

<https://doi.org/10.26442/2075082X.2020.3.200362>

[Мнение экспертов]

# Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертонии: артериальная гипертония и COVID-19

И.Е. Чазова<sup>1</sup>, Н.В. Блинова<sup>1</sup>, В.А. Невзорова<sup>2</sup>, Ю.В. Жернакова<sup>1</sup>, М.П. Савенков<sup>3</sup>, Е.В. Ощепкова<sup>1</sup>, О.Д. Остроумова<sup>4</sup>, О.А. Кисляк<sup>3</sup>, С.А. Бойцов<sup>1,5</sup><sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия;<sup>3</sup>ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;<sup>4</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

✉c34h@yandex.ru

**Аннотация**

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), вызванная β-коронавирусом SARS-CoV-2, которая приводит к развитию острого респираторного дистресс-синдрома, затронула более 19 млн человек во всем мире, что привело к 0,7 млн смертей по состоянию на август 2020 г. Установленный факт, что вирус использует ангиотензинпревращающий фермент 2 в качестве рецептора входа в клетку-мишень, и высокая распространенность артериальной гипертонии и других сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов с COVID-19 вызвали серьезные дискуссии по ведению таких пациентов. В консенсусе экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертонии проанализированы существующие данные о связи между COVID-19 и артериальной гипертонией, патофизиологические аспекты проникновения вируса в клетки-мишени и применения блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с артериальной гипертонией и COVID-19.

**Ключевые слова:** коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, артериальная гипертония, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ангиотензинпревращающий фермент 2.

**Для цитирования:** Чазова И.Е., Блинова Н.В., Невзорова В.А. и др. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертонии: артериальная гипертония и COVID-19. Системные гипертонии. 2020; 17 (3): 35–41. DOI: 10.26442/2075082X.2020.3.200362

## Russian Medical Society for Arterial Hypertension Expert Consensus: Hypertension and COVID-19

[Opinion of Experts]

Irina E. Chazova<sup>1</sup>, Nataliia V. Blinova<sup>1</sup>, Vera A. Nevzorova<sup>2</sup>, Juliya V. Zhernakova<sup>1</sup>, Mikhail P. Savenkov<sup>3</sup>, Elena V. Oshchepkova<sup>1</sup>, Olga D. Ostroumova<sup>4</sup>, Oksana A. Kisliak<sup>3</sup>, Sergey A. Boytsov<sup>1,5</sup><sup>1</sup>National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia;<sup>2</sup>Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia;<sup>3</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;<sup>4</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;<sup>5</sup>Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

✉c34h@yandex.ru

**For citation:** Chazova I.E., Blinova N.V., Nevzorova V.A. et al. Russian Medical Society for Arterial Hypertension Expert Consensus: Hypertension and COVID-19. Systemic Hypertension. 2020; 17 (3): 35–41. DOI: 10.26442/2075082X.2020.3.200362

Общепризнан факт, что неинфекционные заболевания, включая артериальную гипертонию (АГ), являются основной проблемой общественного здравоохранения во всех странах, поскольку около 70% причин смертей в мире связаны с неинфекционными заболеваниями. Однако внезапное появление инфекционного заболевания – новой коронавирусной инфекции изменило устоявшиеся представления о болезнях, представляющих наибольшую угрозу здоровью. Пандемия коронавирусной инфекции затронула все сферы жизни людей, включая здоровье, экономику, обучение и психологические аспекты. Прогнозируется, что пандемия коронавирусной инфекции вызовет новую пандемию неинфекционных заболеваний, в большей степени сердечно-сосудистых (ССЗ) [1]. Этот прогноз представляется весьма веро-

ятным, учитывая снижение физической активности, напряженную эмоциональную обстановку, увеличение потребления алкоголя и курения, повышенный уровень стресса в период пандемии, что является факторами риска ССЗ, включая повышение артериального давления (АД). В условиях пандемии коронавирусной инфекции в первую очередь необходимо уделить внимание пациентам с АГ, учитывая высокую распространенность этого заболевания, а также факт заинтересованности компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в отношении проникновения нового вируса в организм.

В консенсусе рассмотрены актуальные данные по ведению пациентов с АГ в условиях пандемии, доступные по состоянию на август 2020 г.

**Abstract**

The novel coronavirus infection (COVID-19) caused by the β-coronavirus SARS-CoV-2, and leads to acute respiratory distress syndrome, has affected more than nineteen million people worldwide, resulting in 0.7 million deaths as of August 2020. The fact that the virus uses angiotensin-converting enzyme 2 as a receptor for entering the target cell, and the high prevalence of hypertension and other cardiovascular diseases among patients with COVID-19, have caused serious discussions on the management of such patients. This consensus of experts from the Russian Medical Society for Arterial Hypertension analyzed the existing data on the relationship between COVID-19 and hypertension, the pathophysiological aspects of the penetration of the virus into target cells and the use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with hypertension and COVID-19.

**Key words:** coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2, hypertension, renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors, angiotensin converting enzyme 2.

## Эпидемиологические и патогенетические данные о связи АГ и COVID-19

### Распространенность АГ в популяции

Повышенное АД остается основной причиной смертности во всем мире и составляет 10,4 млн смертей в год [2]. АГ является ведущим фактором риска развития ССЗ (инфаркт миокарда, инсульт, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность), цереброваскулярных (ишемический, геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака) и почечных заболеваний [3].

Распространенность АГ среди взрослого населения в общей популяции составляет 30–45% [4]. По оценкам экспертов, в 2010 г. у 1,39 млрд людей в мире имела место АГ [5]. В российской популяции среди мужчин в возрасте 25–65 лет распространенность АГ достигает 47%, среди женщин – 40% [6]. Распространенность АГ увеличивается с возрастом, при избыточной массе тела и ожирении. Поскольку наблюдается увеличение числа таких лиц в популяции, прогнозируется, что и распространенность АГ будет расти во всем мире. По оценкам экспертов, к 2025 г. число пациентов с АГ увеличится на 15–20% и достигнет порядка 1,5 млрд человек [7].

### Пандемия COVID-19, история вопроса

В начале декабря 2019 г. в провинции Хубэй Китайской Народной Республики появились случаи тяжелых первичных вирусных пневмоний с летальными исходами. Первый случай такой пневмонии официально зарегистрирован в городе Ухань 8 декабря 2019 г. [8]. Комитет здравоохранения города Ухань 30 декабря 2019 г. выпустил срочное уведомление о появлении пневмонии неясной этиологии.

