

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 616.9.12-008.331

## COVID-19: каковы риски пациентов с артериальной гипертензией?

**Л. С. Коростовцева, О. П. Ротарь, А. О. Конради**  
Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр  
имени В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург,  
Россия

**Контактная информация:**  
Коростовцева Людмила Сергеевна,  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
Тел.: 8(812)702–37–33.  
E-mail: korostovtseva\_ls@almazovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию  
02.04.20 и принята к печати 04.04.20.*

### Резюме

Принимая во внимание число жертв новой коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), 11 марта 2020 года Всемирная организация здравоохранения объявила пандемию. За период с декабря 2019 года, когда в Китае был выявлен первый случай атипичной пневмонии, появились первые данные об особенностях течения инфекции у пациентов с различными заболеваниями. В частности, появились сообщения о большей подверженности инфекции лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями и, в частности, с артериальной гипертензией, и существенно более высоком риске развития неблагоприятных исходов у этой группы пациентов. Мы приводим анализ имеющихся на настоящий момент публикаций, касающихся коронавирусной инфекции у лиц с артериальной гипертензией. В статье затрагиваются вопросы рисков у больных артериальной гипертензией на фоне коронавирусной инфекции, в том числе связанных с антигипертензивной терапией (включая блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы), и подходы к ведению таких пациентов.

**Ключевые слова:** коронавирус, COVID-19, SARS-CoV-2, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистый риск, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ангиотензинпревращающий фермент 2, цинк

*Для цитирования:* Коростовцева Л. С., Ротарь О. П., Конради А. О. COVID-19: каковы риски пациентов с артериальной гипертензией? Артериальная гипертензия. 2020;26(2):124–132. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-2-124-132

## COVID-19: what are the risks in hypertensive patients?

**L. S. Korostovtseva, O. P. Rotar, A. O. Konradi**  
Almazov National Medical Research Centre,  
St Petersburg, Russia

**Corresponding author:**  
Lyudmila S. Korostovtseva,  
Almazov National Medical  
Research Centre,  
2 Akkuratov street, St Petersburg,  
197341 Russia.  
Phone: 8(812)702-37-33  
E-mail: korostovtseva\_ls@almazovcentre.ru

*Received 2 April 2020;  
accepted 4 April 2020.*

### Abstract

Considering the number of patients affected by SARS-CoV-2, the World Health Organization declared a pandemic on 11 March 2020. A number of publications regarding the course of COVID-19 infection and its relation to comorbidities have appeared since December 2019, when the first cases of atypical pneumonia were diagnosed in China. There is evidence of the higher susceptibility and higher risk of unfavourable outcomes in comorbid patients, including those with hypertension. We summarize the available data on the association with the COVID-19 infection and arterial hypertension, and discuss potential risks, e.g. the risks and benefits of antihypertensive therapy (in particular, related to the blockers of renin-angiotensin-aldosterone system) and the management approaches.

**Ключевые слова:** coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2, hypertension, cardiovascular risk, renin-angiotensin-aldosterone blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors 2, zinc

*For citation: Korostovtseva LS, Rotar OP, Konradi AO. COVID-19: what are the risks in hypertensive patients? Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(2):124–132. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-2-124-132*

На момент написания данной статьи официальная статистика жертв коронавирусной инфекции (COVID-19) выглядит следующим образом: зараженных — 1093103, летальных исходов — 58729, выздоровевших — 228039 (<https://www.worldometers.info/coronavirus/>), — хотя можно предположить значительно большее число зараженных, учитывая, что диагностика проводится лишь у части пациентов. С начала декабря 2019 года, когда в Ухане (Китай) был выявлен первый случай атипичной пневмонии (первое официальное заявление опубликовано 31 декабря 2019 года [1]), до конца марта 2020 года число зараженных неуклонно растет, что обусловило объявление пандемии Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ).

Возбудитель, новый одноцепочечный РНК-содержащий бетакоронавирус, названный SARS-CoV-2, относится к большому семейству Coronaviridae, два представителя которого — SARS-CoV и MERS-CoV — в прошлом уже вызывали вспышки случаев острого респираторного синдрома, ассоциированные с высокой летальностью [2].

