

Мареев Ю. В.¹ Мареев В. Ю.²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия

² Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Москва, Россия

РОЛЬ ВОЗРАСТА, СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И АКТИВНОСТИ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ В ПРОЯВЛЕНИЯХ COVID-19. ЭФФЕКТЫ ИНГИБИТОРОВ АПФ И БЛОКАТОРОВ АНГИОТЕНЗИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

В обзоре разбираются связь между коронавирусной болезнью 2019 (COVID-19) и функционированием ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также причины неблагоприятного прогноза в зависимости от возраста больных и сопутствующих заболеваний. Подробно обсуждается возможное влияние ингибиторов ангиотензин превращающего фермента и антагонистов рецепторов к ангиотензину II первого типа на риск заражения и течения инфекции COVID-19 и влияние вируса SARS-COV-2 на сердечно-сосудистую систему.

Ключевые слова COVID-19, старение, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, сердечно-сосудистая система

Для цитирования Mareev Yu.V., Mareev V. Yu. Role of age, comorbidity and renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19. Effects of ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Kardiologiia*. 2020;60(4):4–9. [Russian: Мареев Ю.В. Мареев В.Ю. Роль возраста, сопутствующих заболеваний и активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в проявлениях COVID-19. Эффекты ингибиторов АПФ и блокаторов ангиотензиновых рецепторов. *Кардиология*. 2020;60(4):4–9.]

Автор для переписки Мареев Юрий Вячеславович. E-mail: mareev84@gmail.com

Наступившая пандемия, вызываемая вирусом SARS-CoV-2 и получившая название коронавирусной болезни 2019 (англ. – coronavirus disease 2019 – COVID-19), подняла целый ряд дискуссий, связанных с функционированием ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и ее роли в развитии и прогрессировании заболевания. Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) стимулирует синтез ангиотензина II, обладающего мощным вазоконстрикторным, пролиферативным и провоспалительными действиями, усиливающимися с возрастом [1]. АПФ 2-го типа (АПФ2) отвечает за преобразование ангиотензина II в ангиотензин 1–7, обладающий противовоспалительными свойствами и стимулирующий увеличение синтеза оксида азота, который, в свою очередь, обладает вазодилатирующими и вазопротекторными свойствами (рис. 1) [2].

Вирус SARS-CoV-2 проникает в клетку, соединяясь с АПФ2, в основном расположенным на мембранах клеток, в том числе легочного эпителия (рис. 1). Для проникновения в клетку вирусу нужен не только АПФ2, но еще сериновая протеаза мембранного типа II (англ. – transmembrane protease, serine 2 – TMPRSS2) (рис. 1) [3]. Кроме того, не весь АПФ2 находится на мембранах клеток, и вирус может прикрепляться к свободному АПФ2.

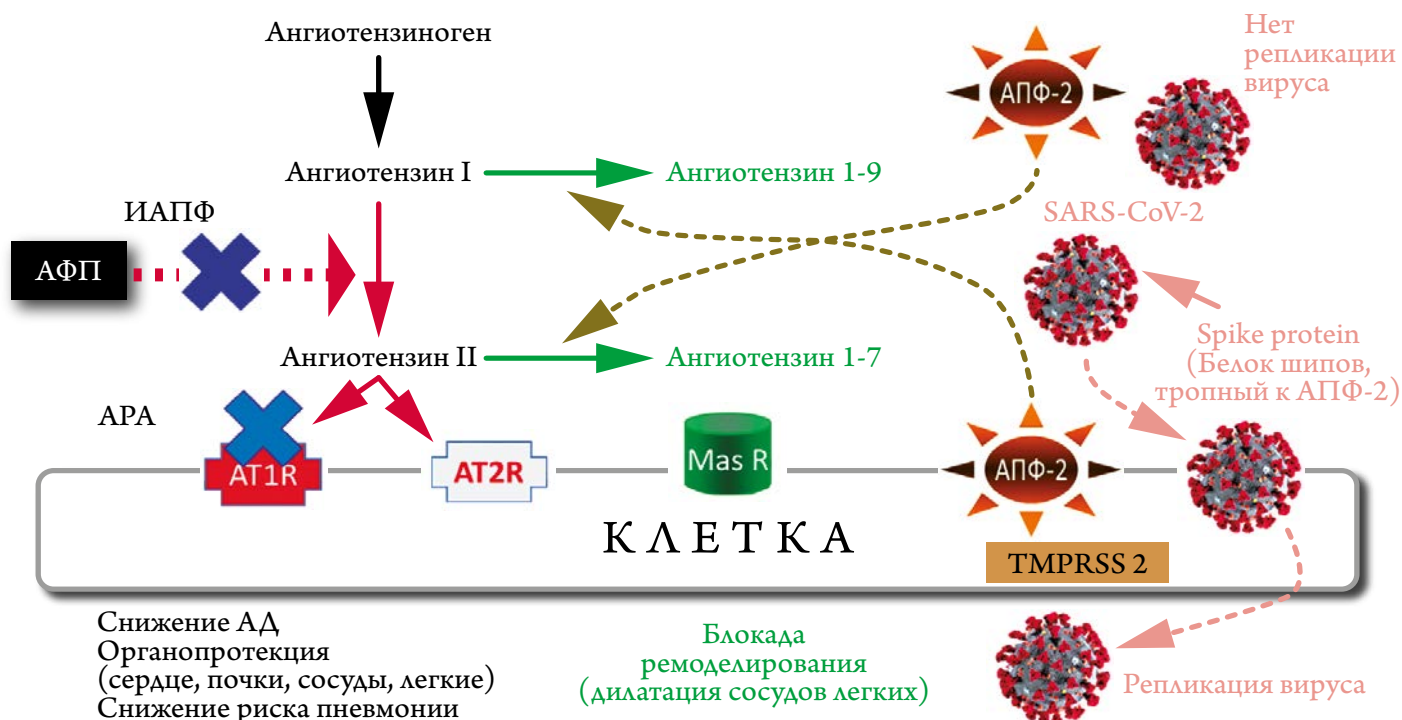
Возраст и сопутствующая сердечно-сосудистая патология при COVID-19

