

Змитрукевич А.С.¹, Мамедова А.Е.²

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ ПРИ COVID-19

¹ГБУЗ «Городская поликлиника № 11 Департамента здравоохранения города Москвы», 119331, Москва, Россия²Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет», 230009, Гродно, Беларусь

Актуальность. Вирус SARS-CoV-2 стал причиной пандемии COVID-19. Артериальная гипертензия (АГ) при COVID-19 играет важную роль в прогнозе заболеваемости и смертности. **Цель.** Краткий отчет о влиянии COVID-19 на АГ. **Обсуждение.** Заболевание COVID-19 достаточно часто сопровождается изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы. АГ является одной из самых распространенных сопутствующих заболеваний. Множество исследований доказывают связь АГ с COVID-19. Основными механизмами увеличения показателей артериального давления могут быть увеличение концентрации ангиотензина II в крови, взаимодействие SARS-CoV-2 с рецепторами АПФ2 мембраны клеток инфицированного, прямое и косвенное воздействие на эндотелий, снижение уровня сосудорасширяющих факторов (оксида азота (NO) и простациклина), психологическое давление пандемией COVID-19. **Заключение.** Терапевты и врачи общей практики должны знать о рисках развития АГ при ведении пациентов с COVID-19, а также диспансеризации населения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; гипокалиемия; ренин-ангиотензин; COVID-19; SARS-CoV-2.

Для цитирования: Змитрукевич А.С., Мамедова А.Е. Артериальная гипертензия при COVID-19. Клиническая медицина. 2023;101(1):26–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-1-26-31>

Для корреспонденции: Змитрукевич Андрей Станиславович — e-mail: andrey1881889@gmail.com

Zmitrukevich A.S.¹, Mamedova A.E.²

ARTERIAL HYPERTENSION IN COVID-19

¹City Polyclinic No. 11 of the Moscow Department of Healthcare, 119331, Moscow, Russia²Grodno State Medical University, 230009, Grodno, Belarus

Background. The SARS-CoV-2 virus caused the COVID-19 pandemic. Arterial hypertension in COVID-19 plays an important role in the prognosis of morbidity and mortality. **Objective.** A brief report on the effect of COVID-19 on arterial hypertension. **Discussion.** COVID-19 is often accompanied by changes in the cardiovascular system. Arterial hypertension is one of the most common comorbid conditions. A lot of studies have proved the connection of hypertension with COVID-19. The main mechanisms for increasing blood pressure indicators may be: an increase in the concentration of angiotensin II in the blood, the interaction of SARS-CoV-2 with the APF2 receptors of the infected cell membrane, direct and indirect effects on the endothelium, a decrease in the level of vasodilating factors (nitric oxide (NO) and prostacyclin), psychological pressure by the COVID-19 pandemic. **Conclusions.** Physicians and general practitioners should be aware of hypertension in the management of patients with COVID-19, and the prophylactic medical examination of the population.

Key words: hypertension; hypokalemia; renin-angiotensin; COVID-19; SARS-CoV-2.

For citation: Zmitrukevich A.S., Mamedova A.E. Arterial hypertension in COVID-19. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(1):26–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-1-26-31>

For correspondence: Andrey S. Zmitrukevich — e-mail: andrey1881889@gmail.com

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 23.10.2023

Коронавирусная болезнь 2019 г. (COVID-19) — это инфекционное заболевание, вызываемое коронавирусом SARS-CoV-2 (2019-nCoV). Первый случай новой пневмонии неизвестной этиологии был зарегистрирован 12 декабря 2019 г. в г. Ухань, Китай [1].

Заболевание, вызванное вирусом SARS-CoV-2, зачастую сопровождается изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы. За счет прямого и косвенного воздействия SARS-CoV-2 может вызывать острую воспалительную кардиомиопатию. Также вирус инициирует эндотелиальную дисфункцию как независимый фактор развития инфаркта миокарда и головного мозга. Вызванная COVID-19 диссеминированная эндотелиопатия запускает гипертрофическую реакцию и гиперкоагуляцию, что приводит к тромбозу сосудов и тромбоэмболии. Множество прямых и косвенных механизмов

воздействия SARS-CoV-2 на организм хозяина приводят к изменению показателей артериального давления [2].