### *COVID-19 и артериальная гипертензия*

Первые описания (табл.) пациентов с коронавирусной инфекцией, а также предшествующий опыт ведения пациентов, зараженных MERS-CoV [3], дали основания обсуждать, что наличие сопутствующих заболеваний и, в том числе, артериальной гипертензии (АГ) сопряжено с повышенным риском неблаго-

**ОПУБЛИКОВАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19, ВКЛЮЧАЮЩИЕ АНАЛИЗ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ И ИСХОДОВ**

Автор, дата публикации	Характеристика выборки	Сопутствующие заболевания	Осложнения	Примечание
Huang и соавт. [42] (Китай) 24.01.2020	N = 41 Возраст — 49 (25–64) лет Мужчины — 30 (73%)	АГ — 6 (15%) СД — 8 (20%) ССЗ — 6 (15%)	Летальный исход — 6 (15%) ОРИТ — 13 (32%) ИВЛ — 4 (10%) ЭКМО — 2 (5%)	—
S.-Q. Deng и Н.-J. Peng [42] (Китай) 20.02.2020	N = 14	АГ — 53,8% СД — 42,3% ИБС — 19,2% ОНМК — 15,4% Хронический бронхит — 19,2% Болезнь Паркинсона — 7,7%	Летальный исход — 41 (100%)	—
F. Zhou и соавт. [4] (Китай) 12.03.2020	N = 191 Возраст — 56 (18–87) лет Мужчины — 119 (62%)	АГ — 58 (30%) СД — 36 (19%) ИБС — 15 (8%) ХОБЛ — 6 (3%) Онкология — 2 (1%) ХБП — 2 (1%) Другие — 22 (12%)	Летальный исход — 54 (28%), ИВЛ — 32 (17%), ЭКМО — 3 (2%) Диализ — 10 (5%)	Лица с неблагоприятным исходом старше, у них чаще АГ, СД, ИБС, ХОБЛ, ХБП
J. Lian и соавт. [6] (Китай) 25.03.2020	N = 788 136 пациентов в возрасте 68 ± 7 лет и 652 пациента в возрасте 41 ± 11 лет	АГ — 126 (16%) СД — 57 (7%) ССЗ — 11 (1%) ХБП — 7 (1%) ХОБЛ — 3 (< 1%) Онкология — 6 (< 1%) Патология печени — 31 (4%)	Тяжелое/очень тяжелое течение — 78 (10%) Шок — 2 (0,3%) ОРДС — 58 (7%) ИВЛ — 11 (1%) ЭКМО — 0	На момент публикации большая часть случаев не завершены, окончательные исходы неизвестны
T. Chen и соавт. [7] (Китай) 26.03.2020	N = 274 Возраст — 62 (межквартильный интервал 44–70) года Мужчины — 171 (62%)	АГ — 93 (34%) ССЗ — 23 (8%) СД — 47 (17%) ХСН — 1 (< 1%) Бронхолегочная патология — 18 (7%) Онкология — 7 (3%) ХБП — 4 (1%)	Летальный исход — 113 (41%) ОРДС — 196 (72%) Шок — 47 (17%) Сепсис — 179 (65%)	Полное выздоровление — 161 (59%)
W.-J. Guan и соавт. [9] (Китай) 26.03.2020	N = 1590 Средний возраст — 48,9 года Мужчины — 57,3%	АГ — 268 (16,8%) Другие ССЗ — 53,7% ЦВБ — 30 (1,9%) СД — 130 (8,2%) Гепатит В- 28 (1,85) ХОБЛ — 24 (1,5%) ХБП — 21 (1,35) Онкология — 18 (1,1%) Иммунодефицитное состояние — 3 (0,2%)	Летальный исход — 50 (3,1%) ИВЛ — 50 (3,1%)	—

Автор, дата публикации	Характеристика выборки	Сопутствующие заболевания	Осложнения	Примечание
T. Guo и соавт. [10] (Китай) 27.03.2020	N = 187 Возраст — 58,5 ± 14,7 года Мужчины — 91 (48,7%)	АГ — 61 (32,6%) ССЗ — 21 (11,2%) СД 28 (15%) ХОБЛ — 4 (2,1%) Онкология — 13 (7,0%) ХБП — 6 (3,2%)	Летальный исход — 43 (23%) ОРДС — 42 (34,1%)	—
L. Wang и соавт. [8] (Китай) 30.03.2020	N = 339 Средний возраст — 71 год Мужчины — 166 (49%)	Сопутствующие заболевания — 60,7% АГ — 138 (40,8%) ССЗ — (48, 14,2%) СД — (54, 16%) ЦВБ — 21 (6,2%) ХБП — 13 (3,8%) Онкология — 15 (4,4%) Аутоиммунные заболевания — 5 (1,5%) ХОБЛ — 2, (0,6%)	Летальный исход — 65 (19%) Тяжелое/очень тяжелое течение — 239 (70,5%) ОРДС — 71 (21%) Шок — 8 (2,4%)	—
L. Meng и соавт. [43] (Китай) 30.03.2020	N = 42 Мужчины — 57,1% Возраст — 64,5 (межквартильный интервал 55,8–69,0) лет	АГ — 100%	Летальный исход — 1 (2%) Тяжелое течение — 16 (38%)	42 пациента с АГ, получавшие антигипертензивную терапию, отобраны среди 417 больных, госпитализированных по поводу COVID-19, для анализа влияния блокаторов РААС на исходы коронавирусной инфекции

