

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.4.98-036-07-08:578:632.95.026

Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы во взаимодействии с коронавирусом SARS-CoV-2 и в развитии стратегий профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19)

**А. Я. Фисун¹, Д. В. Черкашин², В. В. Тыренко²,
К. В. Жданов², К. В. Козлов²**

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Государственный научно-исследовательский
испытательный институт военной медицины» Министерства
обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное военное
образовательное учреждение высшего образования
«Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова»
Министерства обороны Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Черкашин Дмитрий Викторович,
ФГБВОУ ВО ВМА им. С. М. Кирова
Минобороны России,
ул. Академика Лебедева, д. 6,
Санкт-Петербург, Россия, 194044.
Тел.: 8(812)316–53–07.
E-mail: dm-cherk@yandex.ru

*Статья поступила в редакцию
02.05.20 и принята к печати 11.05.20.*

Резюме

Пандемия коронавирусной инфекции 2019 (COVID-19), вызванной вирусом SARS-CoV-2, представляет собой величайший глобальный кризис общественного здравоохранения и беспрецедентный вызов для поиска эффективных способов для профилактики и лечения. В активной фазе пандемии ранние результаты позволяют реализовать эти профилактические меры в масштабах, совместимых с масштабами пандемии. Если результаты будут убедительными, то их значение трудно будет переоценить в связи с тем, что прогнозируются несколько дополнительных глобальных вспышек этой инфекции. Быстрыми темпами появляются клинические данные от большого числа людей, инфицированных SARS-CoV-2, что дает повод для получения научных результатов, которые должны обеспечить клиницистов точными доказательствами эффективности и безопасности разных способов профилактики и лечения этой инфекции. В том числе ведется активный поиск клеточных механизмов, которые SARS-CoV-2 использует для проникновения в ткани. К числу таких относятся и сведения о рецепторе ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2). SARS-CoV-2, оболочечный одноцепочечный РНК-вирус, прикрепляется к клеткам посредством вирусного spike (S) белка, который связывается с рецептором АПФ2. После связывания с рецептором вирусная частица использует рецепторы клетки-хозяина и эндосомы для проникновения в клетки. Трансмембранная сериновая протеаза 2-го типа человека (TMPRSS2) облегчает проникновение в клетку через белок S. Оказавшись внутри клетки, синтезируются вирусные полипротеины, которые кодируют комплекс репликаза-транскриптаза. Затем вирус синтезирует РНК через свою РНК-зависимую РНК-полимеразу. Синтезируются структурные белки, что приводит к завершению сборки и высвобождению вирусных частиц. Эти этапы жизненного цикла вируса обеспечивают потенциальные мишени для лекарственной терапии. Текущие клинические и научные данные не поддерживают необходимость прекращения приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов

ангиотензина у пациентов с COVID-19, однако имеется большое количество противоречивых мнений, разобраться в которых предпринята попытка в представленном обзоре литературы.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2, сердечно-сосудистые заболевания, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, ренин-ангиотензин-альдостероновая система

Для цитирования: Фисун А. Я., Черкашин Д. В., Тыренко В. В., Жданов К. В., Козлов К. В. Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы во взаимодействии с коронавирусом SARS-CoV-2 и в развитии стратегий профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Артериальная гипертензия. 2020;26(3):248–262. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-248-262

Role of renin-angiotensin-aldosterone system in the interaction with coronavirus SARS-CoV-2 and in the development of strategies for prevention and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)

A. Ya. Fisun¹, D. V. Cherkashin², V. V. Tyrenko²,
C. V. Zhdanov², C. V. Kozlov²

¹ State Scientific Research and Test Institute
of the Military Medicine of the Russian Defense Ministry,
St Petersburg, Russia

² S. M. Kirov Military Medical Academy,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Dmitry V. Cherkashin,
S. M. Kirov Military Medical Academy,
6 Academician Lebedev street, St
Petersburg, 194044 Russia.
Phone: 8(812)316–53–07.
E-mail: dm-cherk@yandex.ru

Received 02 May 2020;
accepted 11 May 2020.

Abstract

The 2019 coronavirus pandemic (COVID-19), due to the new SARS-CoV-2 virus, represents the greatest global public health crisis and an unprecedented challenge to find effective ways to prevent and treat. In the active phase of a pandemic, early results allow these preventive measures to be implemented on a scale compatible with the pandemic. If the results are convincing, their value will be difficult to overestimate, since additional one or two outbreaks of this infection are expected. Clinical data is emerging rapidly from a large number of people afflicted with SARS-CoV-2, which should provide clinicians with accurate evidence of the effectiveness of different preventive and treatment methods. In particular, an active search is underway for cellular mechanisms that SARS-CoV-2 uses to penetrate tissues. These include information about the receptor of the angiotensin-converting enzyme receptor (ACE 2). SARS-CoV-2, a single-stranded envelope RNA virus, attaches to cells via a viral spike (S) protein that binds to the ACE 2. After binding to the receptor, the viral particle uses the receptors of the host cell and endosomes to enter the cells. Human type transmembrane serine protease 2 (TMPRSS 2) facilitates penetration into the cell via protein S. Once inside the cell, viral polyproteins are synthesized that encode the replicate transcriptase complex. The virus then synthesizes RNA through its RNA-dependent RNA polymerase. Structural proteins are synthesized leading to the completion of the assembly and release of viral particles. These stages of the virus life cycle provide potential targets for drug therapy. Current clinical and scientific data do not support discontinuation of ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers in patients with COVID-19, and an ongoing discussion is addressed in this review.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, angiotensin-converting enzyme 2 receptor, cardiovascular diseases, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, renin-angiotensin-aldosterone system

For citation: Fisun AY, Cherkashin DV, Tyrenko VV, Zhdanov CV, Kozlov CV. Role of renin-angiotensin-aldosterone system in the interaction with coronavirus SARS-CoV-2 and in the development of strategies for prevention and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(3):248–262. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-248-262

Введение

Мировое сообщество довольно долго находилось в относительно предсказуемом медицинском мире. Представители здравоохранения различных специальностей примерно знали, как ведет себя большинство болезней, в какое время ожидать поступления пациентов с теми или иными проблемами. Когда медицина тесно связана с экономикой, как например, в США, обычно спрос и предложение находятся в равновесном состоянии — при наличии определенного количества пациентов в период времени и соответствующего количества того, что им необходимо. Если внезапно система здравоохранения буквально в течение нескольких дней сталкивается с огромным количеством тяжелых пациентов, подготовиться к этому довольно затруднительно.

30 января 2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о вспышке COVID-19 как чрезвычайной ситуации в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение. Это экстраординарная ситуация, когда здравоохранение имеет дело с болезнью, которая практически не изучена. В отношении большинства пациентов, которые поступали до этого, было известно, что это за болезнь, смертность при этом заболевании, имелось достаточное количество рекомендаций, стандартов и протоколов от ведущих специалистов, профессиональных обществ о стратегии и тактике лечения. В настоящий момент медицинское сообщество оказалось в ситуации абсолютного незнания.

Происходит поиск методов лечения почти с нуля. Специалисты в области здравоохранения привыкли к тому, что любые лечебные и диагностические мероприятия влекут за собой серьезную клиническую статистику и многоцентровые рандомизированные исследования. В сложившейся ситуации времени на какие-либо исследования по существу нет. Происходит апробация всего, что хоть теоретически подходит по патофизиологическим механизмам.

По имеющейся в настоящее время информации ясно, что самой незащищенной группой пациентов при новой коронавирусной инфекции, вызванной (НКВИ) SARS-CoV-2, являются мужчины старше

50 лет, страдающие хроническими заболеваниями: в зоне риска лица с артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС) и сахарным диабетом (СД).

Сочетание НКВИ с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) создает дополнительные сложности в диагностике, определении приоритетной тактики, изменении порядков маршрутизации пациентов с неотложными состояниями, выбора терапии. Ситуация осложняется дефицитом информации, значительным объемом ежедневных, зачастую противоречивых, публикаций по данным проблемам и крайне высокой важностью решения ряда вопросов для клинической практики.