Гипертония присутствует у более чем одного миллиарда человек среди взрослого населения мира. Имеется много факторов, способствующих развитию артериальной гипертонии (АГ), в том числе известна и роль иммунной системы [3]. Доказано, что гипертония может увеличивать риск смертности от COVID-19 [4].

Поиск статей и прочей литературы производился в PubMed, Google Scholar, eLibrary. Ключевыми словами при поиске информации стали: «COVID-19»; «SARS-CoV-2»; «артериальная гипертензия»; «ренин-ангиотензиновая система»; «эндотелиопатия»; «hypertension»; «endotheliopathy»; «renin-angiotensin». Подбор источников информации ограничен временным интервалом с 01.04.2022 по 31.06.2022. В отчет включены ретроспек-

тивные исследования, метаанализы, клинические рекомендации, интервью, систематические обзоры, описанные случаи заболеваний, базы данных, посвященных артериальной гипертензии и COVID-19. Врачи имеют опыт всесторонней и критической оценки литературы. Обзор литературы был ограничен опубликованными на русском и английском языках исследованиями. В общей сложности проанализировано более 200 источников информации, из них отобрано 44.

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из наиболее распространенных сопутствующих заболеваний среди лиц, инфицированных SARS-CoV-2. Наблюдения двух академических больниц высшего звена Нового Орлеана и Лос-Анджелеса указывают на тот факт, что 70–77% госпитализированных пациентов с COVID-19 имели гипертонию в качестве сопутствующего заболевания [5]. Также среди 5700 госпитализированных пациентов в штате Нью-Йорк 56,6% имели гипертоническую болезнь [6]. Все вышеуказанные данные указывают на важность гипертонии как ключевого предиктора осложнений COVID-19. Что касается летальности, то есть следующая статистика. При исследовании 72 314 пациентов с COVID-19 в Китае летальность составила 2,3% в общей популяции, но у пациентов с АГ летальность составила 6%, с диабетом — 7,3%, с прочими сердечно-сосудистыми заболеваниями — 10,5% [7]. Анализ базы данных OpenSAFELY, включающей 17 278 392 пациентов в Великобритании, показал, что АГ заметно повышает риск смерти пациентов с COVID-19 [8].

SARS-CoV-2 кодирует четыре основных структурных белка: гликопротеин шипа (S), мембранный (M), нуклеокапсидный (N) и белок оболочки (E). Поверхностный S-белок играет наиболее важную роль в прикреплении, слиянии и проникновении вируса в клетку. Проникновение SARS-CoV-2 в клетку хозяина опосредовано связыванием S-белка с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) мембраны клетки [9, 10]. Рецептор-поглотитель липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) В типа 1 (SR-B1) облегчает АПФ2-зависимое проникновение SARS-CoV-2. *In vitro* установлено, что S1-субъединица SARS-CoV-2 связывается с холестерином, а также с компонентами ЛПВП. SR-B1 совместно экспрессируется с АПФ2 в легочной ткани человека [11]. Наиболее обильно SR-B1 экспрессируется в печени для синтеза желчных кислот, а также в стероидогенных тканях для синтеза стероидных гормонов. Транскрипция SR-B1 регулируется гормонами надпочечников, яичников и семенников. В печени и других органах SR-B1 подвергается посттранскрипционной и посттрансляционной регуляции. SR-B1 способствует патогенезу атеросклероза, воспаления и других состояний [12]. Являясь регулятором содержания холестерина в плазматической мембране, SR-B1 способствует усвоению жирорастворимых витаминов, а также проникновению вируса в клетки-хозяева [13].

АГ является одним из самых распространенных заболеваний среди населения и зачастую связана с урбанизацией, старением населения, изменениями в привычках питания и социальным стрессом [14]. В качестве

сопутствующей патологии АГ усугубляет течение заболевания, вызванного вирусом SARS-CoV-2. Связь АГ с COVID-19 может заключаться в следующем.

