

Бернс С. А.¹, Леонтьева М. С.², Тавлуева Е. В.^{1,2}, Башняк В. С.¹, Драпкина О. М.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава РФ, Москва, Россия

² ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

ОСОБЕННОСТИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ЭРУ ПАНДЕМИИ COVID-19: ОБЩНОСТЬ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ЗВЕНЬЕВ АГ И SARS-CoV-2

Цель данного обзора – отразить механизм заражения Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2 (SARS-CoV-2) и его возможное влияние на течение артериальной гипертензии. Кроме того, оценить взаимосвязь ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с патогенетическими звеньями инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

Ключевые слова Артериальная гипертензия; коронавирусная инфекция; COVID-19; ПААС; АПФ2

Для цитирования Berns S.A., Leontyeva M.S., Tavluева E.V., Bashnyak V.S., Drapkina O.M. Features of the Course of Arterial Hypertension in the Era of the COVID-19 Pandemic: Common Pathogenetic Links Between Hypertension and SARS-CoV-2. Kardiologiya. 2024;64(4):72–78. [Russian: Бернс С.А., Леонтьева М.С., Тавлуева Е.В., Башняк В.С., Драпкина О.М. Особенности артериальной гипертензии в эру пандемии COVID-19: общность патогенетических звеньев АГ и SARS-CoV-2. Кардиология. 2024;64(4):72–78].

Автор для переписки Леонтьева Мария Станиславовна. E-mail: mariy_masha@mail.ru

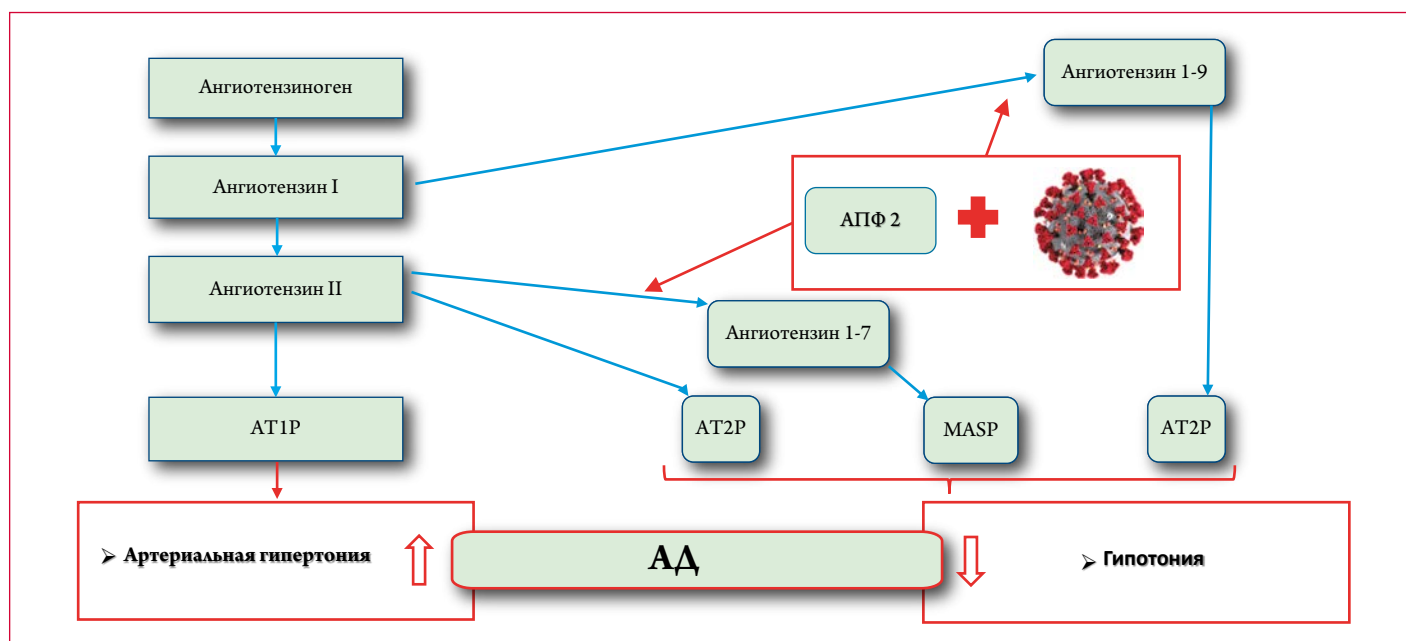
Введение

Новая коронавирусная инфекция Coronavirus disease-19 (COVID-19) на протяжении более трех лет является самым распространенным инфекционным заболеванием в мире, ставшим причиной глобального кризиса общественного здоровья [1]. По состоянию на начало сентября 2022 года пандемия охватила 217 стран, выявлено 618 млн. 995 тыс. случаев заражения в мире, умерло 6 млн. 557 тыс. человек. Россия занимает 10-е место в ми-

ре по количеству заболевших – это более 20 млн., умерло свыше 386 тыс. [2].