7 января 2020 г. поступила информация об идентификации этиологического агента заболевания, которым оказался представитель семейства коронавирусов, и ему присвоили временное обозначение 2019-nCoV (novel coronavirus 2019) [9]. 30 января 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила эпидемическую вспышку в провинции Хубэй чрезвычайной ситуацией здравоохранения международного масштаба. В ходе проведенных генетических исследований выявили, что геном 2019-nCoV гомологичен другим представителям семейства коронавирусов, а именно MERS-CoV – на 50% (возбудитель ближневосточного респираторного синдрома – MERS), SARS-CoV – на 79% (возбудитель атипичной пневмонии – SARS) и BtRsCoV – на 88%. Учитывая выявленные особенности структуры генома нового коронавируса, Международный комитет по таксономии вирусов переименовал его в вирус острого респираторного синдрома 2-го типа – SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome 2).

11 февраля 2020 г. Всемирная организация здравоохранения дала заболеванию, связанному с SARS-CoV-2, название COVID-2019 (Coronavirus Disease 2019) [10].

В актуальной 7-й версии Временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Минздрава России на момент написания консенсуса в повествовательной части используется терминология – новая коронавирусная инфекция, в сокращении – COVID-19. Однако для формулирования диагноза необходимо использовать следующие формулировки: «коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован» или «коронавирусная инфекция COVID-19, вирус не идентифицирован» [11].

11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила о начале пандемии COVID-19. По состоянию на начало августа 2020 г. пандемия охватила более 188 стран с зарегистрированными свыше 19,2 млн случаев заболевания, более 718 тыс. человек умерли.

### SARS-CoV-2

Возбудителем COVID-19 является новый одноцепочечный РНК-содержащий β-коронавирус, относящийся к большому семейству Коронавирусы (Coronaviridae). Название связано с его

строением – в суперкапсид встроены гликопротеиновые шиповидные отростки в виде булав, которые напоминают внешним видом корону. Шиповидные белки – это Spike-белки, через которые и происходит связывание вируса с клеткой-мишенью [12].

К началу XXI в. коронавирусы представляли серьезную ветеринарную проблему, однако считали, что в отношении человека они не относятся к числу особо опасных с эпидемиологической точки зрения. Они вызывали нетяжелые заболевания верхних дыхательных путей с крайне редкими летальными исходами. Научному сообществу пришлось пересмотреть данные представления уже в 2002 г., когда вирус тяжелого острого респираторного синдрома SARS-CoV проник в популяцию людей из популяции летучих мышей в Юго-Восточной Азии. Следующий виток настороженности к данному семейству вирусов произошел в 2012 г., когда выявили природные очаги вируса ближневосточного респираторного синдрома MERS-CoV на территории Аравийского полуострова [13]. Оба заболевания ассоциированы с высокой летальностью.

По имеющимся на сегодняшний день данным первичным источником SARS-CoV-2 были подковоносые летучие мыши, которые являются частыми переносчиками коронавирусов. Промежуточные животные, через которых вирус передался от мышей человеку, до сих пор точно не установлены, по некоторым данным это были яванские панголины [14]. Входными воротами являются эпителиоциты верхних дыхательных путей, а также желудка и кишечника. Основными клетками-мишенями для SARS-CoV-2 являются альвеолярные клетки 2-го типа, что обуславливает частое возникновение атипичных пневмоний с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС).

Вирус SARS-CoV-2 отнесен ко 2-му уровню патогенности, как и некоторые другие представители этого семейства (SARS-CoV, MERS-CoV), в отношении которых имеются частые случаи летальных исходов [11].

### РААС и АПФ-2

РААС включает гуморальные факторы и ферменты с протеолитической активностью, посредством которых запускаются внутриклеточные каскады реакций, играющие ведущую роль в регуляции уровня АД. Первым протеолитическим ферментом, участвующим в данных процессах, является ренин, синтезируемый почками, с участием которого ангиотензиноген печени расщепляется до неактивного ангиотензина I (АТ I). Переход АТ I в ангиотензин II (АТ II) осуществляет ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), связанный с мембраной клетки. АТ II – основной эффекторный пептид РААС, который, связываясь со специфическими рецепторами в органах и тканях, опосредует разнообразные гемодинамические эффекты РААС. В первую очередь – это вазоконстрикция, провоспалительные и пролиферативные эффекты, а также активация других прессорных гормонов – катехоламинов, альдостерона, вазопрессина. Существует 4 типа специфических рецепторов для АТ II: рецепторы ангиотензина 1, 2, 3, 4-го типов (АТ<sub>1</sub>, АТ<sub>2</sub>, АТ<sub>3</sub>, АТ<sub>4</sub>-рецепторы), из них наиболее изучены два – АТ<sub>1</sub>- и АТ<sub>2</sub>-рецепторы, которые значимо различаются как по регулируемым через них сигнальным реакциям, так и по физиологическим ответам клеток-мишеней [15]. Связывание АТ<sub>1</sub>-рецептора с агонистами, в том числе и с АТ II, приводит к стимуляции процессов вазоконстрикции, пролиферации и воспаления. В отличие от АТ<sub>1</sub>-рецептора, стимуляция АТ<sub>2</sub>-рецепторов повышает активность различных изоформ NO-синтаз, тем самым активируя NO-зависимые пути, вызывая вазодилатацию, подавление пролиферации эндотелиальных, гладкомышечных клеток сосудов и противовоспалительные эффекты.

Существует 2-й тип АПФ – АПФ-2. Экзопептидаза АПФ-2, несмотря на большое сходство по аминокислотному составу с АПФ, оказывает кардинально противоположные функциональные эффекты – антипролиферативные, противовоспалительные и способствует вазодилатации. Это происходит за счет того, что АПФ-2, воздействуя на АТ II, расщепляет его до ангиотензина 1–7 (АТ<sub>1-7</sub>), а АТ I – до неактивного АТ<sub>1-9</sub>, который по-

средством АПФ метаболизируется в АТ<sub>1-7</sub>. В конечном итоге АТ<sub>1-7</sub> связывается, как и АТ II, со специфическими рецепторами клетки (MAS-рецепторы) и оказывает вазодилатирующие и антипролиферативные эффекты. Таким образом, MAS-рецептор является функциональным антагонистом АТ<sub>1</sub>-рецептора, а АТ<sub>1-7</sub> – антагонистом АТ II и обладает протективными эффектами для сердечно-сосудистой системы (ССС). Но для его образования необходима достаточная концентрация АПФ-2.