В период развития пандемии популярной стала гипотеза, что COVID-19 является болезнью лиц чаще всего пожилого возраста, а также имеющих сопутствующую патологию – артериальную гипертензию (АГ), сахарный диабет

(СД). Однако в реальности никаких доказательств этому факту нет. С возрастом и особенно при наличии АГ и СД активность основных компонентов РААС, в том числе ангиотензина II, существенно возрастает [4–6] и происходит дисбаланс между провоспалительным ангиотензином 2 и противовоспалительным ангиотензином 1–7 [7, 8]. Этот дисбаланс является одним из факторов, определяющих полиорганную патологию, системное воспаление и ремоделирование органов и гораздо более тяжелое течение болезни. При этом Majd Al Ghatrif et al. на основании того факта, что в экспериментах на животных было показано, что экспрессия АПФ2 с возрастом снижается [9], выдвинул предположение, что риск заражения SARS-COV2 у пожилых пациентов может даже снижаться в сравнении с молодыми пациентами [7]. Однако следует отметить, что у пациентов с не связанным с COVID-19 острым респираторным дистресс-синдромом, но находящихся на механической вентиляции легких, при обследовании жидкости, полученной при бронхоальвеолярном лаваже, не удалось выявить различия в соотношении АПФ2: АПФ в зависимости от возраста, что противоречит экспериментальным данным [10].

Тем временем у пациентов старше 65 лет было достоверно повышено содержание провоспалительных цитокинов: миелопероксидазы, интерлейкинов-6 и 10, Р – селектина, что свидетельствует о большей выраженности нейтрофильной инфильтрации и воспаления [10]. Последнее может быть одной из причин тяжелого течения заболевания у пожилых. Также в китайском исследовании с небольшой выборкой было показано, что у пациентов с COVID-19 отмечается повышение уровня ангиотензина II, причем степень повышения послед-

Рисунок 1. Система РААС и механизм проникновения вируса SARS-CoV2 в клетки



него ассоциировалась с тяжестью поражения легких и вирусной нагрузкой [11].

У пациентов более молодого возраста активность ангиотензина II и ангиотензина 1–7 [8], а также, по всей видимости, АПФ и АПФ2, сохраняется на нормальном уровне, баланс вазоконстрикторных и воспалительных факторов, стимулируемых ангиотензином II, с одной стороны, и образование оксида азота и блокада интерлейкина-6, поддерживаемые ангиотензином 1–7, с другой, сохранен. Это является одним из факторов более легкого течения болезни. Тем не менее ворота для проникновения вируса открыты, а значит заболеваемость и контагиозность молодых пациентов высокая.

