

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1+578.834.1



Артериальная гипертензия и COVID-19 — современное состояние вопроса и перспективы

**И. В. Долгалев, Ю. Г. Самойлова, К. Ю. Максимова,
А. Ю. Иванова, М. В. Матвеева, Е. А. Старовойтова,
Н. А. Кириллова, С. В. Федосенко**

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Томск, Россия

Контактная информация:

Максимова Кристина Юрьевна,
ФГБОУ ВО СибГМУ
Минздрава России,
Московский тракт, д. 2, Томск,
Россия, 634050.
E-mail: kristina_maximova@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
01.06.23 и принята к печати 21.06.23.*

Резюме

Новая коронавирусная болезнь (COVID-19), вызванная SARS-CoV-2, связана с высоким уровнем смертности и представляет серьезную проблему для здравоохранения всего мира. В публикациях первых месяцев пандемии COVID-19 авторы сообщали, что артериальная гипертензия (АГ) ассоциирована с более высокой восприимчивостью к инфекции SARS-CoV-2, тяжелым течением и увеличением смертности, связанной с COVID-19. Риск более тяжелых клинических проявлений COVID-19 выше у мужчин и резко увеличивается с возрастом. Однако при проведении многофакторных анализов с включением данных о возрасте, факторах риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), сахарном диабете не подтверждено самостоятельного значения АГ в развитии и исходе COVID-19, при этом наиболее значимым оказался фактор возраста пациента. Авторы приходят к заключению о том, что АГ может не играть самостоятельной роли в заражении SARS-CoV-2 и течении COVID-19, а на формирование неблагоприятных исходов влияет пожилой возраст. Однако с возрастом связаны не только изменения организма, обусловленные механизмами старения, но также имеют значение накопившиеся хронические заболевания, их ФР, поражения органов-мишеней. Морфофункциональные изменения, вызванные длительным течением АГ, развитие ассоциированных клинических состояний могут повышать чувствительность сердечно-сосудистой системы к повреждающим эффектам SARS-CoV-2, а также способствовать формированию неблагоприятных исходов COVID-19. Дополнительный негативный вклад в течение COVID-19 и риск смерти вносят сахарный диабет, ожирение и другие метаболические расстройства, ассоциированные с АГ. Более тяжелому течению COVID-19 у пациентов с АГ, особенно пожилого возраста, могут способствовать общие для этих заболеваний механизмы клеточного и иммунного воспаления. Эндотелиальный монослой представляет собой важную зону сопряжения АГ и COVID-19. Повреждение эндотелия и эндотелиальная дисфункция при АГ и эндотелиит при COVID-19 могут усиливать друг друга, увеличивая вероятность кардиоваскулярных событий у больных COVID-19. Исследования показали, что важный патогенетический механизм АГ — активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) — играет значимую роль в генезе COVID-19. Ангиотензинпревращающий фермент 2 служит ключевым рецептором для проникновения SARS-CoV-2 в клетки организма человека, обуславливая связь между COVID-19 и РААС. В связи с этим ожидалось, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), модулирующие РААС, могут увеличить риск заражения SARS-CoV-2 и ухудшить исходы при COVID-19. Однако в дальнейших экспериментальных и клинических исследова-

ниях эти предположения не нашли подтверждения. Более того, в настоящее время международные экспертные сообщества настоятельно рекомендуют продолжение приема ИАПФ или БРА больным с АГ при COVID-19, так как они защищают от кардиоваскулярных осложнений и продлевают жизнь. Наблюдения показали, что перенесенный COVID-19 значительно повышает вероятность развития АГ, острого коронарного синдрома, нарушений ритма сердца, дисфункции правого желудочка, фиброза миокарда, сердечной недостаточности, а также увеличиваются риски смерти от ССЗ. Для оценки значимости перенесенного COVID-19 как ФР ССЗ и смертельных исходов необходимы дальнейшие клинические и долгосрочные проспективные исследования. COVID-19 доказывает критическую значимость исследований АГ для решения вопросов, важных для глобального здравоохранения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, COVID-19, новая коронавирусная инфекция, фактор риска

Для цитирования: Долгалева И. В., Самойлова Ю. Г., Максимова К. Ю., Иванова А. Ю., Матвеева М. В., Старовойтова Е. А., Кириллова Н. А., Федосенко С. В. Артериальная гипертензия и COVID-19 — современное состояние вопроса и перспективы. *Артериальная гипертензия*. 2023;29(6):557–567. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-6-557-567. EDN: BLKSBN

Hypertension and COVID-19 — current state and prospects

I. V. Dolgalev, Iu. G. Samoilova, K. Yu. Maksimova,
A. Yu. Ivanova, M. V. Matveeva, E. A. Starovoytova,
N. A. Kirillova, S. V. Fedosenko
Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Corresponding author:
Kristina Yu. Maksimova,
Siberian State Medical University,
2 Moskovsky trakt, Tomsk,
634050 Russia.
E-mail: kristina_maximova@mail.ru

Received 1 June 2023;
accepted 21 June 2023.

Abstract

New coronavirus disease (COVID-19) caused by SARS-CoV-2 is associated with a high mortality rate and is a major public health problem worldwide. In publications from the early months of the COVID-19 pandemic, the authors reported that hypertension (HTN) is associated with higher susceptibility to SARS-CoV-2 infection, severe disease, and increased mortality associated with COVID-19. The risk of more severe clinical manifestations of COVID-19 is higher in men and increases dramatically with age. However, according to the results of multivariate analyses with the inclusion of data on age, risk factors (RF) of cardiovascular diseases (CVD), diabetes mellitus, the independent role of HTN in the development and outcome of COVID-19 was not confirmed, while age turned out to be the most significant factor. The authors made the conclusion that HTN may not play an independent role in SARS-CoV-2 infection and the course of COVID-19, and the formation of adverse outcomes is influenced by old age. However, age-related changes include accumulated chronic diseases, their RF, target organ damage etc. Morphofunctional changes caused by a long course of HTN, the development of associated clinical conditions can increase the susceptibility of the cardiovascular system to the damaging effects of SARS-CoV-2, as well as contribute to the formation of adverse outcomes of COVID-19. In addition, diabetes mellitus, obesity, and other metabolic disorders associated with HTN negatively contribute to the course of COVID-19 and the risk of mortality. A more severe course of COVID-19 in HTN patients, especially the elderly, may be facilitated by the mechanisms of cellular and immune inflammation common in these diseases. The endothelial monolayer plays an important role. Endothelial injury and endothelial dysfunction in HTN and endothelitis in COVID-19

may reinforce each other, increasing the likelihood of cardiovascular events in patients with COVID-19. An important pathogenetic mechanism of HTN — the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) activation — plays a significant role in the genesis of COVID-19. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE) is a key receptor for SARS-CoV-2 entry into human cells, providing a link between COVID-19 and RAAS. In this regard, it was expected that ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers (ARB), which modulate the RAAS, may increase the risk of SARS-CoV-2 infection and worsen outcomes in COVID-19. However, in further experimental and clinical studies, these assumptions were not confirmed. Moreover, currently international experts strongly recommend that ACE inhibitors or ARB be continued in HTN patients with COVID-19, as they protect against cardiovascular complications and improve prognosis. Observations have shown that COVID-19 significantly increases the likelihood of developing HTN, acute coronary syndrome, cardiac arrhythmias, right ventricular dysfunction, myocardial fibrosis, heart failure, and also increases the risk of death from CVD. Further clinical and long-term prospective studies are needed to evaluate the role of past COVID-19 as a RF for CVD and mortality.