1. Увеличение концентрации ангиотензина II в крови.
2. Связь SARS-CoV-2 с рецепторами АПФ2 мембраны клеток хозяев.
3. Прямое и косвенное воздействие на целостность и эластичность сосудов.
4. Уменьшение уровня сосудорасширяющих факторов: оксида азота (NO) и простациклина.
5. Стресс, связанный с COVID-19 и ограничительными мерами во время пандемии.

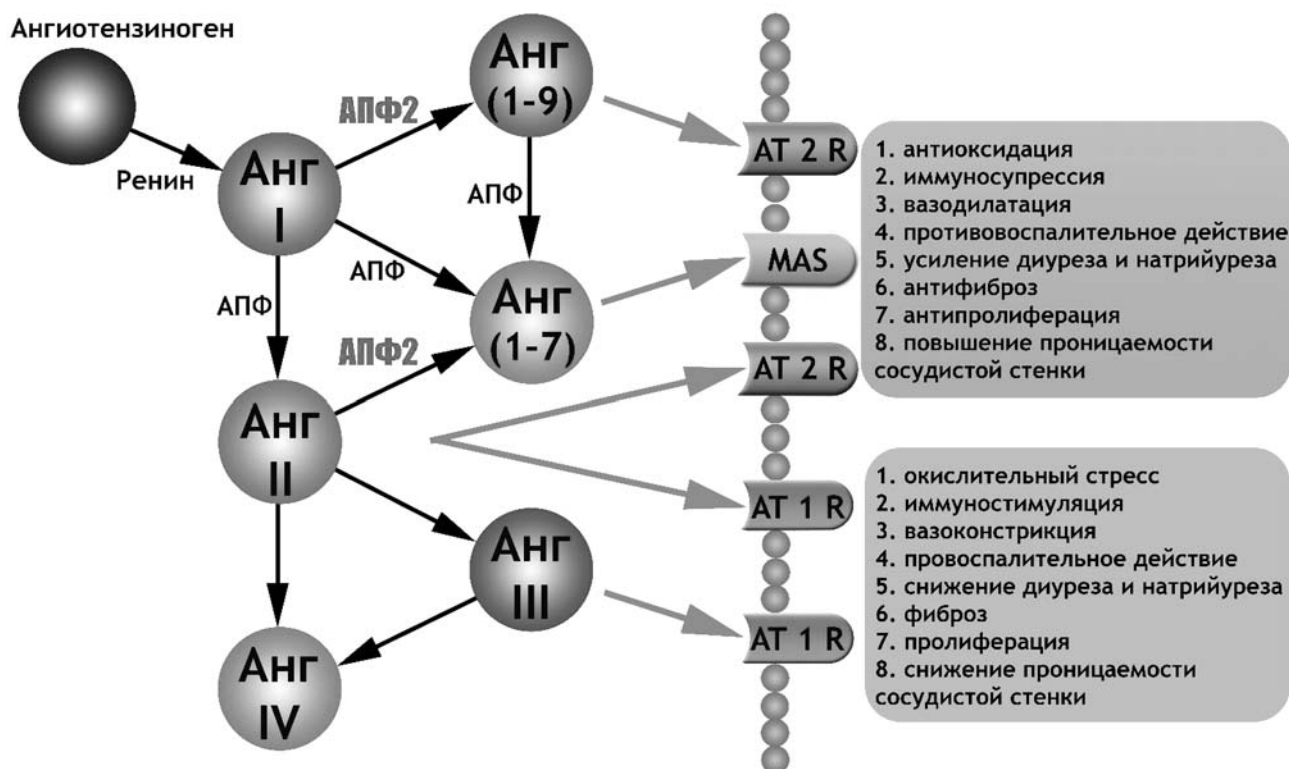
Взаимосвязь АПФ2 с ренин-ангиотензиновой системой

Для оценки роли АПФ2 стоит рассмотреть каскад вазоактивных пептидов ренин-ангиотензиновой системы (РАС). РАС является важнейшим путем контроля артериального давления и функций почек [15].