**Примечание:** АГ — артериальная гипертензия; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; СД — сахарный диабет; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ХБП — хроническая болезнь почек; ЦВБ — цереброваскулярная болезнь; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система; ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром; ИВЛ — инвазивная вентиляция легких; ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация.

приятного исхода [4]. По результатам метаанализа, объединившего данные 8 работ (46248 пациентов), наиболее частым сопутствующим заболеванием стала АГ (17%), наряду с сахарным диабетом (СД) (8%), сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) (5%) и бронхолегочной патологией (2%) [1]. К сходным выводам пришли и авторы другого метаанализа, включившего 6 исследований с общим числом пациентов 1527 (АГ 17,1%; ССЗ 16,4%, СД 9,7%) [5]. При этом среди пациентов с тяжелым течением, потребовавших перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), АГ регистрировалась у 28,8% против 14,1% среди лиц с тяжелым течением, наблюдавшихся в обычной палате. Почти трехкратное соотношение установлено и для ССЗ и СД [5].

F. Zhou с соавторами опубликовали результаты ретроспективного анализа 191 случая лабораторно подтвержденной коронавирусной инфекции с известным исходом, зарегистрированного в двух специализированных больницах в Ухане в период с 29 декабря по 31 января 2020 года [4]. Наиболее частым сопутствующим заболеванием у пациентов в этой выборке была АГ, а летальные исходы чаще регистрировались у лиц при наличии сопутствующих заболеваний (АГ 48% против 23%,  $p = 0,0008$ ; СД 31% против 14%,  $p = 0,0051$ ; ишемическая болезнь сердца (ИБС) 24% против 1%,  $p < 0,0008$ ). Нужно отметить, что умершие были значительно старше выздоровевших (69 (63–76) против 52 (45–58) лет), что может само по себе обуславливать и большее число коморбидных состояний в группе неблаго-

приятных исходов. По результатам однофакторного анализа наличие АГ ассоциировано с трехкратным повышением риска летального исхода (ОР 3,05, 95-процентный доверительный интервал (95 % ДИ) 1,57–5,92,  $p = 0,0010$ ). Однако данная связь не сохранялась при проведении многофакторного анализа: среди значимых предикторов летального исхода оказались старший возраст, более высокий балл по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) и уровень D-димера  $>1$  мкг/мл, но не наличие АГ [4].

О более тяжелом течении коронавирусной инфекции у лиц старшего возраста свидетельствуют и данные других авторов. По результатам ретроспективного анализа 788 случаев, проведенного J. Lian с соавторами, тяжелое состояние регистрировалось у 16,2% пожилых пациентов против 6% среди лиц более молодого возраста ( $p < 0,001$ ), а крайне тяжелое — у 8,8% и 0,8% соответственно ( $p < 0,001$ ) [6]. Наличие коморбидных состояний ожидаемо было выше в подгруппе пожилых лиц: АГ 39% против 11% ( $p < 0,001$ ), СД 18% против 5% ( $p < 0,001$ ), ССЗ 4% против 0,8% ( $p = 0,005$ ) и хроническая болезнь легких (ХОБЛ) 2,2% против 0% ( $p = 0,005$ ). Сходные данные приведены и T. Chen с соавторами ( $n = 799$ ): умершие пациенты были старше выздоровевших — 68 (62–77) против 51 (37–66) лет, у них также выше была частота сопутствующих заболеваний — АГ (54 (48%) против 39 (24%)), ССЗ (16 (14%) против 7 (4%)) и цереброваскулярной болезни (ЦВБ) (4 (4%) против 0) [7].

В то же время L. Wang с соавторами проанализировали выборку пожилых (средний возраст составил 71 год) и пришли к выводу, что даже в этой возрастной группе возраст оставался значимым фактором летального исхода, однако АГ не попала в число предикторов неблагоприятного исхода. С риском смерти независимо от других факторов было ассоциировано наличие ССЗ (исключая АГ) (относительный риск (ОР) 1,86, 95% ДИ 1,06–3,26,  $p = 0,031$ ) и ХОБЛ (ОР 2,24, 95% ДИ 1,12–4,50,  $p = 0,02$ ) [8].