Key words: hypertension, COVID-19, new coronavirus infection, risk factor

For citation: Dolgalev IV, Samoilova IuG, Maksimova KYu, Ivanova AYu, Matveeva MV, Starovoytova EA, Kirillova NA, Fedosenko SV. Hypertension and COVID-19 — current state and prospects. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29(6):557–567. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-6-557-567. EDN: BLKSBN

Введение

COVID-19 — это новая коронавирусная болезнь, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2. Впервые о заболевании сообщено в декабре 2019 года в Китае (провинция Хубэй), а уже 11 марта 2020 года Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) эпидемический процесс, вызванный этим заболеванием, оценен как пандемия. По данным ВОЗ, к началу 2023 года в мире зарегистрировано более 650 миллионов подтвержденных случаев заболевания COVID-19, среди них более 6,6 миллиона случаев смерти [1]. Наиболее высокие показатели смертности выявлены у пожилых пациентов: в возрасте 60–69 лет смертность составила 3,6%; в возрасте 70–79 лет — 8,0%, а среди лиц старше 80 лет — 14,8% [2]. Интерес к артериальной гипертензии (АГ) вызван широкой распространенностью этой патологии в популяциях мира, а также тем, что АГ является наиболее важным фактором риска (ФР) развития атерогенных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений, вносит значительный вклад в формирование риска общей и кардиоваскулярной смертности [3–7].

Результаты наблюдательных исследований

В первые месяцы пандемии, вызванной COVID-19, в открытом доступе появились публикации, представляющие результаты обсервационных исследований. Стало известно, что АГ является одним из наиболее часто встречающихся сопутствующих заболеваний, осложняющих течение COVID-19, особенно среди больных пожилого и старческого возраста [8–14]. Анализ 5700 случаев госпитализаций по поводу COVID-19 в Нью-Йорке (США) показал, что самыми частыми сопутствующими патологиями были АГ (57%), ожирение (42%) и са-

харный диабет 2-го типа (34%) [15]. Наблюдаемый многими исследователями факт более частого выявления АГ среди пациентов, проходивших лечение в стационаре, по сравнению с теми, кто получал лечение в амбулаторных условиях, связывали с тем, что АГ способствует более тяжелому течению заболевания, вызванного SARS-CoV-2 [8, 13]. Согласно данным исследователей из Китая, АГ присутствовала у 13,4% больных с нетяжелым вариантом COVID-19 и у 23,7% больных с тяжелым течением этого заболевания [16]. Метаанализ результатов шести исследований с участием 1527 пациентов с COVID-19 также показал, что у больных с тяжелым течением коронавирусной инфекции АГ встречалась в два раза чаще по сравнению с больными с нетяжелым течением этого заболевания [8]. Значимость АГ в генезе тяжелого течения и смерти от COVID-19 могут подтверждать данные наблюдения за группой из 44672 жителей Китая, инфицированных SARS-CoV-2, в котором частота АГ составила 12,8%, а среди умерших пациентов — 39,7% [16].

Представленные в литературе результаты указывают на более высокий риск летального исхода при COVID-19 у больных с ранее установленной АГ по сравнению с лицами без АГ [10, 12, 13]. Согласно данным метаанализа 14 ретроспективных исследований, проведенных в Италии, Иране, Китае, в которых участвовало 29909 пациентов с COVID-19 и проанализировано 1445 случаев смерти, АГ повышала риск смерти в 2,7 раза [10]. Метаанализ обсервационных исследований, в который включены 186 исследований, описывающих 210447 смертей из 1304587 наблюдений пациентов с COVID-19, показал, что у больных АГ риск летального исхода COVID-19 был выше в 1,42 раза, а абсолютный риск смерти увеличивался на 11% [12].

В ретроспективном когортном исследовании, включающем информацию 15 баз данных медицинских организаций США, Европы и Южной Кореи в период с марта по октябрь 2020 года, изучено влияние АГ на частоту госпитализаций, тяжесть течения заболевания и смертность пациентов с COVID-19. Всего новая коронавирусная инфекция выявлена у 2851035 человек, из них 563708 были госпитализированы. АГ наблюдалась с частотой до 48,3 % в когорте пациентов с диагнозом COVID-19 и до 85,9 % среди пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19. Исследователи отмечают, что у больных COVID-19 с ранее установленной АГ по сравнению с лицами без анамнестических указаний на повышение артериального давления (АД) более часто наблюдались острый респираторный дистресс-синдром и нарушения ритма сердца. Показатели смертности среди больных COVID-19 с установленной АГ также оказались значительно выше по сравнению с лицами без АГ [13].

Вместе с тем эти связи в значительной мере могут быть объяснены высокой распространенностью АГ в популяциях большинства регионов мира, особенно среди лиц пожилого и старческого возраста, которые относятся к группе высокого риска в отношении тяжелого течения болезни и большей смертности больных COVID-19 [17, 18].

В ряде исследований, изучавших вопросы связи АГ и COVID-19, при проведении многофакторного анализа с включением данных о возрасте, ФР сердечно-сосудистых заболеваний, сахарном диабете, не подтверждено самостоятельного значения АГ в развитии и исходе COVID-19, при этом наиболее значимым оказался фактор возраста пациента. Авторы приходят к заключению о том, что АГ может не играть самостоятельной роли в заражении SARS-CoV-2 и течении COVID-19, а на формирование неблагоприятных исходов влияют пожилой возраст и сочетанное воздействие ФР ССЗ [18–21]. О значимости возраста как одного из важных предикторов тяжелого течения и смерти от COVID-19 свидетельствуют отчеты из Китая, согласно которым из 406 умерших пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, доля лиц с АГ составила 39,7 %, что выше, чем в общей популяции [16]. Вместе с тем 81 % из числа умерших больных были в возрасте 60 лет и старше, что соответствовало частоте АГ в этой возрастной группе [16]. Похожие результаты получены исследователями в Италии, где средний возраст умерших пациентов с COVID-19 составил 79 лет, и у 73 % из них выявлена АГ. Эта доля оказалась даже выше, чем в отчетах из Китая, но все же соответствует высокой распространенности АГ среди итальянцев этого возраста [22]. Однако ре-

зультаты метаанализа 13 исследований позволили авторам (G. Lippi et al, 2020 год) заключить, что наличие АГ независимо от других факторов, в том числе возраста, повышает риск тяжелого течения COVID-19 и летального исхода в 2,5 раза, особенно у пожилых людей [23].