В свою очередь, артериальная гипертензия (АГ) относится к наиболее часто встречающейся патологии сердечно-сосудистой системы (ССС). Так, по состоянию на 2021 год, по данным Всемирной Организации Здравоохранения, число людей, страдающих АГ, за последние 30 лет увеличилось с 650 миллионов до 1,28 миллиарда [3].

Центральная иллюстрация. Особенности артериальной гипертензии в эру пандемии COVID-19: общность патогенетических звеньев АГ и SARS-CoV-2



АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; АД – артериальное давление.

Высокую распространенность АГ (около 35–50%) среди пациентов с COVID-19 впервые продемонстрировали исследователи из Китая [4]. Именно тогда в мировом медицинском сообществе появилось предположение о более высокой восприимчивости больных АГ к инфицированию вирусом Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2 (SARS-CoV-2) [5].

Число заболевших COVID-19 в России составляет 13% от общего числа пациентов с АГ и диагностированной коронавирусной инфекцией [6]. Однако при более глубоком анализе частоты АГ среди больных COVID-19 в разных европейских источниках выяснилось, что процент пациентов с АГ среди лиц с новой коронавирусной инфекцией близок к проценту распространенности АГ в целом в популяции данного региона.

Достоверно известно, что хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ), включая АГ, являются основной проблемой общественного здоровья во всех странах, поскольку около 70% причин смертей в мире связаны именно с неинфекционными заболеваниями. Еще в начале пандемии в 2020 году было выдвинуто предположение, что коронавирусная инфекция и ее осложнения вызовут новую пандемию ХНИЗ [7, 8], в большей степени – сердечно-сосудистых.

На сегодняшний день мы можем говорить о том, что человечество столкнулось не только с пандемией COVID-19, но и с синдемонией (взаимодействие между инфекционной эпидемией и наличием ХНИЗ) [9]. На сегодняшний день известно, что при COVID-19 поражается эндотелий, который, безусловно, участвует в патогенезе АГ. Некоторые авторы даже называют COVID-19 «эндотелиальной инфекцией» [10–12].

В связи с этим, учитывая сохраняющуюся угрозу заражением коронавирусной инфекцией, необходим более тщательный контроль за пациентами с АГ, принимая во внимание высокую распространенность этого заболевания, а также факт вовлечения компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в отношении проникновения SARS-CoV-2 в организм [13].

Материал и методы

Поиск литературы проводился в базах данных PubMed, eLibrary и в web-ресурсах утвержденных клинических рекомендаций РФ (<https://cr.minzdrav.gov.ru/>). В качестве поискового запроса использовались термины «артериальная гипертензия», «SARS-CoV-2» или «ренин-ангиотензин-альдостероновая система». Дата последнего поиска – 31.03.2023 г. Период поиска – с 2013 по 2023 гг.

Другие критерии включения: статьи на русском и английском языках, представление результатов исследования (взаимодействие РААС и вируса SARS-CoV-2).

Статьи на других языках, описания отдельных случаев, нерандомизированные исследования и доклинические исследования исключались из обзора.

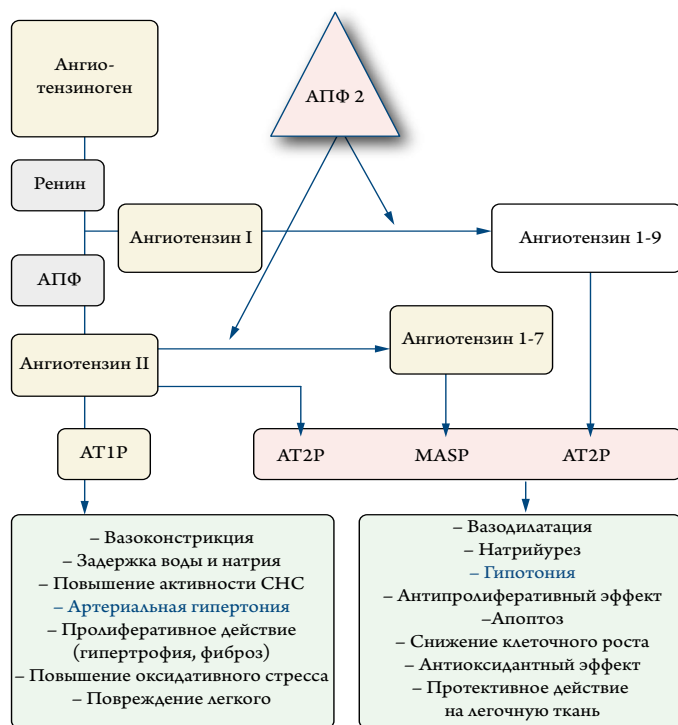
РААС и ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) – 2 в механизме заражения вирусом SARS-CoV-2