Существует 2 формы АПФ-2 – мембраносвязанная и растворимая [16]. Мембраносвязанная форма АПФ-2 является функционально активной и включает N-концевой эктодомен, трансмембранный домен и цитоплазматический домен. Растворимая форма АПФ-2 образуется путем дезаминирования внеклеточной части молекулы АПФ-2. Процесс дезаминирования происходит при участии протеазы ADAM17, которая представляет собой трансмембранный белок [17, 18]. Наличие двух форм АПФ-2 играет важную роль в проникновении вируса SARS-CoV-2 в клетки-мишени.

#### Механизм проникновения вируса SARS-CoV-2 в клетки

Как уже отмечалось, вирус SARS-CoV-2 имеет выраженное сходство, как функциональное, так и структурное, с вирусом – возбудителем острого респираторного синдрома – SARS-CoV. Установили, что проникновение вируса в клетку хозяина происходит путем использования мембраносвязанной формы АПФ-2.

Впоследствии выявлен протеолитический фермент, который необходим для такого проникновения, – это трансмембранная сериновая протеаза TMPRSS2, которая с высокой интенсивностью экспрессируется в эпителиальных клетках легких человека [19]. Важно, что репликация вирусов в клетках с повышенной экспрессией протеазы TMPRSS2 не сопровождается увеличением способности вируса к инфицированию, что указывает на участие протеазы TMPRSS2 именно в процессе проникновения вируса через клеточную мембрану, а не в контроле его дальнейшей репликации [20].

Высокий уровень экспрессии АПФ-2 и ADAM17 обнаружен в сердце, легких, почках, кишечнике, мозге и яичках, в других тканях он незначителен. Известно, что расщепление АПФ-2 с помощью протеазы ADAM17 приводит к появлению растворимой формы АПФ-2. Установили, что растворимая форма АПФ-2 специфически связывается с вирусом SARS-CoV, тем самым препятствует его взаимодействию с трансмембранной формой АПФ-2 и предотвращает инфицирование клетки-мишени [21].

Так, TMPRSS2-индуцированное расщепление АПФ-2 способствует инфицированию клетки вирусом, а ADAM17-индуцированное расщепление АПФ-2, напротив, этот процесс угнетает [22].

В настоящее время доказано, что рецептором вируса SARS-CoV-2, с помощью которого он проникает в клетку-мишень, является трансмембранная форма АПФ-2. Кроме того, показано, что протеаза TMPRSS2 играет исключительно важную роль в АПФ-2-опосредованном проникновении вируса SARS-CoV-2 в клетку-мишень [23]. Мишенью протеазы TMPRSS2 является Spike-белок в структуре вируса, который после расщепления приобретает способность эффективно взаимодействовать с трансмембранной формой АПФ-2 и образовывать комплекс АПФ-2–S (SARS-CoV-2), обеспечивающий интернализацию вируса в клетку путем эндоцитоза [22]. На подтверждение этой теории указывают результаты экспериментов *in vitro*, в которых клеточная культура с экспрессированной протеазой TMPRSS2 обладала высокой способностью инфицироваться SARS-CoV-2, в то время как в другой клеточной культуре, где отсутствовала протеаза TMPRSS2, вирус в клетки не проникал и заражения не происходило [24].

В отношении роли протеазы ADAM17 в инфицировании вирусом SARS-CoV-2 прямых данных в настоящее время не получено. Существует гипотеза по аналогии с SARS-CoV, что протеаза ADAM17 может взаимодействовать с растворимой формой АПФ-2, препятствуя взаимодействию с трансмембранной формой АПФ-2, и тем самым влиять на ее участие в проникновении

вируса в клетку. Однако однозначные выводы могут быть сделаны только после проведения соответствующих исследований.

#### Экспрессия АПФ-2 в организме

Основной контингент пациентов, у которых наиболее часто отмечается тяжелое течение коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, составляют пожилые люди, пациенты с АГ, ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом, хроническими заболеваниями легких, ожирением. Многие из этих заболеваний обусловлены или сопряжены с нарушением функции РААС и сопровождаются компенсаторным или вызванным фармакологическими препаратами изменением экспрессии АПФ-2 [25, 26].

Поскольку мембраносвязанная форма АПФ-2 является неотъемлемым условием для проникновения SARS-CoV-2 в клетку-мишень, то повышение экспрессии и количества этой формы фермента в мембране может способствовать заражению вирусом SARS-CoV-2 и утяжелять течение COVID-19. В связи с этим логично предположить, что у данной категории лиц, более подверженных тяжелому течению COVID-19, концентрация АПФ-2 должна быть наиболее высокой в клетках.

Выполненные ранее исследования на животных показали возрастное снижение уровня АПФ-2 в легких. Однако недавнее проспективное обсервационное исследование, в котором проанализировали данные пациентов всех возрастов, включая новорожденных, детей, молодых и пожилых людей старше 65 лет, находившихся на искусственной вентиляции по поводу ОРДС, продемонстрировало, что активность АПФ-2 в отделяемом бронхоальвеолярном лаваже значимо не ассоциировалась с возрастом [27]. Вместе с тем в другом исследовании не обнаружили доказательств того, что генетические вариации в гене, кодирующем АПФ-2, расположенном на X-хромосоме, могут влиять на восприимчивость к COVID-19 [28]. Анализ транскриптомных наборов непораженной ткани легкого не выявил существенных различий в экспрессии АПФ-2 между расовыми (азиатские и кавказские), возрастными (возраст более 60 лет и менее) группами и полом [29].

#### Распространенность АГ среди пациентов с COVID-19

Первые сообщения из Китая демонстрировали высокую распространенность АГ среди пациентов с COVID-19 – около 30–50% [30, 31]. Тогда в мировом медицинском сообществе появилась гипотеза о более высокой восприимчивости больных АГ к инфицированию SARS-CoV-2. Однако при детальном анализе данных о частоте АГ среди больных COVID-19 в разных европейских источниках оказалось, что процент пациентов с АГ среди лиц с коронавирусной инфекцией будет близок к проценту распространенности АГ в целом в популяции данного региона. Так, в исследованиях, в которых сообщалось о высокой распространенности АГ среди пациентов с COVID-19, гипертония выявлялась у 30,4% (58/191) китайских пациентов среднего возраста 56 лет и у 46% (509/1043) итальянских пациентов среднего возраста 63 года. Национальное исследование в Китае показало, что 44,6% населения в возрасте 55–64 лет страдают АГ, и 45,2% населения Италии в возрасте 60–69 лет также имеют АГ согласно итальянскому национальному регистру [32]. Наиболее высокие показатели заболеваемости АГ у госпитализированных пациентов с COVID-19 представлены в ряде американских сообщений, включавших 5700 пациентов, среди которых АГ была у 3026 (56,6%) пациентов [33]. При этом данный показатель оказался ниже, чем в общей популяции США, где распространенность АГ в этой возрастной группе колеблется от 63 до 77% [34].