Последнее подтверждается и данными эпидемии атипичной пневмонии (англ. – Severe acute respiratory syndrome – SARS) 2003 года [12], вызванной схожим вирусом SARS-CoV-1, и сравнением заболеваемости и смертности от COVID-19 в Южной Корее и Италии в марте 2020 года [13]. В Италии, где тестирование на наличие вируса SARS-CoV-2, проводилось в основном при тяжелом течении болезни, почти 60% больных были старше 60 лет и 19% старше 80 лет, не удивительно, что летальность превысила 10%. При этом в когорте пациентов из Ломбардии одно дополнительное заболевание фиксировалось у 68%, а частота АГ достигала 49% [14]. Встречаемость АГ была выше среди умерших (63%, 195 из 309 пациентов), чем среди выписанных из отделения интенсивной терапии (40%, 84 из 212 больных) (разница 23% [95% доверительный интервал (ДИ): 15–32%]; $p < 0,001$). Также смертность была выше среди пациентов старше 63 лет (36%) в сравнении с пациентами ≤ 63 лет (15%), $p < 0,001$.

В Южной Корее, где тестирование проводилось максимально широко, всем, находившимся в контакте с заболевшими, с разным течением болезни 74% заболевших были моложе 60 лет и летальность составила около 1%. Тем самым по демографическим данным 22% Южной Кореи имеют возраст ≥ 60 лет и среди заболевших 26% относилось к этой возрастной группе. Интересно, что по данным Роспотребнадзора РФ, на 4 апреля в России 80% пациентов с COVID-19 моложе 60 лет. Также по данным московского штаба по борьбе с COVID-19 на 6 апреля 84% новых случаев COVID-19 было у лиц моложе 65 лет [15]. При этом в России доля населения старше 65 лет составляет 15,6%.

Если брать данные из Китая, то по данным отчета за 11 февраля 2020 года 68,8% пациентов с подтвержденным диагнозом были моложе 60 лет [16]. Общий показатель летальности составил 2,3%, но у пациентов в возрасте 70–79% лет она была 8,0% и у пациентов ≥ 80 лет достигала 14,8%. Также отмечалось увеличение летальности у пациентов с наличием сердечно-сосудистых заболеваний (10,5%), СД (7,3%), АГ (6%) и хронических легочных заболеваний 6,3% [17]. В когорте пациентов из Уханя 49% пациентов с COVID-19 имели хотя бы одно сопутствующее заболевание, наиболее часто АГ (30%), СД (19%) и ишемическую болезнь сердца (ИБС) (8%). Предикторами смерти по данным многофакторного анализа оказались возраст (отношение шансов (ОШ) 1,1 на каждый год), высокие баллы по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment – оценка органной недостаточности) (ОШ=5,65) и повышение D-димера более 1 мкг/мл (ОШ=18,42) [18]. Интересно, что сердечно-сосудистая коморбидность достоверно увеличивала риск смерти только

при однофакторном анализе (ИБС в 21,4 раза, АГ в 3,05 раза и СД в 2,85 раза).

Таким образом, можно предполагать, что заболеваемость среди пациентов молодого возраста (менее 60–65 лет) сравнима с таковой у пожилых но в большинстве случаев молодые имеют относительно легкое течение болезни, в том числе, в связи с сохраняющейся защитной функцией системы АПФ2 и баланса между уровнем ангиотензина II и ангиотензина 1–7. Пожилые пациенты (старше 60 лет и с сопутствующими АГ и СД 2 типа) имеют гораздо более тяжелое течение заболевания из-за системного воспаления, поддерживаемого преобладающей активностью АПФ и синтезом большего количества ангиотензина II.

Исходя из вышесказанного, логичным выглядит изучение возможности применения препаратов, влияющих на РААС, прежде всего ингибиторов АПФ (иАПФ) и антагонистов рецепторов к ангиотензину II (АРА) при лечении больных с COVID-19 и сопутствующей патологией.

COVID-19 и прием иАПФ и АРА

Учитывая, что основными воротами проникновения вируса SARS-CoV-2 в клетку является АПФ2, возникла дискуссия о потенциальном влиянии иАПФ и АРА на риск заражения и течение этого заболевания. При этом существует позиция как о потенциальном вреде [19], так и пользе от приема этих препаратов [20, 21].

Строго говоря, иАПФ действуют на фермент АПФ первого типа, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II, а АРА блокируют рецепторы ангиотензина II первого типа (рис. 1). Таким образом им свойственны органопротекторные эффекты, вазодилатация и противовоспалительное действие. Учитывая, что экспрессия АПФ максимальна именно в легких, подобные эффекты современных блокаторов РААС могут способствовать уменьшению легочного поражения [22]. При этом иАПФ и АРА не влияют напрямую на активность АПФ2, преобразующего ангиотензин I и II типа в ангиотензин 1–7, обладающий защитными противовоспалительными свойствами. Некоторые исследования на животных показывают, что применение АРА и иАПФ увеличивают экспрессию АПФ2 [23–25], а другие этого факта не подтвердили [26, 27]. Анализ клинических исследований также не дает однозначного ответа на вопрос о том, повышается ли уровень АПФ2 у пациентов на фоне терапии иАПФ и АРА [28].

