

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1:616.98

Влияние блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на течение COVID-19 у пациентов с артериальной гипертензией

Т. С. Свеклина¹, М. С. Тюрюпов¹, В. А. Медведева¹,
С. Б. Шустов¹, А. Н. Кучмин¹, В. А. Козлов²

¹ Федеральное государственное бюджетное высшее
образовательное учреждение высшего образования
«Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова»
Министерства обороны Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Чувашский государственный
университет имени И. Н. Ульянова», Чебоксары, Россия

Контактная информация:

Свеклина Татьяна Сергеевна,
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская
академия им. С. М. Кирова» МО РФ,
ул. Академика Лебедева, д. 6,
Санкт-Петербург, Россия, 194044.
E-mail: sveklina@rambler.ru

Статья поступила в редакцию
14.04.21 и принята к печати 27.01.22

Резюме

Цель исследования — определить наличие или отсутствие влияния терапии блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) у пациентов с COVID-19 на продолжительность заболевания, осложнения, динамику выздоровления и лабораторно-инструментальные изменения. **Материалы и методы.** Обследовано 57 пациентов с артериальной гипертензией (АГ), находившихся на лечении в медицинском отряде на базе ФГАУ КВЦ «Патриот» в период с октября по ноябрь 2020 года, с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция», различающихся по применению базовой антигипертензивной терапии. В группе 1 для лечения АГ до заболевания и во время лечения COVID-19 применялись препараты, влияющие на РААС. В группе 2 в качестве основных антигипертензивных средств до и во время лечения COVID-19 использовались другие препараты. Тяжесть пневмонии у пациентов по результатам компьютерной томографии — 1–2. У больных контролировали антропометрические показатели, температуру тела, лабораторные данные. Лабораторные показатели в связи с особенностями их сбора в статистический анализ включены только за первые 14 дней лечения. **Результаты.** Группы 1 и 2 однородны, есть статистически значимые различия только по росту, но не по индексу массы тела. Длительность лечения в группе 2 на 1–2 дня была короче, чем в группе 1, но результат статистически незначим вследствие малой выборки. Таким образом, гипотеза, что различия предшествующей и продолжающейся в течение всего периода лечения COVID-19 антигипертензивной терапии могут повлиять на течение и эффективность лечения этой инфекционной патологии, не подтвердилась. **Заключение.** Сопутствующая антигипертензивная терапия блокаторами РААС не меняет течение инфекции COVID-19 у пациентов. Сроки лечения пациентов с COVID-19, получающих терапию блокаторами РААС, могут быть на одни сутки больше, чем у больных, получающих другую антигипертензивную терапию.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, COVID-19, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов к ангиотензину 2-го типа

Для цитирования: Свеклина Т. С., Тюрюпов М. С., Медведева В. А., Шустов С. Б., Кучмин А. Н., Козлов В. А. Влияние блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на течение COVID-19 у пациентов с артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2021;27(6):653–661. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-6-653-661

The effect of renin-angiotensin-aldosterone system blockers on the course of COVID-19 in patients with arterial hypertension

T. S. Sveklina¹, M. S. Tyuryupov¹, V. A. Medvedeva¹,
S. B. Shustov¹, A. N. Kuchmin¹, V. A. Kozlov²

¹ Kirov Military Medical Academy, St Petersburg, Russia

² Chuvash State University, Cheboksary, Russia

Corresponding author:

Tatiana S. Sveklina,
S. M. Kirov Military Medical Academy
of the Russian Defense Ministry,
6 Academician Lebedev street,
St Petersburg, 194044 Russia.
E-mail: sveklina@rambler.ru

Received 14 April 2021;
accepted 27 January 2022.

Abstract

Objective. To determine the presence or absence of the effect of therapy with renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blockers in patients with COVID-19. **Design and methods.** We examined 57 patients who were treated in a medical unit at the FGAU CEC “Patriot” in the period from October to November 2020, with the diagnosis of “New coronavirus infection” and differed in the prescribed antihypertensive therapy. In group 1, drugs that affect the RAAS were used to treat hypertension before COVID-19 onset and during the treatment of COVID-19. In group 2, other drugs were used as the main antihypertensive agents before and during treatment for COVID-19. The severity of pneumonia in patients according to the results of computed tomography was 1–2. The patients were monitored for anthropometric indicators, body temperature, and laboratory data. **Results.** Groups 1 and 2 are comparable, differing only by height, but not by body mass index. The duration of treatment in group 2 was 1–2 days shorter than in group 1, but the result is not statistically significant due to the small sample. Thus, the hypothesis that differences between previous and ongoing antihypertensive therapy throughout the COVID-19 treatment period may affect the course and effectiveness of treatment has not been confirmed. **Conclusions.** Concomitant antihypertensive therapy with RAAS blockers does not alter the course of COVID-19 infection in patients. The duration of COVID-19 in patients receiving RAAS system blockers may be one day longer than for patients receiving other antihypertensive therapy.