Наличие АГ в анамнезе является предрасполагающим фактором развития неблагоприятных исходов при заражении SARS-CoV-2 и во многом определяет тяжелое течение вирусного заболевания [13, 14]. По данным С. С. Петрикова с соавторами (2020) отмечено, что у умерших наблюдали более высокую распространенность АГ (48%), а уровень летальности увеличивался с возрастом, составляя 1,3% среди пациентов от 50 до 59 лет, 3,6% – от 60 до 69 лет, 8% – от 70 до 79 лет и 14,8% – у лиц старше 80 лет [14]. Исследователи предположили, что при COVID-19 большой вклад в развитие декомпенсации АГ вносит ДЭ – одно из звеньев патофизиологии вирусной инфекции [15–24].

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система затрагивает как выделительную (в почках синтезируется ренин и альдостерон), дыхательную (в легких происходит синтез АПФ, а также содержится АПФ2) [25], так и ССС. Кардиоренальные взаимоотношения в условиях физиологической нормы были представлены А. Guyton (1990) [26] в виде гемодинамической модели, «в которой почками осуществляется контроль объема экстрацеллюлярной жидкости путем регуляции процессов экскреции и реабсорбции натрия, в то время как сердце контролирует системную гемодинамику» [27, 28]. Центральным звеном этой модели является РААС, эндотелий-зависимые факторы и их антагонисты – натрийуретические пептиды и калликреинкининовая система. При поражении одного из органов вследствие активации РААС и симпатической нервной системы, развития ДЭ и хронического системного воспаления образуется порочный круг – патофизиологическое состояние, при котором сочетание кардиальной и почечной дисфункций приводит к ускоренному снижению функциональной способности каждого из органов, ремоделированию миокарда, сосудистой стенки и почечной ткани, росту заболеваемости и смертности. В патогенезе SARS-CoV-2 данное утверждение имеет прогностическое значение, так как известно, что для SARS-CoV-2 таргетным белком является АПФ2 (одно из звеньев РААС).

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система включает гуморальные факторы и ферменты с протеолитической активностью, посредством которых запускаются внутриклеточные каскады реакций, играющие ведущую роль в регуляции уровня АД (рис. 1) [29].

Рисунок 1. Проникновение белка-шипа SARS-CoV-2 в клетки (в частности, альвеоциты II порядка), происходит посредством связывания с функциональным рецептором АПФ2, адаптировано из [29]



После эндоцитоза вирусного комплекса меняется экспрессия АПФ2, что приводит к накоплению мощнейшего вазоконстриктора ангиотензина II, и, возможно, к ослаблению вазодилатирующего эффекта ангиотензина (1–7). Функция АПФ2 заключается в превращении ангиотензина I в ангиотензин (1–9) (функции изучаются) и ангиотензина II — в ангиотензин (1–7). При этом происходит инактивация ангиотензина II и синтез ангиотензина (1–7) (способствует гипотонии). АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; СНС — симпатическая нервная система.

Первым протеолитическим ферментом является ренин, синтезируемый почками, с участием которого ангиотензиноген печени расщепляется до неактивного ангиотензина I (АТІ). АПФ, связанный с мембраной клетки, осуществляет переход АТІ в ангиотензин II (АТІІ) [30]. АТІІ — основной эффекторный пептид РААС, который, связываясь со специфическими рецепторами в органах и тканях, опосредует разнообразные гемодинамические эффекты РААС. В первую очередь — это вазоконстрикция, провоспалительные и пролиферативные эффекты, а также активация других прессорных гормонов — катехоламинов, альдостерона, вазопрессина. Существуют 4 типа специфических рецепторов для АТІІ: рецепторы ангиотензина типов 1, 2, 3, 4 (АТ1-, АТ2-, АТ3-, АТ4-рецепторы), из них наиболее изучены два — АТ1- и АТ2-рецепторы, которые значимо различаются как по регулируемым через них сигнальным реакциям, так и по физиологическим ответам клеток-мишеней. Связывание АТ1-рецептора с агонистами, в том числе и с АТІІ, приводит к стимуляции процессов вазо-