Стоит учитывать, что реактивное повышение уровня АПФ2 на фоне приема иАПФ и АРА, даже если оно имеет место, не означает автоматически, что такое повышение приведет к увеличению риска заражения пациентов. Следует учитывать следующие факторы:

АПФ2 есть у каждого человека. Более того, его экспрессия выражена в эпителиальных клетках слизистой ротовой полости и языка [29], что позволяет вирусу отлично справляться с задачей проникновения в ткани.

Для проникновения в клетку вирусу нужен не только АПФ2, но еще и сериновая протеаза мембранного типа II (TMPRSS2) [3] (рис. 1). В настоящий момент обсуждается возможность использования ингибитора TMPRSS2 с целью лечения пациентов с COVID-19.

Не весь АПФ2 находится на мембранах клеток (рис. 1). В то же время прикрепление вируса к АПФ2, не связанному с мембраной, может привести к снижению скорости распространения инфекции [30]. Сейчас запланировано исследование, в котором пациентам будут вводить рекомбинантный АПФ2 с целью лечения COVID-19 [31]. Хочется заметить, что применение рекомбинантного АПФ2, с одной стороны, может замедлить развитие инфекции, а с другой, активировать потенциально защитные свойства АПФ-2 [32], связанные с увеличением оксида азота и снижением провоспалительных цитокинов. Таким образом, нет оснований утверждать, что повышение уровня АПФ2 обязательно приведет к увеличению риска инфицирования.

Возникает закономерный вопрос, может ли прием иАПФ и АРА обладать защитными эффектами при COVID-19? В настоящий момент мало опубликованных данных исследований или анализов пациентов в зависимости от того, получали ли они сопутствующее лечение блокаторами РААС. Четыре имеющиеся работы приведены в таблицы 1. Стоит отметить, что из 4х работ 3и – это препринты, опубликованные на сайте <https://www.medrxiv.org/>. На этом сайте выкладываются статьи до прохождения рецензирования с целью быстрого обмена информацией в условиях пандемии.

Как видно из табл. 1, в двух из четырех работ [33, 34] прием иАПФ/АРА сопровождался снижением риска смерти и попадания в палату интенсивного наблюдения, при этом эффект оставался статистически значимым в многофакторных анализах. Еще в двух работах [35, 36], меньших по размеру чем первые две, статистически значимой разницы в риске событий между пациентами, принимавшими и не принимавшими иАПФ и АРА не было. При этом в одной из этих работ отмечалось статистически значимое снижение риска тяжелого поражения легких при COVID-19 у пациентов, принимавших АРА в возрасте старше 65 лет. Интересно, что в работе Yang et al. также был отмечен более низкий уровень С-реактивного белка и прокальцитонина [36], а в работе Zhang et al. отмечалась меньшая встречаемость септического шока. (по данным многофакторного анализа отношение рисков 0.36; 95% ДИ [0.16–0.84], p = 0.01).

Следует учитывать, что все описанные работы являются наблюдательными и даже не смотря на проведенные поправки на разницу в характеристиках между пациентами, получавшими и не получавшими иАПФ/АРА, меньший риск смерти на фоне иАПФ/АРА может быть связан не с эффектом препарата, а с наличием не учтенных различий.

Каким может быть механизм защитного действия иАПФ и АРА у пациентов с COVID-19? При заболевании легких,

Таблица 1. Наблюдательные исследования, сравнившие исходы пациентов с COVID-19 принимавших и не принимавших иАПФ/АРА