Ангиотензиноген представляет собой белок семейства серпинов, преимущественно вырабатываемый печенью. При помощи фермента ангиотензиногеназы (ренин), вырабатываемого юкстагломерулярными клетками почечных клубочков, ангиотензиноген превращается в биологически неактивный ангиотензин I. Далее под действием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) ангиотензин I превращается в биологически активный ангиотензин II. АПФ и АПФ2 являются структурными гомологами (40% идентичности и 61% сходства) [16].

АПФ2 представляет собой монокарбоксипептидазу, которая может гидролизовать множество пептидов, таких как кинины, опиоиды, аполины и ангиотензины. Экспрессируется во многих органах — в сердце, почках, мозге. Он преобразует ангиотензин I в ангиотензин (1–9), а также ангиотензин II в ангиотензин (1–7). Процесс синтеза ангиотензина (1–7) может происходить по 3 путям: непосредственно из ангиотензина I и ангиотензина (1–9) посредством воздействия АПФ, а также из ангиотензина II под действием АПФ2 [17].

Ангиотензин (1–7) и ангиотензин (1–9) оказывают биологическое влияние за счет воздействия на рецепторы Mas (MasR) и AT2 (AT2R) соответственно. Ангиотензин (1–7), являясь антагонистом ангиотензину II, образуется и разрушается в почках. В его функции входят повышение проницаемости сосудистой стенки, локальное иммуносупрессивное действие, вазодилатация посредством выработки NO, снижение выработки провоспалительных цитокинов, усиление диуреза и проч. [17, 18]. Ангиотензин (1–9) повышает биодоступность NO за счет стимулирования выброса брадикинина. Таким образом активация рецепторов Mas и AT2 влечет за собой противовоспалительное действие, а также предотвращает возникновение фиброза, предположительно за счет уменьшения инфильтрации воспалительных клеток тканей органов (серечно-сосудистой системы, почек, легких) и экспрессии тирозингидроксилазы [19]. Этот путь известен как защитный путь РАС [17]. Взаимосвязь РАС и АПФ2 представлена на рисунке.



Взаимосвязь между ренин-ангиотензиновой системой и ангиотензинпревращающим ферментом 2

Возможные пути воздействия на некоторые звенья ренин-ангиотензиновой системы

В последнее время вакцинация от SARS-CoV-2, более активное использование моноклональных антител, а также появление новых штаммов вируса привели к снижению вирусной нагрузки и госпитализаций. Однако появление новых штаммов SARS-CoV-2 и их опасность не исключает новых вспышек заболеваемости. Разработка новых способов лечения все еще актуальна [20].

Ингибиторы АПФ (иАПФ) могут увеличивать уровень ангиотензина (1–7) и период полураспада данного пептида [21]. Ингибиторы АПФ наряду с блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА) являются основными препаратами при лечении гипертонии. По данным метаанализа, включающего исследования, в которые вошли в общей сложности 2 100 587 человек, следует, что прием антигипертензивных препаратов, включая иАПФ/БРА, блокаторы кальциевых каналов (БМКК), β -адреноблокаторы и диуретики, не влиял на степень тяжести COVID-19 [22]. Безусловно, есть исследования, подтверждающие улучшение прогноза заболевания при использовании препаратов иАПФ/БРА [23]. Однако этих данных недостаточно для подведения итогов о роли иАПФ/БРА при лечении COVID-19.

Есть ряд исследований, предполагающих внедрение нового препарата — рекомбинантного ангиотензинпревращающего фермента 2 (рАПФ2) в качестве растворимой рецепторной ловушки для ингибирования SARS-CoV-2 и ограничения возможности выхода вируса. Учитывая важную роль АПФ2 в защитном пути

РАС, рАПФ2 может быть использован для облегчения многих заболеваний, особенно вызванных ангиотензином II [24]. Высокая концентрация ангиотензина II может вызывать множество заболеваний сердечно-сосудистой системы, в частности гипертонию, а также фиброзные изменения в легких и печени, диабетическую нефропатию, воспаление. При поражении легочной ткани вирусом SARS-CoV-2 значительно повышается уровень ангиотензина II в плазме крови из-за понижающей регуляции АПФ2, причем концентрация зависит от тяжести течения заболевания [25, 26]. Препарат на основе рекомбинантного АПФ2 обладает высокой активностью в расщеплении ангиотензина II до ангиотензина (1–7) и ангиотензина I до ангиотензина (1–9) начиная с первого введения [27].