Key words: hypertension, renin-angiotensin-aldosterone system, COVID-19, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers

For citation: Sveklina TS, Tyuryupov MS, Medvedeva VA, Shustov SB, Kuchmin AN, Kozlov VA. The effect of renin-angiotensin-aldosterone system blockers on the course of COVID-19 in patients with arterial hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(6):653–661. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-6-653-661

Введение

Вспышка новой коронавирусной инфекции в конце 2019 — начале 2020 года, приводящая к развитию острого респираторного синдрома, стала глобальной проблемой мирового здравоохранения. Установлено, что к утяжелению основного заболевания приводит наличие патологии сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета [1]. Китайские ученые изучили течение COVID-19 у 45 тысяч больных, смертность

пациентов без сопутствующей патологии составила 0,9%. Наличие сопутствующей патологии при COVID-19 в разы повышает летальность: сахарный диабет 2-го типа — 7,3%; сердечно-сосудистые заболевания — 10,5%; гипертоническая болезнь — 6,3% [2, 3]. В марте 2020 года был опубликован метаанализ 10 статей, в котором описаны клиника и эпидемиология пациентов с COVID-19 (более 80 тысяч). Частота встречаемости артериальной

гипертензии (АГ) составила 16,37% (95% доверительный интервал (ДИ): 10,15–23,65%), сахарный диабет 2-го типа — 7,87% (95% ДИ: 6,57–9,28%), сердечно-сосудистые заболевания — 12,11% (95% ДИ: 4,4–22,75%) [4].

Начальным этапом заражения является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ2). Клеточная трансмембранная сериновая протеаза типа 2 способствует связыванию вируса с АПФ2, активируя его S-протеин, необходимый для проникновения SARS-CoV-2 в клетку [5]. Это послужило основой формирования гипотезы, что прием препаратов, ингибирующих звенья ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), повышает восприимчивость к SARS-CoV-2 и ухудшает прогноз заболевания. АПФ1 и АПФ2 — это разные ферменты, с разными центрами приложения. Поэтому любое влияние АПФ2 на рецепторы к АПФ1 является косвенным. Связывание SARS-CoV-2 с рецепторами АПФ вряд ли будет иметь какое-то отношение к активности АПФ2. Однако есть сведения о влиянии блокаторов РААС на экспрессию АПФ2 в сердце и почках [6–8].

Позитивная регуляция в основном происходит в миокарде и юкта-гломерулярном аппарате. Однако данные противоречивы, зависят от дозировок блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) и широко варьируют в зависимости от конкретного БРА II и органа. В ряде исследований измерялась активность АПФ2, свидетельствующая о разнице уровней АПФ2, циркулирующего в крови и связанного с рецепторами на мембранах клеток. Если БРА положительно влияет на мембран-связанный АПФ2, то можно предположить, что это связано с блокадой рецепторов AT1. Однако имеющиеся в настоящее время данные в основном получены в исследованиях на животных и не могут быть напрямую применены к людям. Следовательно, нет достаточных доказательств того, что БРА или ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) могут способствовать проникновению SARS-CoV-2 и вызывать COVID-19. В недавнем обзоре F. Sanchis-Gomar и соавторы (2020) заявили о преимуществах БРА перед иАПФ у пациентов с COVID-19 ввиду меньшей вероятности развития побочных эффектов: кашель, снижение клубочковой фильтрации [9].

Цель исследования — определить наличие или отсутствие влияния терапии блокаторами РААС у пациентов с COVID-19 на продолжительность заболевания, осложнения, динамику выздоровления и лабораторно-инструментальные изменения.