Полемика развернулась вокруг имеющихся данных о клеточном механизме, в соответствии с которым SARS-CoV-2 связывается с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), чтобы войти в клетки. Сообщения, главным образом основанные на данных экспериментальных исследований, из которых следует, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) могут увеличить экспрессию рецептора АПФ2, привели к опасениям, что лица, принимающие эти препараты, могут иметь повышенную восприимчивость к SARS-CoV-2 или тяжесть COVID-19.

На сегодняшний день опубликовано и продолжает публиковаться в ведущих медицинских журналах, онлайн-ресурсах и социальных сетях большое количество информации. В основном это описание клинических случаев и данные наблюдательных проспективных и ретроспективных клинических исследований и их метаанализов [1].

Спор о том, могут ли ИАПФ и БРА увеличивать восприимчивость к инфекции вирусом COVID-19, не ослабевает, и новые комментарии об этом появляются почти ежедневно, что вызывает у пациентов и врачей беспокойство и неуверенность в том, стоит ли продолжать принимать и назначать препараты этих групп.

Этот вопрос вызывает беспрецедентный интерес. В то время как многие аспекты применения ИАПФ и БРА остаются неизвестными, **целью** данного **обзора** является систематизация текущего состояния знаний.

Появление и динамика развития коронавирусной инфекции в мире

Впервые коронавирус человека выделили в 1965 году от больного острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ), а вскоре выяснилось, что коронавирусов много и циркулируют они не только среди людей, но и среди домашних и диких животных [2].

Коронавирусы не считались опасными патогенами человека до ноября 2002 года, когда был впервые обнаружен вирус SARS-CoV и мир столкнулся с эпидемией SARS, которая началась в провинции Гуандун Китая и распространилась на 37 стран, поразив более 8 тысяч человек и погубив 774 (смертность более 9%) [3]. Эта вспышка была подавлена, новые случаи не фиксировались с 2004 года. В 2012 году в Саудовской Аравии вспыхнула вторая эпидемия коронавируса, связанного с ближневосточным респираторным синдромом (Middle-East respiratory syndrome, MERS), которым переболели почти 2,5 тысячи человек, 858 из которых погибли (смертность более 34%) [2]. После этих двух эпидемий стало ясно, что коронавирусы способны преодолевать межвидовые барьеры и переходить от животных к людям, а также что они могут представлять для людей серьезную опасность [4]. Эксперты предупреждали, что рано или поздно может возникнуть новая вспышка [5]. Это и случилось в 2019 году — и снова в Китае, но никто не ожидал, что она охватит весь мир и достигнет размеров пандемии.

SARS-CoV-2 — представитель семейства коронавирусов, к которому относятся также SARS-CoV — возбудитель «атипичной пневмонии» (SARS) и MERS-CoV — возбудитель «верблюжьего гриппа» (MERS). Генетически вирус на 80% схож с SARS-CoV, но является уникальным [6].

Имеющиеся на сегодняшний день данные указывают, что первичным источником коронавируса SARS-CoV-2 были подковоносые летучие мыши (*Rhinolophus sinicus*), которые являются частыми переносчиками и хозяевами коронавирусов. Но для того, чтобы вирус передался от летучей мыши человеку, необходимо промежуточное животное. Известно, что SARS-CoV в человеческую популяцию распространился от небольшого лазающего млекопитающего из отряда хищных — малайской пальмовой циветты (*Paradoxurus hermaphroditus*) [7]. У них коронавирус на 99,8% совпадал с тем, который заражал людей. MERS-CoV также инфицировал летучих мышей, а на пути передачи к человеку оказались одногорбые верблюды (*Camelus dromedarius*).

Переходный вид животных (промежуточный хозяин), в котором вирус SARS-CoV-2 мутировал

до «человеческого» варианта, до сих пор точно не установлен. Есть данные о довольно большом генетическом сходстве (85,5–92,4%) коронавирусов яванских панголинов (*Manis javanica*) с вирусом, вызывающим COVID-19 [8], у которых имеются те же виды коронавирусов, что и у летучих мышей. Этих редких животных незаконно завозят в Китай из Малайзии. Их мясо считается деликатесом, а чешуя панциря используется в традиционной медицине. Были изучены образцы от 31 животного. У девяти из них были обнаружены коронавирусы. Результаты метагеномного секвенирования показали сильное сходство линий этих коронавирусов с SARS-CoV-2, а в одной пробе было даже установлено сходство в области генома, кодирующей S-белок. Тем не менее у всех этих вирусов отсутствуют специфические изменения в последовательностях, которые есть в человеческом SARS-CoV-2, что не добавляет ясности [9].

Рынок морепродуктов в Ухане, с которым связывают начало вспышки НКВИ, был ликвидирован, что затрудняет поиск видов животных — переносчиков коронавируса. В качестве кандидатов ученые рассматривали змей, но, несмотря на то, что похожие коронавирусы у них были найдены, степень близости с человеческим была недостаточной.

Позже эксперты ВОЗ установили, что возбудитель представляет собой новый тип коронавируса, который ранее никогда не встречался у человека и животных. Новый вирус назвали SARS-ассоциированным коронавирусом. Появление коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV), коронавируса ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) и наконец 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) подчеркивает угрозу межвидовых трансмиссивных событий, ведущих к вспышкам среди людей.

Термин SARS был предложен ВОЗ вместо принятого ранее термина «атипичная пневмония». Severe Acute Respiratory Syndrome (тяжелый острый респираторный синдром) — это инфекционное вирусное заболевание, проявляющееся лихорадкой и быстрым развитием тяжелых острых респираторных заболеваний с нетипичной воспалительной реакцией дыхательных путей (пневмонии или острого респираторного синдрома). Хотя с 2004 года не было зарегистрировано ни одного нового случая заболевания, атипичная пневмония не должна считаться ликвидированной, поскольку причинный вирус использует животных в качестве резервуара, из которого он, вероятно, может появиться вновь. Коронавирус 2019-nCoV, впервые обнаруженный в китайском городе Ухань в декабре 2019 года, продолжает распространяться по планете, и в настоя-

щее время SARS-CoV-2 по числу инфицированных людей обогнал SARS-CoV [10, 11].

По данным постоянно обновляющихся исследований, летучие мыши являются носителями шести новых коронавирусов, принадлежащих к тому же семейству, что и вирус SARS-CoV-2, ответственный за пандемию COVID-19. Такие данные были представлены группой ученых из Смитсоновского национального зоологического парка и Института природоохранной биологии (США). Исследователи изучали летучих мышей из Мьянмы, которые живут в дикой природе, но в непосредственной близости к людям. Они взяли образцы слюны и экскрементов более чем у 400 летучих мышей, принадлежащих к разным видам. В 48 пробах было обнаружено 7 коронавирусов. Шесть из них ранее не были известны науке. По мнению исследователей, понадобятся дополнительные исследования, чтобы определить, несут ли обнаруженные вирусы опасность для человека. Многие из коронавирусов поражают только животных. Таким образом, сохраняется потенциальный риск повторного появления SARS из вирусов, циркулирующих в настоящее время в популяциях летучих мышей [12].

11 декабря 2020 года ВОЗ дала официальное название инфекции, вызываемой коронавирусом 2019-nCoV, — COVID-19. 11 февраля 2020 года Международный комитет по таксономии вирусов присвоил новому вирусу наименование SARS-CoV-2 (коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2). Данное название выбрано по причине того, что этот вирус имеет генетическое родство с возбудителем вспышки SARS в 2003 году. Это разные вирусы, хотя они и связаны генетически. 11 марта 2020 года распространение вируса было признано пандемией [13].

В связи с пандемией ВОЗ 30 января 2020 года объявлена чрезвычайная ситуация международного значения в области здравоохранения, а риски на глобальном уровне оцениваются как очень высокие [11, 14]. Ситуация быстро развивается, ежедневно увеличивается количество заболевших и погибших. Ведутся различные научные и клинические исследования. Многие научные и медицинские издательства и организации подписались под заявлением о свободном доступе и обмене информацией, связанной с новым заболеванием [15].