констрикции, пролиферации и воспаления. В отличие от АТ1-рецептора стимуляция АТ2-рецепторов повышает активность различных изоформ NO-синтаз, тем самым активируя NO-зависимые пути, вызывая вазодилатацию, подавление пролиферации эндотелиальных, гладкомышечных клеток сосудов и противовоспалительные эффекты. Существует второй тип АПФ — АПФ2. Экзопептидаза АПФ2, несмотря на большое сходство по аминокислотному составу с АПФ, оказывает кардинально противоположные функциональные эффекты — антипролиферативные, противовоспалительные и способствует вазодилатации. АПФ2 представляет собой белок клеточной мембраны с каталитическим доменом на наружной поверхности, который подвергается воздействию вазоактивных пептидов. АПФ2 ограничивает неблагоприятные вазоконстрикторные и фиброзные эффекты АТІІ путем его деградации и противодействует ему посредством формирования АТ1–7. Высокая экспрессия АПФ2 в сердце, альвеолярных клетках II типа, эндотелии капилляров — основной фактор контроля АГ. В конечном итоге АТ1–7 связывается, как и АТІІ, со специфическими рецепторами клетки (MAS-рецепторы) и оказывает вазодилатирующие и антипролиферативные эффекты. Таким образом, MAS-рецептор является функциональным антагонистом АТ1-рецептора, а АТ1–7 — антагонистом АТІІ и обладает протективными эффектами для ССС. Существуют 2 формы АПФ2 — мембраносвязанная и растворимая [31, 32]. Мембраносвязанная форма АПФ2 является функционально активной и включает N-концевой эктодомен, трансмембранный домен и цитоплазматический домен. Растворимая форма АПФ2 образуется путем дезаминирования внеклеточной части молекулы АПФ2. Процесс дезаминирования происходит при участии протеазы ADAM17, которая представляет собой трансмембранный белок. Наличие двух форм АПФ2 играет важную роль в проникновении вируса SARS-CoV-2 в клетки-мишени.

Проникновение вируса SARS-CoV-2 в клетки

По данным многочисленных исследований было установлено, что проникновение вируса в клетку хозяина происходит путем использования мембраносвязанной формы АПФ2. Для такого проникновения существует протеолитический фермент — трансмембранная сериновая протеаза TMPRSS2, которая с высокой интенсивностью экспрессируется в эпителиальных клетках легких человека. Важно отметить, что репликация вирусов в клетках с повышенной экспрессией протеазы TMPRSS2 не сопровождается увеличением способности вируса к инфицированию, что указывает на участие протеазы TMPRSS2 [33] именно в процессе проникновения вируса через клеточную мембрану. Расщепление АПФ-2 с помощью

протеазы ADAM17 приводит к появлению растворимой формы АПФ2. Установлено, что растворимая форма АПФ2 специфически связывается с вирусом SARS-CoV-2, тем самым препятствуя его взаимодействию с трансмембранной формой АПФ2 и предотвращая инфицирование клетки-мишени. Так, TMPRSS2-индуцированное расщепление АПФ2 способствует инфицированию клетки вирусом, а ADAM17-индуцированное расщепление АПФ2, напротив, этот процесс угнетает. В настоящее время доказано, что рецептором вируса SARS-CoV-2, с помощью которого он проникает в клетку-мишень, является трансмембранная форма АПФ2. Кроме того, показано, что протеаза TMPRSS2 играет исключительно важную роль в АПФ2-опосредованном проникновении вируса SARS-CoV-2 в клетку-мишень. Мишенью протеазы TMPRSS2 является Spike-белок в структуре вируса [34], который после расщепления способен взаимодействовать с трансмембранной формой АПФ2 и образовывать комплекс АПФ2 – S (SARS-CoV-2), обеспечивающий интернализацию вируса в клетку путем эндоцитоза. В подтверждение этой теории можно привести результаты экспериментов *in vitro*, в которых клеточная культура с экспрессированной протеазой TMPRSS2 обладала высокой способностью инфицироваться SARS-CoV-2, в то время как в другой клеточной культуре, где отсутствовала протеаза TMPRSS2, вирус в клетки не проникал и заражения не происходило. В отношении роли протеазы ADAM17 в инфицировании вирусом SARS-CoV-2 прямых данных в настоящее время не получено. Протеаза ADAM17 может взаимодействовать с растворимой формой АПФ2, препятствуя его взаимодействию с трансмембранной формой АПФ2, и тем самым влиять на ее участие в проникновении вируса в клетку [35]. Поскольку мембраносвязанная форма АПФ2 является необходимым условием для проникновения SARS-CoV-2 в клетку-мишень, то повышение экспрессии и количества этой формы фермента в мембране может способствовать заражению вирусом SARS-CoV-2 и утяжелять течение COVID-19.

