»)?
6. Какое нарушение суточного ритма АД определяют при рассогласовании параметров систолического, диастолического АД и ЧСС (десинхроноз)?
7. Какие особенности хроноструктуры суточного ритма АД характерны для пациентов с артериальной гипертонией в условиях Крайнего Севера (сниженная амплитуда и вклад циркадианного ритма, увеличенная общая и ультрадианная вариабельность)?
8. Какие программы для хронобиологического анализа суточного ритма АД используют. («Сфигмохрон»)?
9. Какие факторы влияют на суточный ритм АД?
10. Почему нарушение суточного ритма АД с недостаточным снижением ночью (нон-дипперы) считается предиктором сердечно-сосудистых осложнений?

2). Особенности хронобиологии суточного ритма АД у пациентов с АГ на Крайнем Севере

1. Почему у пациентов с АГ на Крайнем Севере наблюдается десинхроноз и гипресимпатикотония?
2. Почему у работающих в ночную смену циркадные изменения АД меняются на противоположные?
3. Почему нарушения циркадного ритма АД чаще встречаются у больных с нарушением толерантности к углеводам, сахарным

диабетом 1 и 2 типов, у нормотоников с отягощённой наследственностью по гипертензии?

4. Чем характеризуется суточный профиль АД у северян с АГ?
5. Почему у больных АГ на Севере с увеличением светового дня (при переходе от зимы к лету) акрофаза суточного ритма САД и ДАД смещается на вечернее время?
6. Почему хронобиологические нарушения суточных ритмов АД в условиях вахты обусловлены нарушением соотношения внутренней и внешней синхронизации физиологических процессов (десинхронозом)?

3). Общая характеристика взаимодействия симпатической нервной системы в регуляции иммунных процессов

1. Какова роль симпатической нервной системы в регуляции иммунных процессов?
2. Какие основные механизмы обеспечивают связь между симпатической нервной системой и иммунной системой?
3. Как нарушение циркадного ритма АД и активация симпатической нервной системы влияют на восприимчивость организма к вирусным инфекциям?
4. Как уровень активации симпатической нервной системы коррелирует с тяжестью течения НКВИ?
5. Какие показатели симпатической активности могут служить прогностическими маркерами тяжелого течения заболевания?
6. Как хронические заболевания, влияющие на симпатическую нервную систему, могут повышать риск заражения?
7. Какие возрастные особенности симпатической нервной системы влияют на восприимчивость к НКВИ?
8. Какие из перечисленных факторов: повышенный индекс массы тела, симптомы гиповолемии, пол, возраст старше 60 лет и анамнез АГ более 5 лет, увеличивают риск тяжёлой формы НКВИ у пациентов с АГ?

Заключение

Недостаточное количество исследований по изучению особенностей течения НКВИ на Крайнем Севере, необходимость выявления предикторов повышенного риска в течении коронавирусной инфекции, специфичных для северного региона, определяет актуальность изучения суточных ритмов АД и их десинхронизации у пациентов с АГ во взаимосвязи с инфекцией НКВИ, оценкой клинического течения, характера и особенностей изменений сердечно-сосудистой системы после перенесенного заболевания при динамическом наблюдении.

Научной гипотезой данной работы явилось предположение, что нарушение суточного ритма и хроноструктуры АД может быть маркером напряжения иммунной системы и проявляться в повышении риска восприимчивости к инфекции НКВИ, тяжести течения заболевания, особенностях изменений сердечно-сосудистой системы в постковидном периоде, что явилось предметом данного исследования. В исследовании впервые применен хронобиологический подход оценки суточного ритма АД у больных АГ, перенесших НКВИ, с целью выявления предикторов повышенного риска в течении коронавирусной инфекции в условиях арктической вахты. Хронобиологический анализ данных СМАД у пациентов с АГ, перенесших НКВИ, впервые позволил оценить состояние суточной ритмики АД, интегрированной в циркадную систему организма с функцией ВНС (ВАД) и иммунным ответом.

В процессе анализа взаимосвязей изначальных (до пандемии) показателей СМАД у пациентов с АГ, в последствии переболевших НКВИ, и степенью тяжести течения заболевания, подтвержден предиктивный потенциал повышенной вариабельности САД в ночные часы у пациентов с тяжелым течением. На основании анализа значимых различий групп болевших и не болевших пациентов с АГ, проведенных в «доковидный» период, подтверждена предиктивная значимость нарушения хроноструктуры суточного ритма АД

(наличие «Апериодической» формы АГ) и увеличения ИММЛЖ в повышении вероятности заболевания НКВИ в условиях арктической вахты. Полученные результаты важны для научной и практической деятельности. Теоретическая значимость работы определяется тем, что для решения прикладной задачи по поиску предикторов повышенного риска в течении коронавирусной инфекции у пациентов с АГ применен хронобиологический подход в оценке нарушений суточного ритма АД, основанный на понимании общих патогенетических механизмах, включающих вегетативную дисфункцию и воспалительные реакции, что подтверждает универсальные механизмы регуляции ВНС, как суточного ритма АД, так и иммунитета, нарушение которых может увеличивать вероятность заболевания, риск тяжелого течения и способствовать изменениям сердечно-сосудистого статуса после перенесенной инфекции у пациентов с АГ в условиях арктической вахты. Проведённое исследование на примере коронавирусной инфекции установило подтвердило, что показатель ВАД обладает прогностической ценностью для оценки вероятности заболевания вирусными инфекциями, прогнозирования риска развития тяжелых клинических проявлений, является маркером нарушения хроноструктуры суточного ритма АД и предиктором в ухудшении процессов ремоделирования миокарда ЛЖ у пациентов с АГ, работающих вахтовым методом в условиях Крайнего Севера. Наличие выявленных потенциальных предикторов может быть использовано для оперативного формирования выявления групп риска, повышения точности прогнозирования течения вирусных инфекций, сокращения сердечно-сосудистых осложнений и улучшения эффективности проводимых профилактических мероприятий.

Дальнейшее изучение регуляторных нейро-эндокринно-иммунологических механизмов, связывающих циркадную и нервную систему с функцией ВНС и иммунным ответом могут предложить новые объяснения различной восприимчивости к инфекции и тяжести течения заболевания и противостоять возможным эпидемиям в будущем, в том числе в условиях арктической вахты.