Материалы и методы

Всего обследовано 57 больных, госпитализированных для лечения в медицинский отряд на базе ФГАУ КВЦ «Патриот» в период с октября по ноябрь 2020 года, с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция». Критерии отбора пациентов: 1) АГ в анамнезе; 2) сопоставимость тяжести индуцированной COVID-19 пневмонии по результатам компьютерной томографии — 1–2 и оценки по шкале News (3–4 балла в обеих группах); 3) однородность первичных анамнестических и клинических данных; 4) в группе 1 (13 мужчин, средний возраст $65,8 \pm 8,7$ года, 26 женщин, средний возраст $68,4 \pm 8,4$ года, $p = 0,3736$) в качестве базовой антигипертензивной терапии применялись препараты, влияющие на РААС (иАПФ — 15 пациентов или блокатор рецепторов ангиотензина 1-го типа — 24 пациента), в группе 2 (3 мужчин, средний возраст $66,0 \pm 8,2$ года, 15 женщин, средний возраст $64,6 \pm 9,7$ года, $p = 0,8192$) использовались другие препараты: β -блокаторы, диуретики, антагонисты кальция или препараты центрального действия (в моно- или комбинированной терапии). В исследование не включали пациентов, имеющих известные на сегодняшний день заболевания, осложняющие течение COVID-19 (серечно-сосудистые заболевания, кроме АГ, сахарный диабет, любые хронические заболевания бронхолегочной системы, онкологические и аутоиммунные заболевания и другие). Антигипертензивную терапию все пациенты получали более года до возникновения COVID-19. По поводу COVID-19 все пациенты получали дексаметазон (1-й день 20 мг/сут) (12 утром + 8 вечером), 2-й день 20 мг/сут (12 + 8), 3-й день 20 мг/сут (12 + 8), 4-й день 16 мг/сут (8 + 8), 5-й день 12 мг/сут (8 + 4), 6-й день 8 мг/сут (4 + 4), 7-й день 4 мг однократно; часть пациентов (1 пациент в группе 1 и 1 пациент в группе 2) получала антицитокиновую терапию тоцилизумабом 400 мг внутривенно однократно, часть (2 пациента в группе 1) — левелимабом в дозе 324 мг подкожно однократно. У больных контролировали антропометрические показатели, температуру тела, лабораторные данные: сатурацию крови, число эритроцитов, лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови, концентрацию гемоглобина и С-реактивного белка (СРБ). Лабораторные показатели в связи с особенностями их сбора в статистический анализ включены только за первые 14 дней лечения. Кроме того, оценивались осложнения, динамика течения COVID-19 и сроки выздоровления. Выполнялась также компьютерная томография.

До начала обработки историй болезни было получено одобрение локального этического комитета (Выписка № 3 из протокола заседания № 29–03/2021

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ И АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ БОЛЬНЫХ

Показатель	Группа 1	Группа 2	p-значение
Длительность лечения, дни	21,7 ± 3,8	20,5 ± 7,1	0,4084
Возраст, годы	67,4 ± 8,8	64,8 ± 9,5	0,3163
Масса, кг	87,9 ± 23,8	85,2 ± 20,7	0,6805
Рост, м	1,6 ± 0,1	1,7 ± 0,1	0,0009
ИМТ	32,3 ± 8,2	31,3 ± 7,5	0,6622

Примечание: ИМТ — индекс массы тела.

от 29 марта 2021 года). Все пациенты подписали информированное согласие.

Статистический анализ

В связи с тем, что первичные клинические данные были собраны *post factum* без плановой организации исследования, временные интервалы проведения лабораторных исследований хаотичны. Поэтому лакуны в матрице лабораторных показателей заполняли динамической средней величиной, вычисляемой между двумя соседними значениями таким образом, чтобы сохранить динамику роста или снижения показателя к имеющемуся реальному значению. После заполнения лакун матрица данных была исследована с помощью однофакторного теста ANOVA, регрессионного анализа, теста Колмогорова–Смирнова и ранговой корреляции. Кроме того, длительность течения и антропометрические данные обработаны методами описательной статистики, данные представлены в виде медианных (Me) значений и диапазона 25–75 % квартильных значений. Различия средних определены с помощью z-теста.

Результаты

Группы 1 и 2 однородны, есть статистически значимые различия только по росту, но не по индексу массы тела. Длительность течения заболевания

в группе 2 на 1,5 дня была короче, чем в группе 1, но результат статистически незначим вследствие малой выборки (табл.).

При использовании z-теста статистически значимых различий между группами не установлено. Регрессионный анализ (зависимая переменная — метод антигипертензивной терапии) также не выявил каких-либо закономерностей ($F = 0,8011735$, $R = 0,77725427$, $df = 40,21$, $p = 0,733231$), то есть лабораторные данные пациентов этих групп между собой математически никак не связаны. По этой причине при ранговом корреляционном анализе связи величин, кроме очевидных, формируемых автокорреляционными отношениями (например, между ростом, массой тела и индексом массы тела), близки к «0».