Механизмы воспаления в генезе артериальной гипертензии и COVID-19

Известно, что старение является основным независимым предиктором сердечно-сосудистой патологии и сопровождается структурными и функциональными изменениями систем организма. Старение сосудистой системы характеризуется утолщением комплекса интима-медиа, повышенной жесткостью артерий, эндотелиитом и дисфункцией эндотелия [24]. На клеточном уровне процессы старения сопровождаются повышением воспалительной активности, а инициация этих механизмов обычно вызывается укорочением теломера и повреждением дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) [25]. Старение эндотелиальных клеток связано со снижением синтеза оксида азота и эндотелиальной дисфункцией, что является ФР развития атерогенных ССЗ [26, 27]. Стареющие клетки выделяют много провоспалительных цитокинов и хемокинов, вызывая воспаление окружающих тканей.

Некоторые из механизмов иммунного воспаления могут быть общими для COVID-19 и патогенеза АГ, особенно у людей пожилого возраста. Имеется множество доказательств, подтверждающих патогенетическую связь АГ с иммунной активностью и оксидативным стрессом, заключающимся в выработке активных форм кислорода, повышенной активности NADPH-оксидаз, миграции Т-клеток и адгезии к поверхности эндотелия, с развитием эндотелиальной дисфункции [28, 29, 30]. Одним из ключевых регуляторов иммунновоспалительных реакций при АГ является цитокин интерлейкин-6 (IL), который тесно связан с клиническими исходами COVID-19 [31]. В недавно представленных результатах крупного долгосрочного исследования Биобанка Великобритании продемонстрирована причинно-следственная связь между количеством лимфоцитов и уровнями систолического и диастолического АД, что объясняет лимфоцитопению у больных АГ; вместе с тем потеря лимфоцитов является одной из ключевых особенностей COVID-19 [32]. Кроме того, известно, что в условиях повышенного АД происходят нарушение регуляции выделения Т-лимфоцитов CD4+, CD8+ [31, 33] и усиление секреции провоспалительных цитокинов: IL-6, IL-7, IL-17, интерферона гамма (IFN γ) и фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α) [34].

Иммуновоспалительные механизмы также вносят значительный вклад в потенцирование повреждения органов-мишеней у пациентов с АГ [29, 35].

Неблагоприятные варианты течения COVID-19 также связаны с активацией системы цитокинов (цитокиновым штормом) [36]. В связи с рассматриваемым вопросом представляется важным то, что маркеры иммуновоспалительной реакции, наблюдаемой у больных АГ, также являются предикторами тяжелого течения COVID-19 [31, 36]. В совокупности эти результаты указывают на ускоренное старение иммунной системы под воздействием повышенного АД, что в некоторой мере может объяснить связь АГ, установленную в наблюдательных исследованиях, с неблагоприятным течением COVID-19, особенно среди лиц пожилого возраста [33].

Эндотелиальная дисфункция, артериальная гипертензия и COVID-19

В условиях нормальной физиологии эндотелий сосудов выполняет множество функций, включая поддержание гемостаза, регуляцию тонуса сосудов и сосудистой проницаемости, контроль водно-электролитного баланса, диффузию продуктов метаболизма, модулирует процессы воспаления, а также участвует в формировании иммунного ответа [37, 38].

В настоящее время существует множество доказательств, подтверждающих роль эндотелия в физиологии периферических артерий. Показано, что нарушение сосудистого кровотока, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), повышение тонуса симпатического звена вегетативной нервной системы, воспаление и оксидативный стресс играют фундаментальную роль в повреждении эндотелия и формировании эндотелиальной дисфункции [39]. Нарушение функции эндотелия у пациентов с АГ способствует ремоделированию сосудов, прогрессированию атерогенеза и увеличению риска сердечно-сосудистых событий [39]. Эндотелиальная дисфункция рассматривается как базовый механизм, лежащий в основе генеза и прогрессирования АГ, а также атерогенных кардиоваскулярных заболеваний [40, 41].

Инфицирование SARS-CoV-2 прямым или косвенным путем повреждает эндотелиальные клетки и приводит к диффузному эндотелииту, многочисленным нарушениям функций эндотелия, смещая сосудистое равновесие в сторону вазоконстрикции, воспаления, гиперкоагуляции, тромбозов, что вызывает тяжелые клинические осложнения у пациентов с COVID-19 и ССЗ [38, 42–47]. Повреждение эндотелия и гипервоспаление, связанные с COVID-19, могут ускорить процессы атерогенеза, привести

к нестабильности атеросклеротических бляшек и тем самым повысить риск наступления неблагоприятных сосудистых исходов [48].

Кроме того, инфицирование эндотелиоцитов SARS-CoV-2 может спровоцировать нарушение функций митохондрий и вызвать оксидативный стресс, что будет способствовать формированию хронического воспаления и повреждению эндотелия даже после элиминации вируса [49]. Помимо этого, окислительный стресс и дисфункция митохондрий связаны с преждевременным старением эндотелиальных клеток, характеризующимся укорочением теломера, остановкой роста клеток, секрецией провоспалительных факторов (интерлейкины, хемокины, факторы роста и белки, разрушающие внеклеточный матрикс) [49]. Описанные изменения необратимы, что особенно важно для лиц, выздоровевших от COVID-19 [50]. Инициированные таким образом механизмы старения приводят к апоптозу клеток, снижению выделения оксида азота, следствием этого являются повреждение сосудов и дисфункция эндотелия [42, 51]. Заслуживает внимания недавно описанный механизм эндотелиально-мезенхимального перехода, ассоциированный с SARS-CoV-2, который приводит к полной потере эндотелиоцитами своих свойств и приобретению мезенхимального фенотипа, что, по мнению авторов, является ключевым звеном между воспалением и эндотелиальной дисфункцией [52]. Процесс снижения клеточной дифференцировки может сопровождаться значительным повышением уровня антипролиферативного цитокина — трансформирующего фактора роста- β , что наблюдается у больных COVID-19 [50, 52, 53]. В результате глобальная эндотелиальная дисфункция вместе с полным или частичным разрушением эндотелиального барьера представляет собой критический шаг в развитии тяжелого течения COVID-19 и полиорганной недостаточности.