Анализ большого количества исследований показал, что экспрессия АПФ2 снижается у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [28]. Также доказано, что при артериальной гипертонии и нефропатии экспрессия АПФ2 уменьшается, что способствует гипертрофии клубочков и протеинурии [29]. Более того, АПФ2 регулируется действием эстрогенов и андрогенов, уровень которых с возрастом снижается [10]. Соответственно, есть основания полагать, что возрастные коморбидные пациенты в большинстве случаев могут иметь низкие уровни АПФ2. Данное предположение требует более детального и обширного исследования, ведь разработка препаратов на основе АПФ2 может пересмотреть тактику ведения пациентов не только с COVID-19, но и с заболеваниями сердечно-сосудистой, эндокринной, иммунной систем.

Рассмотрев связь COVID-19 и РАС, можно выделить 2 основных механизма развития или усугубления имеющейся гипертонической болезни: увеличение концентрации ангиотензина II, связь SARS-CoV-2 с рецепторами АПФ2.

Эндотелиальная дисфункция

Немаловажным механизмом ремоделирования стенок сосудов является эндотелиальная дисфункция, инициированная прямым [30] или косвенным (влияние циркулирующих провоспалительных факторов) [31] воздействием вируса SARS-CoV-2. На молекулярном уровне организм в ответ на вирусную септицемию активирует систему комплемента, которая в свою очередь для нейтрализации патогена синтезирует терминальный комплекс комплемента C5b-9. Однако C5b-9 помимо нейтрализации патогена вызывает повреждение эндотелиальных клеток, приводя к эндотелиальной дисфункции [32]. Поврежденные клетки и патоген могут выступать в роли молекулярных паттернов, которые идентифицируются рецепторами распознавания образов (PPO), расположенных на эндотелии. При активации эндотелиальных PPO усиливается воспалительная реакция, которая влечет за собой потерю сосудорасширяющих факторов, таких как NO и простагландин. Потеря данных факторов способствует адгезии лейкоцитов и тромбоцитов. Экспрессия молекул эндотелиальной адгезии, хемокинов и воспалительных цитокинов ускоряет местную воспалительную реакцию, что усугубляет взаимодействие элементов крови со стенкой сосуда [33]. Таким образом диссеминированная эндотелиопатия запускает гиперкоагуляцию и гипертоническую реакцию. По мере увеличения степени тяжести заболевания COVID-19 увеличивается риск развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) с последующей полиорганной недостаточностью, обусловленной диссеминированным внутрисосудистым микротромбозом [34].

Существует мнение, что уровень высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) выше у пациентов с артериальной гипертензией. СРБ, вырабатываемый адипоцитами и гепатоцитами, регулируется интерлейкином-1 (ИЛ-1), интерлейкином-6 (ИЛ-6) и фактором некроза опухоли (ФНО-α). Высвобождение вышеуказанных биомаркеров может способствовать развитию воспалительного процесса низкой интенсивности. Высокие показатели индекса массы тела, окружности талии, малоподвижный образ жизни у пациентов увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний и способствуют усилению синтеза маркеров воспаления, способных повреждать эндотелий сосудов [35]. Как известно, уровень СРБ по мере прогрессирования тяжести COVID-19 увеличивается [36, 37].

Исходя из вышесказанного следует подчеркнуть 2 механизма, способных вызывать или усугублять АГ: нарушение целостности, эластичности сосудов и уменьшение сосудорасширяющих факторов — NO и простагландина.

Социальный фактор

Существует множество исследований, предполагающих, что стресс является фактором, способствующим этиологии и прогрессированию АГ. У лиц с высоким уровнем стресса вероятность развития АГ выше на 38% [38].