Динамика термометрии и лабораторных показателей показана на графиках (рис. 1–7). При графическом анализе, как и при использовании многомерных методов статистического анализа, явных различий динамики изменений лабораторных показателей не наблюдается.

Следует заметить, что, несмотря на высокую температуру (рис. 1) при поступлении у отдельных пациентов, средние показатели не превышают критический уровень. У больных 1-й группы средняя температура была более стабильной, чем во 2-й группе и менялась в диапазоне 36,7–36,5 °C.

Рисунок 1. Динамика средней температуры в течение 14 дней лечения

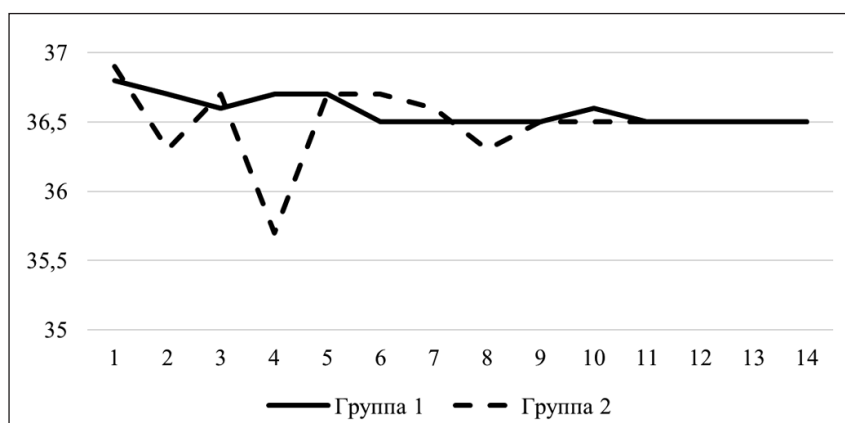


Рисунок 2. Динамика сатурации в течение 14 дней лечения

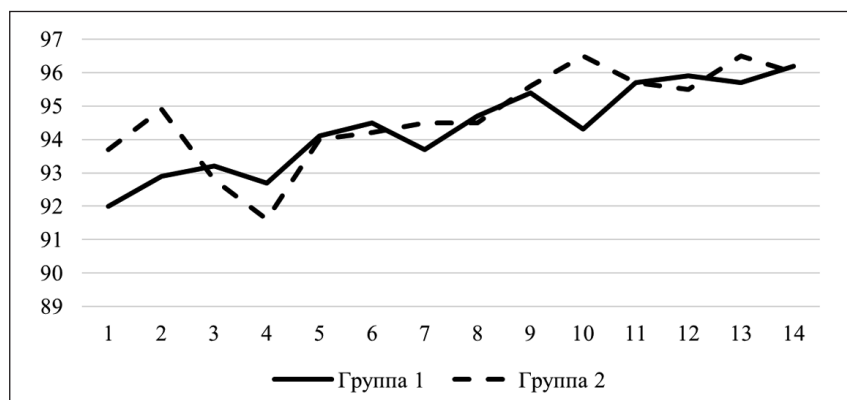