Исследование	Дизайн и группы наблюдения	Результаты
Yang et al. [36] 2020. 126 пациентов с гипертонической болезнью, госпитализированных в стационар. Набор материала: 05.01.20–22.02.20. Длительность наблюдения – со дня включения до 03.03.20. 1 госпиталь. Китай. Провинция Хубэй.	Ретроспективное когортное исследование. Группа иАПФ/АРА – 43 пациента принимавшие. Группа контроля – 83 пациента, не принимающие иАПФ/АРА.	Смерть от всех причин в группе иАПФ/АРА – 4,7% и в группе контроля – 13,3%, $p=0,216$. Пациенты находящиеся в критическом состоянии в группе иАПФ/АРА – 9,3% и в группе контроля 22,9%, $p=0,061$.
Liu et al., [35]. 78 пациентов с артериальной гипертонией, госпитализированных в стационар. Набор материала: 27.12.19–29.02.20. 3 госпиталя. Провинция Хубэй, Пекин и Шэньчжэнь. Китай.	Ретроспективное когортное исследование. Группа АРА – 22 пациента принимавшие иАПФ/АРА до инфицирования COVID-19. Группа контроля – 56 пациента принимавшие другие препараты для контроля АД или не принимавшие гипотензивных препаратов до инфицирования COVID-19.	Не отмечалось разницы в тяжести заболевания у пациентов с АГ, не принимавших антигипертензивных препаратов или принимавших один из следующих классов препаратов: иАПФ, АРА, бета-блокаторы, кальциевые антагонисты и тиазидные диуретики. В группе 46 больных старше 65 лет прием АРА до поступления в госпиталь снижал риск тяжести COVID-19. Однофакторный анализ. Отношение шансов = 0,343, 95% ДИ: 0,128–0,916, $p=0,025$. Многофакторный анализ. Отношение шансов – 0,25; 95% ДИ: 0,064–0,976, $p=0,046$.
Bean et al. [34]. 205 пациентов, госпитализированных в стационар. Набор материала: 01.03.20–22.03.20. Длительность наблюдения – 7 дней с появления симптомов. 1 медицинский центр Англии. Лондон.	Ретроспективное когортное исследование. Группа иАПФ – 37 пациентов, принимавших иАПФ в течение 7 дней до появления симптомов и/или во время госпитализации. Группа контроля – 168 пациентов, не принимавших иАПФ в указанный период.	14% (5/37) в группе иАПФ и 29% (48/168) в группе контроля умерли или попали в ОРИТ. по данным однофакторного анализа ОР смерти или попадания в ОРИТ – в группе иАПФ – 0,42, 95% ДИ: 0,14–1,00, $p=0,058$. По данным многофакторного анализа (учитывались: возраст, пол, наличие артериальной гипертонии, сахарный диабет, ИБС, ХСН, СД). ОР смерти или попадания в ОРИТ в группе иАПФ – 0,29 95% ДИ: 0,10–0,75, $p<0,01$.
Zhang et al. [33]. 1128 пациентов с артериальной гипертонией, госпитализированных в стационар. Набор материала: 31.12.19–20.02.20. Длительность наблюдения – 28 дней со дня госпитализации. 9 больниц. Китай. Провинция Хубэй.	Ретроспективное, когортное исследование. Группа иАПФ/АРА – 188 пациентов, принимавших иАПФ/АРА во время госпитализации. Группа контроля – 940 пациентов, не принимавших иАПФ/АРА (745 из них принимали другие антигипертензивные препараты).	Риск смерти в группе иАПФ/АРА 3,7% в группе контроля – 9,8%; $p=0,01$. По данным многофакторного анализа (учитывались: возраст, пол, наличие коморбидностей, терапия в стационаре). ОР смерти от всех причин в группе иАПФ/АРА – 0,42, 95% ДИ: 0,19–0,92; $p=0,03$. Также выполнен propensity match analysis по данным которого – ОР смерти от всех причин в группе иАПФ/АРА – 0,37; 95% ДИ: 0,15–0,89; $p=0,03$.

иАПФ/АРА – прием иАПФ или АРА; ДИ – доверительный интервал; ОР – отношение рисков; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

вызываемых коронавирусами, уровень АПФ2 может снижаться, а уровень ангиотензина II значительно повышается [2, 11], что рассматривается как один из ведущих механизмов, приводящих к поражению легких, а возможно и других органов, включая сердце. Эксперименты на животных показали, что прием лозартана снижает риск повреждения легких от схожего коронавируса – SARS-CoV-1 [2]. В настоящее время запланировано РКИ, цель которого изучить возможность применения лозартана для снижения риска осложнений у пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19 [37]. В исследовании также планируется оценка 28 и 90 дневной смерти пациентов. Еще одно исследование с лозартаном планируется для пациентов с COVID-19, не требующих госпитализации, с целью предотвращения прогрессирования вирусной инфекции и снижения риска вовлечения в патологический процесс не только легких, но и сердца [38].

Следует также отметить, что мета-анализ как РКИ, так и наблюдательных исследований показал снижение риска пневмонии на фоне приема иАПФ. Правда, в этой работе не было разделения на вирусные и бактериальные пневмонии, и эффект в не рандомизированных работах мог быть связан с различиями в характеристиках пациентов, получавших и не получавших иАПФ [39].

Кроме того, сама COVID-19 также может провоцировать поражение сердца, при котором прогноз пациентов может ухудшаться. В серии наблюдений за больными с COVID-19, проведенных в Китае, риск острого поражения миокарда достигал 7,2%, а желудочковых нарушений ритма сердца – 16,7% [40]. При этом экспериментальные данные показывают увеличение экспрессии АПФ2 в миокарде больных с хронической сердечной недостаточностью [41], что может способствовать поражению сердца у пациентов, имеющих это заболевание.