По результатам наиболее крупного анализа, объединившего данные 339 больниц в Китае ( $n = 1509$ ), частота достижения композитной конечной точки (летальный исход, перевод в ОРИТ, необходимость проведения инвазивной вентилиации легких (ИВЛ)) возрастала при увеличении числа коморбидных состояний: при наличии одного заболевания она составила 19,3% (ОР 1,79, 95% ДИ 1,16–2,77) против 4,5% среди лиц без сопутствующей патологии, а при наличии двух заболеваний и более увеличивалась до 28,5% (ОР 2,59, 95% ДИ 1,61–4,17). Даже при учете фактора возраста и статуса курения у лиц с АГ риск неблагоприятного исхода был в 1,5 раза

выше (ОР 1,58, 95% ДИ 1,07–2,32), что, правда, было существенно меньше, чем повышение риска при наличии ХОБЛ (ОР 2,68, 95% ДИ 1,42–5,05), СД (ОР 1,59, 95% ДИ 1,03–2,45) и онкологических заболеваний (ОР 3,50, 95% ДИ 1,60–7,64) [9].

Наконец, G. Lippi с соавторами провели метаанализ (13 статей) для оценки связи между АГ и тяжестью течения инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Они пришли к выводу, что наличие АГ независимо от других факторов, включая возраст, ассоциировано с 2,5-кратным риском развития тяжелого течения инфекции COVID-19, а также с сопоставимым риском развития смертельного исхода [8].

Тем не менее необходимо отметить, что в большинстве опубликованных наблюдений при анализе не учитывался целый ряд факторов, которые могли оказать влияние на прогноз, в том числе прием сопутствующей сердечно-сосудистой терапии, прием препаратов или иных веществ с иммуносупрессивным/иммуномодулирующим эффектом или наличие иммунодефицитных состояний, а наличие сопутствующих заболеваний определяли преимущественно по данным опроса [1, 4, 9, 10]. Кроме того, данные описания носят преимущественно ретроспективный характер и не позволяют сделать выводы о прогностическом эффекте тех или иных факторов.

#### *Влияние антигипертензивной терапии на течение инфекции COVID-19*

Установлено, что коронавирус SARS-CoV-2 попадает в клетки организма человека путем связывания протеина S, расположенного на поверхности вируса, с экстрацеллюлярным доменом мембранной формы ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ2), при этом его аффинность превышает таковую вируса SARS-CoV [2, 11]. АПФ2 экспрессируется в клетках эпителия легких, кишечника, почек и эндотелия, в мышечных клетках, что обуславливает характер поражения при инфекционном процессе [12].

D. Battle с соавторами выдвинули гипотезу о том, что циркулирующая форма АПФ2, концентрация которой обычно невелика, может конкурирующим образом связываться с протеином S вируса, тем самым предотвращая его попадание в клетку [11], что было подтверждено в эксперименте *in vitro* и что открывает перспективу для разработки терапевтических препаратов, содержащих растворимую форму человеческого рекомбинантного АПФ2 (APN01) (Clinicaltrials.gov #NCT04287686) [13, 14].

В ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС) АПФ2 является в некотором роде антагонистом АПФ и обеспечивает превращение ангиотензина II в ангиотензин 1–7, через который реализу-

ются кардиопротективные эффекты и вазодилатация (также он превращает ангиотензин I в ангиотензин 1–9) [15]. В небольшом количестве экспериментальных работ и клинических наблюдений получены данные о повышении экспрессии и активности АПФ2 (особенно в почках и сердце) при применении блокаторов рецепторов к ангиотензину II 1-го типа (БРА) и ингибиторов АПФ (иАПФ), при этом отмечаются различия при применении конкретных препаратов [16]. Показано, что у лиц с СД 2-го типа, принимающих блокаторы РААС — иАПФ или БРА, экспрессия АПФ2 значительно повышена. Однако увеличение экспрессии АПФ2 повышается и при приеме сахароснижающих препаратов (тиазолидиндионов), и ибупрофена (прием последнего также ассоциирован с худшим прогнозом при инфекции SARS-CoV-2, согласно некоторым предварительным отчетам), однако данных об этом крайне мало [17].