Рисунок 3. Динамика числа лейкоцитов в течение 14 дней лечения

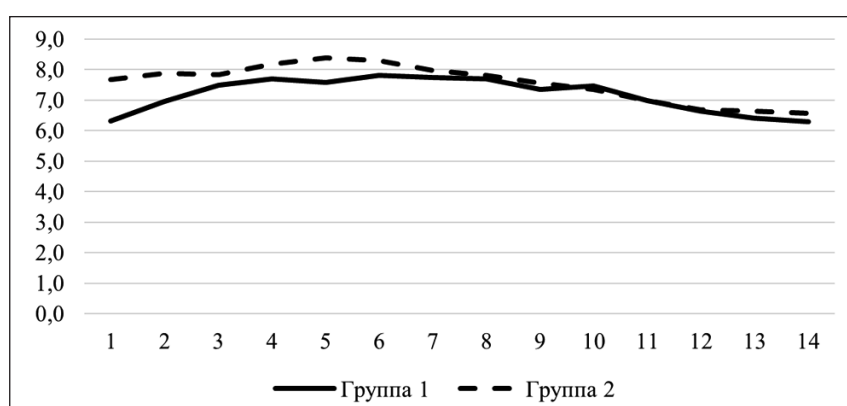


Рисунок 4. Динамика числа лимфоцитов в течение 14 дней лечения

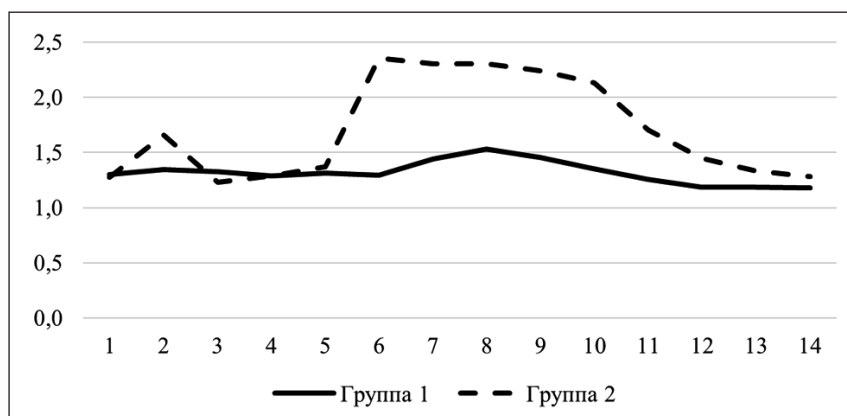


Рисунок 5. Динамика содержания С-реактивного белка в крови в течение 14 дней лечения

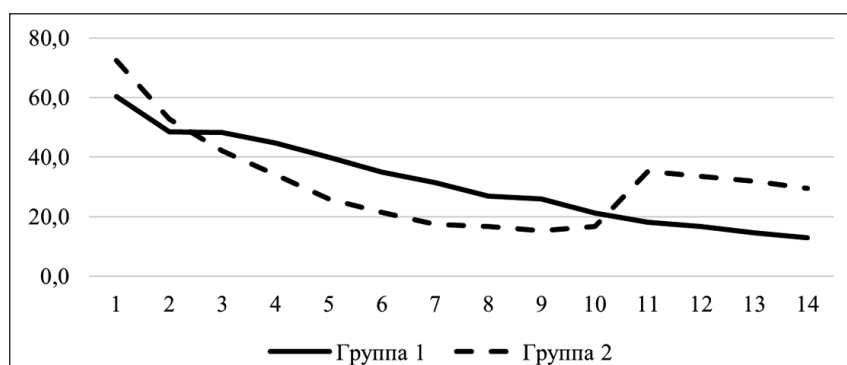


Рисунок 6. Динамика содержания эритроцитов в крови в течение 14 дней лечения

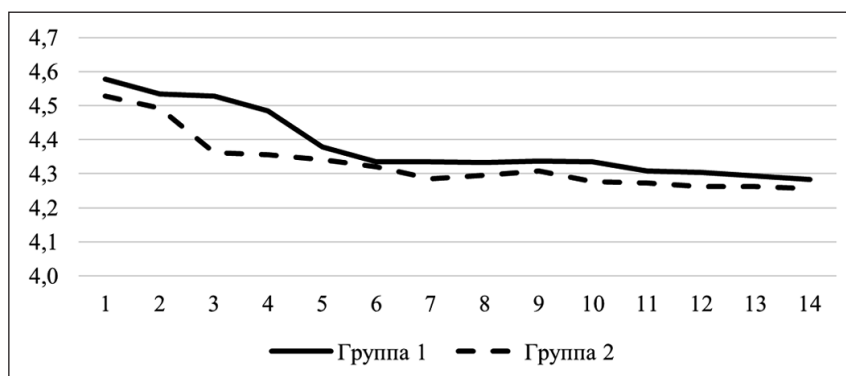
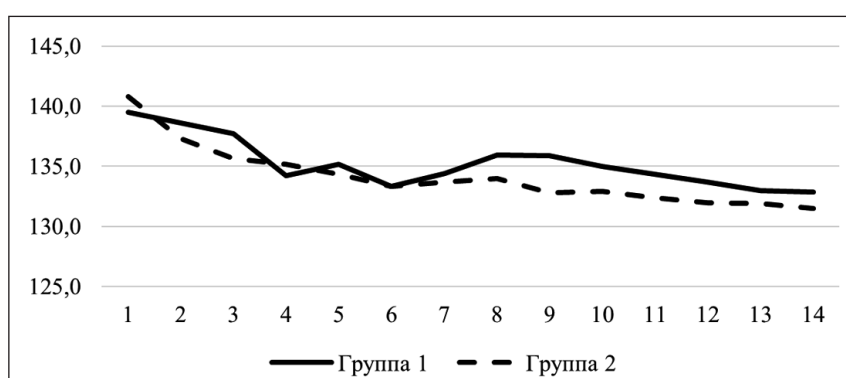


Рисунок 7. Динамика содержания гемоглобина в крови в течение 14 дней лечения



У больных 2-й группы стабилизация температуры показателей происходила на 4-й день через критическое снижение до 35,8 °С.