Список литературы

1. Ермаков С.А., Силин А.Н. Управление бизнес-процессами нефтегазовой компании в условиях вахтовой организации труда. Нефть, газ и бизнес. 2012 № 12 С. 54-58.
2. Силин А.Н., Юдашкин В.А. Вахтовый труд как социальный феномен: место в пространственном развитии регионов и проблемы нормативно-правового регулирования. Вестник Тюменского государственного университета. Социально-экономические и правовые исследования. 2020 Т. 6 № 4 (24). С. 95-109. DOI: 10.21684/2411-7897-2020-6-4-95-109
3. Силин А. Н. Арктический город и вахтовик: новые вызовы в период пандемии. Научный вестник Ямало-Ненецкого автономного округа. 2021. (110). № 1. 68–82. doi: 10.26110/ARCTIC.2021.110.1.005.
4. Корнеева Я.А., Дубинина Н.И., Симонова Н.Н., Дегтева Г.Н., Федотов Д.М. Риски в профессиональной деятельности вахтовых работников в условиях Крайнего Севера. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2013; 3(91):83–87.
5. Дуров А.М., Губин Д.Г., Денежкина В.Л. Сравнительный анализ циркадианных ритмов показателей кардиореспираторной системы и биологического возраста у лиц, проживающих на юге и севере Тюменской области. Фундаментальные исследования. 2015; 1: 730-734.
6. Лосик Т.К., Шупорин Е.С. Проблемы сохранения здоровья работников нефтегазового комплекса на Севере при вахтовой форме организации труда. Медицина труда и промышленная экология. 2023; 63(10):664–672. doi:10.31089/1026-9428-2023-63-10-664-672. EDN: YEZLCU
7. Чашин В.П., Гудков А.Б., Чашин М.В., Попова О.Н. Предикитивная оценка индивидуальной восприимчивости организма человека к опасному воздействию холода. Экология человека. 2017; 5:3–13. EDN: YNGENT
8. Ершов Е.В., Бабенко А.И., Пониц Е.С., Хаснулин В.И. Система мониторинга состояния здоровья работников газодобывающего предприятия на Крайнем Севере. Бюллетень СО РАМН. 2008; 2(131):60–65. EDN: IUIMVP
9. Драпкина О.М., Дроздова Л.Ю., Авдеев С.Н., Бойцов С.А., Иванова Е.С., Каприн А.Д., Куняева Т.А., Лавренова Е.А., Ливзан М.А., Маев И.В., Раковская Ю.С., Самородская И.В., Чесникова А.И., Шепель Р.Н. Оказание амбулаторно-поликлинической медицинской помощи пациентам с хроническими заболеваниями, подлежащим диспансерному наблюдению, в условиях пандемии COVID-19. Временные методические рекомендации. Версия 2. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20(8):3172. doi:10.15829/1728-8800-2021-3172
10. Donoghue M., Hsieh F., Baronas E. A novel angiotensin-converting enzymereLATEDcarboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1–9. Circ Res. 2000;87:E1–9. DOI: 10.1161/01.res.87.5.e1.

- 11.Змитрукевич А.С., Мамедова А.Е. Артериальная гипертензия при COVID-19. Клиническая медицина. 2023; 101(1):26–31. doi:10.30629/0023-2149-2023-101-1-26-31
- 12.Drummond G.R., Vinh A., Guzik T.J. et al. Immune mechanisms of hypertension. *Nat Rev Immunol.* 2019 Aug;19(8):517-532. doi.org/10.1038/s41577-019-0160-5.
- 13.Lei Y., Zhang J., Schiavon C.R.. SARS-CoV-2 Spike Protein Impairs Endothelial Function via Downregulation of ACE 2. *Circ Res.* 2021 Apr 30;128(9):1323-1326. doi. org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318902.
- 14.Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovascular Research.* - 2020.- cvaa106. DOI: 10.1093/cvr/cvaa106.
- 15.Крючкова О.Н., Ицкова, Е.А., Лутай Ю.А., Турна Э.Ю., Жукова Н.В., Костюкова Е.А. Депрессия как возможный фактор неэффективности контроля артериальной гипертензии у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2021;2(3):72-77. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-3-72-77.
- 16.Абильбаева А.А., Тарабаева А.С., Идрисова Г.М., Егембердиева Р.А., Абдрахманова А.К., Садыкова А.М., Дуйсенова А.К. Клинико-лабораторные характеристики COVID-19 у госпитализированных больных с артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2023;29(2):150-163. doi.org/10.18705/1607-419X-2023-29-2-150-163.
- 17.Обухова И.А., Демко И.В., Петрова М.М., Бочкарева В.О., Козлов Е.В. Клиническое течение и последствия перенесенной коронавирусной инфекции у пациентов с артериальной гипертензией. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023;(88):147-158. doi.org/10.36604/1998-5029-2023-88-147-158.
- 18.Корчагин В.И., Миронов К.О., Гапонова И.И. Генетические факторы, ассоциированные с риском артериальной гипертензии, у больных COVID-19. Российский медицинский журнал. 2022;5:2–6.
- 19.Rodriguez-Iturbe B., Pons H., Johnson R.J. Role of the immune system in hypertension. *Physiological reviews.* 2017;97(3):1127–1164. DOI: 10.1152/physrev.00031.2016.
- 20.McMaster GW, Kirabo A, Madhur SM, et al. Inflammation, immunity, and hypertensive end-organ damage. *Circ Res.* 2015;116(6):1022-33. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303697.
- 21.Peng M, He J, Xue Y, et al. Role of Hypertension on the Severity of COVID-19: A Review. *Review J Cardiovasc Pharmacol.* 2021;78(5):e648-e655. doi: 10.1097/FJC.0000000000001116.
- 22.Trump S, Lukassen S, Anker MS, et al. Hypertension delays viral clearance and exacerbates airway hyperinflammation in patients with COVID-19. *Nat Biotechnol.* 2021;39:705–716. doi: 10.1038/s41587-020-00796-1.
- 23.Fedorowski A, Fanciulli A, Raj SR, Sheldon R. Cardiovascular autonomic dysfunction in post-COVID-19 syndrome: a major health-care burden. *Nat Rev Cardiol.* 2024 Jun;21(6):379-395. doi: 10.1038/s41569-023-00962-3.