На момент написания данного документа никаких достоверных данных, демонстрирующих повышенный риск инфицирования SARS-CoV-2 лиц при наличии у них АГ, не появилось.

#### Влияние АГ на тяжесть течения и смертность пациентов с COVID-19

Проникновение вируса SARS-CoV-2 в клетки легких и других органов через связывание Spike-белка вируса с трансмем-

бранной формой АПФ-2 стало настоящим откровением для многих медицинских специалистов, особенно кардиологов, которые хорошо представляют вовлеченность РААС в патогенетические процессы большинства ССЗ. Встал вопрос: может ли механизм проникновения SARS-CoV-2 в клетки-мишени влиять на тяжесть течения заболевания и смертности, особенно в контексте наличия сопутствующей АГ у пациентов.

По мере накопления данных по COVID-19 для оценки того, является ли АГ независимым фактором риска неблагоприятного течения коронавирусной инфекции, проанализированы пациенты с легким и тяжелым течением болезни. По данным ретроспективного исследования с участием 548 пациентов в китайском городе Ухань, где произошла первая вспышка COVID-19, распространенность АГ была значительно выше у пациентов с тяжелой формой заболевания, чем в нетяжелых случаях, и составила 38,7 и 22,2% ( $p < 0,001$ ) соответственно. В логистической модели с поправкой на возраст высокий уровень лактатдегидрогеназы и D-димера выявили независимую связь АГ с тяжестью течения COVID-19 [35]. В другом китайском исследовании среди 487 пациентов с COVID-19 тяжелое течение заболевания наблюдалось у 49 пациентов и легкое – у 438, при этом распространенность АГ у больных с тяжелым течением была статистически значимо выше и составила 53,1% против 16,7% с легким течением ( $p < 0,0001$ ). Последующий многофакторный анализ показал, что мужской пол, возраст старше 50 лет и АГ были независимыми факторами тяжести COVID-19 [36]. Такие данные можно объяснить высокой распространенностью АГ именно среди пациентов пожилого возраста, их более высокой уязвимостью к инфекции SARS-CoV-2 и более тяжелому течению любых инфекционных заболеваний [37].

С другой стороны, появились ретроспективные исследования, в которых у больных АГ не отметили связи с прогрессированием COVID-19, что определялось необходимостью в проведении инвазивной искусственной вентиляции легких, и при многофакторном анализе АГ не показала себя как независимый фактор тяжести COVID-19 [38]. Центр по контролю и профилактике заболеваний США не включил АГ в список факторов риска тяжести COVID-19 [39]. В настоящее время нет четких эпидемиологических данных, подтверждающих, что АГ сама по себе является независимым фактором риска тяжелого течения у пациентов с COVID-19.

#### **Сопутствующие заболевания при АГ и COVID-19, фокус на ожирение**

Несмотря на иную природу, мир уже несколько десятилетий живет с другой пандемией – пандемией ожирения. Ежегодно во всем мире число людей с избыточной массой тела и ожирением неизменно растет. Известно, что АГ и ожирение патогенетически тесно взаимосвязаны, и как ожирение может приводить к развитию АГ, так и АГ может способствовать развитию метаболических нарушений. По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, избыточная масса тела и ожирение встречаются более чем у 1/2 пациентов с АГ [40].

В условиях пандемии ожирение признано новым фактором риска тяжести COVID-19 [41]. Американские исследователи выявили высокую распространенность коморбидного ожирения среди пациентов с COVID-19 – около 36%, о котором не сообщали в исследованиях китайских коллег, что обусловлено разной распространенностью ожирения в США и Китае в целом в популяции. Кроме того, 43% пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких, также имели ожирение, которое рассматривается как фактор риска дыхательной недостаточности и необходимости инвазивной искусственной вентиляции легких [42]. При ретроспективном анализе показано, что ожирение может быть фактором, определяющим тяжесть заболевания COVID-19, независимо от возраста и наличия АГ [43, 44]. Ожирение может ухудшить клиническое течение COVID-19 за счет уменьшения резервного объема выдоха, затруднения экскурсии диафрагмы и ограничения вентиляции легких [45]. Известно, что висцеральное ожирение акти-

вирует провоспалительные реакции, окислительный стресс и может вызывать повышение АД, нарушения углеводного и липидного обмена, что в свою очередь может потенцировать и увеличивать риск развития осложнений при COVID-19.

Ожирение представляет собой состояние хронического воспаления. Адипоциты секретируют провоспалительные агенты, такие как цитокины, трансформирующий фактор роста  $\beta$ , адипокины, хемоаттрактантный белок-1 моноцитов, гемостатические белки [46]. Основными воспалительными цитокинами, секретируемыми жировой тканью, являются фактор некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкин (ИЛ)-6 и ИЛ-1. У лиц с ожирением выявляется повышенный уровень фактора некроза опухоли  $\alpha$ , который играет роль в процессе воспаления. ИЛ-1 может активировать факторы транскрипции, которые усиливают воспалительную передачу сигналов и избыточную экспрессию фактора роста эндотелия сосудов. Повышенный уровень ИЛ-6 при ожирении играет важную роль в канцерогенезе, связанном с воспалением, через сигнальный преобразователь янус-киназа. Многие цитокины, выделяемые дисфункциональными гипертрофическими адипоцитами висцеральной жировой ткани, увеличивают рекрутирование макрофагов, которые производят еще большее количество провоспалительных молекул [47]. Кумулятивный эффект хронического воспаления и гиперцитокинемии при ожирении, по-видимому, может вызывать гипервоспалительный ответ через синдром активности макрофагов, особенно у пациентов с тяжелой формой COVID-19. Воспаление впоследствии приводит к гипоксии и ишемии, что активирует процессы окислительного стресса. В результате синтез белка гипертрофическими и гипоксическими адипоцитами меняется в сторону повышенного образования цитокинов и других воспалительных белков. Порочный круг между повышенным высвобождением цитокинов и состоянием повышенного метаболического воспаления, вероятно, может способствовать возникновению «цитокинового шторма» у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, который и приводит к развитию ОРДС и повышенной летальности от COVID-19.

