

УДК 612.13-07-06:578.834.1

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-4-45-50>

ОСОБЕННОСТИ ЛАБОРАТОРНЫХ МАРКЕРОВ СОСТОЯНИЯ ГЕМОДИНАМИКИ У ПАЦИЕНТОВ СРЕДНЕЙ И ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19

ШАПОВАЛОВ Ю.К.

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Чита, Россия

Резюме

Нарушения гемодинамики у пациентов средней и тяжелой степени течения COVID-19 – один из важных факторов повреждения органов. Однако в литературе мало работ, демонстрирующих изменения гуморальных регуляторов функционального состояния гемодинамики.

Цель. Оценить лабораторные маркеры состояния гемодинамики у среднетяжелых и тяжелых пациентов с вирусной пневмонией, ассоциированной с COVID-19.

Материалы и методы. Обследованы 2 группы пациентов: пятнадцать средней степени тяжести и шестнадцать тяжелобольных COVID-19. Контрольную группу составили 20 здоровых добровольцев. Методом ИФА определяли содержание эндотелина-1, BNP, NT-proBNP (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Kit; Elisa Cloud-Clone). Количество нитритов NO_2 и нитратов NO_3 определяли методом, основанным на ферментном превращении нитрата в нитрит. Реакция регистрировалась колориметрическую концентрацию нитрита по азокрасителю, образующемуся в реакции Грисса (набор Total Nitric Oxide and Nitrate/Nitrite Parameter Assay Kit; Elisa Cloud-Clone).

Результаты. Объективно подтверждены изменения маркеров состояния гемодинамики у пациентов COVID-19. Значения NO , NO_2 , эндотелина-1 оказались крайне вариабельными. При этом уровень NT-proBNP и BNP у пациентов средней степени тяжести меньше на 65% и больше на 472%, а у тяжелобольных меньше на 50% и больше на 548% относительно контроля соответственно ($p < 0,05$). Это является признаком повышенной нагрузки левого желудочка и сердечной недостаточности.

Заключение. При усугублении тяжести течения COVID-19 в крови прогрессивно возрастает уровень BNP и снижается NT-proBNP, изменений концентрации нитритов не отмечается.

Ключевые слова: COVID-19, нарушение функции левого желудочка, NT-proBNP, BNP, дисфункция эндотелия.

Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Шаповалов Ю.К. Особенности лабораторных маркеров состояния гемодинамики у пациентов средней и тяжелой степени течения COVID-19. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022; 7(4): 45-50. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-4-45-50>

*Корреспонденцию адресовать:

Шаповалов Юрий Константинович, 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а, E-mail: yurashap95@mail.ru
© Шаповалов Ю.К. и др.

ORIGINAL RESEARCH

BIOMARKERS OF HEMODYNAMIC STATUS IN PATIENTS WITH MODERATE AND SEVERE COVID-19

YURI K. SHAPOVALOV

Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation

English ►

Abstract

Aim. To assess laboratory markers of hemodynamic status in patients with moderate to severe COVID-19.

Materials and Methods. Here we examined 15 patients with moderate COVID-19 and 16 critically ill COVID-19 patients. The control group consisted of 20 healthy volunteers. The levels of endothelin-1, brain natriuretic peptide (BNP), and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. The amounts of nitrites (NO_2) and nitrates (NO_3) were measured by a Griess test (an enzymatic conversion of nitrates to nitrites) with a following colorimetric analysis.

Results. Measurements of endothelin-1, nitrites, and nitrates showed high variability. The levels of NT-proBNP were reduced by 65% and 50%

in patients with moderate and severe COVID-19, respectively ($p < 0.05$). In contrast, the levels of BNP were elevated by 472% and 548% in these patient categories ($p < 0.05$). These results indicated increased left ventricular load and suggested a heart failure.

Conclusion. Progressive increase of BNP and concurrent reduction of NT-proBNP indicate affected hemodynamics in patients with moderate and severe COVID-19.