В обеих группах течение заболевания сопровождалось постепенным увеличением сатурации (рис. 2), поэтому средние величины этого показателя в обеих группах при поступлении и в 14-й день лечения различаются ($p < 0,0001$, $p = 0,0245$ для 1-й и 2-й групп соответственно).

В группе 1 реакция лейкоцитов при поступлении была менее интенсивной, чем в группе 2 (рис. 3), но различия статистически не значимы ($p = 0,0637$). В дальнейшем динамика изменений этого показателя практически аутентична.

Число лимфоцитов (рис. 4) при инфицировании COVID-19 оставалось практически неизменным в течение 14-дневного наблюдения в группе 1. В группе 2 с 6-го по 10-й день происходило увеличение этого показателя в 1,5 и более раза ($p < 0,0001$ в каждый из дней). Но при использовании дисперсионного анализа и теста Колмогорова–Смирнова различия статистически незначимы.

На лечение больные поступали со значительным превышением концентрации СРБ в крови (рис. 5). У больных 2-й группы этот показатель несколько больше ($72,5 \pm 49,3$ нг/л, $\Delta = 4,5 \div 156,7$), чем в 1-й группе ($60,3 \pm 57,7$ нг/л, $\Delta = 2,9 \div 249,0$), однако

вследствие значительного разброса данных и небольшой величины выборки эти различия статистически незначимы. Как следует из анализа графика, динамика снижения концентрации СРБ в крови в процессе лечения равновелика, и показатели на 14-й день лечения еще превышают верхний референтный интервал нормы (группа 1 — Ме = 5,8, квартили 2,6 ÷ 14,4, группа 2 — Ме = 6,1, квартили 3,20 ÷ 26,7).

Из анализа графика динамики содержания эритроцитов в периферической крови (рис. 6) можно сделать вывод, что больные поступали на лечение в состоянии умеренного гемоконцентрирования, что является обычной реакцией организма при инфекционном воспалении. Состояния стабильной физиологической гемодилюции удавалось добиться к 6-му дню лечения. Величины и динамика изменения этого показателя в обеих группах аутентичны, при использовании дисперсионного анализа и теста Колмогорова–Смирнова различия статистически незначимы.

Аналогично количеству эритроцитов ведет себя и показатель концентрации гемоглобина (рис. 7), величины которого также свидетельствуют, что больные поступали на лечение в состоянии гемоконцентрирования, а в процессе лечения происходила умеренная гемодилюция.

При сравнении временной динамики всех исследованных лабораторных показателей с помощью теста Колмогорова–Смирнова реально наблюдаемая и показанная на графиках временная динамика не отличается от теоретически вычисленной ($p > 0,05$).

Обсуждение

Недавнее крупное исследование, проведенное в Италии с участием 6272 пациентов с COVID-19 и 30759 без COVID-19, показало, что использование иАПФ и БРА было наиболее частым в основной группе по сравнению с контрольной ввиду более высокой распространенности сердечно-сосудистых заболеваний [12]. Однако исследователи не нашли связи между применением иАПФ/БРА и риском COVID-19.

Feng и соавторы описали течение COVID-19 у 476 пациентов и сообщили о наиболее частом использовании БРА у больных с АГ и умеренным течением основного заболевания в сравнении с пациентами, перенесшими COVID-19 в тяжелой и критической формах [13]. Закономерностей с использованием иАПФ найдено не было. К сожалению, исследователи изучали прием ингибиторов РААС только у пациентов с АГ, но не у пациентов с другими показаниями к приему данных препаратов (хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, хроническая болезнь почек). Более того, количество пациентов, принимающих иАПФ и БРА, было очень низким — 7% и 24% соответственно.

M. R. Mehra и соавторы (2020) описали 8910 пациентов с COVID-19 из 169 больниц в Азии, Европе и Северной Америке и не выявили связи между использованием иАПФ/БРА и увеличением внутрибольничной смертности [14].

В мае 2020 года впервые были опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного исследования IV фазы BRACE CORONA. Первоначальная гипотеза состояла в том, что продолжение приема иАПФ/БРА будет более благоприятным для течения COVID-19 по сравнению с отменой этих препаратов. В исследование было включено 659 пациентов легкой и средней степени тяжести, которые получали либо иАПФ, либо БРА и имели подтвержденный диагноз COVID-19. Пациенты были рандомизированы в группы отмены и продолжения лечения иАПФ/БРА. Длительность наблюдения составила 30 суток. Первичной конечной точкой явилось количество дней жизни и выписки из больницы в течение 30 дней с момента рандомизации. У пациентов на терапии иАПФ/БРА оно составило $21,9 \pm 8,0$ дня, а у пациентов, которым отменили терапию, — $22,9 \pm 7,1$ дня ($p = 0,09$). Частота летальных исходов составила 2,7% в группе

приема иАПФ/БРА», 2,8% — в группе отмены ($p = 0,95$). Таким образом, отмена иАПФ/БРА не оказала влияния на течение COVID-19 [15, 16].