24. Tudoran C, Tudoran M, Pop GN, Giurgi-Onucu C, Cut TG, Lazureanu VE, et al. Associations between the Severity of the Post-Acute COVID-19 Syndrome and Echocardiographic Abnormalities in Previously Healthy Outpatients Following Infection with SARS-CoV-2. *Biology (Basel)*. 2021 May 26;10(6):469. DOI: 10.3390/biology10060469,
25. Wu X, Deng KQ, Li C, Yang Z, Hu H, Cai H, et al. Cardiac Involvement in Recovered Patients From COVID-19: A Preliminary 6-Month Follow-Up Study. *Front Cardiovasc Med*. 2021 May 13;8:654405. DOI: 10.3389/fcvm.2021.654405
26. Мельникова Л.В., Голухов Г.Н., Красавина О.А., и др. Актуальные вопросы профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний в современных российских реалиях. Рациональный фармакотерапевтический выбор. Медицинский совет. 2022; (6):26–37. doi:10.21518/2079-701X-2022-6-26-37.
27. Hayes LD, Ingram J, Sculthorpe NF. More Than 100 Persistent Symptoms of SARS-CoV-2 (Long COVID): A Scoping Review. *Front Med (Lausanne)*. 2021. Nov 1;8:750378. DOI: 10.3389/fmed.2021.750378.
28. Fernandez-de-las-Penas, Torres-Macho J, Velasco-Arribas M, et al. 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): 582–4. DOI: 10.1038/s41371-022-00660-6.
29. Сережина Е.К., Обрезан А.Г. Патофизиологические механизмы и нозологические формы сердечно-сосудистой патологии при COVID-19. Кардиология. 2020;60(8):23–26 DOI: 10.18087/cardio.2020.8.n1215.
30. Голухова Е.З., Сливнева И.В., Рыбка М.М., Мамалыга М.Л., Алехин М.Н., Ключников И.В., Антонова Д.Е., Марапов Д.И. Структурно-функциональные изменения правого желудочка при COVID-19 по данным эхокардиографии. Креативная кардиология. 2020; 14 (3): 206–23. DOI: 10.24022/1997-3187-2020-14-3-206-223.
31. Канорский С. Г., Панченко Д. И., Быстров А. О., Мойосова Д. Л., Городин В. Н., Ионов В. Н. Эхокардиографические изменения у лиц, перенесших COVID-19, через 6 и 12 месяцев после выписки из стационара. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2023. 11(37): 17-24. doi: 10.24412/2311-1623-2023-37-17-24.
32. Ovrebotten T., Myhre P., Grimsmo J. et al. Changes in cardiac structure and function from 3 to 12 months after hospitalization for COVID-19. *Clin Cardiol*. 2022; Aug 3. doi: 10.1002/clc.23891.
33. Szekely Y., Lichter Y., Taieb P., et al. Spectrum of Cardiac Manifestations in COVID-19. *Circulation*. 2020; 142, no. 4:342–353. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047971.
34. Zhang LN, Yin MG, He W et al; Chinese Critical Ultrasound Study Group, Chinese Society of Critical Care Medicine, Chinese Hemodynamic Therapy Collaboration Group of Critical Care Medicine. Recommendations for the treatment of severe coronavirus disease 2019 based on critical care ultrasound *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*.

- 2020; 59. (9): 677–688. (In Chinese) doi: 10.3760/cma.j.cn112138-20200219-00098.
35. Li Y., Li H., Zhu S., et al. Prognostic Value of Right Ventricular Longitudinal Strain in Patients With COVID-19. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020; (13): 11. 2287–2299. doi: 10.1016/j.jcmg.2020.04.014.
 36. Croft L.B., Krishnamoorthy P., Ro R., et al. Abnormal left ventricular global longitudinal strain by speckle tracking echocardiography in COVID-19 patients. *Future Cardiol*. 2021; (17): 4. 655–661. doi: 10.2217/fca-2020-0121.
 37. Karagodin I., Carvalho Singulane C., Woodward G.M., et al. Echocardiographic Correlates of In-Hospital Death in Patients with Acute COVID-19 Infection: The World Alliance Societies of Echocardiography (WASE-COVID) Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2021; 34. (8): 819–830. doi: 10.1016/j.echo.2021.05.010.
 38. Цыганова Е.В., Глухоедова Н.В., Жиленкова А.С., Федосеева Т.И., Ющук Е.Н., Сметнева Н.С. COVID-19 и особенности вовлечения сердечно-сосудистой системы. *Терапевтический архив*. 2021; 93(9): 1091-1099. doi: 10.26442/00403660.2021.09.201036.
 39. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020; 5(11): 1265-1273. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3557.
 40. Васильев В.А., Карапетян Т.Т., Ларионова В.А., Соляникова И.Н., Цеханович К.Б. Диастолическая дисфункция левого желудочка и параметры транс-митрального кровотока у лиц, перенёсших COVID-19. *Acta biomedica scientifica*. 2023;8(4): 117-125. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.13.
 41. Подзолков В.И., Ишина Т.И., Медведев И.Д., Ветлужская М.В., Драгомирецкая Н.А., Яснева А.С. Легочная гипертензия и дисфункция правого желудочка – предикторы тяжелого течения коронавирусной инфекции. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(7):5481. doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5481.
 42. Чучалин А.Г. правожелудочковая сердечная недостаточность. *Пульмонология*. 2019; 29 (2): 135–47. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-135-147.
 43. Yancy C.W., Fonarow G.C. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and the Heart- Is Heart Failure the Next Chapter? *JAMA Cardiology*. 2020; 5 (11): 1216-1217. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3575.
 44. Bozkurt B., Das S. R., Addison D., et al. 2022 AHA/ACC Key Data Elements and Definitions for Cardiovascular and Noncardiovascular Complications of COVID-19: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(4):388-465. doi: 10.1016/j.jacc.2022.03.355.
 45. Burnier M, Kreutz R, Narkiewicz K, et al. Circadian variations in blood pressure and their implications for the administration of antihypertensive drugs: is dosing in the evening better than in the morning? *J Hypertens*. 2020;38(8):1396-406. doi.org/10.1097/HJH.0000000000002532.