Выделим основные потенциальные механизмы поражения сердца при COVID-19 [42]:

- Увеличение локального и системного воспаления, а также гиперкоагуляция, увеличивающие риск разрыва бляшек, что чревато развитием острого инфаркта миокарда.
- Активация симпатической системы, приводящая к повышению потребления кислорода, что может способствовать развитию ишемии миокарда.
- Острый респираторный дистресс-синдром, сопровождающийся развитием тяжелой гипоксии, снижением доставки кислорода к миокарду и появлением нарушений сердечного ритма.
- Прямое поражение кардиомиоцитов и влияние на них воспалительных цитокинов, что способствует развитию миокардитов и хронической сердечной недостаточности [43].

- Венозные тромбозы и риск тромбоэмболии легочной артерии.

Таким образом, нет оснований для отмены приема основных сердечно-сосудистых препаратов у больных с COVID-19 и сопутствующими болезнями сердца при наличии показаний к их приему (статины, бета-адреноблокаторы, антикоагулянты, АРА/иАПФ) [44]. С учетом того, что пока идет накопление данных о лечении таких пациентов, следует руководствоваться действующими рекомендациями.

Кроме того, причиной поражения сердца могут быть и непосредственные локальные изменения экспрессии АПФ и АПФ2 в миокарде пациентов с COVID-19. Последнее было показано во время эпидемии тяжелого острого респираторного синдрома 2003 года [45], вызванной схожим вирусом SARS-CoV-1. Данные небольшой работы на пациентах с подтвержденным COVID-19 показывают повышение уровня ангиотензина II [11]. Следует учитывать, что снижение АПФ2 и увеличение ангиотензина II потенциально могут привести к утяжелению состояния пациентов за счет поражения сердечно-сосудистой системы. Таким образом, можно предполагать, что прием АРА и иАПФ больными с COVID-19 может рассматриваться не только как защита от повреждения легких, но и как профилактика поражения сердца у пациентов, имеющих сердечно-сосудистые показания к их приему. Также в настоящее время изучается возможность профилак-

тики осложнений у пациентов с COVID-19 за счет применения лозартана у пациентов ранее не принимавших иАПФ или АРА.