Особенности молекулярной и эпидемиологической организации SARS-CoV-2

Выявление в 2002 году коронавируса в качестве этиологического агента SARS активизировало усилия по изучению биологии коронавирусов в целом и коронавируса SARS-CoV в частности. Быстрый

прогресс был достигнут в описании генома, эволюции и жизненного цикла SARS-CoV.

Свое название коронавирус получил из-за биологического строения, напоминающего солнечную корону. Как и у всех представителей Coronaviridae, вирион SARS-CoV-2 обрамляют булавовидные шипы (отростки) гликопротеина у липосодержащей внешней оболочки, которые придают оболочке вируса сходство с солнечной короной.

Интенсивные исследования нового коронавируса позволили Международному комитету по таксономии вирусов определить место SARS-CoV-2: его отнесли к роду Betacoronavirus подрода Sarbecovirus семейства Coronaviridae отряда Nidovirales царства Riboviria. SARS-CoV-2 является седьмым по счету коронавирусом, способным заражать человека. SARS-CoV-2, как и SARS-CoV, представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус [16, 17].

Китайские исследователи оперативно расшифровали и охарактеризовали геном нового коронавируса [9, 18]. Длина РНК-последовательности нового коронавируса составляет около 30 000 нуклеотидов. SARS-CoV-2 — вирус, который в силу особенностей своего воспроизводства достаточно часто подвергается мутациям. Полный геном вируса уже расшифрован, находится в открытом доступе и доступен в том числе через базу GenBank. К апрелю на этом и подобных порталах собрано уже 566 геномов пандемического коронавируса из образцов, полученных в разных странах. Геномные исследования SARS-CoV-2 позволяют разрабатывать тесты для его выявления, строить филогенетические деревья, чтобы проследить его происхождение, эволюцию и так далее [19]. При анализе 103 геномов вируса выделено два штамма: типа L и типа S, при этом L, мутировавший из S, вероятно, является изначальным вариантом вируса, который распространялся в Ухане [20]. На L-подтип приходится 70% случаев заболеваний, а на подтип S — 30%. Общее же число секвенированных штаммов по миру приближается к пяти сотням.

Сейчас, даже после анализа гораздо большего количества сиквенсов, все еще трудно точно сказать, насколько значимы различия штаммов коронавируса для течения и исхода COVID-19. Возможно, чтобы окончательно ответить на этот вопрос, понадобится немало времени. Уже сейчас наблюдается несколько десятков различных генетических линий вируса, причем их филогения (родственные отношения) хорошо коррелирует с местом выделения изолятов, то есть распространение вируса по планете происходит в масштабах времени, сопоставимых с накоплением генетических изменений в его геноме.

Установлено, что существуют три типа вируса SARS-CoV-2. В ходе изучения филогенетической эволюции коронавирусной инфекции выяснено, как мутировал вирус из Азии по всему миру. При изучении данных больных с тяжелыми симптомами коронавируса выделено 3 основных генетических варианта SARS-CoV-2 — А, В и С. SARS-CoV-2 А — исходный вирус, с которого в Ухане началась эпидемия, оказался не самым распространенным. Самым распространенным вирусом в Восточной Азии стал тип В, а в США и Европе — А и С (за исключением Германии, Швейцарии, Нидерландов и Бельгии). На основании этого предполагается, что в страны-исключения вирус мог попасть именно из Китая. У первых инфицированных коронавирусом в Англии, Франции, Италии и Швеции был диагностирован вирус типа С. Данный тип также выявлен у пациентов в Южной Корее, Сингапуре и Гонконге. SARS-CoV-2 мутирует, более того, в разных субпопуляциях он мутировал уже 39 раз. Китайские вирусологи заявили, что на территории КНР было выявлено 149 штаммов коронавируса. Хотя в настоящее время и признается, что это нормальная внутрипопуляционная изменчивость [11].

Белковое моделирование, осуществленное на основе расшифрованного генома вируса, показало, что рецептор-связывающий S-белок вируса может иметь достаточно высокую аффинность к рецептору (тканевой форме белка) АПФ2 и использовать его как точку входа в клетку. В конце января 2020 года две группы в Китае и США независимо друг от друга экспериментально показали, что именно АПФ2 является рецептором для вируса 2019-nCoV (SARS-CoV-2), так же как и для вируса SARS-CoV. Вирион коронавируса организован сложно. Он имеет одну хромосому, покрытую N-белками, — нуклеокапсид (Nucleocapsid), внутри которого скрыт геном вируса (плюс-цепь РНК). Нуклеокапсид заключен во внешнюю оболочку — суперкапсид. Суперкапсид — это везикула (пузырек) из липидной (жировой) мембраны, которую вирус унаследовал от клетки-хозяина. Мембрана снабжена E-, M- и S-белками. Первые два структурных белка — E (Envelope, оболочка) и M (Membrane) — нужны для отпочкования и формирования структуры вириона. S-белок, поверхностный гликопротеин (от английского Spike — шип) — это ключ вируса для проникновения в клетку человека при инфекции путем имитации молекул, на которые реагируют трансмембранные рецепторы клеток. Благодаря липидной основе суперкапсида коронавирусы чрезвычайно нестабильны вне организма человека, боятся высыхания, детергентов и антисептиков [21].

Достаточно попадания всего нескольких вирионов в дыхательные пути или желудочно-кишеч-

ный тракт для начала инфекции. Вирион распознает с вероятностью 99,9% специфические АПФ2 рецепторы на мембране клетки человека своими S-белками по принципу ключ-замок [22]. Если нет рецептора, вирион в клетку не попадет. Больше всего АПФ2 рецепторов в клетках легких. Закрепившись S-белками на рецепторах АПФ2, суперкапсид вириона сливается с жировой клеточной мембраной.

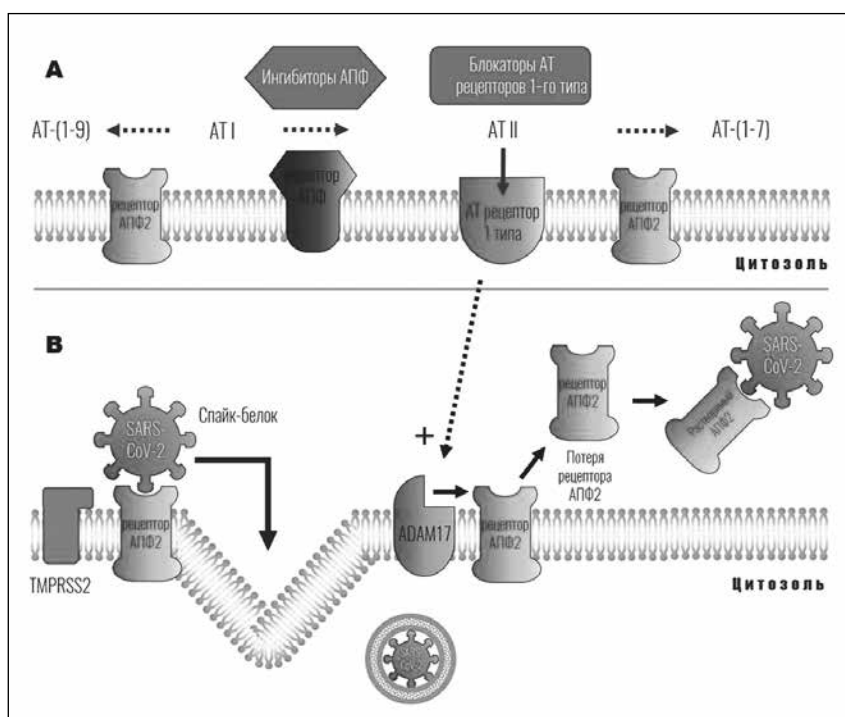
Несмотря на то, что рецептор АПФ2 гомологичен широко известному АПФ, он не ингибируется блокатором рецепторов ангиотензина. Речь идет об интегральном мембраносвязанном гликопротеине, экспрессируемом во многих тканях, сильнее всего в тканях почек, эндотелия, легких и сердца. Это определяет вероятность полиорганного поражения и ассоциированный риск неблагоприятных исходов. Кроме того, существует циркулирующая плазматическая форма энзима, возникающая предположительно в ходе расщепления и попадания мембраносвязанного энзима в кровообращение [51].