46. Hermida RC, Ayala DE, Smolensky MH, et al. Chronotherapy with conventional blood pressure medications improves management of hypertension and reduces cardiovascular and stroke risks. *Hypertens Res.* 2016;39(5):277-92. doi.org/10.1038/hr.2015.142.
47. Halberg, F. Chronobiology of human blood pressure in the light of static (room-restricted) automatic monitoring. *Chronobiologia.* 1984; (11): 217 - 247.
48. Атьков О.Ю., Горохова С.Г. Циркадные гены и система кровообращения. *Кардиологический вестник.* 2019;14(2):36-42. doi.org/10.17116/Cardiobulletin20191402136.
49. Агаджанян Н.А., Губин Д.Г. Десинхроноз: механизмы развития от молекулярно-генетического до организменного уровня. *Успехи физиологических наук.* 2004; (2): 57–72.
50. Young, M.E. Clockgenes in the heart: characterization and attenuation with hypertrophy. *Circ. Res.* 2001; (88): 1142–1150.
51. Ежов С.Н. Хронорезистентность, биоритмы и функциональные резервы организма в фазах десинхроноза при временной адаптации. *Бюлл. СО РАМН.* 2004; 114. (4): 77 – 83.
52. Гапон Л.И., Шуркевич Н.П., Ветошкин А.С., Губин Д.Г., Белозерова Н.В. Суточный профиль и хроноструктура ритма артериального давления у больных артериальной гипертонией в условиях вахты на Крайнем Севере. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2011; (1): 38-46.
53. Гапон Л.И., Шуркевич Н.П., Ветошкин А.С., Губин Д.Г., Белозерова Н.В., Пошинов Ф.А. Хронобиологическая характеристика ритмов артериального давления у больных артериальной гипертонией на Крайнем Севере. *Медицинский альманах.* 2011; (16): 54-60.
54. Ветошкин А.С., Шуркевич Н.П., Губин Д.Г., Пошинов Ф.А., Белозерова Н.В., Гапон Л.И. Десинхроноз в форме атипичных хронотипов суточных ритмов артериального давления у здоровых лиц как фактор риска гипертонии в условиях заполярной вахты. *Терапевт.* 2013; (9): 46-56.
55. Cugini. P. Chronobiology: Principles and Methods - Medical Semeiology and Methodology. *Annali Istituto Superiore di Sanità.* 1993; (29): 483-500.
56. Halberg, F. Chronome: introduction to workshop. Workshop on computer methods on Chronobiology and Chronomedicine: 20th International Congress of Neurovegetative Research. Tokyo. 1992; (5): 1 - 4.
57. Гапон Л.И., Шуркевич Н.П., Ветошкин А.С., Губин Д.Г. Артериальная гипертония в условиях Крайнего Севера. Десинхроноз и гиперактивность организма как факторы формирования болезни. Москва: Мед. книга, 2009. 207с.
58. Ветошкин А.С., Шуркевич Н.П., Гапон Л.И., Губин Д.Г., Дьячков С.М., Пошинов Ф.А., Шипицына Н.В. Патент 2017 Патент №2623455: Способ прогнозирования риска развития артериальной гипертонии у мужчин трудоспособного возраста, работающих в условиях вахты на Крайнем Севере/ Заявитель и правообладатель: Федеральное государственное бюджетное

научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (RU) – 2016116130; заявл.25.04.2016; зарегистр.: 26.06. 2017г.

59. Курданов Х.А., Бесланеев И.А., Батырбекова Л.М., Курданова М.Х. Адаптационные возможности основных регуляторных систем у больных с артериальной гипертонией в условиях высокогорья. Вестн. РАМН. 2014; (1): 26–31.
60. Farrace S, Ferrara M, De Anglis C et al. Reduced sympathetic outflow and adrenal secretory activity during a 40-day stay in Antarctica. *Int J Psychophysiol*. 2003; (49): 17-27. [doi.org/10.1016/s0167-8760\(03\)00074-6](https://doi.org/10.1016/s0167-8760(03)00074-6).
61. Аверьянова И. В. Ответные реакции кардиогемодинамики при локальном холодом воздействии у жителей приморской и континентальной зон Магаданской области. *Экология человека*. 2021; (10): 29–36.
62. Xia H, Lazartigues E. Angiotensin-converting enzyme 2: central regulator for cardiovascular function. *Curr Hypertens Rep* 2010; 12(3): 170-175. doi.org/10.1007/s11906-010-0105-7.
63. Баженов Д.А., Наумов К.М. Изменение деятельности вегетативной нервной системы у пациентов с короновирусной инфекцией COVID-19. *Известия Российской Военно-медицинской академии*. 2022; (4): 44 - 47.
64. Jain U. Effect of COVID-19 on the Organs. *Cureus*. 2020; (3). e9540. DOI: 10.7759/cureus.9540.
65. Machhi J., Herskovitz J., Senan A.M., Dutta D., Nath B., Oleynikov M.D., Blomberg W.R., Meigs D.D., Hasan M., Patel M., Kline P., Chang R.C., Chang L., Gendelman H.E., Kevadiya B.D. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *Journal of neuroimmune pharmacology the official journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology*. 2020; 15(3): 359–386.
66. Sriram Gubbi, Matthew A. Nazari, Prof David Taieb, Joanna Klubo-Gwiedzdzinska, Prof Karel Pacak. Catecholamine physiology and its implications in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020; (8): 978–986.
67. Абрамов М.А., Крючкова-Дубенская А.А., Токарева С.В. Механизмы нарушений гемодинамики и функционального состояния организма у пациентов с Covid-19 (обзор литературы). Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2022; (2). Публикация 1-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-2/1-3.pdf> (дата обращения: 22.03.2022). DOI: 10.24412/2075-4094-2022-2-1-3/ URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-2/e2022-2.pdf>].
68. Goldstein D.S. The extended autonomic system, dyshomeostasis, and COVID-19. *Clin Auton Res*. 2020; 30 (4): 299–315.
69. Fudim M., Qadri Y.J., Ghadimi K. et al. Implications for Neuromodulation Therapy to Control Inflammation and Related Organ Dysfunction in COVID-19. *J Cardiovasc Transl Res*. 2020; 13 (6): 894–899.