Keywords: COVID-19, left ventricular dysfunction, NT-proBNP, BNP, endothelial dysfunction.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

For citation:

Yuri K. Shapovalov. Biomarkers of hemodynamic status in patients with moderate and severe COVID-19. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2022;7(4): 45-50. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-4-45-50>

***Corresponding author:**

Dr. Yuriy K. Shapovalov, 39a, Gor'kogo Street, Chita, 672000, Russian Federation, E-mail: yurashap95@mail.ru

© Yuriy K. Shapovalov

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции создала много проблем для медицинского сообщества. В настоящее время патогенез этого заболевания остается до конца не изученным, при этом выявляется все больше данных о нарушениях микроциркуляции и макрогемодинамики в течении заболевания. Предполагается системный характер этих нарушений [1,2,3]. Современные представления о вовлечении в патологический процесс, помимо легких, других органов и систем согласуются с развивающейся эндотелиальной дисфункцией [4,5,6]. При распространении вируса SARS-COV-2 происходит повреждение стенок и образование тромбов в крупных и мелких сосудах [7]. Тяжелое течение COVID-19 способствует значительному увеличению гемодинамических индексов, характеризующих сдвиги в движущемся слое крови [8,9]. Многие отдаленные последствия перенесенной инфекции, вероятно, связаны с нарушениями микроциркуляции. Более 30 лет исследований выявили значительный вклад BNP (мозговой натрийуретический пептид, brain natriuretic peptide) в сердечно-сосудистые заболевания, особенно в сердечную недостаточность и сердечную дисфункцию [10]. Предшественник BNP челове-

ка proBNP протеолитически процессируется до BNP1-32 и N-концевого proBNP (NT-proBNP) в желудочковых миоцитах. Нерасщепленный proBNP, а также зрелые BNP1-32 и NT-proBNP секретируются сердцем, и его секреция увеличивается у пациентов с сердечной недостаточностью [11]. Вазопрессорное, пролиферативное, провоспалительное и протромботическое действия эндотелина могут встречаться при ЛГ (легочной гипертензии), вызванной COVID-19. Таким образом, блокаторы эндотелина могут играть важную роль в сдерживании развития серьезных исходов ЛГ с соблюдением особых мер предосторожности для пациентов со значительной гипоксемией [12]. Накопленный опыт позволит подтвердить гипотезу о роли изменений циркуляции крови в патогенезе COVID-19.

Цель исследования

Оценить лабораторные маркеры состояния гемодинамики у среднетяжелых и тяжелых пациентов с вирусной пневмонией, ассоциированной с COVID-19.

Материалы и методы

В исследование включено двадцать здоровых людей в возрасте 60,25 ($\pm 8,9$) лет, 15 па-

циентов средней степени тяжести COVID-19 – 61,3 ($\pm 9,3$) г, 16 тяжелобольных – 61,7 ($\pm 8,2$) г, получавших лечение в инфекционных отделениях и отделениях реанимации и интенсивной терапии 1-й городской клинической больницы г. Читы, перепрофилированной для терапии больных COVID-19. Тяжесть течения заболевания устанавливалась в соответствии с актуальными временными методическими рекомендациями Минздрава РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19». Оценка состояния гемодинамики проводилась одновременно в ранней респираторной фазе течения COVID-19, с 8 по 12 сутки с момента появления симптомов заболевания однократно. Группы пациентов были сопоставимы по частоте сопутствующей патологии: артериальной гипертензии, сахарному диабету, ИБС, ожирению.

Все проводимые пациентам диагностические мероприятия в рамках исследования осуществлялись после получения информированного согласия и соответствовали этическим стандартам, разработанным на основе Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2008 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 №266.

Критериями исключения из исследования для контрольной группы являлись перенесенное заболевание COVID-19 в течение полугода, среди больных средней и тяжелой степени исключались пациенты с нестабильной гемодинамикой, среднее АД менее 70 мм рт. ст., аритмиями, онкопатологией, использование до момента регистрации параметров вазопрессорной и инотропной поддержки, иных вазоактивных препаратов.