#### **Течение АГ на фоне COVID-19**

##### **АГ и лихорадочные состояния**

Вирусные заболевания протекают с различными симптомами, в том числе для них характерны изменения в ССС, а именно дестабилизация уровня АД. Данные явления могут наблюдаться как у здоровых лиц, так и у пациентов с АГ. Последние наиболее подвержены изменениям профиля АД в период острых респираторных заболеваний. Реакция ССС, как правило, наиболее выражена на фоне лихорадочных состояний. Колебания АД на фоне повышения температуры тела могут быть как в сторону увеличения АД, так и его значительного снижения до уровня, к которому пациент не адаптирован. На пике лихорадки повышение АД является следствием спазма периферических сосудов, а в период критического падения температуры за счет вазодилатации, повышенного диуреза АД снижается и может привести к возникновению гипотонии вплоть до коллапса. Выраженные неконтролируемые колебания АД ассоциируются с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с АГ, в первую очередь инсульта и острого коронарного синдрома [48]. В настоящее время известно, что течение COVID-19 может сопровождаться гипертермией от субфебрильных до гиперпиретических цифр. Поэтому очень важен контроль АД у пациентов с COVID-19 не только в острую фазу болезни, но и после нормализации температуры. Важно следовать и общепринятым рекомендациям ведения пациентов с АГ во время вирусных заболеваний: минимизировать использование местных средств с сосудосуживающим эффектом, исключить прием алкоголя, кофеинсодержащих напитков, курение, отказаться от горячих ванн, растираний и обертываний.

##### **АГ и этиотропная, патогенетическая терапия COVID-19**

В процессе лечения пациентов с COVID-19 предприняты попытки применения различных групп лекарственных препара-

тов в качестве этиотропной терапии, среди которых противовирусные препараты, противомалярийные, антибактериальные (фавипиравир, гидроксихлорохин, хлорохин, мефлохин, лопинавир + ритонавир, азитромицин + гидроксихлорохин и др.). Однако имеющиеся на сегодня сведения об эффективности применения этих препаратов неоднозначны, а использование некоторых из них небезопасно у пациентов с ССЗ, включая их влияние на уровень АД.

Тяжелые формы COVID-19 с признаками цитокинового шторма, приводящего к развитию ОРДС, в 1/2 случаев заканчиваются летальным исходом у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Для лечения «цитокинового шторма» в настоящее время применяются ингибиторы рецепторов ИЛ-6 и ИЛ-1 $\beta$  и системные глюкокортикоиды. Клинические исследования эффективности и безопасности данных препаратов у больных с COVID-19 еще не закончены. Известно, что распространенной нежелательной реакцией со стороны ССС при применении тоцилизумаба и глюкокортикоидов является повышение АД, в связи с чем пациентам с АГ они должны назначаться с осторожностью под более строгим контролем АД.

### АГ и ее осложнения на фоне COVID-19

Один из патогенетических механизмов ухудшения течения АГ при COVID-19 может быть обусловлен вовлеченностью центральной нервной системы. Значительный уровень экспрессии АПФ-2 выявлен не только в легких, но и в некоторых отделах мозга. Высокое содержание вирусных частиц SARS-CoV-2 выявили в стволе мозга и отходящих от него черепных нервах [49]. В результате вирусного поражения отмечался апоптоз этих клеток, что приводило к нарушению функционирования центров головного мозга, ответственных за регуляцию АД и дыхания. Кроме того, снижение уровня АПФ-2 в стволе мозга может вызывать нарушение тонуса симпатической нервной системы и приводить к дестабилизации АД у пациентов с АГ [50].

По данным зарубежных и российских эпидемиологических исследований выявляется высокая доля лиц с АГ, которые не осведомлены о своем состоянии и не получают соответствующего лечения [51]. Можно предположить, что заболевание таких пациентов COVID-19 сопряжено с более высоким риском развития ССО на фоне нелеченой АГ.

Принимая во внимание эти факты и наличие среднетяжелых и тяжелых форм течения COVID-19, важно не упустить симптомы ССО, вызванные дестабилизацией АД, которые могут быть маскированы на фоне общего недомогания пациента с COVID-19.

### Антигипертензивные препараты во время пандемии COVID-19

#### Применение блокаторов РААС у пациентов с COVID-19

Для лечения АГ в настоящее время рекомендованы 5 основных классов антигипертензивных средств [3]. Препаратами первой линии являются подавляющие активность РААС – это ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокирующие образование АТ II, и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), блокирующие взаимодействие АТ II с его рецепторами. ИАПФ и БРА, обладая выраженным антигипертензивным действием, наиболее часто применяются для лечения АГ с большой доказательной базой кардио-, нефро-, церебропротекции и снижения рисков ССО. Благодаря этому они являются неотъемлемой частью терапии пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесенными инфарктами миокарда и хронической болезнью почек. Таким образом, пул пациентов с кардиологической патологией, в том числе с АГ, применяющих блокаторы РААС, очень велик.

Данные ретроспективных исследований уже в первые месяцы пандемии коронавирусной инфекции показали, что лица пожилого возраста с сопутствующими ССЗ более подвержены тяжелому течению заболевания и развитию неблагоприятных исходов. Как уже отмечалось, АГ занимает среди ССЗ лидирующее место. После установления механизмов проникновения SARS-CoV-2 в клетку-мишень посредством протеазы АПФ-2

встал вопрос о безопасности применения блокаторов РААС у данной категории больных в условиях пандемии COVID-19.

В более ранних работах уже изучены эффекты влияния блокаторов РААС на экспрессию АПФ-2. В исследовании на грызунах показано, что их применение приводит к значительному увеличению экспрессии АПФ-2. Так, у нормотензивных крыс экспрессия АПФ-2 возрастала в 4,7 раза при введении лизиноприла и 2,8 раза при введении лозартана [52]. В другой экспериментальной работе введение лизиноприла и лозартана гипертензивным крысам достоверно сопровождалось увеличением экспрессии АПФ-2 [53]. В исследовании на мышках с индуцированной гипертонической гипертрофией миокарда показано более чем двукратное увеличение экспрессии АПФ-2 в ответ на введение олмесартана, кандесартана и лозартана, что сопровождалось активацией образования АТ<sub>1-7</sub> [54]. У гипертензивных крыс введение БРА приводило к увеличению экспрессии АПФ-2 в клетках аорты и сонных артерий [55].