70. März P, Cheng JG, Gadiant RA, Patterson PH, Stoyan T, Otten U, Rose-John S. Sympathetic neurons can produce and respond to interleukin 6. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998; 95(6):3251-6. doi: 10.1073/pnas.95.6.3251.
71. Петров К.В., Можейко Е.Ю., Шанина Е.Г, Петров А.В. Синдром вегетативной дисфункции пациентов, перенесших COVID-19, на 3 этапе медицинской реабилитации. *Практическая медицина*. 2023; (6):149-154. DOI: 10.32000/2072-1757-2023-6-149-154.
72. Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Blood pressure variability: assessment, predictive value, and potential as a therapeutic target. *Curr Hypertens Rep*. 2015; 17:537.
73. Morin CM, Carrier J, Bastien C, Godbout R; Canadian Sleep and Circadian Network. Sleep and circadian rhythm in response to the COVID-19 pandemic. *Can J Public Health*. 2020;111(5):654-657. doi: 10.17269/s41997-020-00382-7.
74. Yu CM, Wong RS, Wu EB, Kong SL, Wong J, Yip GW, et al. Cardiovascular complications of severe acute respiratory syndrome. *Postgrad Med J*. 2006; 82:140–144.]. [https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964\(23\)00117-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(23)00117-2/fulltext)).
75. Nam JH, Park JI, Kim BJ, Kim HT, Lee JH, Lee CH, Son JW, Kim U, Park JS, Shin DG, Hong KS, Jang JG, Ahn JH, Jin HJ, Choi EY, Shin KC, Chung JH, Lee KH, Hur J, Hong YH, Lee CK. Clinical impact of blood pressure variability in patients with COVID-19 and hypertension. *Blood Press Monit*. 2021; 26(5):348-356. doi: 10.1097/MBP.0000000000000544.
76. Lee MH, Leda M, Buchan T, Malik A, Rigobon A, Liu H, Daza JF, O'Brien K, Stein M, Hing NNF, Siemeiniuk R, Sekercioglu N, Evaniew N, Foroutan F, Ross H, Alba AC. Prognostic value of blood pressure in ambulatory heart failure: a meta-analysis and systematic review. *Ambulatory blood pressure predicts heart failure prognosis*. *Heart Fail Rev*. 2022;27(2):455-464. doi: 10.1007/s10741-021-10086-w.
77. Ternushchak TM, Tovt-Korshynska MI, Varvareynets AV. AMBULATORY BLOOD PRESSURE VARIABILITY IN YOUNG ADULTS WITH LONG-COVID SYNDROME. *Wiad Lek*. 2022;75(10):2481-2485. doi: 10.36740/WLek202210131.
78. Nascimento RA, Fajardo VC, Menezes Junior LAA, Mendonça PHM, Nascimento MCVA, Tristão PMO, Oliveira FLP, Nascimento Neto RM. Work hours as a risk factor for SARS-CoV-2 infections: cardiometabolic and sleep characteristics in rotating shift workers. *Sleep Sci*. 2022 Apr-Jun;15(Spec 2):380-387. doi: 10.5935/1984-0063.20210013.
79. Moreno C.C., Marqueze E.C., Sargent C. et al. Working Time Society consensus statements: Evidence-based effects of shift work and non-standard working hours on workers, family and community. *Industrial Health* 2019; 57(2): 184–200. DOI: <https://doi:10.2486/indhealth.sw-4>.
80. Ritonja J., Aronson K.J., Matthews R.W. et al. Working Time Society consensus statements: Individual differences in shift work tolerance and recommendations for

- research and practice. *Industrial Health* 2019; 57(2): 201-212. doi.org/10.2486/indhealth.SW-5.
81. Schuster M, Oberlinner C, Claus M. Shift-specific associations between age, chronotype and sleep duration. *Chronobiol Int.* 2019 Jun;36(6):784-795. doi: 10.1080/07420528.2019.1586719. Epub 2019 Mar 18. PMID: 30880475.
 82. Biswas M., Rahaman S., Biswas T.K., et al. Association of Sex, Age, and Comorbidities with Mortality in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Intervirology* 2021; 64: 36-47. DOI: doi: 10.1159/000512592.
 83. Spoorthy M. S., Mahant S., Pratapa S. Mental health problems faced by healthcare workers due to the COVID-19 pandemic. A-review. *Asian Journal of Psychiatry.* 2020; 51: 102119. doi: 10.1016/j.ajp.2020.102119.
 84. Khalatbari-Soltani S., Cumming R. G., Delpierre C., Kelly-Irving M. Importance of collecting data on socioeconomic determinants from the early stage of the COVID-19 outbreak onwards. *Journal of Epidemiology and Community Health* 2020; 74(8): 620-623. doi: 10.1136/jech-2020-214297.
 85. Pijls B.G., Atherley A., Jolani Sh. et al. Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: a meta-analysis of 59 studies. *BMJ.* 2021; 11(1): e044640. doi: 10.1136/bmjopen-2020-044640.
 86. Chandrasekaran B., Ganesan T.B. Sedentarism and chronic disease risk in COVID 19 lockdown - a scoping review. *Scottish Medical J.* 2021; 66(1): 3-10. doi: 10.1177/0036933020946336.
 87. Abdelzaher H.M., Saleh B., Ismail H. et al. COVID-19 Genetic and environmental risk factors: A look at the evidence. *Frontiers in Pharmacology* 2020; 11: 579415. doi: 10.3389/fphar.2020.579415.
 88. Kalita E, Panda M, Prajapati VK. The interplay between circadian clock and viral infections: a molecular perspective. *Adv Protein Chem Struct Biol.* 2023; 137:293–330. doi: 10.1016/bs.apcsb.2
 89. Wang C, Lutes LK, Barnoud C, Scheiermann C. The circadian immune system. *Sci Immunol.* 2022;7(72):eabm2465. doi: 10.1126/sciimmunol.abm2465.
 90. Парахонский А.П. Хронобиология и ритмостаз иммунной системы. Современные наукоемкие технологии. 2007; (10): 109-110; URL: <https://top-technologies.ru/ru/article/view?id=25580> (дата обращения: 28.05.2024).
 91. Yuan Y, Wu S, Li W and He W.A. Tissue-Specific Rhythmic Recruitment Pattern of Leukocyte Subsets. *Front. Immunol.* 2020; 11:102. doi: 10.3389/fimmu.2020.00102.
 92. Gibbs J, Ince L, Matthews L, Mei J, Bell T, Yang N, et al. An epithelial circadian clock controls pulmonary inflammation and glucocorticoid action. *Nat Med.* 2014; 20(8):919-26. 10.1038/nm.3599.
 93. Ikuta K, Scheiermann C. Editorial: Circadian Control of Immunity. *Front Immunol.* 2020; (30)11:618843. doi: 10.3389/fimmu.2020.618843.
 94. Adrover JM, Del Fresno C, Crainiciuc G, Cuartero M, II, Casanova-Acebes M, Weiss LA, et al. A Neutrophil Timer Coordinates Immune Defense and Vascular Protection. *Immunity.* 2019; 50(2):390–402.e10. 10.1016/j.immuni.2019.01.002.