Течение АГ на фоне COVID-19

Для лечения АГ в настоящее время рекомендованы к применению 5 основных классов антигипертензивных средств. К препаратам первой линии относятся подавляющие активность РААС – это блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), блокирующие взаимодействие АТII с его рецепторами и ингибиторы АПФ (иАПФ), блокирующие образование АТII. БРА и иАПФ, обладая выраженным антигипертензивным действием, наиболее часто применяются для лечения АГ с высоким и очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХСН, перенесенными ИМ и хронической болезнью почек [36]. В связи с этим процент

пациентов с кардиологической патологией, в том числе с АГ, применяющих блокаторы РААС, велик. С самого начала пандемии во многих странах стали проводить исследования, определяющие контингент пациентов, подверженных тяжелому течению заболевания. Уже в первые месяцы пандемии COVID-19 было показано, что тяжелому течению коронавирусной инфекции подвержены лица пожилого возраста с сопутствующими ССЗ. Среди ССЗ лидирующее место занимает АГ. Когда был установлен механизм проникновения вируса в клетку, сразу же встал вопрос о безопасности использования блокаторов РААС. В лабораторных условиях был проведен ряд исследований на грызунах и получены доказательства того, что применение блокаторов РААС приводит к значительному увеличению экспрессии АПФ2. Так, у нормотензивных крыс экспрессия АПФ2 возрастала в 4,7 раза при введении лизиноприла и в 2,8 раза при введении лозартана [37, 38]. В другой экспериментальной работе введение лизиноприла и лозартана гипертензивным крысам достоверно сопровождалось увеличением экспрессии АПФ. В исследовании на мышах [39, 40] с индуцированной гипертонической гипертрофией миокарда показано более чем двукратное увеличение экспрессии АПФ2 в ответ на введение олмесартана, кандесартана и лозартана, что сопровождалось активацией образования АТ1–7. У гипертензивных крыс введение БРА приводило к увеличению экспрессии АПФ2 в клетках аорты и сонных артерий. Учитывая вышеизложенное и проанализировав полученные данные, было предположено, что применение блокаторов РААС может повышать заражаемость вирусом SARS-CoV-2 и утяжелять течение заболевания COVID-19. Эти выводы казались на тот момент правдоподобными, поскольку опирались на вышеприведенные результаты. Исследование К. Kuba и соавт. продемонстрировало, что инфицирование мышей обоими вирусами SARS Coronavirus приводило к снижению экспрессии АПФ2 и ассоциировалось с более тяжелым поражением легких [41]. Исследователи показали противоречащие полученным ранее результатам данные, что АПФ2 защищает легкие мышей от развития острого респираторного дистресс-синдрома и добиться этого можно было путем введения БРА, поскольку терапия этой группой препаратов значительно повышает уровень АТII и индуцирует экспрессию АПФ2, тем самым приводя к повышенному образованию АТ1–7, обладающего выраженными вазодилатирующими и антипролиферативными свойствами. На других моделях животных активность АПФ2 была снижена при остром респираторном дистресс-синдроме, а лечение циклической формой АТ1–7 ослабляло воспалительную реакцию и уменьшало объем повреждения легких. Однако в начале пандемии не было убедительных дока-

зательств того, что иАПФ или БРА специфически влияют на риск COVID-19. Дальнейшие исследования открывали для медицинской науки новые реалии, а именно, что прием БРА не только не усугубляет течение коронавирусной инфекции, но и предотвращает тяжелые осложнения, развивающиеся при отмене данной группы препаратов. В исследовании Н. R. Reynolds et al. (2020) отслеживали связь между предшествующим лечением не только блокаторами РААС (иАПФ, БРА), но и бета-блокаторами, антагонистами кальция или тиазидными диуретиками с вероятностью заражения COVID-19, а также с вероятностью тяжелого течения заболевания (необходимости в интенсивной терапии, искусственной вентиляции легких или смертельного исхода) у пациентов с положительным результатом теста на коронавирусную инфекцию [31]. Среди 12594 пациентов, тестированных на наличие COVID-19, у 5894 (46,8%) отмечался положительный тест, а 1002 (17,0%) имели тяжелое течение заболевания. Среди исследуемых пациентов АГ в анамнезе было зарегистрировано у 4357 лиц (34,6%), среди них у 2573 (59,1%) оказался положительный тест на COVID-19, а 634 из них (24,6%) отличались тяжелым течением инфекции. Результатом данного исследования явился факт отсутствия существенной связи между применением какого-либо из пяти основных классов антигипертензивных препаратов с увеличением риска заражения COVID-19 или увеличением риска тяжелого течения заболевания среди пациентов с положительным результатом теста.

Е. J. de Abajo et al. (2020 год) включили в свое исследование 1139 пациентов, госпитализированных с подтвержденным диагнозом COVID-19, в том числе тяжелого течения и со смертельным исходом, в Мадриде (Испания) в марте 2020 г. и 11390 больных с аналогичными демографическими показателями, госпитализированных в Мадриде в 2018 г. (контрольная группа) [32]. ССЗ чаще встречались среди пациентов с COVID-19 (ОР 1,98, 95% ДИ: 1,62–2,41), чем в контрольной группе. Лечение АГ на фоне применения блокаторов РААС (иАПФ или БРА) по сравнению с использованием антигипертензивных препаратов других классов не влияло на риск госпитализации с COVID-19 (скорректированный ОР 0,94, 95% ДИ: 0,77–1,15).