Таким образом, эндотелиальный монослой представляет собой важную зону сопряжения АГ и COVID-19. Повреждение эндотелия и эндотелиальная дисфункция при АГ и эндотелиит при COVID-19 могут усиливать друг друга, увеличивая вероятность кардиоваскулярных проявлений у больных COVID-19.

Важным направлением будущих научных исследований должно стать дальнейшее изучение роли SARS-CoV-2 в хроническом окислительном стрессе и формировании эндотелиита. Новые знания могут стать основой для разработки лечебно-профилактических программ, направленных на предотвращение прогнозируемого роста сердечно-сосудистой смертности среди людей, перенесших COVID-19 [50].

Значение поражений органов-мишеней у пациентов с артериальной гипертензией и COVID-19

Дополнительные риски неблагоприятных исходов COVID-19 у пациентов пожилого возраста с АГ могут быть связаны с поражением сосудов и почек, а также с формированием ассоциированных клинических состояний. При длительном персистировании АГ происходит ремоделирование сосудов, повышается их жесткость, развивается гипертрофия левого желудочка, формируется гипертензивная нефропатия, что значительно повышает риск развития ССЗ и их осложнений [7]. Морфофункциональные изменения, вызванные АГ, могут повысить чувствительность сердечно-сосудистой системы к повреждающим эффектам SARS-CoV-2 и проявляться нарушениями внутрисердечной проводимости, аритмиями, сердечной недостаточностью [54]. В результате можно предполагать, что у больных АГ с состоявшимся поражением органов-мишеней (сосуды, сердце, почки, центральная нервная система) и инфицированных SARS-CoV-2 риск неблагоприятных исходов, в том числе смерти, будет повышен. Кроме того, АГ имеет патогенетическую общность с другими метаболическими расстройствами — сахарным диабетом, ожирением, что в случаях их сочетания может увеличить вероятность неблагоприятного исхода COVID-19 [56, 57]. АГ является ведущим предиктором кардиоваскулярных заболеваний и их осложнений, поэтому в случаях атерогенных ССЗ, развившихся на фоне АГ, риск неблагоприятного исхода COVID-19 может быть значительно повышен [5–7].

Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при COVID-19 и артериальной гипертензии

Одним из ключевых патогенетических звеньев, связывающих коронавирусную инфекцию и АГ, вероятно, является РААС.

РААС активируется при высвобождении ренина, под действием которого в ходе цепочки ферментативных реакций происходит превращение ангиотензиногена в ангиотензин I, который в последующем при помощи ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) расщепляется до ангиотензина II. Ангиотензин II — это главное звено ренин-ангиотензиновой системы, он осуществляет свое действие через специфические рецепторы — AT1 (рецептор ангиотензина 1-го типа) и AT2 (рецептор ангиотензина 2-го типа) [57]. Оказывая свое действие через AT1, ангиотензин II вызывает сужение сосудов, через AT2 — напротив, способствует вазодилатации. Кроме этого, ангиотензин II, оказы-

вая влияние на кору надпочечников, стимулирует синтез альдостерона, при этом увеличивая реабсорбцию натрия, воды и норадреналина, что также содействует повышению АД. Еще один механизм АГ связан с влиянием ангиотензина II на центры головного мозга, в результате которого секретируется антидиуретический гормон, который усиливает реабсорбцию воды в организме. Существует альтернативный путь превращения ангиотензина I и ангиотензина II, при котором первый под влиянием АПФ 2-го типа превращается в ангиотензины 1–9, которые в последующем под влиянием АПФ превращаются в ангиотензины 1–7, а второй — под влиянием АПФ2 в ангиотензины 1–7. Ангиотензины 1–9 вызывают вазоконстрикцию, тем самым способствуя повышению АД, ангиотензины 1–7, напротив, обладают сосудорасширяющим действием, снижают АД, обеспечивают антипролиферативный, противовоспалительный и натрийуретический эффекты [57–59]. Кроме того, РААС при ее гиперактивации участвует в формировании эндотелиальной дисфункции. Это влияние во многом обусловлено эффектом ангиотензина II. Являясь медиатором свободнорадикального окисления, он способствует синтезу цитокинов и воспалению сосудистой стенки, что может сопровождаться гиперплазией интимы. Также ангиотензин II способствует выработке активных форм кислорода, которые нейтрализуют уже синтезированный оксид азота, что приводит к нарушениям функции эндотелия [39]. Повреждение эндотелия в свою очередь приводит к значительному уменьшению количества оксида азота и увеличению количества ангиотензина II, что еще более усиливает вазоконстрикцию [23].

У лиц пожилого возраста наблюдается склонность к снижению уровня ангиотензина II, при этом снижается способность эндотелия сосудов синтезировать эндотелийзависимые релаксирующие факторы [60, 61]. Уже имеющаяся эндотелиальная дисфункция и смещение равновесия в сторону сосудосуживающих факторов содействуют усугублению течения АГ у пожилых.

Пути инфицирования SARS-CoV-2

Известно, что входными воротами для SARS-CoV-2 является эпителий дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта [62, 63]. На первом этапе происходит проникновение вируса в клетки, имеющие рецепторы АПФ2 [62, 63]. В последующем АПФ2 подвергается эндоцитозу, что снижает АПФ2-опосредованную регуляцию сосудистого тонуса [64]. Для проникновения вируса в клетку важен S-протеин, который активируется при связывании вируса с АПФ2, чему способствует клеточ-

ная трансмембранная сериновая протеаза 2-го типа [62, 63, 65]. Клеточная трансмембранная сериновая протеаза 2-го типа обнаружена в цитоплазматической мембране клеток тканей органов дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой, выделительной системы, клеток надпочечников, головного мозга и других органов [62]. АПФ2, в свою очередь, обнаружен в сердце, почках, эпителии почечных канальцев, клетках верхних дыхательных путей, надпочечников, мочевого пузыря, пищевода, кишечника, клетках эндотелия коронарных сосудов и внутрисосудовых сосудов [62, 63]. Вовлечение клеток эндотелия сосудов различных органов у пациентов с COVID-19 было продемонстрировано, в том числе, при гистологическом исследовании сосудов почки и тонкой кишки у пациентов с летальными исходами и при резекции кишечника [42]. Присутствие АПФ2 и ТПС2 в эпителии легких и тонкой кишки обеспечивает проникновение вируса в организм через эти органы. АПФ2 является связующим звеном между COVID-19 и РААС [66]. Кроме этого, установлено, что у пациентов с ССЗ повышается экспрессия АПФ2, особенно в кардиомиоцитах, что в свою очередь указывает на связь между инфицированием SARS-CoV-2 и возникновением сердечно-сосудистых осложнений [67].

Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II при COVID-19

В серии экспериментальных исследований на животных показано увеличение активности АПФ2 рецепторов коры почек крыс на фоне применения лизиноприла и лозартана [60]. Так как АПФ2 является ключевым рецептором, способствующим проникновению SARS-CoV-2 в клетки организма, возникло предположение о том, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) могут потенциально усиливать АПФ2, тем самым способствовать повышению риска заражения SARS-CoV-2 и увеличить вероятность неблагоприятного исхода у больных COVID-19 [62]. Были сформулированы рекомендации к переходу на другие классы антигипертензивных препаратов [60, 68, 69]. Однако последующими клиническими наблюдениями представлены доказательства того, что продолжение приема ИАПФ или БРА у пациентов с АГ, заболевших COVID-19, сопровождается снижением риска неблагоприятных исходов заболевания [70–72]. В ретроспективном исследовании, проведенном в г. Ухане (Китай), выявлены более низкие показатели маркеров воспаления и прокаль-

цитонина у больных с АГ и COVID-19, принимающих ИАПФ/БРА; кроме того, в этой группе реже наблюдались крайне тяжелые варианты течения заболевания (9,3 % против 22,9 %), также отмечена более низкая смертность (4,7 % против 13,3 %) по сравнению с пациентами, не получавшими эти группы препаратов [70]. Недавно проведенные метаанализы с включением результатов исследований, полученных в разных регионах мира, обосновывают необходимость продолжения приема ИАПФ или БРА больными АГ в случае развития COVID-19 [71, 72]. Кроме этого, указывается на защитный эффект ИАПФ при новой коронавирусной инфекции у пациентов с повышенным АД [73]. Таким образом, продолжение применения ИАПФ или БРА у пациентов с новой коронавирусной инфекцией и ранее существовавшей АГ является оправданным. Российское кардиологическое общество, Европейское общество кардиологов, Американская ассоциация кардиологов настоятельно рекомендуют продолжение приема ИАПФ или БРА, поскольку это жизненно необходимые препараты, защищающие от кардиоваскулярных осложнений и продлевающие жизнь. Пациенты с повышенным АД попадают в группу риска самых тяжелых форм COVID-19, и необоснованная отмена препаратов может привести к серьезным негативным последствиям в национальном масштабе, значительно превышающим возможные риски, связанные с коронавирусной инфекцией [74, 75].

Артериальная гипертензия и другие сердечно-сосудистые заболевания после перенесенного инфицирования SARS-CoV-2

Заболевание COVID-19 было впервые выявлено чуть более 3 лет назад, поэтому данные долгосрочных наблюдений за изменением здоровья людей, перенесших это заболевание, пока немногочисленны.

Исследователи из Испании (М. М. Maestre-Muñiz и соавторы, 2021 год) наблюдали в течение 1 года за 587 пациентами, перенесшими COVID-19 и выписанными из стационара и отделения неотложной помощи. В течение периода наблюдения АГ впервые диагностирована у 2 %, правожелудочковая сердечная недостаточность — еще у 2,7 % от числа выживших лиц. За 1 год наблюдения смертность в когорте составила 7,5 %. Каждый четвертый умерший погиб по причинам, вероятно, связанным с COVID-19, включая острый инфаркт миокарда, сердечную недостаточность, внезапную смерть [61]. Анализируя результаты собственных наблюдений, исследователи заключают, что COVID-19 — это не только острое инфекционное заболевание, но и синдром, который поражает значительную часть

выживших в течение длительного времени, даже когда первоначальное течение заболевания было легким [61].

Недавно проведенный анализ баз данных Министерства по делам ветеранов США выявил повышение частоты новых случаев острого нарушения мозгового кровообращения, ишемической болезни сердца, нарушений ритма сердца, сердечной недостаточности и тромбозов во временном интервале 1–12 месяцев после инфицирования SARS-CoV-2 по сравнению с контрольными группами [76].

Острое повреждение миокарда наблюдается у значительного числа пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 [77]. Дальнейшее наблюдение за этой категорией больных обнаруживает признаки сохраняющейся остаточной дисфункции правого желудочка с нарушением продольной деформации правого желудочка и фиброзом миокарда, что, вероятно, является следствием миокардита, перенесенного в период острой фазы COVID-19 [78]. Когортное исследование, в котором методом магнитно-резонансной томографии изучалось состояние сердца у пациентов, перенесших COVID-19, выявило признаки воспаления миокарда у 60 % пациентов [79].

Таким образом, из доступных литературных источников известно, что у пациентов, перенесших острую фазу COVID-19, значительно повышается вероятность развития АГ, острого коронарного синдрома, нарушений сердечного ритма, дисфункции правого желудочка, фиброза миокарда и сердечной недостаточности. Также среди пациентов этой категории повышается риск смерти от сердечно-сосудистых причин. Принимая во внимание огромное и все еще возрастающее число людей, перенесших COVID-19, опасные последствия, связанные с этим заболеванием, могут затронуть значительное число людей во всем мире.

Для оценки значимости перенесенного COVID-19 как ФР кардиоваскулярной патологии и риска смерти, в том числе от ССЗ, необходимы дальнейшие клинические и долгосрочные проспективные исследования.

Выводы

Вопрос о влиянии АГ на формирование риска неблагоприятных исходов COVID-19 до настоящего времени окончательно не решен и требует дальнейшего изучения. Вместе с тем длительное повышение АД приводит к поражению органов-мишеней и развитию ассоциированных клинических состояний, что значительно повышает риск тяжелого течения COVID-19 и летальных исходов, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста.

Эндотелий представляет собой важную общую зону сопряжения АГ и COVID-19. Повреждение эндотелия и эндотелиальная дисфункция при АГ и эндотелиит при COVID-19 могут усиливать друг друга, увеличивая вероятность кардиоваскулярных осложнений у больных COVID-19.

Предположение о негативном влиянии препаратов групп ИАПФ и БРА у пациентов с АГ на течение COVID-19 не нашло доказательств. Настоятельно рекомендуется продолжение применения ИАПФ или БРА у пациентов с АГ, заболевших COVID-19.

