

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И COVID-19: ВОЗМОЖНЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ

Рябова А.Ю., Гузенко Т.Н., Быкова А.П., Андриянова А.В.

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, e-mail: anna917@bk.ru

В настоящее время, согласно официальной статистике, число переболевших COVID-19 составляет около 230 млн человек. По данным международного регистра, включавшего пациентов евроазиатского региона, наиболее распространенным сопутствующим заболеванием при COVID-19 была артериальная гипертензия (АГ). Ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2) является ключевым элементом РААС, участвующим в патогенезе этих заболеваний. В обзорной статье представлены результаты многочисленных исследований, изучавших взаимоотношения артериальной гипертензии и COVID-19. Полученные сведения достаточно противоречивы. С одной стороны, не исключена роль АГ в качестве одного из клинических факторов тяжести COVID-19. С другой стороны, предполагается роль COVID-19 в развитии АГ. Остается много вопросов, касающихся взаимоотношений COVID-19 и АГ, в частности значения расовых, гендерных различий. Результаты биоинформационного анализа полиморфизма ACE2 свидетельствуют о том, что возможны повышенная восприимчивость к инфекции SARS-CoV-2, связанная с полиморфизмом гена, а также влияние полиморфизма белка ACE2 на исход заболевания. До настоящего времени нет клинических данных о течении новой коронавирусной инфекции на фоне приема ИАПФ или БРА, влиянии препаратов этих групп на риск заражения COVID-19. Последствия перенесенной новой коронавирусной инфекции до сих пор продолжают быть темой для всестороннего изучения за счет множества спорных и нерешенных вопросов. Требуется дальнейшие исследования взаимоотношений COVID-19 и АГ с целью коррекции тактики терапии заболеваний.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, COVID-19, взаимоотношения.

ARTERIAL HYPERTENSION AND COVID-19: POSSIBLE RELATIONSHIP.

Ryabova A.Yu., Guzenko T.N., Bykova A.P., Andriyanova A.V.

Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, e-mail: anna917@bk.ru

Currently, according to official statistics, the number of recovered COVID-19 is about 230 million. According to the international registry, which included patients in the Eurasian region, the most common comorbidity with COVID-19 was hypertension. Angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) is a key element of the RAAS involved in the pathogenesis of these diseases. The review article presents the results of numerous studies that have studied the relationship between arterial hypertension and COVID-19. The information received is quite contradictory. On the one hand, the role of hypertension as one of the clinical factors in the severity of COVID-19 is not excluded. On the other hand, the role of COVID-19 in the development of hypertension is assumed. Many questions remain regarding the relationship between COVID-19 and hypertension, in particular the significance of racial and gender differences. The results of bioinformatics analysis of ACE2 polymorphism indicate that increased susceptibility to SARS-CoV-2 infection associated with gene polymorphism is possible, as well as the impact of ACE2 protein polymorphism on the outcome of the disease. So far, there are no clinical data on the course of a new coronavirus infection while taking ACE inhibitors or ARBs, the effect of drugs from these groups on the risk of contracting COVID-19. The consequences of the transferred new coronavirus infection still continue to be a topic for comprehensive study due to the many controversial and unresolved issues. Further studies of the relationship between COVID-19 and hypertension are required in order to correct the tactics of treating diseases.

Keywords: arterial hypertension, COVID-19, relationships.

Пандемия COVID-19 вызвала беспрецедентную заболеваемость, смертность и глобальные потрясения в обществе [1]. Повышенное АД остается основной причиной смертности во всем мире (влечет 10,4 млн смертей в год) [2, 3]. Учитывая высокую распространенность артериальной гипертензии (АГ) [2-4], а также факт заинтересованности компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в отношении

проникновения вируса в организм [5, 6], в условиях пандемии коронавирусной инфекции необходимо дальнейшее изучение особенностей течения АГ у перенесших COVID-19 [7].

Артериальная гипертензия и COVID-19

АГ неизменно фигурирует как наиболее распространенная сопутствующая патология у пациентов с COVID-19 [8, 9, 10]. В крупном оригинальном исследовании, включавшем 1590 пациентов, Guan et al. показали, что после поправки на возраст и статус курения ХОБЛ (ОР (95% ДИ) 2,681 (1,424–5,048)), диабет (1,59 (1,03–2,45)), АГ (1,58 (1,07–2,32)) были факторами риска достижения комбинированных конечных точек (поступление в отделение интенсивной терапии, инвазивная вентиляция или смерть) и повышали риск неблагоприятного исхода в 1,57 раза [9]. Влияние сопутствующей АГ на течение и исход инфекции COVID-19 не вызывает сомнений [8, 9, 11]. В то же время отличительной чертой АГ является высокая частота коморбидности [4]. Наиболее частыми коморбидными заболеваниями при АГ являются ИБС, сахарный диабет, ожирение, хроническая болезнь почек, ХОБЛ [4].