95. Agrawal H, Das N, Nathani S, et al. An Assessment on Impact of COVID-19 Infection in a Gender Specific Manner. *Review Stem Cell Rev Rep* . 2021;17(1):94-112. doi: 10.1007/s12015-020-10048-z.
96. Vassilios Papadopoulos, Lu Li, Mary Samplaski . Why does COVID-19 kill more elderly men than women? Is there a role for testosterone? *Andrology*. 2021; 9(1):65-72. doi: 10.1111/andr.12868.
97. Аббасова С.Г., Аскерова А.А., Сундукова Е.А., Закиров Д.Р., Савш П.А., Арямкина О.Л. Возраст – ассоциированные проблемы при SARS-Cov02 – инфекции у коморбидных больных, проживающих на территории, приравненной к Крайнему Северу. Клинико-эпидемиологический анализ. *Вестник СурГУ. Медицина*. 2023; 16 (3): 47-57. DOI 10.35266/2304-9448-2023-3-47-57.
98. Шуркевич Н. П., Ветошкин А. С., Гапон Л. И., Карева М. А. Артериальная гипертензия и COVID-19 в условиях арктической вахты (по данным стационара МСЧ п. Ямбург). *Артериальная гипертензия*. 2023;29(6):603–612. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-6-603-612. EDN: BSZDWQ.
99. Aleksova A, Fluca AL, Gagno G, Pierri A, Padoan L, Agnese Derin A et al. Long-term effect of SARS-CoV-2 infection on cardiovascular outcomes and all-cause mortality. *Life Sci*. 2022;1;310:121018. doi:10.1016/j.lfs.2022.121018.
100. Li LQ, Huang T, Wang YQ, Wang ZP, Liang Y, Huang TB, Zhang HY, Sun W, Wang Y. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92(6):577-583. doi: 10.1002/jmv.25757.
101. Белокрыницкая Т.Е., Артымук Н.В., Филиппов О.С., Шифман Е.М. Динамика эпидемического процесса и течение новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных Дальневосточного и Сибирского федеральных округов. *Гинекология*. 2020; 22 (5): 6–11. DOI: 10.26442/20795696.2020.5.200439.
102. Lambert D.W., Yarski M., Warner F.J. et al. Tumor necrosis factor-alpha convertase (ADAM17) mediates regulated ectodomain shedding of the severe-acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) receptor, angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2). *J Biol Chem*. 2005;280(34):30113–30119. DOI: 10.1074/jbc.M505111200.
103. Guan W.J., Liang W.H., Zhao Y. et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A Nationwide analysis. *Eur. Respir. J*. 2020; 55 (5): 2000547. DOI: 10.1183/13993003.00547-2020.
104. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M. et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA*. 2020;323(20):2052–2059. DOI: 10.1001/jama.2020.6775.
105. Onder G., Rezza G., Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020; 323 (18): 1775–1776. DOI: 10.1001/jama.2020.4683.

106. Azami, P., Vafa, R.G., Heydarzadeh, R. *et al.* Evaluation of blood pressure variation in recovered COVID-19 patients at one-year follow-up: a retrospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2024. doi.org/10.1186/s12872-024-03916-w.
107. Januszewicz A, Wojciechowska W, Prejbisz A, et al. Impact of the COVID -19 pandemic on blood pressure control and cardiovascular risk profile in patients with hypertension. *Pol Arch Intern Med.* 2021; 131: 16129. doi:10.20452/pamw.16129.
108. Kulcsar KA, Coleman CM, Beck SE, et al. Comorbid diabetes results in immune dysregulation and enhanced disease severity following MERS-CoV infection. *JCI Insight.* 2019; 4(20):e131774.
109. Алиева А.В., Хайдарова Ф.А. Гипергликемия у пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19-ассоциированной пневмонии. *Журнал теоретической и клинической медицины.* 2020; 4:178–181. doi:64:616.9:616.24-002.2.
110. Team C-NIRS. COVID-19, Australia: Epidemiology Report 10: Reporting week ending. *Health AGD.* 2020; (23): 59.
111. Onodera T., Jenson A.B., Yoon J.W. et al. Virus-induced diabetes mellitus: reovirus infection of pancreatic β cells in mice. *Science.* 1978; 201 (4355): 529-531.
112. Onder G., Rezza G., Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* 2020; 323 (18): 1775-1776. DOI: 10.1001/ jama.2020.4683.
113. Глыбочко П.В., Фомин В.В., Авдеев С.Н. и др. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке. *Клиническая фармакология и терапия.* 2020; 29 (2): 21-29. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-2-21-29.
114. Wu C., Chen X., Cai Y. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med.* 2020; 180 (7): 934–943. DOI: 10.1001/ jamainternmed.2020.0994.
115. Bellocchi C, Carandina A, Montinaro B, Targetti E, Furlan L, Rodrigues GD et al. The Interplay between Autonomic Nervous System and Inflammation across Systemic Autoimmune Diseases. *Int J Mol Sci.* 2022;23(5):2449. doi: 10.3390/ijms23052449.
116. Petterson JL, McPhee BN, Wu Y, O'Brien MW. Does COVID-19 influence the sympathetic regulation of blood pressure? *J Physiol.* 2021;599(22):4951-4953. doi: 10.1113/JP282362.
117. Petrakis D, Margină D, Tsarouhas K, et al. Obesity - a risk factor for increased COVID-19 prevalence, severity and lethality (Review). *Mol Med Rep.* 2020;22(1): 9-19. doi: 10.3892/mmr.2020.11127.
118. Шуркевич Н.П., Ветошкин А.С., Карева М.А. Артериальная гипертензия и COVID-19 в условиях десинхронизирующих факторов арктической вахты.