Перенесенный COVID-19 может быть прогностически неблагоприятным фактором для АГ и других ССЗ, повышая риск кардиоваскулярной смертности.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. World Health Organisation. Available from: <https://covid19.who.int/>
2. Rabi FA, Al Zoubi MS, Kasasbeh GA, Salameh DM, Al-Nasser AD. SARS-CoV-2 and coronavirus disease 2019: what we know so far. *Pathogens*. 2020;9(3):231. doi:10.3390/pathogens9030231
3. Cardiovascular Diseases. World Health Organisation. Available from: https://www.who.int/ru/health-topics/hypertension/cardiovascular-diseases#tab=tab_1
4. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1223–1249. doi:10.1016/S0140-6736(20)30752-2
5. Иванова А. Ю., Долгалева И. В. Влияние артериальной гипертензии на формирование риска смертности по результатам 27-летнего проспективного исследования. *Кардиология*. 2018;58(9):5–11. doi:10.18087/cardio.2018.9.10168 [Ivanova AY, Dolgaleva IV. Impact of arterial hypertension on the formation of the risk of mortality. Results of a 27-year prospective study. *Kardiologiya*. 2018;58(9):5–11. doi:10.18087/cardio.2018.9.10168. In Russian].
6. Долгалева И. В., Бразовская Н. Г., Иванова А. Ю., Шипхинева А. Ю., Богачук П. М. Влияние артериальной гипертензии, избыточной массы тела, гипертриглицеридемии и их сочетания на смертность по результатам 27-летнего когортного проспективного исследования. *Кардиология*. 2019;59(11S):44–52. doi:10.18087/cardio.n344 [Dolgaleva IV, Brazovskaya NG, Ivanova AY, Shipkhineva AY, Bogachuk PM. Impact of hypertension, overweight, hypertriglyceridemia and their combination for mortality rate according to the results of a 27-year cohort prospective study. *Kardiologiya*. 2019;59(11S):44–52. doi:10.18087/cardio.n344. In Russian].
7. Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В., Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Баранова Е. И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786 [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical Guidelines* 2020. *Russ J Cardiol*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. In Russian].

8. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol.* 2020;109(5):531–538. doi:10.1007/s00392-020-01626-9
9. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020;75(7):1730–1741. doi:10.1111/all.14238
10. Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A, Javanbakht MH, Sarraf P, Djalali M. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Aging Male.* 2020;23(5):1416–1424. doi:10.1080/13685538.2020.1774748
11. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
12. Mahamat-Saleh Y, Fiolet T, Rebeaud ME, Mulot M, Guihur A, El Fatouhi D et al. Diabetes, hypertension, body mass index, smoking and COVID-19-related mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open.* 2021;11(10):e052777. doi:10.1136/bmjopen-2021-052777
13. Reyes C, Pistillo A, Fernández-Bertolín S, Recalde M, Roel E, Puente D et al. Characteristics and outcomes of patients with COVID-19 with and without prevalent hypertension: a multinational cohort study. *BMJ Open.* 2021;11(12):e057632. doi:10.1136/bmjopen-2021-057632
14. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061–1069. doi:10.1001/jama.2020.1585
15. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA.* 2020;323(20):2052–2059. doi:10.1001/jama.2020.6775
16. Liu Zh, Bing X, Za Zhi X. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. 2020;41(2):145–151. doi:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003
17. Eastin C, Eastin T. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China: Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX et al. *J Emerg Med.* 2020;58(4):711–712. doi:10.1016/j.jemermed.2020.04.004
18. Gallo G, Calvez V, Savoia C. Hypertension and COVID-19: current evidence and perspectives. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2022;29(2):115–123. doi:10.1007/s40292-022-00506-9
19. Iaccarino G, Grassi G, Borghi C, Ferri C, Salvetti M, Volpe M; SARS-RAS Investigators. Age and multimorbidity predict death among COVID-19 patients: results of the SARS-RAS Study of the Italian Society of Hypertension. *Hypertension.* 2020;76(2):366–372. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15324
20. Mancusi C, Grassi G, Borghi C, Carugo S, Fallo F, Ferri C et al. Determinants of healing among patients with coronavirus disease 2019: the results of the SARS-RAS study of the Italian Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2021;39(2):376–380. doi:10.1097/HJH.0000000000002666
21. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L et al. Features of 20133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterization Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ.* 2020;369:m1985. doi:10.1136/bmj.m1985
22. Kreutz R, Algharably EAE, Azizi M, Dobrowolski P, Guzik T, Januszewicz A et al. Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19. *Cardiovasc Res.* 2020;116(10):1688–1699. doi:10.1093/cvr/cvaa097
23. Lippi G, Wong J, Henry BM. Hypertension in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Pol Arch Intern Med.* 2020;130(4):304–309. doi:10.20452/pamw.15272
24. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a “set up” for vascular disease. *Circulation.* 2003;107(1):139–46. doi:10.1161/01.cir.0000048892.83521.58
25. Rodier F, Campisi J. Four faces of cellular senescence. *J Cell Biol.* 2011;192(4):547–556. doi:10.1083/jcb.201009094
26. Matsushita H, Chang E, Glassford AJ, Cooke JP, Chiu CP, Tsao PS. eNOS activity is reduced in senescent human endothelial cells: Preservation by hTERT immortalization. *Circ Res.* 2001;89(9):793–798. doi:10.1161/hh2101.098443
27. Gimbrone MA Jr, Topper JN, Nagel T, Anderson KR, Garcia-Cardena G. Endothelial dysfunction, hemodynamic forces, and atherogenesis. *Ann NY Acad Sci.* 2000;902:230–239. doi:10.1111/j.1749-6632.2000.tb06318.x
28. Drummond GR, Vinh A, Guzik TJ, Sobey CG. Immune mechanisms of hypertension. *Nat Rev Immunol.* 2019;19(8):517–532. doi:10.1038/s41577-019-0160-5
29. Caillon A, Schiffrin EL. Role of inflammation and immunity in hypertension: recent epidemiological, laboratory, and clinical evidence. *Curr Hypertens Rep.* 2016;18(3):21. doi:10.1007/s11906-016-0628-7
30. Patrick DM, Van Beursum JP, Kirabo A. The role of inflammation in hypertension: novel concepts. *Curr Opin Physiol.* 2021;19:92–98. doi:10.1016/j.cophys.2020.09.016
31. Perrotta M, Lori A, Carnevale L, Fardella S, Cifelli G, Iacobucci R et al. Deoxycorticosterone acetate-salt hypertension activates placental growth factor in the spleen to couple sympathetic drive and immune system activation. *Cardiovasc Res.* 2018;114(3):456–467. doi:10.1093/cvr/cvy001
32. Siedlinski M, Jozefczuk E, Xu X, Teumer A, Evangelou E, Schnabel RB et al. White blood cells and blood pressure: A Mendelian Randomization Study. *Circulation.* 2020;141(16):1307–1317. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045102
33. Youn JC, Yu HT, Lim BJ, Koh MJ, Lee J, Chang DY et al. Immunosenescent CD8⁺ T cells and C-X-C chemokine receptor type 3 chemokines are increased in human hypertension. *Hypertension.* 2013;62(1):126–133. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.00689
34. Li F, Li W, Farzan M, Harrison SC. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor. *Science.* 2005;309(5742):1864–1868. doi:10.1126/science.1116480
35. Ketelhuth DFJ, Lutgens E, Bäck M, Binder CJ, Van den Bossche J, Daniel C et al. Immunometabolism and atherosclerosis: perspectives and clinical significance: a position paper from the Working Group on Atherosclerosis and Vascular Biology of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res.* 2019;115(9):1385–1392. doi:10.1093/cvr/cvz166
36. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
37. Yau JW, Teoh H, Verma S. Endothelial cell control of thrombosis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2015;15:130. doi:10.1186/s12872-015-0124-z
38. Pelisek J, Reutersberg B, Greber UF, Zimmermann A. Vascular dysfunction in COVID-19 patients: update on SARS-CoV-2 infection of endothelial cells and the role of long non-coding RNAs. *ClinSci (Lond).* 2022;136(21):1571–1590. doi:10.1042/CS20220235