Стандартная терапия проводилась в соответствии с актуальной версией временных методических рекомендаций Минздрава РФ. «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19». Назначалась антибактериальная, противовирусная, антикоагулянтная, инфузионная, нутритивно-метаболическая терапия. Респираторная терапия включала ингаляции увлажненного кислорода. Производился забор венозной крови у больных COVID-19, центрифугирование и заморозка плазмы до лабораторного исследова-

ния. Методом ИФА определяли содержание эндотелина-1, BNP, NT-proBNP (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Kit; Elisa Cloud-Clone). Количество нитритов NO_2 и нитратов NO_3 определяли методом, основанным на ферментном превращении нитрата в нитрит. Реакция регистрировала колориметрическую концентрацию нитрита по азокрасителю, образующемуся в реакции Грисса (набор Total Nitric Oxide and Nitrate/Nitrite Parameter Assay Kit; Elisa Cloud-Clone).

Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения «AnalystSoft Inc., StatPlus:mac» (v8.1, AnalystSoft Inc). Полученные данные не соответствовали нормальному распределению. Нормальность проверяли с помощью критериев Шапиро-Уилка. Далее вычисляли медиану и 25 и 75 квартиль исследуемых параметров. Для сравнения частоты заболеваемости между группами использовали критерий Хи-квадрат с поправкой Йетса на непрерывность. При сравнении медианных значений между группами по возрасту и гемодинамике использовали критерии Манна-Уитни. Различия между величинами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Объективно подтверждены изменения показателей гемодинамики у пациентов с COVID-19 относительно контроля (таблица 1). Значения NO_2 , NO_3 , эндотелина-1 в исследованных группах оказались крайне вариабельными. При этом уровень NT-proBNP и BNP в контрольной группе 126 пг/мл и 36,105 пг/мл, у пациентов средней степени тяжести – 44 пг/мл (меньше контроля на 65%) и 170 пг/мл (больше контроля на 472%) и у тяжелобольных – 63 пг/мл (меньше контроля на 50%) и 198 пг/мл (больше контроля на 548%) ($p < 0,05$). Концентрация эндотелина-1 у тяжелобольных 150,2 пг/мл, что больше на 25%, чем у здоровых людей, – 112,8 пг/мл ($p < 0,05$). Таким образом, у пациентов средней и тяжелой степени относительно контрольной группы значительно повышен уровень BNP, что является признаком повышенной нагрузки левого желудочка и сердечной недостаточности. Снижение NT-proBNP, вероятно, является признаком истощения компенсаторных механизмов поддержания функции миокардиоцитов левого желудочка. Увеличение содержания эндотелина-1 у группы пациентов с тяжелым течени-

ем заболевания может являться признаком легочной артериальной гипертензии и, вероятно, связано с обширной зоной вовлечения в патологический процесс альвеолокапиллярной мембраны. Достоверной разницы показателей между тяжелобольными и средней степени тяжести не было выявлено. Результаты Abraham GR et al. демонстрируют динамическое вызванное вирусом повышение уровня эндотелина-1 во время острой фазы инфекции COVID-19, что связано с клинической тяжестью заболевания [13].

Натрийуретические пептиды являются золотым стандартом биомаркеров для диагностики и прогноза сердечной недостаточности. Динамический мониторинг маркеров состояния гемодинамики может помочь клиницистам управлять течением заболевания в некоторых клинических сценариях. Их концентрацию в плазме следует интерпретировать в контексте клинических условий и как объективный показатель развития сердечной недостаточности. Ценность терапии под контролем уровня натрийуретических пептидов остается спорной [14]. Результаты ис-

следования течения COVID-19 могут говорить о нарушении водно-солевого баланса, изменения объема циркулирующей крови, сосудистого тонуса. Такая реакция может быть индуцирована ишемией сердечной мышцы и вызываться увеличением нагрузки объемом или давлением.

Определение BNP, NT-proBNP можно использовать в качестве эффективных биомаркеров сердечной недостаточности при вирусных пневмониях, обеспечивая новую стратегию диагностики и оценки тяжести [15].

Растяжение миокарда является основным фактором, стимулирующим секрецию NT pro-BNP в кардиомиоцитах. Уровень NT Pro-BNP является значимым фактором риска сердечной дисфункции, инсульта и легочной эмболии [16].

Наличие ИБС у большинства пациентов увеличивает риск тяжелого течения COVID-19. Все умершие имели сопутствующую соматическую патологию [17]. Очевидно, что прогрессирование сердечной недостаточности является важным звеном патогенеза неблагоприятного течения COVID-19.