После анализа имеющихся данных сформулировали предположение, что блокаторы РААС могут повышать заражаемость и утяжелять течение заболевания COVID-19. Эта теория казалась правдоподобной, учитывая данные нескольких экспериментов на животных. Так, генетически модифицированные мыши, которые не имели АПФ-2 в клетках, были полностью устойчивы к коронавирусным инфекциям. И наоборот, трансгенные мыши, выведенные для высокой экспрессии человеческого АПФ-2, демонстрировали заметно повышенную инфицированность и летальность при воздействии коронавируса SARS [56].

Предпринимались попытки изучения возможного негативного влияния блокаторов РААС на течение заболевания путем их применения у больных с COVID-19 и оценкой эффектов. В настоящее время это исследование продолжается (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04312009), однако уже с другой целью – оценить эффективность блокады РААС при тяжелом течении COVID-19. Интересным представляется исследование К. Куба и соавт., в котором продемонстрировали, что инфицирование мышшей обоими вирусами, SARS-CoV и SARS-CoV-2, приводило к снижению экспрессии АПФ-2 и ассоциировалось с более тяжелым поражением легких. Исследователи показали парадоксальный на первый взгляд результат, что АПФ-2 защищает легкие мышшей от развития ОРДС. Предотвратить тяжелое поражение легких можно было путем введения БРА [57]. Известно, что терапия БРА значительно повышает уровень АТ II и индуцирует экспрессию АПФ-2, тем самым приводя к повышенному образованию АТ<sub>1-7</sub>, обладающего выраженными вазодилатирующими и антипролиферативными свойствами. На других моделях животных активность АПФ-2 была снижена при ОРДС, а лечение циклической формой АТ<sub>1-7</sub> ослабляло воспалительную реакцию и уменьшало объем повреждения легких [58]. В популяционном исследовании в регионе Ломбардия в Италии сопоставили данные группы из 6272 пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 с 30 759 пациентами, которые обращались в клинику до пандемии (контрольная группа), стандартизованными по полу и возрасту. Не было доказательств того, что ИАПФ или БРА специфически влияют на риск COVID-19 [59].

В настоящее время инициированы исследования, которые призваны определить место блокаторов РААС в условиях пандемии коронавирусной инфекции и сформулировать четкие рекомендации по их применению у пациентов с АГ и COVID-19. Несмотря на то, что точка в этом вопросе не поставлена, не рекомендовано отменять терапию АГ «на всякий случай». Любая дестабилизация контроля АД при гипертонии может повлечь за собой риск развития инсультов и острых коронарных синдромов, которые не являются просто гипотетическими. Прекращение приема антигипертензивных препаратов, если пациент их уже принимает по поводу АГ, категорически не рекомендуется.

Остается открытым вопрос об инициации терапии блокаторами РААС у пациентов с впервые выявленной АГ в условиях пандемии COVID-19. Однако, учитывая отсутствие достовер-

ных данных о негативном влиянии этих препаратов на течение заболевания на момент написания документа, необходимо руководствоваться современными рекомендациями по ведению больных АГ и принимать во внимание известные прогностические свойства блокаторов РААС в принятии решения назначения лечения.

#### Применение других классов антигипертензивных препаратов у пациентов с COVID-19

В исследовании блокаторов РААС также рассматривалась связь COVID-19 с другими классами антигипертензивных препаратов. В работе G. Mancía и соавт. показано при многофакторном анализе, что ни один из антигипертензивных препаратов, за исключением петлевых диуретиков, не ассоциировался с повышенным риском COVID-19. В исследуемой популяции петлевые диуретики использовались чаще у пациентов с COVID-19, чем у пациентов контрольной группы (13,9% против 7,8%; относительная разница 43,6%), и их более частое применение может отражать наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, таких как сердечная недостаточность и почечная дисфункция, степень тяжести которой не была должным образом включена в анализ [59]. В другом исследовании блокаторы кальциевых каналов,  $\beta$ -адреноблокаторы и тиазидные диуретики не были связаны с более высокой вероятностью положительного результата теста на SARS-CoV-2 [60].

Несмотря на то, что в доступной литературе данные о влиянии блокаторов кальциевых каналов на экспрессию и активность АПФ-2 отсутствуют, нельзя исключить, что вызываемое ими снижение концентрации ионов кальция в клетке также

способно привести к усилению экспрессии АПФ-2. Это обусловлено тем, что блокирование кальциевого сигнала приводит к ингибированию того же АТ<sub>1</sub>-зависимого сигнального каскада, который подавляется при ингибировании рецепторов АТ<sub>1</sub> или снижении продукции АТ II [13].

#### Позиция Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и других обществ и ассоциаций по АГ о применении антигипертензивных препаратов

Международное общество по гипертензии [61], Европейское общество кардиологов [62], Европейское общество по гипертензии [63] и Американская кардиологическая ассоциация/Американское общество сердечной недостаточности/Американский колледж кардиологов [64] единогласно сделали заявление **о возможности применения препаратов из групп блокаторов РААС во время пандемии COVID-19.**

Российское медицинское общество по артериальной гипертензии солидарно с международными сообществами в отношении **необходимости продолжения приема ИАПФ/БРА и необоснованности их отмены во время пандемии COVID-19 ввиду отсутствия на настоящий момент убедительных доказательств для прекращения терапии блокаторами РААС с целью предотвращения заражения или более эффективного лечения инфекции SARS-CoV-2.**