Таким образом, на сегодня отсутствуют неопровержимые доказательства того, что блокаторы РААС увеличивают риск развития COVID-19. Не существует данных, позволяющих предположить, что после заражения SARS-CoV-2 повышается риск госпитализации в связи с COVID-19, тяжелых осложнений или смерти при использовании иАПФ или БРА по сравнению с терапией другими антигипертензивными препаратами. Принимая во внимание неопровержимые доказательства, накоплен-

ные годами наблюдения за пациентами с АГ, для снижения смертности от ССЗ, терапию иАПФ или БРА следует продолжать или начинать у пациентов с сердечной недостаточностью, АГ или ИМ в соответствии с текущими рекомендациями общества кардиологов, независимо от развития SARS-CoV-2 [42]. Устранение ингибирования РААС или перевод на альтернативные препараты в настоящее время представляются неоправданными, так как могут увеличить сердечно-сосудистую смертность у критически больных пациентов с COVID-19.

В ряде работ также рассматривалась связь COVID-19 с другими классами антигипертензивных препаратов. В работе G. Mancía и соавт. (2020) показано, что при многофакторном анализе ни один из антигипертензивных препаратов, за исключением петлевых диуретиков, не ассоциировался с повышенным риском COVID-19 [43].

Несмотря на то, что в доступной литературе данные о влиянии блокаторов кальциевых каналов на экспрессию и активность АПФ2 отсутствуют, нельзя исключить, что вызываемое ими снижение концентрации ионов кальция в клетке также способно привести к усилению экспрессии АПФ2. Это обусловлено тем, что блокирование кальциевого сигнала приводит к ингибированию того же АТ1-зависимого сигнального каскада [44, 45], который подавляется при ингибировании рецепторов АТ1 или снижении продукции АПГ.

По данным исследования, проведенного в Соединенных Штатах Америки (на основе материалов по SARS-CoV-2), начало приема иАПФ непосредственно перед госпитализацией не влияло на летальность, в то же время, если пациент принимал иАПФ и/или статины и прием этих препаратов не был прекращен во время лечения коронавирусной инфекции, то такой подход к терапии снижал риск летального исхода. В рекомендациях Российского кардиологического общества отмечено, что следует продолжать прием иАПФ и статинов [29, 36], назначенных ранее пациентам с сердечной недостаточностью, ИБС, АГ. Нестабильная гемодинамика является единственным критерием отмены гипотензивной терапии.

Выводы

Таким образом, определенная общность некоторых патогенетических звеньев АГ и COVID-19 позволяет понять одну из причин ухудшения течения АГ на фоне инфицирования SARS-CoV-2. Данный факт, безусловно, следует принимать во внимание при определении прогноза и назначении лечения у этой категории пациентов.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 03.06.2023

- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. [Internet] Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
- World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. [Internet] Available at: <https://covid19.who.int>
- United Nations. WHO: 1.28 billion people suffer from hypertension, more than half of them are not receiving treatment. [Russian: Организация Объединенных наций. ВОЗ: 1,28 млрд человек страдают гипертонией, больше половины из них не проходят лечение.] [Internet] 2021. Available at: <https://news.un.org/ru/story/2021/08/1408782>
- Xu K, Cai H, Shen Y, Ni Q, Chen Y, Hu S et al. Management of COVID-19: the Zhejiang experience. *Zhejiang Da Xue Xue Bao. Yi Xue Ban.* 2020;49(2):147–57. DOI: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.02.02
- Böger B, Fachi MM, Vilhena RO, Cobre AF, Tonin FS, Pontarolo R. Systematic review with meta-analysis of the accuracy of diagnostic tests for COVID-19. *American Journal of Infection Control.* 2021;49(1):21–9. DOI: 10.1016/j.ajic.2020.07.011
- Ivannikov A.A., Esaulenko A.N., Vasilchenko M.K., Alidzhanova Kh.G., Petrikov S.S. COVID-19 and Cardiovascular System. Part II. Post-COVID Syndrome. *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care".* 2021;10(2):248–58. [Russian: Иванников А.А., Эсауленко А.Н., Васильченко М.К., Алиджанова Х.Г., Петриков С.С. COVID-19 и сердечно-сосудистая система. Часть II. Постковидный синдром. Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2021;10(2):248–58]. DOI: 10.23934/2223-9022-2021-10-2-248-258
- Zolotovskaya I.A., Gimatdinova G.R., Davydkin I.L. Arterial hypertension in patients who have undergone COVID-19: features and possibilities of blood pressure correction. *Prevention Medicine.* 2022;25(1):63–70. [Russian: Золотовская И.А., Гиматинова Г.Р., Давыдкин И.Л. Артериальная гипертензия у пациентов, перенесших COVID-19: особенности и возможности коррекции артериального давления. Профилактическая медицина. 2022;25(1):63–70]. DOI: 10.17116/profmed2022501163
- Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I. et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):149–218. [Russian: Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):149–218]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
- Islam N, Lacey B, Shabnam S, Erzurumluoglu AM, Dambha-Miller H, Chowell G et al. Social inequality and the syndemic of chronic disease and COVID-19: county-level analysis in the USA. *Journal of Epidemiology and Community Health.* 2021;75(6):496–500. DOI: 10.1136/jech-2020-215626
- Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, Wu JC. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nature Reviews Cardiology.* 2020;17(9):543–58. DOI: 10.1038/s41569-020-0413-9
- Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *European Heart Journal.* 2020;41(32):3038–44. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa623
- Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovascular Research.* 2020;116(10):1666–87. DOI: 10.1093/cvr/cvaa106
- Zagidullin N.Sh., Gareeva D.F., Ishmetov V.Sh., Pavlov A.V., Plotnikova M.R., Pushkareva A.E. et al. Renin-angiotensin-aldosterone system in new coronavirus infection 2019. *Arterial Hypertension.* 2020;26(3):240–7. [Russian: Загидуллин Н.Ш., Гареева Д.Ф., Ишметов В.Ш., Павлов А.В., Плотникова М.Р., Пушкарева А.Э. и др. Ренин-ангиотензиновая система при новой коронавирусной инфекции COVID-2019. Артериальная гипертензия. 2020;26(3):240–7]. DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-3-240-247
- Petrikov S.S., Tyrov I.A., Perminov A.Yu., Fomenko N.S. Organizational and Informational Support for the Treatment of Patients With COVID-19 in a Multidisciplinary Emergency Hospital. *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care".* 2020;9(3):308–13. [Russian: Петриков С.С., Тыров И.А., Перминов А.Ю., Фоменко Н.С. Организационно-информационная поддержка процессов лечения пациентов с COVID-19 в многопрофильном скорпомощном стационаре. Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2020;9(3):308–13]. DOI: 10.23934/2223-9022-2020-9-3-308-313
- Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, Wang X, Marfella R, Santulli G. Hypertension, Thrombosis, Kidney Failure, and Diabetes: Is COVID-19 an Endothelial Disease? A Comprehensive Evaluation of Clinical and Basic Evidence. *Journal of Clinical Medicine.* 2020;9(5):1417. DOI: 10.3390/jcm9051417
- Escher R, Breakey N, Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thrombosis Research.* 2020;190:62. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.014
- Schiffrin EL, Flack JM, Ito S, Muntner P, Webb RC. Hypertension and COVID-19. *American Journal of Hypertension.* 2020;33(5):373–4. DOI: 10.1093/ajh/hpaa057
- Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 2020;368:m1091. DOI: 10.1136/bmj.m1091
- Guan W, Liang W, Zhao Y, Liang H, Chen Z, Li Y et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *European Respiratory Journal.* 2020;55(5):2000547. DOI: 10.1183/13993003.00547-2020
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet.* 2020;395(10229):1054–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
- Durvasula R, Wellington T, McNamara E, Watnick S. COVID-19 and Kidney Failure in the Acute Care Setting: Our Experience From Seattle. *American Journal of Kidney Diseases.* 2020;76(1):4–6. DOI: 10.1053/j.ajkd.2020.04.001
- Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nature Reviews Nephrology.* 2020;16(6):308–10. DOI: 10.1038/s41581-020-0284-7
- Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology.* 2020;77(6):683–90. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
- Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *The Lancet.* 2020;395(10237):1607–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1
- Golovkin A.S., Kudryavtsev I.V., Dmitriev A.V., Kalinina O.V. Fibrosis in the cardiovascular and respiratory systems after covid-19: a contribution of immune factors and genetic predisposition. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(10):214–20. [Russian: Головкин А.С., Кудрявцев И.В., Дмитриев А.В., Калинина О.В. Фиброзные изменения сердечно-сосудистой и дыхательной систем после перенесенной covid-19: вклад факторов иммунной системы и генетическая предрасположенность. Российский кардиологический журнал. 2020;25(10):214–20]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4087
- Larina V.N., Golovko M.G., Larin V.G. Possible Effects of Coronavirus Infection (COVID-19) on the Cardiovascular System. *Bulletin of RSMU.* 2020;2:5–13. [Russian: Ларина В.Н., Головкин М.Г., Ларин В.Г. Влияние коронавирусной инфекции (COVID-19) на сердечно-сосудистую систему. Вестник Российского государственного медицинского университета. 2020;2:5–13]. DOI: 10.24075/vrgmu.2020.020
- Corman VM, Lienau J, Witznath M. Coronaviruses as the cause of respiratory infections. *Der Internist.* 2019;60(11):1136–45. DOI: 10.1007/s00108-019-00671-5