Основными клетками-мишенями вирусного коронавируса являются пневмоциты и энтероциты II типа (рис. 1 А). Связывание белка S коронавируса с рецептором АПФ2 вызывает конформационное изменение в белке S коронавируса, что позволяет обеспечить протеолитическое переваривание протеазами клеток-хозяев (TMPRSS2) [23]. Таким образом в клетку попадает нуклеокапсид. После высвобождения хромосомной РНК все ресурсы клетки перенаправляются на синтез и сборку новых вирионов, которые в итоге начинают отпочковываться от мембраны клетки, разрушая ее и заражая соседние клетки. И так повторяется много раз [22].

Согласно одной из гипотез, причиной повышения инфекционности SARS-CoV-2 и тяжести заболевания при COVID-19 является обилие экспрессии рецептора АПФ2 в ткани (например, в легком). Однако в настоящее время ни одно исследование не показало, что это так. Это та область, исследования в которой крайне необходимы. Было отмечено, что для пожилых людей и мужчин характерны более тяжелое течение заболевания и более высокие показатели смертности от COVID-19. Один из вопросов состоит в том, что происходит с уровнями АПФ2 в тканях почек, эндотелия, легких и сердца по мере старения и между полами (мужской и женский) [24]. Выдвинуто предположение, что степень тяжести течения заболевания зависит от количественного отношения АПФ к общему числу клеточных рецепторов АПФ2 [16].

Предполагается, что чем выше количество рецепторов АПФ2, тем тяжелее болезнь. Из этого предположения следует, что концентрация этого рецептора на клетке будет отличаться у представи-

Рисунок 1. Взаимодействие SARS-CoV-2 и рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа



Примечание:

(А) Рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (карбоксипептидаза АПФ2) превращает ангиотензин II (Ang II) в ангиотензин 1–7 (Ang-1–7) и ангиотензин I (Ang I) в ангиотензин 1–9 (Ang-1–9) (А), при этом не заблокирован рецептор АПФ. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) предотвращают преобразование Ang I в Ang II.

(В) Рецептор АПФ2 связывает и интернализует SARS-CoV-2 после праймирования спайк-белка (S1) трансмембранной сериновой протеазой 2-го типа (TMPRSS2), которая облегчает проникновение вируса в клетку. Потеря мембранного рецептора АПФ2 с помощью дезинтегрин и металлопротеазы 17 (ADAM17) приводит к появлению растворимого АПФ2 (sАПФ2), который больше не может выступать посредником при проникновении SARS-CoV-2 и может даже предотвратить такой вход, сохраняя вирус в растворе. Ang II через ангиотензиновый рецептор 1-го типа (AT₁R) повышает экспрессию ADAM17, а блокаторы ангиотензиновых рецепторов 1-го типа (AT₁R blockers — ARBs) могли бы предотвратить это [51].

телей различных групп риска. Зная, что растворимая форма АПФ2 является также ферментом, участвующим в АПФ-зависимом пути преобразования ангиотензина I, возможно, что его концентрация в крови у них будет также отличаться. Чем выше содержание растворимой формы АПФ2 в крови, тем больше его на мембране клеток. Оказалось, что у детей показатель другого родственного фермента АПФ в крови физиологически выше, чем у взрослых. Из всех групп риска дети наиболее легко переносят коронавирусные инфекции. Следовательно, не исключено, что эта группа имеет наименьшее количество растворимой формы АПФ2, что может доказать обратную связь между АПФ и АПФ2, то есть чем выше АПФ, тем меньше в крови растворимой формы АПФ2. При этом необходимо отметить общие свойства и различия этих 2 ферментов. Оба фермента участвуют в преобразовании ангиотензина I. АПФ катализирует его перевод в ангиотензин II, а АПФ2, связываясь с последним, переводит его в ангиотензин III, IV и V [25].

Однако АПФ участвует также в инактивации брадикинина, что является основополагающим фактором причины его повышения в крови у детей. Кроме того, в период роста у них, очевидно, преобладает альтернативный путь преобразования ангиотензина. Он проходит с помощью различных ферментов: химаз, катепсина, тонина, сериновых протеаз и других. Таким образом, на увеличение концентрации АПФ влияют по методу обратной связи активные метаболиты ангиотензина, то есть его формы III, IV, V. Чем их больше, тем больше инактивируется брадикинин. Растворимая форма АПФ2, выполняющая те же функции, неактивна. Однако у взрослых людей превалирует классический путь с участием ренина. Тут главным источником активных метаболитов является растворимая форма АПФ2. При увеличении концентрации в крови брадикинина увеличивается секреция АПФ2, который преобразует ангиотензин I для АПФ и переводит ангиотензин II в III, IV, V. Это увеличение приводит к гиперсекреции АПФ и инактивации, в конечном счете, брадикинина. Косвенным подтверждением этого служат 2 известных факта.

При респираторном дистресс-синдроме секреция АПФ2 увеличивается [25]. Кроме этого, известен также брадикининовый механизм возникновения хронического кашля, который, в том числе, появляется у людей, принимающих различные ингибиторы АПФ (более 4%). Эти препараты, а также сартаны приводят в конечном счете к гиперсекреции АПФ2. Если ИАПФ действуют прямым образом, увеличивая концентрации брадикинина и, соответственно, АПФ2, то сартаны делают это опосредованно. Блокируя ангиотензиновые рецепторы, они увеличивают концентрацию в крови ангиотензина I и II, которые при нарушении альтернативного перехода могут рефлекторно увеличить выработку АПФ2, особенно при хроническом их применении [26].

Поражение сердечно-сосудистой системы (ССС) при COVID-19

При пандемии COVID-19 особую группу риска составляют пациенты с ССЗ. НКВИ может привести к:

- 1) дестабилизации (декомпенсации) имеющихся хронических заболеваний;
- 2) специфическому острому поражению ССС в результате непосредственного действия цитокинов, особенно в случае тяжелого течения COVID-19;
- 3) высокому риску неблагоприятных исходов у больных ССЗ;
- 4) повреждению ССС с развитием отдаленных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов без ССЗ;
- 5) ассоциированному с противовирусной терапией поражению сердца, что обуславливает необходимость мониторинга риска кардиотоксичности при использовании противовирусных препаратов.

В настоящий момент известно, что ССЗ и сахарный диабет присутствовали примерно у 7% людей с подтвержденным COVID-19, и у 22% с тяжелым течением данного заболевания происходит поражение ССС. Также известно, что наличие только ССЗ не ассоциировано с более высоким риском заражения коронавирусом, однако ассоциировано с более высоким риском осложнений при присоединении инфекции. Пожилые пациенты с сопутствующими состояниями чаще инфицируются SARS-CoV-2, в особенности при наличии АГ, ИБС и СД [1].

Примерно у 20% пациентов, госпитализированных с COVID-19, обнаружены признаки повреждения сердечной мышцы, что может быть дополнительным фактором риска смерти. Предполагается, что вирус может оказывать прямое повреждающее действие на сердце.

Авторы нового исследования наблюдали за 416 пациентами с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2,

в клинике Уханьского университета в январе и феврале 2020 года. У 82 пациентов (19,7%) были выявлены признаки повреждения миокарда на основании повышения уровня тропонина. За время наблюдения скончались 42 пациента (51,2%) с повреждением сердца и 15 пациентов (4,5%) без признаков такого повреждения. Таким образом, поражение миокарда можно считать маркером высокого риска смерти при COVID-19. У пациентов с повреждением миокарда риск смерти был выше в 4 раза даже после поправки на возраст пациентов.