39. Gallo G, Volpe M, Savoia C. Endothelial Dysfunction in Hypertension: Current Concepts and Clinical Implications. *Front Med (Lausanne)*. 2022;8:798958. doi:10.3389/fmed.2021.798958
40. Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, Berlowitz DR, Cifková R, Dominiczak AF et al. Hypertension. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18014. doi:10.1038/nrdp.2018.14
41. Savoia C, Volpe M, Kreutz R. Hypertension, a moving target in COVID-19: current views and perspectives. *Circ Res*. 2021;128(7):1062–1079. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.318054
42. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417–1418. doi:10.1016/S0140-6736(20)30937-5
43. Задюченко В. С., Адашева Т. В., Сандомирская А. П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности. *Российский медицинский журнал*. 2002;1:11 [Zadionchenko VS, Adasheva TV, Sandomirskaya AP. Endothelial dysfunction and arterial hypertension: therapeutic possibilities. *Russ Med J*. 2002;1:11. In Russian].
44. Boulanger CM. Secondary endothelial dysfunction: hypertension and heart failure. *J Mol Cell Cardiol*. 1999;31(1):39–49. doi:10.1006/jmcc.1998.0842. PMID: 10072714
45. Mavraganis G, Dimopoulou MA, Delialis D, Bampatsias D, Patras R, Sianis A et al. Clinical implications of vascular dysfunction in acute and convalescent COVID-19: a systematic review. *Eur J Clin Invest*. 2022;52(11):e13859. doi:10.1111/eci.13859
46. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(8):1983–1992. doi:10.1097/01.ASN.0000132474.50966.DA
47. Six I, Guillaume N, Jacob V, Mentaverri R, Kamel S, Boullier A et al. The endothelium and COVID-19: an increasingly clear link brief title: endotheliopathy in COVID-19. *Int J Mol Sci*. 2022;23(11):6196. doi:10.3390/ijms23116196
48. Strauss SA, Seo C, Carrier M, Jetty P. From cellular function to global impact: the vascular perspective on COVID-19. *Can J Surg*. 2021;64(3):E289–E297. doi:10.1503/cjs.023820
49. Vasileiou PVS, Evangelou K, Vlasits K, Fildis G, Panayiotidis MI, Chronopoulos E et al. Mitochondrial homeostasis and cellular senescence. *Cells*. 2019;8(7):686. doi:10.3390/cells8070686
50. Chang R, Mamun A, Dominic A, Le NT. SARS-CoV-2 Mediated endothelial dysfunction: the potential role of chronic oxidative stress. *Front Physiol*. 2021;11:605908. doi:10.3389/fphys.2020.605908
51. Hoffmann J, Haendeler J, Aicher A, Rössig L, Vasa M, Zeiher AM et al. Aging enhances the sensitivity of endothelial cells toward apoptotic stimuli: important role of nitric oxide. *Circ Res*. 2001;89(8):709–715. doi:10.1161/hh2001.097796
52. Cho JG, Lee A, Chang W, Lee MS, Kim J. Endothelial to Mesenchymal Transition Represents a Key Link in the Interaction between Inflammation and Endothelial Dysfunction. *Front Immunol*. 2018;9:294. doi:10.3389/fimmu.2018.00294
53. Smadja DM, Mentzer SJ, Fontenay M, Laffan MA, Ackermann M, Helms J et al. COVID-19 is a systemic vascular hemopathy: insight for mechanistic and clinical aspects. *Angiogenesis*. 2021;24(4):755–788. doi:10.1007/s10456-021-09805-6
54. Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, Russak AJ, Paranjpe I, Richter F et al. Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(5):533–546. doi:10.1016/j.jacc.2020.06.007
55. Kwok S, Adam S, Ho JH, Iqbal Z, Turkington P, Razvi S et al. Obesity: a critical risk factor in the COVID-19 pandemic. *Clin Obes*. 2020;10(6):e12403. doi:10.1111/cob.12403
56. Barron E, Bakhai C, Kar P, Weaver A, Bradley D, Ismail H et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(10):813–822. doi:10.1016/S2213-8587(20)30272-2
57. Василевский Д. И., Баландов С. Г., Анисимова К. А., Завгородняя М. В. Патогенез артериальной гипертензии (Лекция). *Russian Biomedical Research*. 2020;5(3):59–62 [Vasilevsky DI, Balandov SG, Anisimova KA, Zavgorodnyaya MV. Pathogenesis of arterial hypertension (Lecture). *Russian Biomedical Research*. 2020;5(3):59–62. In Russian].
58. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong JC, Turner AJ et al. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2. *Circ Res*. 2020;126(10):1456–1474. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.317015
59. Pagliaro P, Penna C. Rethinking the renin-angiotensin system and its role in cardiovascular regulation. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005;19(1):77–87. doi:10.1007/s10557-005-6900-8
60. Ferrario CM, Jessup J, Gallagher PE, Averill DB, Brosnihan KB, Ann Tallant E et al. Effects of renin-angiotensin system blockade on renal angiotensin-(1–7) forming enzymes and receptors. *Kidney Int*. 2005;68(5):2189–2196. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00675.x
61. Maestre-Muñoz MM, Arias Á, Mata-Vázquez E, Martín-Toledano M, López-Larramona G, Ruiz-Chicote AM et al. Long-term outcomes of patients with coronavirus disease 2019 at one year after hospital discharge. *J Clin Med*. 2021;10(13):2945. doi:10.3390/jcm10132945
62. Авдеев С. Н., Адамян Л. В., Алексеева И. О., Багненко С. Ф., Баранов А. А., Баранова Н. Н. и др. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17 (14.12.2022)». Министерство здравоохранения Российской Федерации. Доступно по ссылке: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_347896 [Avdeev SN, Adamyan LV, Alekseeva IO, Bagnenko SF, Baranov AA, Baranova NN. Temporary guidelines “Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 17 (14.12.2022)”. Ministry of Health of the Russian Federation. Available from: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_347896. In Russian].
63. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1–9. *Circ Res*. 2000;87(5):E1–9. doi:10.1161/01.res.87.5.e1
64. Evans PC, Rainger GE, Mason JC, Guzik TJ, Osto E, Stamataki Z et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. *Cardiovasc Res*. 2020;116(14):2177–2184. doi:10.1093/cvr/cvaa230
65. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271–280.e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052
66. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203(2):631–637. doi:10.1002/path.1570
67. Nicin L, Abplanalp WT, Mellentin H, Kattih B, Tombor L, John D et al. Cell type-specific expression of the putative SARS-CoV-2 receptor ACE2 in human hearts. *Eur Heart J*. 2020; 41(19):1804–1806. doi:10.1093/eurheartj/ehaa311
68. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(5):259–260. doi:10.1038/s41569-020-0360-5