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература/References

- Hall G, Laddu DR, Phillips SA et al. A tale of two pandemics: how will COVID-19 and global trends in physical inactivity and sedentary behavior affect one another? *Prog Cardiovasc Dis* 2020. DOI: 10.1016/j.pcad.2020.04.005
- Global Burden of Disease Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 95 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392: 1923–94.
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019; 16 (1): 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179 [Chazova I.E., Zhermakova Yu.V. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019; 16 (1): 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179 (in Russian).]
- Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13 (6): 4–11. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11 [Muromtseva G.A., Kontsevaia A.V., Konstantinov V.V. et al. Rasprostranennost' faktorov riska neinfektsionnykh zabolevaniy v rossiiskoi populatsii v 2012–2013 gg. Rezultaty issledovaniia ESSE-RF. *Kardiovaskuliarnaya terapiia i profilaktika*. 2014; 13 (6): 4–11. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11 (in Russian).]
- Mills KT, Bundy JD, Kelly TN et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation* 2016; 134: 441–50.
- Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 4: 4–14. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14 [Boitsov S.A., Balanova Yu.A., Shal'nova S.A. et al. Arterial'naia gipertoniia sredi lits 25–64 let: rasprostranennost', osvedomlennost', lechenie i kontrol'. Po materialam issledovaniia ESSE. *Kardiovaskuliarnaya terapiia i profilaktika*. 2014; 4: 4–14. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14 (in Russian).]
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217–23.
- Ryu S, Chun BC. An interim review of the epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus. *Epid. Health* 2020; 42: e2020006. DOI: 10.4178/epih.e2020006
- Wu F, Zhao X, Yu B et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020. DOI: 10.1038/s41586-020-2008-3
- World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV). Situation Report 22 (11 February 2020). [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf?sfvrsn=fb6d49b1\\_2/](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf?sfvrsn=fb6d49b1_2/)
- Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 (03.06.2020). [Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 7 (06.03.2020) (in Russian).]
- Lu R, Zhao X, Li J et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; 395 (10224): 565–74. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
- Шлаков А.О. Ангиотензин-превращающий фермент 2-го типа, как молекулярный посредник для инфицирования клетки вирусами SARS-CoV-2. Рос. физиологический журн. им. И.М. Сеченова. 2020; 106 (7): 795–810. [Shpakov A.O. Angiotenzin-prevrashchaiushchii ferment 2-go tipa, kak molekuliarnyi posrednik dlia infitsirovaniia kletki virusami SARS-CoV-2. *Ros. fiziologicheskii zhurn. im. I.M. Sechenova*. 2020; 106 (7): 795–810 (in Russian).]
- Cyranoski D. Mystery deepens over animal source of coronavirus. *Nature* 2020; 579 (7797): 18–9. DOI: 10.1038/d41586-020-00548-w
- Karnik SS, Unal H, Kemp JR et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCIX. Angiotensin Receptors: Interpreters of Pathophysiological Angiotensinergic Stimuli [corrected]. *Pharmacol Rev* 2015; 67 (4): 754–819. DOI: 10.1124/pr.114.010454
- Donoghue M, Hsieh F, Baronas E et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1–9. *Circ Res* 2000; 87: E1–9. DOI: 10.1161/01.res.87.5.e1
- Lambert DW, Yarski M, Warner FJ et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  convertase (ADAM17) mediates regulated ectodomain shedding of the severe-acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) receptor, angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2). *J Biol Chem* 2005; 280 (34): 30113–9. DOI: 10.1074/jbc.M505111200
- Xu J, Sriramula S, Xia H et al. Clinical relevance and role of neuronal AT<sub>1</sub> receptors in ADAM17-mediated ACE2 shedding in neurogenic hypertension. *Circ Res* 2017; 121: 43–55. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.310509
- Shirogane Y, Takeda M, Iwasaki M et al. Efficient multiplication of human metapneumovirus in Vero cells expressing the transmembrane serine protease TMPRSS2. *J Virol* 2008; 82 (17): 8942–6. DOI: 10.1128/JVI.00676-08
- Matsuyama S, Nagata N, Shirato K et al. Efficient activation of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein by the transmembrane protease TMPRSS2. *J Virol* 2010; 84: 12658–64. DOI: 10.1128/JVI.01542-10
- Lambert DW, Yarski M, Warner FJ et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  convertase (ADAM17) mediates regulated ectodomain shedding of the severe-acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) receptor, angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2). *J Biol Chem* 2005; 280 (34): 30113–9. DOI: 10.1074/jbc.M505111200
- Heurich A, Hofmann-Winkler H, Gierer S et al. TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein. *J Virol* 2014; 88 (2): 1293–307. DOI: 10.1128/JVI.02202-13
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder 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): 271–80. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052
- Matsuyama S, Nao N, Shirato K et al. Enhanced isolation of SARS-CoV-2 by TMPRSS2-expressing cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020; 117 (13): 7001–3. DOI: 10.1073/pnas.2002589117
- Zheng YY, Ma YT, Zhang YJ, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 2020. DOI: 10.1038/s41569-020-0360-5
- Pal R, Bhansali A. COVID-19, Diabetes Mellitus and ACE2: The conundrum. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 29: 108132. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108132
- Schouten LR, van Kaam AH, Kohse F et al. Age-dependent differences in pulmonary host responses in ARDS: a prospective observational cohort study. *Ann Intensive Care* 2019; 9: 55.
- Cao Y, Li L, Feng Z et al. Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. *Cell Discov* 2020; 6: 11.
- Cai G. Bulk and single-cell transcriptomics identify tobacco-use disparity in lung gene expression of ACE2, the receptor of 2019-nCoV. *medRxiv* 2020. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.05.20020107v3>
- Wang L, He W, Yu X et al. Coronavirus Disease 2019 in elderly patients: characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J Infection* 2020. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.019
- Guo T, Fan Y, Chen M et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA cardiology* 2020. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017