Исследователи полагают, что прямое повреждающее действие на миокард нового коронавируса связано с рецептором АПФ2 в сердечной мышце [27]. АГ и СД — наиболее частые (до 30%) сопутствующие состояния при COVID-19. У пациентов с тяжелым течением (в отделении реанимации и интенсивной терапии), неблагоприятными исходами (искусственная вентиляция легких, смерть) — более высокая частота ССЗ. Более высокая летальность у пациентов с ССЗ. В Китае при средней летальности 2,4% у пациентов с COVID-19 ($n = 72314$) при наличии АГ она составила 6%, СД — 7,3%, других ССЗ — 10,5% [1].

По опыту Китая у части пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, дебют заболевания начинался с симптомов поражения ССС — учащенное сердцебиение, боль в грудной клетке, изменения на электрокардиограмме без типичной лихорадки и кашля. В опубликованных и неофициальных отчетах описаны случаи острой сердечной недостаточности (СН), шока, инфаркта миокарда, аритмии, миокардита и остановки сердца, которые могли быть обусловлены более высокими кардиометаболическими потребностями при инфекционном процессе и ускорили развитие кардиальных осложнений у пациентов, большинство из которых требовали интенсивной терапии [1].

Пациенты с хронической ИБС составляют группу риска тяжелого течения COVID-19 и смерти, а также обострения ранее стабильного течения ИБС вследствие разрыва атеросклеротической бляшки при вирус-индуцированном воспалении. В исследовании, проведенном в Китае, СН наблюдалась у 23% пациентов, госпитализированных с COVID-19, и встречалась чаще у умерших пациентов по сравнению с выжившими (51,9% против 11,7%). В США в отделениях реанимации и интенсивной терапии клинически выраженная СН зарегистрирована у 42% пациентов, госпитализированных с COVID-19, у 67% в дальнейшем появилась потребность в вазопрессорной поддержке, у 72% в среднем через 1,5 дня от госпитализации — потребность в искусственной вентиляции легких [1]. Прокоагулянтный эффект

воспаления может сопровождаться риском тромботических осложнений (например, тромбоза стентов).

К сожалению, точный механизм повреждения миокарда на данный момент неизвестен, но, вероятно, это является следствием непосредственного влияния цитокинов, что приводит к апоптозу миокардиоцитов [28].

К основным механизмам повреждения ССС при COVID-19 относят:

- 1) зависимый от АПФ2 механизм;
- 2) цитокиновый шторм;
- 3) острую гипоксемию.

Наибольший интерес в настоящее время вызывает то, как АПФ2 функционирует при ССЗ в сочетании с инфекцией COVID-19. Более того, важно определить с ролью мембраносвязанного АПФ2 по сравнению с растворимым АПФ2 [29].

Роль ИАПФ и БРА в экспрессии мембранных форм рецептора АПФ2 на поверхности клетки

Суть противоречий заключается в данных, предполагающих, что при использовании ИАПФ и БРА может увеличиться экспрессия рецептора АПФ2, вследствие чего эти препараты могут способствовать увеличению восприимчивости пациента к вирусу. К настоящему времени появилось достаточное количество работ, в которых представлены аргументы в пользу этой точки зрения.

Так, в соответствии с данными, опубликованными в марте 2020 года [30], концентрация АПФ2 существенно увеличивается у пациентов с СД 1-го типа или СД 2-го типа, в лечении которых применяются ИАПФ и БРА. В терапии АГ также применяются ИАПФ и БРА, что приводит к повышению уровня АПФ2. Следовательно, повышенная экспрессия рецептора АПФ2 будет способствовать инфицированию SARS-CoV-2. По мнению авторов, лечение СД и АГ с помощью препаратов, стимулирующих АПФ2, увеличивает риск развития тяжелых и фатальных форм COVID-19. Установлено функциональное взаимодействие между рецептором АПФ2 и вирусным спайк-белком, что является ключевым фактором вирулентности SARS-CoV-2 [31].

Хотя эпидемиологическая связь между применением ИАПФ и БРА и тяжелыми последствиями COVID-19 еще не исследована, некоторые данные свидетельствуют о гипотетической связи между этими препаратами и COVID-19 [32]. В частности, в экспериментах на животных показано, что как ИАПФ лизиноприл, так и БРА лозартан могут значительно повышать экспрессию генов и активность АПФ2 (в 5 и 3 раза соответственно) [33].

Роль ангиотензина II в развитии вирусных заболеваний и, в частности, COVID-19, остается спор-

ной [34]. Предполагается, что ангиотензин II может быть движущим медиатором ухудшения COVID-19, поскольку уровни ангиотензина II коррелируют с тяжестью заболевания, и модели животных предполагают, что блокада рецепторов AT1 является полезной. В дальнейшем появились сообщения, что два широко используемых класса препаратов для снижения артериального давления (ИАПФ и БРА) могут ухудшить исходы заболевания у лиц, инфицированных SARS-CoV-2 [30].

Между тем появилась другая информация о том, что ИАПФ и БРА могут на самом деле быть полезны у пациентов с инфекцией COVID-19, уменьшая риск или тяжесть вирусной пневмонии, причем даже предполагается, что эти препараты могут иметь потенциал в качестве лечения для пациентов с инфекцией [35–37]. Кроме того, не исключено, что БРА позволяют увеличить доступный ангиотензин II, конкурируя с тем же рецептором, и что повышенное связывание ангиотензина II с каталитическим доменом АПФ2 может индуцировать структурное изменение рецептора АПФ2, что является неблагоприятным для связывания и проникновения в клетку SARS-CoV-2.

В комментарии D. Gurwitz (2020) объясняет, что связывание спайкового белка коронавируса с рецептором АПФ2 приводит к понижению регуляции АПФ2, что, в свою очередь, приводит к чрезмерной продукции ангиотензина II и преобразованию его в сосудорасширяющий ангиотензин 1–7. Это в свою очередь способствует травме легких, так как ангиотензин повышает проницаемость легочных сосудов, тем самым опосредуя повышенную легочную патологию. Поэтому более высокая экспрессия АПФ2 при применении БРА, хотя и кажется парадоксальной, может защитить пациентов от острого повреждения легких [38].

В опубликованном 8 апреля 2020 года препринте приведены результаты исследования, в которое были включены данные по 564 пациентам, проходившим лечение от COVID-19 в девяти госпиталях Китая в период с 17 января по 28 февраля 2020 года. Ученые проанализировали результаты применения противовирусных средств: умифеновира, лопинавира, интерферона-альфа; иммуномодуляторов: хлорохина и гидроксихлорохина. Почти у всех пациентов были сопутствующие заболевания: АГ, СД, ССЗ. Больные АГ при этом получали также ИАПФ и БРА. Проведенное исследование показало, что неспецифические противовирусные препараты не оказывали значительного влияния на развитие тяжелой формы пневмонии, не была подтверждена эффективность и хлорохина. А вот прием ИАПФ и/или БРА значимо уменьшал риск

развития пневмонии — она развилась всего у одного из 16 (6,3%), а среди пациентов, принимавших другие лекарства для лечения АГ, — у 16 из 49 (32,7%). При этом подчеркивается, что приведенные данные — предварительные, для однозначного подтверждения или опровержения терапевтических свойств лекарств требуются исследования с большим числом участников [39].

В Университете Миннесоты стартовало исследование БРА лозартана, в ходе которого планируется оценить, снизится ли при применении препарата по сравнению с плацебо риск органной недостаточности у госпитализированных с COVID-19 [40]. Лозартан, являясь блокатором рецептора ангиотензина I (AT1R), по мнению исследователей, может играть роль в блокировании фермента, используемого вирусом для связывания с клетками (рис. 1 Б) [51].

Получены дополнительные доказательства положительного эффекта от продолжительного использования ИАПФ и при вирусной пневмонии [41]. Более низкие показатели смертности и интубации были при продолжительном приеме ИАПФ (отношение шансов = 0,25; 95-процентный доверительный интервал 0,09–0,64) на протяжении всего пребывания в стационаре.

Ведутся и другие исследования по использованию блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) у пациентов группы COVID-19, но на это потребуется время. В настоящее время в стадии планирования находятся два рандомизированных контролируемых исследования для тестирования инициации БРА лозартана у пациентов с COVID-19 в амбулаторных условиях (ClinicalTrials.gov идентификатор NCT04311177) и в условиях стационара (ClinicalTrials.gov идентификатор NCT04312009). Тем не менее оба исследования будут небольшими и не будут завершены до весны 2021 года. В Италии начинается наблюдательное исследование (ClinicalTrials.gov идентификатор: NCT04331574).