69. 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

70. Yang G, Tan Z, Zhou L, Yang M, Peng L, Liu J et al. Effects of angiotensin II receptor blockers and ACE (angiotensin-converting enzyme) inhibitors on virus infection, inflammatory status, and clinical outcomes in patients with COVID-19 and hypertension: A Single-Center Retrospective Study. *Hypertension*. 2020;76(1):51–58. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15143

71. Gnanenthiran SR, Borghi C, Burger D, Caramelli B, Charchar F, Chirinos JA et al. Renin-angiotensin system inhibitors in patients with COVID-19: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Led by the International Society of Hypertension. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(17):e026143. doi:10.1161/JAHA.122.026143

72. Kabia AU, Li P, Jin Z, Tan X, Liu Y, Feng Y et al. The effects of hypertension on the prognosis of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis on the interactions with age and antihypertensive treatment. *J Hypertens*. 2022;40(12):2323–2336. doi:10.1097/HJH.0000000000003266

73. Aparisi Á, Catalá P, Amat-Santos IJ, Marcos-Mangas M, López-Otero D, Veras C et al. Chronic use of renin-angiotensin-aldosterone inhibitors in hypertensive COVID-19 patients: Results from a Spanish Registry and Meta-Analysis. *Med Clin (Barc)*. 2022;158(7):315–323. doi:10.1016/j.medcli.2021.04.005

74. Лечение ИАПФ или БРА во время пандемии COVID-19. Российское кардиологическое общество. Доступно по ссылке: https://scardio.ru/news/novosti_obschestva/lechenie_iapf_ili_bra_vo_vremya_pandemii_covid19/?ysclid=lb577z8oen388391619 [Treatment of ACEI or ARB during the COVID-19 pandemic. Russian Society of Cardiology. Available from: https://scardio.ru/news/novosti_obschestva/lechenie_iapf_ili_bra_vo_vremya_pandemii_covid19/?ysclid=lb577z8oen388391619. In Russian].

75. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. European Society of Cardiology. Available from: [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)

76. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med*. 2022;28(3):583–590. doi:10.1038/s41591-022-01689-3

77. Weber B, Siddiqi H, Zhou G, Vieira J, Kim A, Rutherford H et al. Relationship between myocardial injury during index hospitalization for SARS-CoV-2 infection and longer-term outcomes. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(1): e022010. doi:10.1161/JAHA.121.022010

78. Nuzzi V, Castrichini M, Collini V, Roman-Pognuz E, Di Bella S, Luzzati R et al. Impaired right ventricular longitudinal strain without pulmonary hypertension in patients who have recovered from COVID-19. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2021;14(4):e012166. doi:10.1161/CIRCIMAGING.120.012166

79. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA. Cardiol*. 2020;5(11):1265–1273. doi:10.1001/jamacardio.2020.3557

Информация об авторах

Долгалева Игорь Владимирович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой факультетской терапии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО Сибирский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0003-2658-0181, e-mail: ivdolgalev@mail.ru;

Самойлова Юлия Геннадьевна — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой педиатрии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО Сибирский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-2667-4842, e-mail: samoilova_yu@inbox.ru;

Максимова Кристина Юрьевна — ассистент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии ФГБОУ ВО Сибирский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-3225-596X, e-mail: kristina_maximova@mail.ru;

Иванова Алена Юрьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО Сибирский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0003-4140-9067, e-mail: a181288@yandex.ru;

Матвеева Мария Владимировна — доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО Сибирский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0001-9966-6686, e-mail: matveeva.mariia@yandex.ru;

Старовойтова Елена Александровна — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой общей врачебной практики и поликлинической терапии ФГБОУ ВО Сибирский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-4281-1157, e-mail: elena-starovoytova@yandex.ru;

Кириллова Наталья Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии ФГБОУ ВО Сибирский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0001-9549-9614, e-mail: kirillova.natalya@gmail.com;

Федосенко Сергей Вячеславович — доктор медицинских наук, профессор кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии ФГБОУ ВО Сибирский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0001-6655-3300, e-mail: s-fedosenko@mail.ru.

Author information

Igor V. Dolgalev, MD, PhD, DSc, Head, the Intermediate Level Therapy Division with Clinical Pharmacology Course, Siberian State Medical University, ORCID: 0000-0003-2658-0181, e-mail: ivdolgalev@mail.ru;

Yulia G. Samoilova, MD, PhD, DSc, Head, the Pediatrics Division with Endocrinology Course, Siberian State Medical University, ORCID: 0000-0002-2667-4842, e-mail: samoilova_yu@inbox.ru;

Kristina Yu. Maksimova, MD, Assistant, the General Medical Practice and Outpatient Therapy Division, Siberian State Medical University, ORCID: 0000-0002-3225-596X, e-mail: kristina_maximova@mail.ru;

Alena Yu. Ivanova, MD, PhD, Associate Professor, the Intermediate Level Therapy Division with Clinical Pharmacology Course, Siberian State Medical University, ORCID: 0000-0003-4140-9067, e-mail: a181288@yandex.ru;

Mariia V. Matveeva, MD, PhD, DSc, Professor of the Pediatrics Division with Endocrinology Course, Siberian State Medical University, ORCID: 0000-0001-9966-6686, e-mail: matveeva.mariia@yandex.ru;

Elena A. Starovoytova, MD, PhD, DSc, Head, the General Medical Practice and Outpatient Therapy Division, Siberian State Medical University, ORCID: 0000-0002-4281-1157, e-mail: elena-starovoytova@yandex.ru;

Natalia A. Kirillova, MD, PhD, DSc, Associate Professor, the General Medical Practice and Outpatient Therapy Division, Siberian State Medical University, ORCID: 0000-0001-9549-9614, e-mail: kirillova.natalya@gmail.com;

Sergey V. Fedosenko, MD, PhD, DSc, Professor of the General Medical Practice and Outpatient Therapy Division, Siberian State Medical University, ORCID: 0000-0001-6655-3300, e-mail: s-fedosenko@mail.ru.