Пандемия COVID-19 повлияла на психическое здоровье людей, особенно коморбидных, а также лиц с депрессией и когнитивными нарушениями в анамнезе. Множество ограничений, связанных с пандемией COVID-19, привели к изменению ежедневного стресса населения [39], что способствовало повышению среднесуточного артериального давления. Особенно закрепился феномен белого халата [40]. Также пациенты стали реже вовремя обращаться за медицинской помощью, что привело к увеличению показателей смертности [41]. Общественное давление, вызванное пандемией COVID-19, снизило эффективность семейной медицины [42]. Важность социального фактора подтверждается случаем суицидальной острой алкогольной интоксикации, приведшей к смерти человека, который больше не мог терпеть ограничения из-за пандемии COVID-19 [43]. Однако есть любопытное исследование, указывающее на то, что люди, которые испытывали сильный стресс из-за COVID-19, с большей вероятностью соблюдали всеобщие рекомендации [44]. Это говорит о том, что системе здравоохранения стоит больше уделять внимания семейной медицине и средствам массовой информации.

Таким образом стресс, связанный с COVID-19, имеет важную роль в развитии артериальной гипертензии.

Заключение

Связь COVID-19 с артериальной гипертензией может дать новый толчок в развитии новых препаратов на основе АПФ2. Дальнейшие исследования должны пролить ясность в патогенезе COVID-19 и, соответственно, помочь найти более рациональные методы терапии. Есть основания полагать, что препараты на основе АПФ2 могут изменить подходы в лечении коморбидных пациентов. Терапевты и врачи общей практики при ведении пациентов с COVID-19 должны помнить о сердечно-сосудистых осложнениях, в частности артериальной гипертензии. Вышеуказанные данные могут быть поводом для введения изменений в плановую диспансеризацию населения.