Эти данные дали основание появлению гипотезы (3 и 11 марта 2020 года) о том, что антигипертензивное лечение блокаторами РААС, приводя к увеличению экспрессии АПФ2, может облегчать проникновение вируса в клетку и способствовать более тяжелому течению инфекционного процесса [18, 19]. Авторы этой гипотезы в качестве альтернативы предлагают использование антагонистов кальция, однако не уточняют [19], какой тактики следует придерживаться (замены блокаторов РААС у всех принимающих препараты данного класса пациентов в период пандемии; смены терапии только при появлении симптомов коронавирусной инфекции или другой стратегии).

Предположение о потенциально неблагоприятном влиянии блокаторов РААС при COVID-19, в свою очередь, вызвало горячие споры в кардиологическом сообществе. G. Kuster и соавторы 18 марта 2020 года опубликовали противоположное мнение, опровергающее более высокий риск неблагоприятного исхода на фоне приема блокаторов РААС пациентами с коронавирусной инфекцией [20]. В пользу данной точки зрения, поддержанной и другими экспертами [21], свидетельствуют результаты экспериментальных исследований, показавших, что компоненты РААС играют важную роль в выраженности повреждения легких и более высокая активация РААС у пациентов с ССЗ лежит в основе более тяжелого течения коронавирусной пневмонии и развития неблагоприятных исходов. При этом коронавирус, связываясь с мембранной формой АПФ2 и инактивируя ее, тем самым снижает превращение ангиотензина II (в ангиотензин 1–7) и приводит к увеличению его концентрации. С этой позиции применение БРА может оказывать протективный эффект при вирусном поражении легких — как за

счет подавления синтеза ангиотензина II, так и за счет повышения экспрессии АПФ2 — и способствовать уменьшению фиброза легких [13, 14, 21–24].

К сожалению, в большинстве статей китайских авторов не приводятся данные о сопутствующей терапии пациентов, в том числе и о классах антигипертензивных препаратов, что не позволяет в полной мере оценить их возможное влияние на прогноз. Лишь в статье T. Guo с соавторами (при ретроспективном анализе) учитывался факт приема иАПФ/БРА в анамнезе [10]. Среди 187 пациентов указание на прием препаратов этих классов дали 19 (10,1%) пациентов, и частота их применения была выше среди больных, у которых отмечалось повышение уровня тропонина Т (21,1% против 5,9%,  $p = 0,002$ ). Частота летальных исходов среди пациентов, получающих и не принимающих блокаторы РААС, составила 36,8% и 25,6% соответственно ( $p < 0,05$ ), что отражает, прежде всего, более высокую встречаемость ССЗ среди лиц, получавших иАПФ/БРА.

Как бы в ответ на развернувшуюся дискуссию и в подтверждение потенциальной пользы блокаторов РААС у пациентов с коронавирусной инфекцией 30 марта 2020 года опубликованы результаты ретроспективного анализа, в который были отобраны данные пациентов, находившихся в одной из китайских больниц с диагнозом COVID-19 и имевших в анамнезе АГ (всего включено 42 пациента из 417 госпитализированных). Среди них 17 (40%) получали иАПФ или БРА. Число случаев тяжелого течения COVID-19 (23,5% против 48% соответственно) и летальных исходов (0 против 2%) было существенно ниже в группе пациентов, получавших иАПФ или БРА, по сравнению с лицами, не принимавших блокаторы РААС. У лиц, получавших блокаторы РААС, также отмечались изменение воспалительного ответа и более низкая пиковая вирусная нагрузка во время госпитализации [8]. Эти данные, хоть и предварительные, полученные ретроспективно на небольшой выборке, дают косвенное подтверждение возможного благотворного влияния блокаторов РААС на течение коронавирусной инфекции у лиц с АГ.

В то же время нельзя исключить взаимодействие длительно назначаемых препаратов с другими факторами. Так, показано, что различные антигипертензивные препараты (диуретики, блокаторы кальциевых каналов, иАПФ, бета-блокаторы) оказывают влияние на метаболизм электролитов и микроэлементов [25, 26]. В частности, у пациентов с впервые выявленной АГ монотерапия диуретиками, блокаторами кальциевых каналов, иАПФ приводит к изменению концентрации ионов цинка (увеличение цинкурии и снижение уровня цинка в крови на фоне приема

диуретиков, снижение содержания цинка в сыворотке крови при приеме иАПФ и уменьшение концентрации цинка в эритроцитах при применении блокаторов кальциевых каналов), что может объясняться подавлением реабсорбции цинка почками и увеличением цинкурии [25, 27]. При коррекции диеты с обогащением ее микроэлементами у пациентов, принимающих антигипертензивные препараты, данный эффект уменьшается и содержание ионов цинка восстанавливается [26]. Интересно, что отмечается отрицательная корреляция между уровнем глюкозы крови и содержанием ионов цинка.