Заключение

Анализ механизмов проникновения в клетку вируса SARS-CoV-2 не дает окончательно ответа на вопрос может ли прием иАПФ и АРА приносить вред пациентам с COVID-19 и/или увеличивать риск инфицирования этим вирусом. Скорее, имеющиеся данные позволяют предполагать, что применение иАПФ и АРА может снижать риск повреждения легких и сердца у пациентов с COVID-19, в том числе и у больных пожилого возраста с коморбидностью. Следует учитывать, что все предположения основаны на анализе механизмов действия и экспериментальных исследований и, в меньшей степени, на клинических данных. В связи с этим, позиция мировых научных сообществ в настоящий момент заключается в том, что нет оснований как для отмены этих препаратов, так и для их специального назначения с целью лечения COVID-19 [44, 46, 47]. Хотя надежда на успешную блокаду РААС у больных с COVID-19 остается.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 07.04.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Lakatta EG, Levy D. Arterial and Cardiac Aging: Major Shareholders in Cardiovascular Disease Enterprises: Part II: The Aging Heart in Health: Links to Heart Disease. *Circulation*. 2003;107(2):346–54. DOI: 10.1161/01.CIR.0000048893.62841.F7
- Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nature Medicine*. 2005;11(8):875–9. DOI: 10.1038/nm1267
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271–280. e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052
- Lakatta EG. The reality of getting old. *Nature Reviews Cardiology*. 2018;15(9):499–500. DOI: 10.1038/s41569-018-0068-y
- Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu. Principles of rational treatment of chronic heart failure. -M.: Media Medika;2000. – 266 p. [Russian: Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения хронической сердечной недостаточности. -М.: Медиа Медика; 2000. – 266с]
- Skvortsov A.A., Nasonova S.N., Sychev A.V., Arbolishvili G.N., Baklanova N.A., Mareev V.Yu. et al. Combined therapy with quinapril, an ace inhibitor, and valsartan, a type 1 angiotensin II receptors blocker, for moderate chronic cardiac failure may raise the degree of neurohormonal block and improve 24-h heart rate variability compared to the effect of monotherapy (data from the trial SADKO-CHF). *Therapeutic Archive*. 2005;77(8):34–43. [Russian: Скворцов А.А., Насонова С.Н., Сычев А.В., Арболишвили Г.Н., Бакланова Н.А., Мареев В.Ю. и др. Комбинированное применение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента квинаприла и блокатора рецепторов 1-го типа к ангиотензину II валсартана у больных с умеренной хронической сердечной недостаточностью: возможно ли повышение степени нейрогормональной блокады и улучшение параметров суточной вариабельности ритма сердца по сравнению с действием монотерапии (по результатам исследования САДКО-ХСН). *Терапевтический архив*. 2005;77(8):34–43]
- AlGhatrif M, Cingolani O, Lakatta EG. The Dilemma of Coronavirus Disease 2019, Aging, and Cardiovascular Disease: Insights from Cardiovascular Aging Science. *JAMA Cardiology*. 2020; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1329
- Arnold AC, Gallagher PE, Diz DI. Brain renin–angiotensin system in the nexus of hypertension and aging. *Hypertension Research*. 2013;36(1):5–13. DOI: 10.1038/hr.2012.161
- Xudong X, Junzhu C, Xingxiang W, Furong Z, Yanrong L. Age- and gender-related difference of ACE2 expression in rat lung. *Life Sciences*. 2006;78(19):2166–71. DOI: 10.1016/j.lfs.2005.09.038
- Schouten LR, van Kaam AH, Kohse F, Veltkamp F, Bos LD, de Beer FM et al. Age-dependent differences in pulmonary host responses in ARDS: a prospective observational cohort study. *Annals of Intensive Care*. 2019;9(1):55. DOI: 10.1186/s13613-019-0529-4
- Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J 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):364–74. DOI: 10.1007/s11427-020-1643-8
- Liang W, Zhu Z, Guo J, Liu Z, He X, Zhou W et al. Severe Acute Respiratory Syndrome, Beijing, 2003. *Emerging Infectious Diseases*. 2004;10(1):25–31. DOI: 10.3201/eid1001.030553
- Backhaus A. Coronavirus: Why it's so deadly in Italy. *Medium*. 2020; [Internet. Av. at: <https://medium.com/@andreasbackhausab/coronavirus-why-its-so-deadly-in-italy-c4200a15a7bf>]
- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1001/jama.2020.5394
- Official website of the Mayor of Moscow. Coronavirus: official information. Av. at: <https://www.mos.ru/city/projects/covid-19/>. 2020. [Russian: Официальный сайт Мэра Москвы. Коронавирус: официальная