Ограничения

Рассматриваемая литература, оценивающая последствия перенесенного заболевания COVID-19 в виде АГ, а также прочих сердечно-сосудистых изменений не дает достаточно убедительных данных связи COVID-19 и АГ. В связи со снижением опасности доминирующих штаммов COVID-19 по всему миру, а также более организованной медицинской помощи населению количество исследований становится меньше. Необходимо больше исследований, особенно независимых.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ji W., Wang W., Zhao X. et al. Cross-species transmission of the newly identified coronavirus 2019-nCoV. *Journal of medical virology*. 2020;92(4):433–440. DOI: 10.1002/jmv.25682
- Zmitrukevich A.S. Cardiovascular Changes in COVID19. *Acta Scientific Medical Sciences*. 2022;6(2):32–39. DOI: 10.31080/ASMS.2022.S02.0007
- Rodriguez-Iturbe B., Pons H., Johnson R.J. Role of the immune system in hypertension. *Physiological reviews*. 2017;97(3):1127–1164. DOI: 10.1152/physrev.00031.2016
- Bepouka B., Situakibanza H., Sangare M. et al. Mortality associated with COVID-19 and hypertension in sub-Saharan Africa. A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Hypertension*. 2022;24(2):99–105. DOI: 10.1111/jch.14417
- Yoshida Y., Gillet S.A., Brown M.I. et al. Clinical characteristics and outcomes in women and men hospitalized for coronavirus disease 2019 in New Orleans. *Biology of sex Differences*. 2021;12(1):1–1. DOI: 10.1186/s13293-021-00359-2
- Richardson S., Hirsch J.S., 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(20):2052–2059. DOI: 10.1001/jama.2020.6775
- Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239–1242. DOI: 10.1001/jama.2020.2648
- Williamson E.J., Walker A.J., Bhaskaran K. et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584(7821):430–436. DOI: 10.1038/s41586-020-2521-4
- Luan J., Lu Y., Jin X., Zhang L. Spike protein recognition of mammalian ACE2 predicts the host range and an optimized ACE2 for SARS-CoV-2 infection. *Biochemical and biophysical research communications*. 2020;526(1):165–169. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.03.047
- Chen J., Jiang Q., Xia X. et al. Individual variation of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 gene expression and regulation. *Aging cell*. 2020;19(7):e13168. DOI: 10.1111/acer.13168
- Wei C., Wan L., Yan Q. et al. HDL-scavenger receptor B type 1 facilitates SARS-CoV-2 entry. *Nature metabolism*. 2020;2(12):1391–1400. DOI: 10.1038/s42255-020-00324-0
- Shen W.J., Asthana S., Kraemer F.B., Azhar S. Thematic review series: lipid transfer proteins scavenger receptor B type 1: expression, molecular regulation, and cholesterol transport function. *Journal of Lipid Research*. 2018;59(7):1114–1131. DOI: 10.1194/jlr.R083121
- Shen W.J., Azhar S., Kraemer F.B. SR-B1: a unique multifunctional receptor for cholesterol influx and efflux. *Annual review of physiology*. 2018;80:95. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021317-12155.0
- Ibrahim M.M., Damasceno A. Hypertension in developing countries. *Lancet*. 2012;380(9841):611–619. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60861-7
- Danilczyk U., Penninger J.M. Angiotensin-converting enzyme II in the heart and the kidney. *Circulation research*. 2006;98(4):463–471. DOI: 10.1161/01.RES.0000205761.22353.5f
- Tipnis S.R., Hooper N.M., Hyde R. et al. A human homolog of angiotensin-converting enzyme: cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *Journal of Biological Chemistry*. 2000;275(43):33238–33243. DOI: 10.1074/jbc.M002615200
- Patel S., Rauf A., Khan H., Abu-Izneid T. Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017;94:317–325. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.07.091
- Литвинов А.С., Савин А.В., Кухтина А.А. Долгосрочные перспективы внегочного персистирования коронавируса SARS-CoV-2. *Медицина*. 2020;8(1):51–73. [Litvinov A.S., Savin A.V., Kухтина А.А. Long-term prospects of extrapulmonary persistence of SARS-CoV-2 coronavirus. *Medicine*. 2020;8(1):51–73. (In Russian)]. DOI: 10.29234/2308-9113-2020-8-1-51-73
- Castoldi G., Carletti R., Ippolito S. et al. Angiotensin Type 2 and Mas Receptor Activation Prevents Myocardial Fibrosis and Hypertrophy through the Reduction of Inflammatory Cell Infiltration and Local Sympathetic Activity in Angiotensin II-Dependent Hypertension. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(24):13678. DOI: 10.3390/ijms222413678
- Taylor P.C., Adams A.C., Hufford M.M. et al. Neutralizing monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Nature Reviews Immunology*. 2021;21(6):382–393. DOI: 10.1038/s41577-021-00542-x
- Chappell MC, Allred AJ, Ferrario CM. Pathways of angiotensin-(1–7) metabolism in the kidney. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2001;16(1):22–26. DOI: 10.1093/ndt/16.suppl.1.22
- Ren L., Yu S., Xu W. et al. Lack of association of antihypertensive drugs with the risk and severity of COVID-19: A meta-analysis. *Journal of Cardiology*. 2021;77(5):482–491. DOI: 10.1016/j.jjcc.2020.10.015
- Zhang P., Zhu L., Cai J. et al. Association of inpatient use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19. *Circulation Research*. 2020;126(12):1671–1681. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317134
- Alfaleh M.A., Zawawi A., Al-Amri S.S., Hashem A.M. David versus goliath: ACE2-Fc receptor traps as potential SARS-CoV-2 inhibitors. *Mabs*. 2022;14(1):2057832. DOI: 10.1080/19420862.2022.2057832
- Imai Y., Kuba K., Rao S. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005;436(7047):112–116. DOI: 10.1038/nature03712
- Liu Y., Yang Y., Zhang C. et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Science China Life Sciences*. 2020;63(3):364–374. DOI: 10.1007/s11427-020-1643-8
- Zoufaly A., Poglitsch M., Aberle J.H. et al. Human recombinant soluble ACE2 in severe COVID-19. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(11):1154–1158. DOI: 10.1016/S2213-2660(20)30418-5
- Patel V.B., Parajuli N., Oudit G.Y. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in diabetic cardiovascular complications. *Clinical science*. 2014;126(7):471–482. DOI: 10.1042/CS20130344
- Berger R.C., Vassallo P.F., Crajoinas R.D. et al. Renal effects and underlying molecular mechanisms of long-term salt content diets in spontaneously hypertensive rats. *PLoS One*. 2015;10(10):e0141288. DOI: 10.1371/journal.pone.0141288
- Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*. 2020;395(10234):1417–1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
- Kang S., Tanaka T., Inoue H. et al. IL-6 trans-signaling induces plasminogen activator inhibitor-1 from vascular endothelial cells in cytokine release syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020;117(36):22351–22356. DOI: 10.1073/pnas.2010229117
- Chang J.C. COVID-19 Sepsis: pathogenesis and endothelial molecular mechanisms based on “two-path unifying theory” of hemostasis and endotheliopathy-associated vascular microthrombotic disease, and proposed therapeutic approach with antimicrothrombotic therapy. *Vascular Health and Risk Management*. 2021;17:273–298. DOI: 10.2147/VHRM.S299357
- Cooke J.P., Connor J.H., Jain A. Acute and chronic cardiovascular manifestations of COVID-19: role for endotheliopathy. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*. 2021;17(5):53–62. DOI: 10.14797/mdevj.1044
- Chang J.C. Acute respiratory distress syndrome as an organ phenotype of vascular microthrombotic disease: based on hemostatic theory and endothelial molecular pathogenesis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2019;25:1076029619887437. DOI: 10.1177/1076029619887437
- Tofano R.J., Barbalho S.M., Bechara M.D. et al. Hypertension, C reactive protein and metabolic profile: what is the scenario in patients undergoing arteriography? *Journal of clinical and diagnostic research*. 2017;11(8):BC19–BC23. DOI: 10.7860/JCDR/2017/26595.10456
- Karakoyun I., Colak A., Turken M. et al. Diagnostic utility of C-reactive protein to albumin ratio as an early warning sign in hospitalized severe COVID-19 patients. *International immunopharmacology*. 2021;91:107285. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107285
- Zeng F., Huang Y., Guo Y. et al. Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: a meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;96:467–474. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.05.055
- Roohafza H., Sattari N., Nouri F. et al. Do any kinds of perceived stressors lead to hypertension? A longitudinal cohort study. *Hypertension Research*. 2022;45(6):1058–1066. DOI: 10.1038/s41440-022-00895-3
- Burtscher J., Burtscher M., Millet G.P. (Indoor) isolation, stress and physical inactivity: vicious circles accelerated by Covid-19? *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2020;30(8):1544–1545. DOI: 10.1111/sms.13706
- Kobayashi K., Chin K., Umezawa S. et al. Influence of stress induced by the first announced state of emergency due to coronavirus disease 2019 on outpatient blood pressure management in Japan. *Hypertension Research*. 2021;44(1):1–10. DOI: 10.1038/s41440-021-00895-3