Роль ионов цинка в развитии противовирусного иммунитета достаточно детально изучена, как *in vitro*, так и *in vivo* [28]. Ионы цинка принимают участие в реакциях врожденного и приобретенного иммунитета. Противовирусное действие цинка является вирус-специфичным, и в отношении вируса гриппа показано подавление его репликации, а у коронавирусов (ассоциированных с острым респираторным синдромом) — ингибирование связывания и удлинения их РНК-зависимой РНК полимеразы [29, 30].

Характеристики питания, ассоциированные с низким поступлением цинка, нарушение его всасывания (из-за особенностей диеты, патологии желудочно-кишечного тракта, лекарственного взаимодействия, злоупотребления алкоголем) или усиление его выведения (при злоупотреблении алкоголем, патологии мочевыделительной системы, действии лекарственных препаратов) могут приводить к недостатку цинка. Дефицит цинка чаще встречается у лиц пожилого возраста (у которых также чаще выявляются и сопутствующие заболевания), что может способствовать повышению их восприимчивости к вирусным инфекциям. В то же время обогащение диеты цинком приводит к снижению частоты возникновения инфекционных заболеваний у лиц старшего возраста (55–87 лет) [31].

Учитывая данные о большей частоте и более тяжелом течении инфекции COVID у лиц пожилого возраста, с сопутствующими заболеваниями, принимающими сопутствующую терапию, потенциально снижающую концентрацию цинка в крови и клетках, представляется целесообразным проводить контроль у этих пациентов уровня цинка в крови и моче и при необходимости включать цинк-содержащие препараты в комплексную терапию этих пациентов (целевые уровни цинка в данной когорте пациентов требуют изучения, однако если ориентироваться на общепопуляционные данные, то рекомендуемая доза составляет 15–30 мг в сутки) [32]. Это подтверждается описанными клиническими наблюдениями об эффективности (и безопасности) применения при

коронавирусной инфекции препаратов гидроксидинолона (производное 4-аминоинолина), обладающего разнообразными механизмами действия (модулирующее действие на выработку цитокинов, противовоспалительный, антипролиферативный эффекты и другие) [33, 34]. Другое производное 4-тире перед хлорохин влияет на транспорт ионов цинка и индуцирует поступление внутриклеточного цинка в лизосомы. Более того, присутствие ионов цинка повышает цитотоксическое действие хлорохина *in vitro* и апоптоз клеток [35], что может играть роль и в реализации противовирусного эффекта (в настоящее время зарегистрировано исследование по оценке эффективности комбинации гидроксихлорохина и комплекса витаминов и микроэлементов, в том числе цинка, в отношении профилактики коронавирусной инфекции у медработников, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04326725).

Имеющиеся в настоящее время данные не позволяют однозначно судить о роли РААС и ее блокаторов в развитии осложнений и исходов коронавирусной инфекции. В то же время блокаторы РААС являются жизненно необходимыми, определяющими прогноз препаратами для пациентов с АГ, ХСН, ИБС, перенесших ИМ, для лиц с СД, и прекращение лечения может иметь крайне неблагоприятные последствия, включая увеличение смертности [36–40]. В связи с этим актуальна позиция российских экспертов, констатирующих, что пациентов, длительно получающих иАПФ или БРА, следует рассматривать «как группу риска, требующую более тщательного мониторинга состояния» и следует тщательно собирать анамнез в отношении приема препаратов этого класса у лиц с подозрением или с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 [24, 41].

Остается открытым вопрос о том, стоит ли в период пандемии начинать антигипертензивную терапию с блокаторов РААС у ранее не леченных пациентов, с впервые выявленной АГ. На данный момент, в отсутствие иных доказательств, при принятии решения следует учитывать известные благоприятные сердечно-сосудистые эффекты иАПФ и БРА, а также их потенциальное протективное действие в отношении легких и руководствоваться общими клиническими рекомендациями, как указывают эксперты Российского кардиологического общества (РКО) [41]. Безусловно, показаны мониторинг артериального давления (АД) и коррекция доз препаратов при выраженном снижении АД, что может наблюдаться у пациентов с острыми респираторными инфекциями.