В настоящее время нет экспериментальных или клинических данных, свидетельствующих об однозначно благоприятном или неблагоприятном влиянии терапии ИАПФ, БРА или другими блокаторами РААС на исходы у пациентов с COVID-19 или у пациентов с COVID-19, имеющих ССЗ и получающих терапию этими препаратами.

Проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени является строго регламентированным многоступенчатым процессом, в котором связывание с рецептором АПФ2 является лишь одним из первых этапов. Однако вирус использует РААС, и это играет существенную роль в развитии осложнений со стороны ССС как у больных с сопутствующими ССЗ, так и у пациентов без ССЗ.

Рекомендации обществ, изучающих заболевания ССС по рутинному применению ингибиторов РААС при инфекции, вызванной SARS-CoV-2

Взаимодействие рецептора АПФ2, АПФ, ангиотензина II и других компонентов РААС достаточно сложное, а порой и парадоксальное. Кроме того, тканевая экспрессия АПФ2 различается в сердце, почках и легких у здоровых лиц, пациентов с ССЗ и пациентов, инфицированных коронавирусом, и его роль на фоне инфекции COVID-19 у пациентов с ССЗ неясна.

На сегодняшний день нет экспериментальных или клинических данных о благоприятном или неблагоприятном влиянии терапии ИАПФ, БРА или другими блокаторами РААС на течение инфекции и плохой прогноз у пациентов с COVID-19 или у пациентов с данной инфекцией, имеющих ССЗ и получающих терапию этими препаратами. Кроме того, возможны лекарственные взаимодействия [1]. При этом следует собирать анамнез о приеме таких препаратов и рассматривать пациентов на хронической терапии ИАПФ и БРА как группу риска, требующую более тщательного мониторинга состояния.

Все сердечно-сосудистые общества выступили с заявлениями, призывающими пациентов ни в коем случае не прекращать прием лекарств. По этому вопросу существует единодушное мнение всех обществ кардиологов [42]. Эти рекомендации будут корректироваться по мере получения новых данных, доказательств и необходимости в соответствии с последними исследованиями. Рекомендовано эффективное продолжение приема препаратов, являющихся антагонистами РААС тем пациентам, у которых есть такие показания, как СН, АГ или ИБС. Имеются неоспоримые доказательства того, что отказ от этих препаратов существенно увеличивает риск сердечно-сосудистых катастроф (инфаркт миокарда, инсульт).

Не обоснована отмена базовой медикаментозной терапии (ИАПФ / антагонисты рецепторов неприлизина / БРА в комбинации с β-адреноблокаторами, антагонистами минералокортикоидных рецепторов и диуретиками при необходимости) у больных стабильной СН или у пациентов с легкими формами COVID-19 (без поражения легких). В случае развития пневмонии, ассоциированной с инфекцией SARS-CoV-2, терапия ИАПФ/АРА может быть временно остановлена. Позиция по отмене антагонистов рецепторов неприлизина при SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии на фоне инфекции в настоящий момент не определена [1].

В том случае, если у пациентов с ССЗ диагностируется COVID-19, фактическое решение для

отдельного пациента должно быть индивидуализированным, основанным на конкретных потребностях, данных клинической картины, возможных преимуществах особенностях гемодинамики. В связи с этим не рекомендуется добавлять или отменять какие-либо методы терапии, связанные с РААС, выходящие за рамки стандартной клинической практики. Несмотря на консенсус о том, что нет никаких оснований для прекращения приема ИАПФ или БРА у пациентов с COVID-19, большинство экспертов считают, что, учитывая нынешнее отсутствие убедительных доказательств пользы этих препаратов, их не следует начинать при отсутствии четких клинических показаний.

Теоретические сомнения и данные о поражении ССС при COVID-19 требуют проведения дополнительных исследований как можно скорее, что позволит сделать более осознанный выбор.

Перспективные направления профилактики и лечения COVID-19 с учетом влияния на РААС

На сегодня в мире нет средств с доказанной эффективностью против COVID-19. Ни в одной стране не одобрены вакцины или терапевтические препараты для лечения коронавирусной инфекции. Проблема с разработкой новых лекарств в первую очередь заключается в том, что новый вирус пока плохо изучен, а значит, мало известно о мишенях на самом вирусе, которые могли бы стать точкой приложения для потенциального лекарства.

Однако понятно, что коронавирус, который вызывает COVID-19, использует РААС для проникновения в различные органы и ткани человека (слизистая оболочка полости рта и носа, легкие, сердце, почки, желудок, тонкая кишка, толстая кишка, кожа, лимфатические узлы, тимус, костный мозг, селезенка, печень и головной мозг) через рецепторы АПФ2. Эффективность заедирования (тканевая экспрессия) АПФ2 является ключевым фактором вирулентности SARS-CoV-2. В связи с этим воздействие, в том числе на АПФ2, может стать способом рациональной передовой терапии COVID-19.

Неясно, является ли продолжение или прекращение терапии БРА и/или ИАПФ оправданным при COVID-19. Однако ясно, что рецепторы АПФ2 и трансмембранная сериновая протеаза 2-го типа (TMPRSS2) являются важными мишенями для терапии.

По мнению некоторых исследователей, на нынешнем этапе с целью быстрого поиска лекарственных препаратов для лечения COVID-19 может быть использована методика молекулярного докинга (или молекулярной стыковки). В докинге оценивается, возможно ли проникновение моле-

кулы в «связывающий карман» биологической мишени и эффективное взаимодействие с ней. Для этого используется специальная оценочная функция, обычно основанная на методике эмпирических силовых полей. Это один из самых распространенных и эффективных методов компьютерного моделирования связывания лекарства с рецептором. Чаще всего при поиске новых лекарств используются библиотека соединений-кандидатов и трехмерная структура молекулярной мишени. В дальнейшую разработку поступают лидерные молекулы, показавшие по результатам моделирования максимальную энергию связывания. Такой подход называется виртуальным скринингом.

Какие мишени наиболее вероятны для будущих лекарств?

Недавно опубликованы данные двух масштабных скринингов всех возможных мишеней [43, 44], причем один из них — даже с молекулярной динамикой. Кроме этого, уже расшифрованы структура белка «шипов» SARS-CoV-2 и механизм его взаимодействия с рецептором АПФ2 на мембране клетки [9, 45, 46]. Этой перспективной мишенью уже воспользовались исследователи из Университета Теннесси — с помощью молекулярной динамики они смоделировали контакт между «шипом» вируса и рецептором АПФ2 и попробовали сделать масштабный докинг (поиск точек приложения потенциального лекарственного препарата) [47]. Получился довольно большой список «лидеров».

Другим путем пошли в компании BenevolentAI [48]. Они сконцентрировали внимание на перепрофилировании, то есть предложили искусственному интеллекту заняться процессом сбора и анализа информации по жизненному циклу SARS-CoV-2. Из научной литературы был извлечен массив знаний, послуживший матрицей для обучения искусственного интеллекта. Стало понятно, что рецептор АПФ2, с которым связывается SARS-CoV-2, участвует в эндоцитозе. Важным регулятором эндоцитоза является AP2-ассоциированная протеинкиназа-1 (AAK1). Соответственно, ее подавление может предотвратить эндоцитоз вируса.

J. M. Penninger с коллегами (2020) представили направления своих исследований по блокаде рецепторов АПФ2 или предотвращение связывания с ними SARS-CoV-2 при помощи другого инновационного подхода, который может быть использован для создания нового препарата, способного снизить смертность среди лиц с COVID-19. Компания APEIRON Biologics AG собирается начать пилотное исследование такого продукта [49].

Кроме того, есть еще несколько потенциальных терапевтических подходов (стратегий):

1. Разработка вакцины на основе 1-й субъединицы спайк-протеина. Клеточные линии, у которых облегчена репликация вируса при наличии рецептора АПФ2, могут быть наиболее эффективными при крупномасштабном производстве вакцин.