28. Srivastava SP, Goodwin JE, Kanasaki K, Koya D. Inhibition of Angiotensin-Converting Enzyme Ameliorates Renal Fibrosis by Mitigating DPP-4 Level and Restoring Antifibrotic MicroRNAs. *Genes*. 2020;11(2):211. DOI: 10.3390/genes11020211
29. Bubnova M.G., Aronov D.M. COVID-19 and cardiovascular diseases: from epidemiology to rehabilitation. *Pulmonologiya*. 2020;30(5):688–99. [Russian: Бубнова М.Г., Аронов Д.М. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: от эпидемиологии до реабилитации. Пульмонология. 2020;30(5):688–99]. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-699
30. Xegay L.N., Sayfullaeva S.A., Abdurahimov A.Kh. The role of the components of the renin-angiotensin-aldosterone system in the clinical manifestations of COVID-19. *Re-health journal*. 2021;1(9):220–8. [Russian: Хегай Л.Н., Сайфуллаева С.А., Абдурахимов А.Х. Роль компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в клинических проявлениях COVID-19. Re-health journal. 2021;1(9):220–8]. DOI: 10.24411/2181-0443/2021-10038
31. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB et al. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(25):2441–8. DOI: 10.1056/NEJMoa2008975
32. de Abajo FJ, Rodríguez-Martín S, Lerma V, Mejía-Abril G, Aguilar M, García-Luque A et al. Use of renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study. *The Lancet*. 2020;395(10238):1705–14. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31030-8
33. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271–280.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052
34. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh C-L, Abiona O et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020;367(6483):1260–3. DOI: 10.1126/science.abb2507
35. Vikulova O.K., Zuraeva Z.T., Nikankina L.V., Shestakova M.V. The role of renin-angiotensin system and angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in the development and course of viral infection COVID-19 in patients with diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2020;23(3):242–9. [Russian: Видулова О.К., Зураева З.Т., Никанкина Л.В., Шестакова М.В. Роль ренин-ангиотензиновой системы и ангиотензинпревращающего фермента 2 типа в развитии и течении вирусной инфекции COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом. Сахарный диабет. 2020;23(3):242–9]. DOI: 10.14341/DM12501
36. Shlyakho E.V., Konradi A.O., Arutyunov G.P., Arutyunov A.G., Bautin A.E., Boytsov S.A. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):129–48. [Russian: Шляхто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П., Арутюнов А.Г., Баутин А.Е., Бойцов С.А. и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):129–48]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3801
37. Jessup JA, Brosnihan KB, Gallagher PE, Chappell MC, Ferrario CM. Differential effect of low-dose thiazides on the renin angiotensin system in genetically hypertensive and normotensive rats. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2008;2(2):106–15. DOI: 10.1016/j.jash.2007.10.005
38. Keidar S, Gamliel-Lazarovich A, Kaplan M, Pavlotzky E, Hamoud S, Hayek T et al. Mineralocorticoid Receptor Blocker Increases Angiotensin-Converting Enzyme 2 Activity in Congestive Heart Failure Patients. *Circulation Research*. 2005;97(9):946–53. DOI: 10.1161/01.RES.0000187500.24964.7A
39. Cadegiani FA, Wambier CG, Goren A. Spironolactone: An Anti-androgenic and Anti-hypertensive Drug That May Provide Protection Against the Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) Induced Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) in COVID-19. *Frontiers in Medicine*. 2020;7:453. DOI: 10.3389/fmed.2020.00453
40. Villard O, Morquin D, Molinari N, Raingeard I, Nagot N, Cristol J-P et al. The Plasmatic Aldosterone and C-Reactive Protein Levels, and the Severity of Covid-19: The Dyhor-19 Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(7):2315. DOI: 10.3390/jcm9072315
41. Kuba K, Imai Y, Penninger JM. Multiple Functions of Angiotensin-Converting Enzyme 2 and Its Relevance in Cardiovascular Diseases. *Circulation Journal*. 2013;77(2):301–8. DOI: 10.1253/circj.CJ-12-1544
42. Kanorskiy S.G. Treatment of hypertension during the COVID-19 pandemic: questions about the blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Medical Council*. 2021;4:59–67. [Russian: Канорский С.Г. Лечение артериальной гипертензии в период пандемии COVID-19: вопросы по поводу блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Медицинский совет. 2021;4:59–67]. DOI: 10.21518/2079-701X2021-4-59-67
43. Mancia G, Rea F, Ludergrani M, Apolone G, Corrao G. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(25):2431–40. DOI: 10.1056/NEJMoa2006923
44. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(17):1653–9. DOI: 10.1056/NEJMsr2005760
45. Brojakowska A, Narula J, Shimony R, Bander J. Clinical Implications of SARS-CoV-2 Interaction With Renin Angiotensin System. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(24):3085–95. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.028