32. Shibata S, Arima H, Asayama K et al. Hypertension and related diseases in the era of COVID-19: a report from the Japanese Society of Hypertension Task Force on COVID-19. *Hypertens Res* 2020. DOI: 10.1038/s41440-020-0515-0
33. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York city area. *JAMA* 2020; 323: 2052–59.
34. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018; 71 (6): 1269–324.
35. Li X, Xu S, Yu M et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol* 2020. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.006
36. Shi Y, Yu X, Zhao H et al. Host susceptibility to severe COVID-19 and establishment of a host risk score: findings of 487 cases outside Wuhan. *Crit Care* 2020; 24 (1): 108.
37. Centers for Disease Control and Prevention. People who are at higher risk for severe illness. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-at-higher-risk.html>
38. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity* 2020; 28: 1195–9.
39. Centers for Disease Control and Prevention. People who are at higher risk for severe illness. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-at-higher-risk.html>
40. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Ожирение в российской популяции – распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. *Рос. кардиологический журн.* 2018; 6: 123–30. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-123-130 [Balanova Iu.A., Shal'nova S.A., Deev A.D. et al. Ozhirenie v rossijskoi populatsii – rasprostranennost' i assotsiatsii s faktorami riska khronicheskikh neinfektsionnykh zaboolevanii. *Ros. kardiologicheskii zhurn.* 2018; 6: 123–30. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-123-130 (in Russian).]
41. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J et al. LICORN and the Lille COVID-19 and Obesity study group. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity (Silver Spring)* 2020; 28 (7): 1195–9.
42. Goyal P et al. Clinical characteristics of COVID-19 in New York City. *N Engl J Med* 2020; 382: 2372–4.
43. Cai Q, Chen F, Wang T et al. Obesity and COVID-19 severity in a designated hospital in Shenzhen, China. *Diabetes Care* 2020; 43: 1392–8.
44. Zheng KI, Gao F, Wang XB et al. Letter to the Editor: Obesity as a risk factor for greater severity of COVID-19 in patients with metabolic associated fatty liver disease. *Metabolism* 2020; 108: 154244.
45. Kass DA, Duggal P, Cingolani O. Obesity could shift severe COVID-19 disease to younger ages. *Lancet* 2020; 395: 1544–5.
46. McNelis JC, Olefsky JM. Macrophages, immunity, and metabolic disease. *Immunity* 2014; 41: 36–48. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.05.010
47. Korakas E, Ikonomidis I, Kousathana F et al. Obesity and COVID-19: immune and metabolic derangement as a possible link to adverse clinical outcomes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2020. DOI: 10.1152/ajpendo.00198.2020
48. Desta DM, Wondafrash DZ, Tsadik AG et al. Prevalence of Hypertensive Emergency and Associated Factors Among Hospitalized Patients with Hypertensive Crisis: A Retrospective Cross-Sectional Study. *Integr Blood Press Control* 2020; 13: 95–102. DOI: 10.2147/IBPC.S265183
49. Mao L, Wang M, Chen S et al. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *MedRxiv* 2020. DOI: 10.1101/2020.02.22.20026500
50. Alenina N, Bader M. ACE2 in brain physiology and pathophysiology: Evidence from transgenic nimal models. *Neurochem Res* 2019; 44 (6): 1323–9. DOI: 10.1007/s11064-018-2679-4
51. Чазова И.Е., Аксенова А.В., Ощепкова Е.В. Особенности течения артериальной гипертензии у мужчин и женщин (по данным Национального регистра артериальной гипертензии). *Терапевтический архив.* 2019; 91 (1): 4–12. DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000021 [Chazova I.E., Aksenova A.V., Oshchepkova E.V. Features of the course of arterial hypertension in men and women (according to the National Register of Arterial Hypertension). *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (1): 4–12. DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000021 (in Russian).]
52. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC et al. Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Angiotensin II Receptor Blockers on Cardiac Angiotensin-Converting Enzyme 2. *Circulation* 2005; 111: 2605–10. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461
53. Jessup J, Gallagher PE, Averill DB et al. Effect of Angiotensin II blockade on a new congenic model of hypertension derived from the transgenic Ren-2 rat. *Am J Physiol Heart Circ* 2006; 291 (5): H2166–7H72. DOI: 10.1152/ajpheart.00061.2006
54. Wang X, Ye Y, Gong H 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. *Mol Cell Cardiol* 2016; 97: 180–90. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2016.05.012
55. Igase M, Strawn WB, Gallagher PE et al. (2005) Angiotensin II AT1 receptors regulate ACE2 and angiotensin-(1-7) expression in the aorta of spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289 (3): H1013–H9. DOI: 10.1152/ajpheart.00068.2005
56. Baker Heart and Diabetes Institute, Melbourne, Australia. Public Health Directorate, Northern Territory Department of Health, Australia. DOI: 10.30824/2006-13
57. Kuba K, Imai Y, Ohto-Nakanishi T, Penninger JM. Triology of ACE2: a peptidase in the renin-angiotensin system, a SARS receptor, and a partner for amino acid transporters. *Pharmacol Ther* 2010; 128: 119–28.
58. Wösten-van Asperen RM, Lutter R, Specht PA et al. Acute respiratory distress syndrome leads to reduced ratio of ACE/ACE2 activities and is prevented by angiotensin (1–7) or an angiotensin II receptor antagonist. *J Pathol* 2011; 225: 618–27.
59. Mancica G, Rea F, Ludergnani M et al. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. *N Engl J Med* 2020. DOI: 10.1056/NEJMoA2006923
60. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382: 2441–8.
61. International Society of Hypertension. A statement from the International Society of Hypertension on COVID-19. <https://ish-world.com/news/a/A-statement-from-the-International-Society-of-Hypertension-on-COVID-19/>
62. European Society of Hypertension. Statement of the European Society of Hypertension (ESH) on hypertension, renin angiotensin system blockers and COVID-19. <https://www.eshonline.org/spotlights/esh-statement-on-covid-19/>
63. ESC Council on Hypertension. Position statement of the ESC Council on hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers. [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-escouncil-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-escouncil-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)
64. Statement from the American Heart Association tHFSoAatACoC. Patients taking ACE-i and ARBs who contract COVID-19 should continue treatment, unless otherwise advised by their physician. <https://newsroom.heart.org/news/patients-taking-ace-i-and-arbs-who-contrast-covid-19-should-continue-treatment-unless-otherwise-advised-by-their-physician>

## Информация об авторах / Information about the authors

**Чазова Ирина Евгеньевна** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. ген. дир. ФГБУ «НМИЦ кардиологии» по научно-экспертной работе, рук. отд. гипертонии ИКК им. А.Л. Мясникова. E-mail: c34h@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9822-4357

**Блинова Наталья Владимировна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. гипертонии ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: nat-cardio1@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5215-4894

**Невзорова Вера Афанасьевна** – д-р мед. наук, проф., дир. Института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО ТГМУ, гл. терапевт ДФО. E-mail: nevzorova@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0117-0349

**Жернакова Юлия Валерьевна** – д-р мед. наук, ученый секретарь Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: juli001@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7895-9068

**Савенков Михаил Петрович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической функциональной диагностики ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: mpsavenkov@mail.ru

**Ощепкова Елена Владимировна** – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. отд. гипертонии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0003-4534-9890

**Остроумова Ольга Дмитриевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0795-8225

**Кисляк Оксана Андреевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: kislakoa@mail.ru

**Бойцов Сергей Анатольевич** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ген. дир. ФГБУ «НМИЦ кардиологии», зав. каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: prof.boytsov@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6998-8406

**Irina E. Chazova** – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: c34h@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9822-4357

**Natalia V. Blinova** – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Cardiology. E-mail: nat-cardio1@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5215-4894

**Vera A. Nevzorova** – Dr. Sci. (Med.), Prof., Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Pacific State Medical University. E-mail: nevzorova@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0117-0349

**Juliya V. Zhernakova** – D. Sci. (Med.), Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: juli001@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7895-9068

**Mikhail P. Savenkov** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: mpsavenkov@mail.ru

**Elena V. Oshchepkova** – D. Sci. (Med.), Prof., Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology. ORCID: 0000-0003-4534-9890

**Olga D. Ostroumova** – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0795-8225

**Oksana A. Kisliak** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: kislakoa@mail.ru

**Sergey A. Boytsov** – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, National Medical Research Centre of Cardiology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: prof.boytsov@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6998-8406

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.09.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 26.10.2020