- tension Research*. 2022;45(4):675–685. DOI: 10.1038/s41440-021-00832-w
41. Bozzani A., Arici V., Ticozzelli G. et al. Reduced Vascular Practice and Increased Cardiovascular Mortality for COVID-19–Negative Patients. *Journal of Surgical Research*. 2022;272:146–152. DOI: 10.1016/j.jss.2021.11.014
42. Wang X., Gao H., Zhang Z. et al. Effect of the COVID-19 pandemic on complications and mortality of patients with cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2021;16(1):1–9. DOI: 10.1186/s13019-021-01744-z
43. Fanton L., Nahmani I., Epain M. et al. Forensic autopsy-confirmed COVID-19-induced out-of-hospital cardiac arrest. *Annals of Translational Medicine*. 2021;9(23):1715. DOI: 10.21037/atm-21-3918
44. Nia H.S., Long She L., Kaur H. et al. A predictive study between anxiety and fear of COVID-19 with psychological behavior response: the mediation role of perceived stress. *Frontiers in Psychiatry*. 2022;13:851212. DOI: 10.3389/fpsyt.2022.851212

Поступила 23.10.2023

Информация об авторах/Information about the authors

Змитрукевич Андрей Станиславович (Zmitrukevich Andrey S.) — врач общей практики, ГП №11 ДЗМ, <http://orcid.org/0000-0002-6665-8601>

Мамедова Анастасия Евгеньевна (Mamedova Anastasia E.) — ассистент кафедры биологической химии Гродненского государственного медицинского университета, <http://orcid.org/0000-0001-9183-3216>