Позднее был опубликован ряд исследований, свидетельствующих о протективном действии данных препаратов. В объединенном метаанализе 16099 пациентов в 16 исследованиях наблюдалась тенденция к снижению смертности/критических исходов у пациентов, принимавших иАПФ/БРА, по сравнению с тем, кто их не принимал (объединенное отношение шансов 0,671, ДИ — 0,435–1,034, $p = 0,071$), особенно у пациентов с АГ [17].

Китайские исследователи установили, что пациенты с АГ, получавшие терапию иАПФ/БРА, имели более низкий уровень тяжелых и критических форм заболевания, и тенденцию к более низкому содержанию ИЛ-6 в периферической крови [18]. Кроме того, у пациентов, получавших терапию ингибиторами РААС, отмечался более высокий уровень CD-3 и CD-8 Т-клеток в периферической крови и быстрое снижение вирусной нагрузки по сравнению с другими антигипертензивными препаратами. Эти результаты были первым доказательством, подтверждающим пользу иАПФ или БРА у пациентов с COVID-19, протекающим на фоне АГ.

Из представленных собственных и литературных данных в целом допустимо сделать вывод, что рутинные лабораторные методы исследования не отражают тяжесть течения инфекции COVID-19, и для клинического мониторинга тяжести течения и оценки эффективности лечения этой патологии требуется поиск более информативных показателей, о чем мы уже сообщали ранее, на материале анализа других больных COVID-19 [10, 11]. Наши данные сошлись со многими исследованиями.

Таким образом, гипотеза, что различия предшествующей и продолжающейся в течение всего периода лечения COVID-19 антигипертензивной терапии (группа 1 — ингибиторы РААС, группа 2 — другие препараты) могут повлиять на течение и эффективность лечения этой инфекционной патологии, не подтвердилась.

Выводы

1. Сопутствующая антигипертензивная терапия блокаторами РААС не влияет на тяжесть заболевания, клиничко-лабораторные данные и возникновение осложнений у пациентов с COVID-19.

2. Сроки лечения пациентов с COVID-19, получающих терапию блокаторами РААС, могут быть на одни сутки больше, чем у больных, получающих другую антигипертензивную терапию.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

- Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New Eng J Med*. 2020;382(18):1708–1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032
- Zhang YP. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Chin J Epidemiol*. 2020;41(2):145–151. doi:10.3760/cma.j.issn.0254-6450
- Сайганов С. А., Мазуров В. И., Бакулин И. Г., Латария Э. Л., Артюшкин С. А., Чиждова О. Ю. и др. Клиническое течение, эффективность терапии и исходы новой коронавирусной инфекции: предварительный анализ. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. 2020;12(2):27–38. [Sayganov SA, Mazurov VI, Bakulin IG, Lataria EL, Artyushkin SA, Chizhova OYu et al. Current, effectiveness of therapy and outcomes of new coronavirus infection: preliminary analysis. *Herald of North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov*. 2020;12(2):27–38. In Russian].
- Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N, Akbari A. Prevalence of underlying diseases in hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Arch Acad Emergency Med*. 2020;8(1):35.
- 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. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052
- Ferrario C, Jessup J, Chappell M, Averill D, Brosnihan K, Tallant E 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. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461
- Wang X, Ye Y, Gong H, Wu J, Yuan J, Wang S et al. The effects of different angiotensin II type 1 receptor blockers on the regulation of the ACE-AngII-AT1 and ACE2-Ang(1–7)-Mas axes in pressure overload-induced cardiac remodeling in male mice. *J Mol Cell Cardiol*. 2016;97:180–190. doi:10.1016/j.yjmcc.2016.05.012
- Soler MJ, Ye M, Wysocki J, William J, Lloveras J, Battle D. Localization of ACE2 in the renal vasculature: amplification by angiotensin II type 1 receptor blockade using telmisartan. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009;296(2):398–405. doi:10.1152/ajprenal.90488.2008
- Sanchis-Gomar F, Lavie CJ, Perez-Quilis C, Henry BM, Lippi G. Angiotensin-converting enzyme 2 and antihypertensives (angiotensin receptor blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors) in coronavirus disease 2019. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(6):1222–1230. doi:10.1016/j.mayocp.2020.03.026
- Исмаилов Д. Д., Исаев Т. А., Шустов С. Б., Свеклина Т. С., Козлов В. А. Сравнительный анализ лабораторных данных пациентов, страдающих пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, и бактериальной пневмонией. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2020;4(72):53–59. [Ismailov DD, Isaev TA, Shustov SB, Svekлина TS, Kozlov VA. Comparative analysis of laboratory data of patients suffering from sars-cov-2-induced pneumonia and bacterial pneumonia. *Bull Russ Milit Med Acad*. 2020;4(72):53–59. In Russian].
- Зайцев А. А., Чернов С. А., Стец В. В., Пащенко М. Б., Кудряшов О. И., Чернецов В. А. и др. Алгоритмы ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре. Методические рекомендации. *Consilium Medicum*. 2020;22(11). doi:10.26442/20751753.2020.11.200520.
- Zaitsev AA, Chernov SA, Stets VV, Patsenko MB, Kudriashov OI, Chernetsov VA. Algorithms for the management of patients with a new coronavirus COVID-19 infection in a hospital. *Guidelines. Consilium Medicum*. 2020;22(11). doi:10.26442/20751753.2020.11.200520. In Russian].
- Mancia G, Rea F, Ludergrani M, Apolone G, Corrao G. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2431–2440. doi:10.1056/NEJMoa2006923
- Feng Y, Ling Y, Bai T, Xie Y, Huang J, Li J et al. COVID-19 with different severities: a multicenter study of clinical features. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(11):1380–1388. doi: 10.1164/rccm.202002-0445OC
- Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Retraction: cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;382(26):2582. doi:10.1056/NEJMc2021225
- Lopes RD, Macedo AVS, de Barros E Silva PGM, Moll-Bernardes RJ, Feldman A, D'Andréa Saba Arruda G et al. BRACE CORONA investigators. Continuing versus suspending angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: Impact on adverse outcomes in hospitalized patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). The BRACE CORONA Trial. *Am Heart J*. 2020;226:49–59. doi:10.1016/j.ahj.2020.05.002
- Lopes RD, Macedo AVS, de Barros E Silva PGM, Moll-Bernardes RJ, Dos Santos TM, Mazza L, and al BRACE CORONA Investigators. Effect of Discontinuing vs Continuing Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on Days Alive and Out of the Hospital in Patients Admitted With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Jan 19;325(3):254–264. doi:10.1001/jama.2020.25864. PMID: 33464336
- Baral R, White M, Vassiliou VS. Effect of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 28,872 patients. *Curr Atheroscler Rep*. 2020;22(10):61. doi:10.1007/s11883-020-00880-6
- Meng J, Xiao G, Zhang J, He X, Ou M, Bi J et al. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):757–760. doi:10.1080/22221751.2020.1746200

Информация об авторах

Свеклина Татьяна Сергеевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, ORCID: 0000-0001-9546-7049;

Тюрюпов Марк Сергеевич — курсант ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, ORCID: 0000-0002-8366-0594;

Медведева Виктория Александровна — студент ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, ORCID: 0000-0003-1845-2761;

Шустов Сергей Борисович — доктор медицинских наук, профессор 1-й кафедры усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, ORCID: 0000-0002-9075-8274;

Кучмин Алексей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, ORCID: 0000-0003-2888-9625;

Козлов Вадим Авинович — доктор медицинских наук, профессор кафедры биологии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова», ORCID: 0000-0001-7488-1240.

Author information

Tatiana S. Sveklna, MD, PhD, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Kirov Military Medical Academy, ORCID: 0000-0001-9546-7049;

Mark S. Tyuryupov, Cadet, Kirov Military Medical Academy, ORCID: 0000-0002-8366-0594;

Victoria A. Medvedeva, Student, Kirov Military Medical Academy, ORCID: 0000-0003-1845-2761;

Sergey B. Shustov, MD, PhD, DSc, Professor, the 1st Department of Advanced Training of Doctors, Kirov Military Medical Academy, ORCID: 0000-0002-9075-8274;

Alexey N. Kuchmin, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Kirov Military Medical Academy, ORCID: 0000-0003-2888-9625;

Vadim A. Kozlov, MD, PhD, DSc, Professor, Biology Department, Faculty of Medicine, I.N. Ulyanov Chuvash State University, ORCID: 0000-0001-7488-1240.