119. Шуркевич Н.П., Ветошкин А.С., Карева М.А. Модуляции циркадного ритма артериального давления в формуле модели риска COVID-19 у лиц с артериальной гипертензией в условиях вахты в Арктике. Артериальная гипертензия. 2024;30(5):487-496. doi.org/10.18705/1607-419X-2024-2441. EDN: XMXIID.
120. Porzionato A, Emmi A, Barbon S, Boscolo-Berto R, Stecco C, Stocco E et al. Sympathetic activation: a potential link between comorbidities and COVID-19. FEBS J. 2020;287(17):3681-3688. doi: 10.1111/febs.15481.
121. Pongratz G, Straub RH. Chronic Effects of the Sympathetic Nervous System in Inflammatory Models. Neuroimmunomodulation. 2023;30(1):113-134. doi: 10.1159/000530969.
122. Abe C, Katayama C, Bazek M, Nakamura Y, Ohbayashi K, Horii K et al. Repeated activation of C1 neurons in medulla oblongata decreases anti-inflammatory effect via the hypofunction of the adrenal gland adrenergic response. Brain Behav Immun. 2023;111:138-150. doi: 10.1016/j.bbi.2023.04.003.
123. Nagai M, Fujiwara T, Kario K. Day-to-day blood pressure variability and severity of COVID-19: Is sympathetic overdrive a potential link? J Clin Hypertens (Greenwich). 2021;23(9):1681-1683. doi: 10.1111/jch.14337.
124. Zhang Y, Agnoletti D, Blacher J, Safar ME. Blood pressure variability in relation to autonomic nervous system dysregulation: the X-CELLENT study. Hypertens Res. 2012;35(4):399-403. doi: 10.1038/hr.2011.203.
125. Jagannatha GNP, Yasmin AAADA, Pradnyana IWAS, Kamardi S, Pradnyaandara IGBMA, Pangkahila EE et al. Therapeutic target and clinical impact of day-to-day blood pressure variability in hypertensive patients with covid-19. Hypertens Res. 2023; (46): 165-174. doi.org/10.1038/s41440-022-01077-x.
126. Januszewicz A, Wojciechowska W, Prejbisz A, Dobrowolski P, Rajzer M, Kreutz R. Impact of the COVID -19 pandemic on blood pressure control and cardiovascular risk profile in patients with hypertension. Pol Arch Intern Med. 2021; (131): 16129. doi:10.20452/pamw.
127. Nam JH, Park JI, Kim BJ, Kim HT, Lee JH, Lee Ch et al. Clinical impact of blood pressure variability in patients with COVID-19 and hypertension. Blood Press Monit. 2021;26(5):348-356. doi: 10.1097/MBP.0000000000000544.
128. He C, Liu C, Yang J, Tan H, Ding X, Gao X et al. Prognostic significance of day-by-day in-hospital blood pressure variability in COVID-19 patients with hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich). 2022 Mar;24(3):224-233. doi: 10.1111/jch.14437. Epub 2022 Feb 7. PMID: 35293689; PMCID: PMC8925012.
129. Li FK, An DW, Guo QH, Zhang YQ, Qian JY, Hu WG et al. Day-by-day blood pressure variability in hospitalized patients with COVID-19. J Clin Hypertens (Greenwich). 2021;23(9):1675-1680. doi: 10.1111/jch.14338.
130. Инюткина А.А., Никулина В.П., Годков М.А. Особенности иммунного ответа при COVID-19. Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная

- медицинская помощь. 2023;12(1):122–129. doi.org/10.23934/2223-9022-2023-12-1-122-129.
131. Codo AC, Davanzo GG, Monteiro LB, de Souza GF, Muraro SP, Virgilio-da-Silva JV et al. Elevated Glucose Levels Favor SARS-CoV-2 Infection and Monocyte Response through a HIF-1 α /Glycolysis-Dependent Axis. *Cell Metab.* 2020;32(3):437-446.e5. doi: 10.1016/j.cmet.2020.07.007.
 132. Douma LG, Gumz ML. Circadian clock-mediated regulation of blood pressure. *Review Free Radic Biol Med.* 2018;119:108-114. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.11.024.
 133. Castanares-Zapatero D, Chalon P, Kohn L, Dauvrin M, Detollenaere J, Noordhout CM. Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review. *Review Ann Med.* 2022;54(1):1473-1487. doi: 10.1080/07853890.2022.2076901.
 134. Kenney MJ, Ganta CK. Autonomic nervous system and immune system interactions. *Compr Physiol.* 2014;4(3):1177-200. doi: 10.1002/cphy.c130051.
 135. Коростовцева Л.С., Ротарь О.П., Конради А.О. COVID-19: каковы риски пациентов с артериальной гипертензией? *Артериальная гипертензия.* 2020;26(2):124-132. doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-2-124-132. doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-2-124-132.
 136. Porzionato A, Emmi A, Barbon S, Boscolo-Berto R, Stecco C, Stocco E et al. Sympathetic activation: a potential link between comorbidities and COVID-19. *FEBS J.* 2020;287(17):3681-3688. doi: 10.1111/febs.15481.
 137. Huang H, Mehta A, Kalmanovich J, Anand A, Chilo Bejarano MC, Garg T et al. Immunological and inflammatory effects of infectious diseases in circadian rhythm disruption and future therapeutic directions. *Mol Biol Rep.* 2023;50(4):3739-3753. doi: 10.1007/s11033-023-08276-w.
 138. Baschieri F, Pietro Cortelli P. Circadian rhythms of cardiovascular autonomic function: Physiology and clinical implications in neurodegenerative diseases. *Auton Neurosci.* 2019;217:91-101. doi: 10.1016/j.autneu.2019.01.009.
 139. Osovska N, Datsyuk OI, Shaprynskyi YV, Shamrai VA, Hruhorenko AM, Sergii B et al. Specific characteristics of intracardiac hemodynamics and vegetative regulation in healthy young individuals with normal heart geometry and concentric remodeling of left ventricle. *Wiad Lek.* 2017;70(6 pt 1):1051-1056.
 140. Супотницкий М.В. COVID-19: трудный экзамен для человечества. М.: НПИД «Русская панорама», «СПСЛ», 2021. 256 с. ISBN 978-5-93165-476-8.
 141. Giunta S, Giordani C, De Luca M, Olivieri F. Long-COVID-19 autonomic dysfunction: An integrated view in the framework of inflammaging. *Mech Ageing Dev.* 2024; 218:111915 (doi: 10.1016/j.mad.2024.111915).
 142. Farshbafnadi M, Zonouzi SK, Sabahi M, Dolatshahi M, Aarabi MH. Aging & COVID-19 susceptibility, disease severity, and clinical outcomes: The role of entangled risk factors. *Exp Gerontol.* 2021;154:111507. (doi: 10.1016/j.exger.2021.111507).