Таблица 1.

Показатели гемодинамики у больных со среднетяжелой и тяжелой степенью заболевания.

Table 1.
Hemodynamic parameters in patients with moderate and severe COVID-19 as compared with healthy volunteers.

Biomarker	Группа контроля Healthy volunteers	Пациенты COVID 19 средней степени тяжести Moderate COVID-19	Пациенты COVID 19 тяжелой степени Severe COVID-19	p
Эндотелин-1, пг/ мл <i>Endothelin-1, pg/ mL</i>	112,8 [85,6; 156,3]	117,8 [105,3; 134,9]	150,2 [111,4; 193,1]	p1=0,2 p2=0,2 p3<0,05
BNP, пг/мл <i>BNP, pg/mL</i>	35,0 [26,7; 45,3]	157 [143,5; 183,6]	165,5 [133,5; 232,9]	p1<0,05 p2=0,6 p3<0,05
NT-proBNP, пг/мл <i>NT-proBNP, pg/mL</i>	107,5 [73,8; 170,9]	39,1 [35,7; 52]	49,0 [40; 66,5]	p1<0,05 p2=0,1 p3<0,05
NO, total пг/мл <i>NO, total pg/mL</i>	29,4 [17,3; 35,3]	20,8 [19,6; 23,6]	25,4 [18,1; 29,2]	p1=0,3 p2=0,4 p3=0,8
NO ₂ , пг/мл <i>NO₂, pg/mL</i>	2,8 [1,8; 4,2]	1,7 [1,4; 2,0]	2,3 [1,3; 3,2]	p1=0,1 p2=0,3 p3=0,7
NO ₃ , пг/мл <i>NO₃, pg/mL</i>	26,3 [15,7; 32,2]	19,0 [17,7; 22,1]	20,5 [16,2; 26,6]	p1=0,4 p2=0,7 p3=0,7

Примечание. p1 – статистическая значимость различий между группой контроля и средней степени тяжести; p2 – статистическая значимость различий между группой средней степени тяжести и тяжелобольными; p3 – статистическая значимость различий между группой контроля и тяжелобольными

Note: p1 – statistically significant differences between the healthy volunteers and patients with moderate COVID-19; p2 – statistically significant differences between the patients with moderate and severe COVID-19; p3 – statistically significant differences between the healthy volunteers and patients with severe COVID-19

Заключение

При усугублении тяжести течения COVID-19 в крови прогрессивно возрастает уровень BNP и снижается NT-proBNP. У больных с тяжелым

течением COVID-19 в крови возрастает концентрация эндотелина-1. Изменений содержания нитритов не выявлено.

Литература:

1. Bonaventura A, Vecchié A, Dagna L, Martinod K, Dixon DL, Van Tassel BW, Dentali F, Montecucco F, Massberg S, Levi M, Abbate A. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(5):319-329. <http://doi.org/10.1038/s41577-021-00536-9>
2. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, Colombo S, Landoni G, Ruggeri A, Peccatori J, D'Angelo A, De Cobelli F, Rovere-Querini P, Tresoldi M, Dagna L, Zangrillo A. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc*. 2020;22(2):95-97.
3. Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N, Su X, Cao B. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet*. 2020;395(10235):1517-1520. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30920-X](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30920-X)
4. Петрищев Н.Н., Халепо О.В., Вавиленкова Ю.А., Власов Т.Д. Covid-19 и сосудистые нарушения (обзор литературы). *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2020;19(3):90-98. <http://doi.org/10.24884/1682-6655-2020-19-3-90-98>
5. Jin Y, Ji W, Yang H, Chen S, Zhang W, Duan G. Endothelial activation and dysfunction in COVID-19: from basic mechanisms to potential therapeutic approaches. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):293. <http://doi.org/10.1038/s41392-020-00454-7>
6. Nägele MP, Haubner B, Tanner FC, Ruschitzka F, Flammer AJ. Endothelial dysfunction in COVID-19: Current findings and therapeutic implications. *Atherosclerosis*. 2020;314:58-62. <http://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.014>
7. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Mentzer SJ, Jonigk D. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(2):120-128. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>
8. Zinellu A, Sotgia S, Carru C, Mangoni AA. B-Type Natriuretic Peptide Concentrations, COVID-19 Severity, and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis With Meta-Regression. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:690790. <http://doi.org/10.3389/fcvm.2021.690790>
9. Fine I, Kuznik BI, Kaminsky AV, Shenkman L, Kustovsja EM, Maximova OG. New noninvasive index for evaluation of the vascular age of healthy and sick people. *J Biomed Opt*. 2012;17(8):087002-1. <http://doi.org/10.1117/1.JBO.17.8.087002>
10. Cao Z, Jia Y, Zhu B. BNP and NT-proBNP as Diagnostic Biomarkers for Cardiac Dysfunction in Both Clinical and Forensic Medicine. *Int J Mol Sci*. 2019;20(8):1820. <http://doi.org/10.3390/ijms20081820>
11. Nakagawa Y, Nishikimi T, Kuwahara K. Atrial and brain natriuretic peptides: Hormones secreted from the heart. *Peptides*. 2019;111:18-25. <http://doi.org/10.1016/j.peptides.2018.05.012>
12. Nabeh OA, Matter LM, Khattab MA, Esraa Menshawey. The possible implication of endothelin in the pathology of COVID-19-induced pulmonary hypertension. *Pulm Pharmacol Ther*. 2021;71:102082. <http://doi.org/10.1016/j.pupt.2021.102082>
13. Abraham GR, Kuc RE, Althage M, Greasley PJ, Ambery P, Maguire JJ, Wilkinson IB, Hoole SP, Cheriyan J, Davenport AP. Endothelin-1 is increased in the plasma of patients hospitalised with COVID-19. *J Mol Cell Cardiol*. 2022;167:92-96. <http://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2022.03.007>
14. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, Coats AJS, Metra M, Mebazaa A, Ruschitzka F, Lainscak M, Filippatos G, Seferovic PM, Meijers WC, Bayes-Genis A, Mueller T, Richards M, Januzzi JL Jr; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(6):715-731. <http://doi.org/10.1002/ehf.1494>. PMID: 31222929
15. Jin Y, Wei S, Yao L. Diagnostic performance of miR-214, BNP, NT-proBNP and soluble ST2 in acute heart failure. *Int J Clin Pract*. 2021;75(10):e14643. <http://doi.org/10.1111/ijcp.14643>
16. Zhao X, Li H, Liu C, Ren Y, Sun C. NT Pro-BNP can be used as a risk predictor of clinical atrial fibrillation with or without left atrial enlargement. *Clin Cardiol*. 2022;45(1):68-74. <http://doi.org/10.1002/clc.23760>
17. Зайцев Д.Н., Шаповалов К.Г., Лукьянов С.А., Муха Н.В., Ма-Вандэ В.Д., Чепцов Ф.Р., Шилина И.Н., Зобнина Е.С. Первые результаты федерального регистра лиц, инфицированных COVID-19, в Забайкальском крае. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020;2:25-32. http://doi.org/10.52485/19986173_2020_2_25

References:

1. Bonaventura A, Vecchié A, Dagna L, Martinod K, Dixon DL, Van Tassel BW, Dentali F, Montecucco F, Massberg S, Levi M, Abbate A. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(5):319-329. <http://doi.org/10.1038/s41577-021-00536-9>
2. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, Colombo S, Landoni G, Ruggeri A, Peccatori J, D'Angelo A, De Cobelli F, Rovere-Querini P, Tresoldi M, Dagna L, Zangrillo A. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc*. 2020;22(2):95-97.
3. Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N, Su X, Cao B. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet*. 2020;395(10235):1517-1520. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30920-X](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30920-X)
4. Petrishchev NN, Khalepo OV, Vavilenkova YuA, Vlasov TD. Covid-19 and vascular disorders (literature review). *Regional blood circulation and microcirculation*. 2020;19(3):90-98. (In Russ). <http://doi.org/10.24884/1682-6655-2020-19-3-90-98>
5. Jin Y, Ji W, Yang H, Chen S, Zhang W, Duan G. Endothelial activation and dysfunction in COVID-19: from basic mechanisms to potential therapeutic approaches. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):293. <http://doi.org/10.1038/s41392-020-00454-7>
6. Nägele MP, Haubner B, Tanner FC, Ruschitzka F, Flammer AJ. Endothelial dysfunction in COVID-19: Current findings and therapeutic implications. *Atherosclerosis*. 2020;314:58-62. <http://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.014>
7. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Mentzer SJ, Jonigk D. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(2):120-128. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>
8. Zinellu A, Sotgia S, Carru C, Mangoni AA. B-Type Natriuretic Peptide Concentrations, COVID-19 Severity, and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis With Meta-Regression. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:690790. <http://doi.org/10.3389/fcvm.2021.690790>
9. Fine I, Kuznik BI, Kaminsky AV, Shenkman L, Kustovsja EM, Maximova OG. New noninvasive index for evaluation of the vascular age of healthy and sick people. *J Biomed Opt*. 2012;17(8):087002-1. <http://doi.org/10.1117/1.JBO.17.8.087002>
10. Cao Z, Jia Y, Zhu B. BNP and NT-proBNP as Diagnostic Biomarkers for Cardiac Dysfunction in Both Clinical and Forensic Medicine. *Int J Mol Sci*. 2019;20(8):1820. <http://doi.org/10.3390/ijms20081820>
11. Nakagawa Y, Nishikimi T, Kuwahara K. Atrial and brain natriuretic

- peptides: Hormones secreted from the heart. *Peptides*. 2019;111:18-25. <http://doi.org/10.1016/j.peptides.2018.05.012>.
12. Nabeh OA, Matter LM, Khattab MA, Esraa Menshawey. "The possible implication of endothelin in the pathology of COVID-19-induced pulmonary hypertension". *Pulm Pharmacol Ther*. 2021 Dec;71:102082. <http://doi.org/10.1016/j.pupt.2021.102082>
 13. Abraham GR, Kuc RE, Althage M, Greasley PJ, Ambery P, Maguire JJ, Wilkinson IB, Hoole SP, Cheriyan J, Davenport AP. Endothelin-1 is increased in the plasma of patients hospitalised with Covid-19. *J Mol Cell Cardiol*. 2022;167:92-96. <http://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2022.03.007>
 14. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, Coats AJS, Metra M, Mebazaa A, Ruschitzka F, Lainscak M, Filippatos G, Seferovic PM, Meijers WC, Bayes-Genis A, Mueller T, Richards M, Januzzi JL Jr; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(6):715-731. <http://doi.org/10.1002/ehf.1494>. PMID: 31222929
 15. Jin Y, Wei S, Yao L. Diagnostic performance of miR-214, BNP, NT-proBNP and soluble ST2 in acute heart failure. *Int J Clin Pract*. 2021;75(10):e14643. <http://doi.org/10.1111/ijcp.14643>
 16. Zhao X, Li H, Liu C, Ren Y, Sun C. NT Pro-BNP can be used as a risk predictor of clinical atrial fibrillation with or without left atrial enlargement. *Clin Cardiol*. 2022;45(1):68-74. <http://doi.org/10.1002/clc.23760>
 17. Zaytsev DN, Shapovalov KG, Lukiyanov SA, Muha NV, Ma-Vande VD, Cheptsov FR, Shilina IN, Zobnina ES. First results of the federal register of persons infected with COVID-19 in Zabaykalsky krai. *Transbaikal medical bulletin*. 2020;2:25-32. (In Russ). http://doi.org/10.52485/19986173_2020.

Сведения об авторе

Шаповалов Юрий Константинович, ассистент кафедры оториноларингологии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а).
ORCID: 0000-0001-6408-239X

Статья поступила: 17.06.2022 г.

Принята в печать: 30.11.2022 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Author

Dr. Yuri K. Shapovalov, MD, Assistant Professor, Department of Otorhinolaryngology, Chita State Medical Academy (39a, Gor'kogo Street, Chita, 672000, Russian Federation)
ORCID: 0000-0001-6408-239X

Received: 17.06.2022

Accepted: 30.11.2022

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.