2. Ингибирование активности трансмембранной протеазы серина 2 (transmembrane protease serine 2 — TMPRSS2). Недавно продемонстрировано, что начальное пиковое праймирование спайк-белка TMPRSS2 необходимо для проникновения и распространения SARS-CoV-2 посредством взаимодействия с рецептором АПФ2. Было показано, что ингибитор TMPRSS2 камостата мезилат, одобренный в Японии для лечения некоторых заболеваний, блокирует активность TMPRSS2 [54] и поэтому является интересным кандидатом в препараты.

3. Блокирование рецептора АПФ2. Места взаимодействия между АПФ-2 и SARS-CoV-2 были идентифицированы на атомном уровне. Таким образом, на места этого взаимодействия можно нацелить антитела или небольшие молекулы.

4. Применение рекомбинантных форм АПФ2. АПФ2 (или его форма, экспрессируемая на клеточной мембране, то есть рецептор), который в том числе является корецептором проникновения вируса SARS-CoV-2 в легочную ткань, оказывает антагонистическое действие эффектам своего гомолога — АПФ 1-го типа (РААС — в сторону системного и внутрилегочного повышения артериального давления, задержки солей натрия и жидкости в организме человека). SARS-CoV-2, вероятно, блокирует АПФ2-рецепторы, сдвигая физиологический баланс РААС в сторону эффектов, опосредованных АПФ 1-го типа. В этой связи рекомбинантные формы АПФ2 (не обладающие рецепторной активностью) можно потенциально рассматривать не только как средство патогенетической терапии SARS, но и как потенциальное противовирусное средство, конкурентно связывающее SARS-CoV-2, препятствуя проникновению в ткань легких [37]. Этого эффекта можно добиться применением сверхрастворимых форм АПФ2. Таким образом, лечение растворимой формой АПФ2 может выполнять двойную роль: замедление проникновения вируса в клетки и защита легких от повреждения [50].

Кроме того, обсуждается целый ряд других путей влияния на РААС с целью изменения взаимодействия SARS-CoV-2 с рецептором АПФ2 и, таким образом, уменьшения смертности от COVID-19: использование ингибиторов брадикинина или блокаторов его

рецепторов, изучение ИАПФ, возможность использования пептидов яда некоторых змей, применение лактокининов, казокининов, лактотрипептидов и другое. Изучается влияние стимуляторов АПФ, в том числе на концентрацию АПФ2. Обсуждаются экспериментальный синтез и скрининг ангиотензина I, состоящего из D аминокислот, и совместное его применение с ингибиторами брадикинина, антител к нему и прочее.

Заключение

Идентификация АПФ2 как функционального рецептора для SARS-CoV-2 обеспечила изучение возможного пути распространения инфекции при COVID-19, что имеет большое значение для определения будущих стратегий профилактики и лечения. Именно поэтому в настоящее время очень важно понимание роли белков РААС в репликации коронавирусов, что позволит выработать потенциальные терапевтические пути, направленные на предотвращение проникновения SARS-CoV-2 в клетки-мишени.

Определение рецептора АПФ2 как облигатного клеточного рецептора для SARS-CoV-2 способствовало пониманию процесса входа коронавируса и помогло охарактеризовать две мишени противовирусной терапии, которая может быть применена в борьбе с SARS-CoV-2: спайковый белок коронавируса и рецептор АПФ2.

Распространение коронавирусной инфекции представляет особую опасность в отношении декомпенсации имеющихся хронических заболеваний, специфического поражения ССС, особенно в случае тяжелого течения коронавирусной инфекции и высокого риска неблагоприятных исходов у больных ССЗ. Нет никаких данных в клинической практике, которые показали бы, что ИАПФ или БРА улучшают или ухудшают восприимчивость к инфекции COVID-19, а также влияют на течение и исходы ССЗ. Рекомендуется продолжать прием антагонистов РААС пациентам, которым такие препараты назначены в настоящее время по показаниям и для которых они являются эффективными при таких состояниях, как СН, АГ или ИБС.

К настоящему времени инициированы многочисленные рандомизированные клинические исследования, которые позволят дать убедительные ответы на имеющиеся вопросы, в особенности в отношении тактики ведения пациентов. Имеющиеся отчеты еще не описывают распространенность кардиальных осложнений у больных COVID-19 без ССЗ по сравнению с пациентами с сопутствующими ССЗ. Необходим междисциплинарный подход при ведении тяжелых случаев

и длительное диспансерное наблюдение за выздоровевшими пациентами.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. 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):1–21. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3801 [Shlyakhto EV, Konradi AO, Arutyunov G P, Arutyunov AG, Bautin AE, Boytsov SA 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):1–21. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3801. In Russian].
2. McIntosh K, Perlman S. Coronaviruses, including severe acute respiratory syndrome (SARS) and middle east respiratory syndrome (MERS). Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases (eighth edition) ed. by Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ Elsevier Inc. 2014:1928–1936.
3. Кулагина М. Г., Ющук Н. Д., Венгеров Ю. Я. Коронавирусная инфекция. В: Инфекционные болезни: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 759–768. [Kulagina MG, Yushuk ND, Vengerov Yu J. Coronavirus infection; In Infectious Diseases: National Leadership. M.: GEOTAR-media, 2018. 759–768. In Russian].
4. Nidovirales. Virus Taxonomy. Ninth report of the International Committee on taxonomy of viruses. 2012; 784–794. doi.org/10.1016/B978-0-12-384684-6.00066-5
5. Menachery VD, Yount BL Jr, Debbink K, Agnihothram S, Gralinski LE, Jessica AP et al. A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. Nat Med. 2015;21(12):1508–1513.
6. Communicable disease threats report, 9–15 February 2020, week 7. ECDC Published: 2020. [Electronic resource]. URL: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/communicable-disease-threats-report-9-15-february-2020-week-7>.
7. Shi Z, Hu Z. A review of studies on animal reservoirs of the SARS coronavirus. Virus Research. 2008;133(1):74–87.
8. Cyranoski D. Mystery deepens over animal source of coronavirus. Nature. 2020;579(7797):18–19. doi:10.1038/d41586-020-00548-w
9. Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S et al. Crystal structure of the 2019-nCoV spike receptor-binding domain bound with the ACE2 receptor. Nature. 2020;581(7807):215–220. doi:10.1038/s41586-020-2180-5. BioRxiv. [Electronic resource]. URL: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.19.956235v1.full.pdf>
10. New-type coronavirus causes pneumonia in Wuhan: expert. Xinhua. 2020. [Electronic resource]. URL: http://xinhuanet.com/english/2020-01/09/c_138690570.htm
11. Nicholas JB, Fletcher TE, Fowler R, Petri WA, Zhang X, Nir-Paz R. COVID-19. BMJ Best Practices. BMJ Publishing Group. 2020. [Electronic resource]. URL: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000168>
12. Valitutto MT, Aung O, Tun KYN, Vodzak ME, Zimmerman D, Yu JH et al. Detection of novel coronaviruses in bats in Myanmar. PLoS ONE. 2020;15(4):e0230802. doi:10.1371/journal.pone.0230802
13. Ghebreyesus TA. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 (11 March 2020). World Health Organization. 2020. [Electronic resource]. URL: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>
14. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report — 39. World Health Organization. 2020. [Electronic resource]. URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
15. Sharing research data and findings relevant to the novel coronavirus (COVID-19) outbreak. 2020. [Electronic resource]. URL: <https://wellcome.ac.uk/coronavirus-covid-19/open-data>
16. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия № 4 от 27.03.2020. Режим доступа: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=LAW&n=348727&fld=134&dst=100001,0&rnd=0.07612139410931884#024174583677047673>. [Temporary methodological recommendations “Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)”. Version № 4 of 27.03.2020. URL: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=LAW&n=348727&fld=134&dst=100001,0&rnd=0.07612139410931884#024174583677047673>. In Russian].
17. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nat Microbiol. 2020;5(4):536–544. doi:10.1038/s41564-020-0695-z
18. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Hu Y et al. Complete genome characterisation of a novel coronavirus associated with severe human respiratory disease in Wuhan, China. bioRxiv. 2020. doi.org/10.1101/2020.01.24.919183
19. Forster P, Forster L, Renfrew C, Forster M. Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes. Proc Natl Acad Sci USA. 2020;117(17):9241–9243. doi:10.1073/pnas.2004999117
20. Tang X, Wu C, Li X, Song YH, Yao X, Wuv X et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. Nat Sci Rev. 2020. [Ahead of print, published online 3 March 2020]. doi.org/10.1093/nsr/nwaa036
21. Masters PS. Molecular biology of coronaviruses. Adv Virus Res. 2006;66:193–292. doi:10.1016/s0065-3527(06)66005-3
22. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS. J Virol. 2020;94(7):e00127–20. doi:10.1128/jvi.00127-20
23. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 2020;579(7798):270–286. doi.org/10.1038/S41586-020-2012-7
24. Lukassen S, Chua RL, Trefzer T, Kahn NC, Schneider MA, Muley T et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are predominantly expressed in a transient secretory cell type in subsegmental bronchial branches. S Lukassen Human Cell Atlas. 2020. [Ahead of print, published online 30 March 2020]. doi:10.1101/2020.03.13.991455
25. Roisman GL, Danel CJ, Lacroque JG, Alhenc-Gelas F, Dusser DJ. Decreased expression of angiotensin-converting enzyme in the airway epithelium of asthmatic subjects is associated with eosinophil inflammation. J Allergy Clin Immunol. 1999;104(2Pt1):402–410.
26. Sebastian JL, McKinney WP, Kaufman J, Youn MJ. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cough: prevalence in an outpatient medical clinic population. Chest. 1991;99(1):36–39.

27. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020. [Ahead of print, published online 25 March 2020]. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950
28. Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J.* 2020;41(19):1798–1800. doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa231
29. Ghazi L, Drawz P. Advances in understanding the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in blood pressure control and recent pivotal trials of RAAS blockade in heart failure and diabetic nephropathy. *F1000Res.* 2017;6: F1000 Faculty Rev-297. doi:10.12688/f1000research.9692.1
30. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):e21. doi:10.1016/S2213-2600(20)30116-8
31. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Krüger N, Müller M, Drosten C, Pöhlmann S et al. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells. *BioRxiv.* 2020. [Ahead of print, published online 31 January 2020]. doi.org/10.1101/2020.01.31.929042
32. Sommerstein R. Rapid response: preventing a covid-19 pandemic: ACE inhibitors as a potential risk factor for fatal Covid-19. *Br Med J.* 2020;368: m810. doi.org/10.1136/bmj.m810
33. Ferrario CM, Jessup JA, Chappell MC, Averill DB, Brosnahan KB, Tallant EA et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation.* 2005;111(20):2605–2610.
34. Liu X, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci.* 2020;63(3):364–374.
35. Mosenifar Z, Jeng A, Kamangar N, Oppenheimer JJ, Amanullah S, Beeson MS et al. Viral pneumonia. *Medscape.* 2020. [Published 22 January 2020]. [Electronic resource]. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/300455-overview>
36. Perico L, Benigni A, Remuzzi G. Should COVID-19 concern nephrologists? Why and to what extent? The emerging impasse of angiotensin blockade. *Nephron.* 2020;1–9. doi:10.1159/000507305
37. Khan A, Benthin C, Zeno B, Albertson TE, Boyd J, Christie JD et al. A pilot clinical trial of recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care.* 2017;21(1):234. doi:10.1186/s13054-017-1823-x
38. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res.* 2020;1(4): doi:10.1002/ddr.21656
39. Feng Z. The use of adjuvant therapy in preventing progression to severe pneumonia in patients with coronavirus disease 2019: a multicenter data analysis. *MedRxiv.* 2020. [Ahead of print, published online 10 April 2020]. doi.org/10.1101/2020.04.08.20057539
40. Beasley D. Two generic drugs being tested in U.S. in race to find coronavirus treatments. *Reuters.* 2020. [Electronic resource]. URL: https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-usa-treatments/two-generic-drugs-being-tested-in-us-in-race-to-find-coronavirus-treatments-idUSKBN2161QQ?feedType=nl&feedName=healthNews&utm_source=Sailthru&utm_medium=email&utm_campaign=US%202018%20Health%20Report%202020-03-19&utm_term=2018%20-%20US%20Health%20Report
41. Henry C, Zaizafoun M, Stock E, Ghamande S, Arroliga CA, White HD et al. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins on viral pneumonia. *Proceedings (Baylor University Medical Center).* 2018;31(4):419–423. doi:10.1080/08998280.2018.1499293
42. HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns re: using RAAS antagonists in COVID-19. 2020. [cited 2020 Mar 17]. [Electronic resource]. URL: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19>
43. Contini A. Virtual screening of an FDA approved drugs database on two COVID-19 coronavirus proteins. *Research Gate.* 2020. [Published online 3 April 2020]. doi:10.26434/chemrxiv.11847381
44. Huang A, Huang A, Tang X, Wu H, Zhang J, Wang W et al. Virtual screening and molecular dynamics on blockage of key drug targets as treatment for COVID-19 caused by SARS-CoV-2. *Preprints.* 2020. 2020030239. [Published online 15 March 2020].
45. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020;367(6483):1260–1263.
46. Yan R, Zhang Y, Yingying G, Lu X, Qiang Z. Structural basis for the recognition of the 2019-nCoV by human ACE2. *BioRxiv.* 2020. [Ahead of print, published online 20 February 2020]. doi.org/10.1101/2020.02.19.956946
47. Smith M, Smith JC. Repurposing therapeutics for COVID-19: supercomputer-based docking to the SARS-CoV-2 viral spike protein and viral spike protein-human ACE2 interface. *ChemRxiv.* 2020. [Published online 11 March 2020]. [Electronic resource]. URL: https://chemrxiv.org/articles/Repurposing_Therapeutics_for_the_Wuhan_Coronavirus_nCov-2019_Supercomputer-Based_Docking_to_the_Viral_S_Protein_and_Human_ACE2_Interface/11871402
48. Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith DK, Oechsle O, Phelan A et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet.* 2020;395(10223):e30–e31. doi:10.1016/S0140-6736(20)30304-4
49. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020;46(4):586–590. doi:10.1007/s00134-020-05985-9
50. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med.* 2005;11(8):875–879.
51. Danser AHJ, Epstein M, Batlle D. Renin-angiotensin system blockers and the COVID-19 pandemic at present there is no evidence to abandon renin-angiotensin system blockers. *Hypertension.* 2020;75(6):1382–1385. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15082

Информация об авторах

Фисун Александр Яковлевич — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Минобороны России;

Черкашин Дмитрий Викторович — доктор медицинских наук, начальник кафедры военно-морской терапии ФГБВОУ ВО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны России;

Тыренко Вадим Витальевич — доктор медицинских наук, начальник кафедры факультетской терапии ФГБВОУ ВО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны России;

Жданов Константин Валерьевич — доктор медицинских наук, начальник кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБВОУ ВО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны России;

Козлов Константин Вадимович — доктор медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней (с курсом медицин-

ской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБВОУ ВО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны России.

Author information

Alexander Ya. Fisun, MD, PhD, DSc, Chief Researcher, State Scientific Research and Test Institute of the Military Medicine, the Russian Defense Ministry;

Dmitry V. Cherkashin, MD, PhD, DSc, Head, Department of Naval Therapy, S. M. Kirov Military Medical Academy;

Vadim V. Tyrenko, MD, PhD, DSc, Head, Department of Faculty Therapy, S. M. Kirov Military Medical Academy;

Constantine V. Zhdanov, MD, PhD, DSc, Head, Department of Infectious Diseases (with course of medical parasitology and tropical diseases), S. M. Kirov Military Medical Academy;

Constantine V. Kozlov, MD, PhD, DSc, Assistant Professor, Department of Infectious Diseases (with course of medical parasitology and tropical diseases), S. M. Kirov Military Medical Academy.