143. Baschieri F, Pietro Cortelli P. Circadian rhythms of cardiovascular autonomic function: Physiology and clinical implications in neurodegenerative diseases. *Auton Neurosci.* 2019; (217):91-101 (doi: 10.1016/j.autneu.2019.01.009).
144. Yamakawa GR, Brady RD, Sun M. The interaction of the circadian and immune system: Desynchrony as a pathological outcome to traumatic brain injury. *Neurobiol Sleep Circadian Rhythms.* 2020; 10:9:100058 (doi: 10.1016/j.nbscr.2020.100058).
145. Adrover JM, Del Fresno C, Crainiciuc G, Cuartero M, Casanova-Acebes M, Weiss LA, et al. A Neutrophil Timer Coordinates Immune Defense and Vascular Protection. *Immunity.* 2019; 50(2):390-402.e10.10.1016/j.immuni.2019.01.002.
146. Алехин М. Н., Затейщикова А. А., Киселев Д. Г. Значение эхокардиографической оценки нижней полой вены для расчета среднего давления в легочной артерии у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2010;(2):64-77. EDN MWPKWD.
147. Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N, Akbari A. Prevalance of underlying disease in hospitalized patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Arch Acad Emerg Med.* 2020; 24;8(1):e35. eCollection 2020.
148. Leung JM, Yang CX, Tam A. ACE-2 Expression in the small airway epithelia and smokers and COPD patients: Implications for COVID-19. *Eur Respir J.* 2020. pii.2000688.
149. Ермакова Т.К., Саламатина Л.В., Буганов А.А. Особенности гемодинамики в системе легочной артерии у лиц, проживающих в условиях Крайнего Севера. *Пульмонология.* 2009; (6): 83-86 doi.org/10.18093/0869-0189-2009-6-83-86)
150. Bruno RM, Ghiadoni L, Seravalle G, Raffaella D, Taddei S. Sympathetic nervous system activity in health and disease - advances with microneurographic recordings. *Front. Physiol. Integrative Physiology* (3) 2012. (doi.org/10.3389/fphys.2012.00284).
151. Jatiya L, Feula JM, Latha R, Vidhyalakshmi R, Rajesh J. Autonomic Imbalance and Elevated Inflammatory Cytokines in Long COVID: A Cross-Sectional Study. 2024;16(8):e66971.(doi:10.7759/cureus.66971).
152. Daodu TB, Rugel EJ, Lear SA. Impact of Long COVID-19 on Health Outcomes Among Adults With Preexisting Cardiovascular Disease and Hypertension: A Systematic Review. *CJC Open.*2024; (6):939-950 (creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).
153. Wasim D, Alme B, Jordal S, Lind Eagan TM, Tadic M, Mancia G et al. Characteristics of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in a COVID-19 survivor. *Future Cardiol.* 2021;17(8):1321-1326 (doi: 10.2217/fca-2020-0235).
154. Anand H, Ende V, Singh G, et al. Nervous System-Systemic Crosstalk in SARS-CoV-2/COVID-19: A Unique Dyshomeostasis Syndrome. *Front Neurosci.* 2021;15:727060. doi: 10.3389/fnins.2021.727060.

Авторы

Шуркевич Нина Петровна (Shurkevich N) – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения артериальной гипертонии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии Тюменского кардиологического научного центра – филиала Томского НИМЦ.

625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111, e-mail: Shurkevich@infarkta.net

ORCID ID 0000-0003-3038-6445

Ветошкин Александр Семенович (Vetoshkin A) - доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения артериальной гипертонии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии Тюменского кардиологического научного центра – филиала Томского НИМЦ.

625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111, e-mail: Vetalex@mail.ru

ORCID ID 0000-0002-9802-2632

Гапон Людмила Ивановна (Gapon L) – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель научного отдела клинической кардиологии Тюменского кардиологического научного центра – филиала Томского НИМЦ.

625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111, e-mail: Gapon@infarkta.net

ORCID 0000-0002-3620-0659

Учебное издание
ШУРКЕВИЧ Нина Петровна
ВЕТОШКИН Александр Семенович
ГАПОН Людмила Ивановна

Артериальная гипертония и новая коронавирусная инфекция в Арктике: значимость патофизиологии циркадного ритма АД

Учебное пособие

Подписано к использованию 16.04.2026

Размещено на сайте 02.06.2026

Объем издания 1,95 МБ

URL: https://www.infarkta.net/science/study-guides/files/ShurkevichNP_ISBN978-5-6050898-9-6.pdf

Тюменский кардиологический научный центр –
филиал Томского НИМЦ
Адрес: 625026, Тюмень, ул.Мельникайте, 111
Тел. +7 (3452) 68-14-14
E-mail: cardio-tmn@tnimc.ru
Сайт: www.infarkta.net