Необходимы дальнейшие исследования (экспериментальные и клинические — наблюдательные и контролируемые с оценкой исходов и учетом

возможных влияющих факторов, конфаундеров), которые позволят получить ответы на вопросы о роли РААС и ее блокады в развитии поражения при SARS-CoV-2 инфекции.

#### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

#### Список литературы / References

- Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Intern J Infectious Dis*. 2020; doi:10.1016/j.ijid.2020.03.017 [Epub ahead of print]
- Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Science China Life Sciences*. 2020;63(3):457–60. doi:10.1007/s11427-020-1637-5
- Alraddadi BM, Watson JT, Almarashi A, Abedi GR, Turkistani A, Sadran M et al. Risk factors for primary middle east respiratory syndrome coronavirus illness in humans, Saudi Arabia, 2014. *Emerging Infectious Diseases*. 2016;22(1):49–55. doi:10.3201/eid2201.151340
- 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):1054–62. dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3
- 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;(0123456789). doi:10.1007/s00392-020-01626-9 [Epub ahead of print]
- Lian J, Jin X, Hao S, Cai H, Zhang S, Zheng L et al. Analysis of epidemiological and clinical features in older patients with corona virus disease 2019 (COVID-19) out of Wuhan. *Clin Infect Dis*. 2020; pii: ciaa242. doi:10.1093/cid/ciaa242 [Epub ahead of print]
- Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *Br Med J*. 2020;1091(March):m1091. dx.doi.org/doi:10.1136/bmj.m1091 [Epub ahead of print]
- Wang L, He W, Yu X, Hu D, Bao M, Liu H 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 [Epub ahead of print]
- Guan W, Ph D, Liang W, Zhao Y, Med M, Liang H et al. Comorbidity and its impact on 1,590 patients with COVID-19 in China: A Nationwide Analysis. *Eur Respir J*. 2020. doi:10.1183/13993003.00547–2020 [Epub ahead of print]
- Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA cardiology*. 2020; doi:10.1001/jamacardio.2020.1017 [Epub ahead of print]
- Battle D, Wysocki J, Satchell K. Soluble angiotensin-converting enzyme 2: a potential approach for coronavirus infection therapy? *Clin Sci*. 2020;134(5):543–5.
- Gallagher P, Ferrario C, Tallant E. Regulation of ACE2 in cardiac myocytes and fibroblasts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;295(6):H2373–H2379.
- Imai Y, Kuba K, Penninger JM. The discovery of angiotensin-converting enzyme 2 and its role in acute lung injury in mice. *Experimental Physiology*. 2008;93(5):543–8.
- Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005;436(7047):112–6.
- Mendoza Torres E, Oyarzún A, Mondaca Ruff D, Azocar A, Chiong M, Castro PF et al. ACE2 and vasoactive peptides: Novel players in cardiovascular/renal remodeling and hypertension. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2015;9(4):217–37.
- Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation*. 2005;111(20):2605–10.
- Qiao W, Wang C, Chen B, Zhang F, Liu Y, Lu Q et al. Ibuprofen attenuates cardiac fibrosis in streptozotocin-induced diabetic rats. *Cardiology*. 2015;131(2):97–106.
- Sommerstein R, Gräni C. Preventing a covid-19 pandemic: ACE inhibitors as a potential risk factor for fatal Covid-19. *Br Med J*. 2020;368:m810 [Epub ahead of print]
- Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020;2600(20):30116. http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8
- Kuster GM, Pfister O, Burkard T, Zhou Q, Twerenbold R, Haaf P et al. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *Eur Heart J*. 2020;1–3. 10.1093/eurheartj/ehaa235 [Epub ahead of print]
- Sparks MA, South A, Welling P, Luther JM, Cohen J, Byrd JB et al. Sound Science before Quick Judgement Regarding RAS Blockade in COVID-19. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;12–4. doi:10.2215/CJN.03530320 [Epub ahead of print]
- Zou Z, Yan Y, Shu Y, Gao R, Sun Y, Li X et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from lethal avian influenza A H5N1 infections. *Nature Communications*. 2014;5(May):1–7.
- Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Development Research*. 2020;(February):2–5. doi:10.1002/ddr.21656
- Danser AHJ, Epstein M, Batlle D. Renin-Angiotensin System Blockers and the COVID-19 Pandemic: at present there is no evidence to abandon renin-angiotensin system blockers. *Hypertension*. 2020; HYPERTENSIONAHA12015082. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15082 [Epub ahead of print]
- Suliburska J, Bogdanski P, Szulinska M, Pupek-Musialik D. The influence of antihypertensive drugs on mineral status in hypertensive patients. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2014;18(1):58–65.
- Suliburska J, Skrypnik K, Szulińska M, Kupsz J, Markuszewski L, Bogdański P. Diuretics, ca-antagonists, and angiotensin-converting enzyme inhibitors affect zinc status in hypertensive patients on monotherapy: A randomized trial. *Nutrients*. 2018;10(9):1–15.
- Chiba M, Katayama K, Takeda R, Morita R, Iwahashi K, Onishi Y, et al. Diuretics aggravate zinc deficiency in patients with liver cirrhosis by increasing zinc excretion in urine. *Hepatol Res*. 2013;43(4):365–73.
- Read SA, Obeid S, Ahlenstiel C, Ahlenstiel G. The role of zinc in antiviral immunity. *Adv Nutr*. 2019;10(4):696–710.
- Sprietsma JE. Modern diets and diseases: NO–zinc balance. *Med Hypoth*. 1999;53(1):6–16.
- te Velthuis AJW, van den Worml SHE, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, van Hemert MJ. Zn<sup>2+</sup> inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathogens*. 2010;6(11):1–10.
- Prasad AS, Beck FWJ, Bao B, Fitzgerald JT, Snell DC, Steinberg JD et al. Zinc supplementation decreases incidence of