- информация. Доступно на: <https://www.mos.ru/city/projects/covid-19/>. 2020.]
16. China: age distribution of novel coronavirus patients 2020. [Internet] Available at: <https://www.statista.com/statistics/1095024/china-age-distribution-of-wuhan-coronavirus-covid-19-patients/>
 17. Wu Z, McGoogan JM. 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. DOI: 10.1001/jama.2020.2648
 18. 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. *The Lancet*. 2020;395(10229):1054–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
 19. Watkins J. Re: Preventing a covid-19 pandemic: ACE inhibitors as a potential risk factor for fatal Covid-19. *BMJ*. 2020;m810. [Av. at: <https://www.bmj.com/content/368/bmj.m810/rr-2>]. DOI: 10.1136/bmj.m810
 20. Phadke MA. Use of angiotensin receptor blockers such as Telmisartan, Losartan in nCoV Wuhan Corona Virus infections – Novel mode of treatment. *BMJ*. 2020; [Av. at: <https://www.bmj.com/content/368/bmj.m406/rr-2>]
 21. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;NEJMSr2005760. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1056/NEJMSr2005760
 22. Roca-Ho H, Riera M, Palau V, Pascual J, Soler M. Characterization of ACE and ACE2 Expression within Different Organs of the NOD Mouse. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(3):563. DOI: 10.3390/ijms18030563
 23. 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. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461
 24. Ocaranza MP, Godoy I, Jalil JE, Varas M, Collantes P, Pinto M et al. Enalapril Attenuates Downregulation of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in the Late Phase of Ventricular Dysfunction in Myocardial Infarcted Rat. *Hypertension*. 2006;48(4):572–8. DOI: 10.1161/01.HYP.0000237862.94083.45
 25. Ishiyama Y, Gallagher PE, Averill DB, Tallant EA, Brosnihan KB, Ferrario CM. Upregulation of Angiotensin-Converting Enzyme 2 After Myocardial Infarction by Blockade of Angiotensin II Receptors. *Hypertension*. 2004;43(5):970–6. DOI: 10.1161/01.HYP.0000124667.34652.1a
 26. Hamming I, Van Goor H, Turner AJ, Rushworth CA, Michaud AA, Corvol P et al. Differential regulation of renal angiotensin-converting enzyme (ACE) and ACE2 during ACE inhibition and dietary sodium restriction in healthy rats: Renal ACE and ACE2 during ACE inhibition and low salt. *Experimental Physiology*. 2008;93(5):631–8. DOI: 10.1113/expphysiol.2007.041855
 27. Burchill LJ, Velkoska E, Dean RG, Griggs K, Patel SK, Burrell LM. Combination renin–angiotensin system blockade and angiotensin-converting enzyme 2 in experimental myocardial infarction: implications for future therapeutic directions. *Clinical Science*. 2012;123(11):649–58. DOI: 10.1042/CS20120162
 28. Furuhashi M, Moniwa N, Mita T, Fuseya T, Ishimura S, Ohno K et al. Urinary Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Hypertensive Patients May Be Increased by Olmesartan, an Angiotensin II Receptor Blocker. *American Journal of Hypertension*. 2015;28(1):15–21. DOI: 10.1093/ajh/hpu086
 29. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV in the epithelial cells of oral mucosa. *International Journal of Oral Science*. 2020;12(1):8. DOI: 10.1038/s41368-020-0074-x
 30. Perico L, Benigni A, Remuzzi G. Should COVID-19 Concern Nephrologists? Why and to What Extent? The Emerging Impasse of Angiotensin Blockade. *Nephron*. 2020;1–9. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1159/000507305
 31. Recombinant Human Angiotensin-converting Enzyme 2 (rhACE2) as a Treatment for Patients With COVID-19. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04287686*. 2020. [Av. at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04287686>]
 32. Guo J, Huang Z, Lin L, Lv J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease: A Viewpoint on the Potential Influence of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers on Onset and Severity of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(7):e016219. DOI: 10.1161/JAHA.120.016219
 33. Zhang P, Zhu L, Cai J, Lei F, Qin J-J, Xie 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; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317134
 34. Bean D, Kraljevic Z, Searle T, Bendayan R, Pickles A, Folarin A et al. Treatment with ACE-inhibitors is associated with less severe disease with SARS-Covid-19 infection in a multi-site UK acute Hospital Trust. DOI: 10.1101/2020.04.07.20056788 [Av. at: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.07.20056788>]. 2020.
 35. Liu Y, Huang F, Xu J, Yang P, Qin Y, Cao M et al. Anti-hypertensive Angiotensin II receptor blockers associated to mitigation of disease severity in elderly COVID-19 patients. DOI: 10.1101/2020.03.20.20039586 [Av. at: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.20.20039586>]. 2020.
 36. Yang G, Tan Z, Zhou L, Yang M, Peng L, Liu J et al. Angiotensin II Receptor Blockers and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Usage is Associated with Improved Inflammatory Status and Clinical Outcomes in COVID-19 Patients With Hypertension. DOI: 10.1101/2020.03.31.20038935 [Av. at: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.31.20038935>]. 2020.
 37. Losartan for Patients With COVID-19 Requiring Hospitalization. 2020. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04312009*. [Internet] Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04312009>
 38. Losartan for Patients With COVID-19 Not Requiring Hospitalization. 2020. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04311177*. [Internet] Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04311177>
 39. Caldeira D, Alarcao J, Vaz-Carneiro A, Costa J. Risk of pneumonia associated with use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:e4260–e4260. DOI: 10.1136/bmj.e4260
 40. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–9. DOI: 10.1001/jama.2020.1585
 41. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovascular Research*. 2020;cvaa078. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/cvr/cvaa078
 42. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiology*. 2020; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1286
 43. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis treated with glucocorticoid and human immunoglobulin. *European Heart Journal*. 2020;ehaa190. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa190
 44. Guidelines for the diagnosis and treatment of diseases of the circulatory system (CCS) in the context of the COVID-19 pandemic. Av. at: https://scardio.ru/news/novosti_obschestva/rukovodstvo_po_diagnostike_i_lecheniyu_bolezney_sistemy_krovoobrascheniya_bsk_v_kontekste_pandemii_covid19/. 2020. [Russian: Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения (БСК) в контексте пандемии COVID-19. Доступно на: https://scardio.ru/news/novosti_obschestva/rukovodstvo_po_diagnostike_i_lecheniyu_bolezney_sistemy_krovoobrascheniya_bsk_v_kontekste_pandemii_covid19/. 2020]
 45. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, Liu PP, Poutanen SM, Penninger JM et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *European Journal of Clinical Investigation*. 2009;39(7):618–25. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x
 46. De Simone G. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. Av. at: [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang-2020](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang-2020).
 47. American College of Cardiology. HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19. Av. at: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19>. 2020.