infections in the elderly: Effect of zinc on generation of cytokines and oxidative stress. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(3):837–44.

32. Houston MC. The role of cellular micronutrient analysis, nutraceuticals, vitamins, antioxidants and minerals in the prevention and treatment of hypertension and cardiovascular disease. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2010;4(3):165–83.

33. Kim A, Sparks J, Liew J, Putman M, Berenbaum F, Duarte-García A et al. A rush to judgment? Rapid reporting and dissemination of results and its consequences regarding the use of hydroxychloroquine for COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020; doi:10.7326/M20–1223 [Epub ahead of print]

34. Gautret P, Lagier J, Parola P, Hoang V, Meddeb L, Mailhe M. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;(January):105949. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949 [Epub ahead of print]

35. Xue J, Moyer A, Peng B, Wu J, Hannafon BN, Ding WQ. Chloroquine is a zinc ionophore. *PLoS ONE.* 2014;9(10):1–6. doi:10.1371/journal.pone.0109180

36. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111–88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455

37. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal.* 2020;41(2):255–323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486

38. Knuuti J, Wijns W, Achenbach S, Agewall S, Barbato E, Bax JJ et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407–77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425

39. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(2):119–177. doi:10.1093/eurheartj/ehx393

40. Agabiti E, France MA, Uk AD, Germany FM, Kerins M, Germany RK, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39:3021–104.

41. Шляхто Е. В., Конради А. О., Арутюнов Г. П., Арутюнов А. Г., Баутин А. Е., Бойцов С. А. и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):21. [Shlyakhto EV, Konradi AO, Arutyunov GP, Arutyunov AG, Bautin AE, Boytsov SA et al. Guidelines on diagnostics and treatment of cardiovascular diseases in COVID-19 pandemic. *Russian Cardiology Journal.* 2020;25(3):21. In Russian].

42. 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

43. Meng J, Xiao G, Zhang J, He X, Ou M, Bi J et al. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. *Emerging Microbes Infections.* 2020;9(1):757–60. doi:10.1080/22221751.2020.1746200

### Информация об авторах

Коростовцева Людмила Сергеевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник группы по сомнологии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии, доцент кафедры кардиологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; ORCID: orcid.org/0000–0001–7585–6012;

Ротарь Оксана Петровна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; ORCID: orcid.org/0000–0002–5530–9772;

Конради Александра Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой организации управления и экономики здравоохранения, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; ORCID: orcid.org/0000–0001–8169–7812.

### Author information

Lyudmila S. Korostovtseva, MD, PhD, Senior Researcher, Somnology Group, Research Department for Hypertension, Associate Professor, Faculty Department of Cardiology, Almazov National Medical Research Centre; ORCID: orcid.org/0000–0001–7585–6012;

Oxana P. Rotar, MD, PhD, DSc, Head, Scientific Laboratory of Epidemiology of Non-communicable Diseases, Almazov National Medical Research Centre; ORCID: orcid.org/0000–0002–5530–9772;

Aleksandra O. Konradi, MD, PhD, DSc, Professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences Head, Faculty Department of Healthcare Management and Economics, Deputy General Director on Research, Almazov National Medical Research Centre; ORCID: orcid.org/0000–0001–8169–7812.