По данным международного регистра, включавшего пациентов евроазиатского региона, наиболее распространенным сопутствующим заболеванием при COVID-19 была АГ, которая встречалась у 59,4% госпитализированных и 48,8% амбулаторных пациентов [10]. При этом наибольшее влияние на риск летального исхода у обследованных оказывала полиморбидность, включавшая АГ, ожирение, сахарный диабет и хроническую болезнь почек [10].

Не было ни одного подтверждающего отчета, показывающего более высокий уровень АГ среди пациентов с COVID-19 [12], и не было отчетов, демонстрирующих повышенный риск заражения при наличии АГ [12]. В исследовании госпитализированных пациентов, проведенном в Ухане [13], АГ не была включена в многофакторный анализ в качестве возможного независимого фактора тяжелого течения [13]. Во французском одноцентровом исследовании [14] сообщалось, что АГ не была значимо связана с COVID-19, требовавшей инвазивной механической вентиляции во время госпитализации (ОШ 2,29; 95% ДИ 0,89–5,84; $p=0,08$) [14]. АГ также не была выбрана в качестве независимого фактора тяжести течения COVID-19 на основании многофакторного скорректированного анализа [14]. Требуются дальнейшие исследования для определения роли АГ в возникновении и течении COVID-19.

Общность патогенеза артериальной гипертензии и COVID-19

Вопрос о возможной роли АГ в качестве одного из клинических факторов тяжести COVID-19 возник на основе существования общих патогенетических звеньев [8, 11, 15, 16]. АГ является мультисистемным и многофакторным заболеванием, включающим сложные взаимодействия между генетическими, экологическими и патофизиологическими факторами [17]. Одно из центральных мест в патогенезе АГ отводят иммунной системе [17].

Ремоделирование артериальных сосудов при АГ происходит с участием окислительного стресса, вызывающего деструктивный каскад в эндотелии и хроническое воспаление [18, 19]. Воспаление и эндотелиальная дисфункция лежат в основе патогенеза обоих заболеваний [15, 16]. Кроме того, проникновение вируса SARS-CoV-2 в клетки осуществляется через ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2), который является ключевым элементом РААС, участвующей в патогенезе АГ [20].

Обследование 211 пациентов, перенесших COVID-19 (средний возраст $46,5 \pm 12,7$ года), обнаружило в ряде случаев начало артериальной гипертензии в среднем через $31,6 \pm 5,0$ дня ($p < 0,001$) [21]. Эти данные не исключают, что COVID-19 может потенцировать начало АГ [21]. По результатам анализа данных регистра Евразийской Ассоциации Терапевтов, включающего более 7500 пациентов с перенесенным COVID-19, впервые диагностированная АГ выявлена у 2,6% пациентов с перенесенным COVID-19 [22], что подтверждает эту гипотезу. Более высокие показатели частоты развития впервые возникшей АГ были получены у прежде нормотензивных пациентов, перенесших пневмонию [23]. Спустя 6 месяцев частота АГ в этой группе составила 12% [23].

Сходные данные были получены в Хорватии в результате обследования 200 пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию [24]. Выявлено, что примерно 1 из каждых 7 человек, инфицированных COVID-19, подвержен риску развития либо новых случаев АГ или обострения и ухудшения уже существующего заболевания [24].

Предложен нейрогенный генез развития АГ при COVID-19 [25]. Известно, что при попадании в хозяина вирус COVID-19 вызывает подавление мембраносвязанного ACE2 и приводит к системному дисбалансу РААС [25]. В дополнение к классической системной РААС локальная РААС в головном мозге также играет ключевую роль в нервной регуляции АД и сердечно-сосудистой функции. Обнаружение SARS-CoV-2 в спинномозговой жидкости стало первым шагом к пониманию механизма нейротропизма SARS-CoV-2 [25]. Ультраструктурный анализ образцов вскрытия пациентов с COVID-19 подтвердил присутствие SARS-CoV-2 в различных областях ЦНС [26]. Согласно предложенной теории, активация РААС в ЦНС при COVID-19 приводит к развитию нейрогенной АГ [25].

В настоящее время предполагается влияние полиморфизма ACE2 на восприимчивость к SARS-CoV-2 и исход COVID-19 через окислительный стресс, вызванный ангиотензином II [27]. Ген ACE2 расположен в локусе Xp22 на X-хромосоме человека [28]. Полиморфизм ACE2 был впервые зарегистрирован в китайской популяции и связан с АГ [28].

Результаты биоинформационного анализа полиморфизма ACE2, выполненного на основе базы данных China Metabolic Analytics Project, 1000 Genome Project с привлечением других крупномасштабных баз данных генома, обнаружили 32 варианта полиморфизма ACE2,

семь из которых, предположительно, наиболее тропны к COVID-19 [29]. Это свидетельствует о том, что возможны повышенная восприимчивость к инфекции SARS-CoV-2, связанная с полиморфизмом гена [29, 30], а также влияние полиморфизма белка ACE2 на исход заболевания [27, 28, 29, 30].

Обнаружены расовые и гендерные различия экспрессии ACE2. В частности, более высокий уровень экспрессии ACE2 обнаружен у лиц азиатской расы, чем у популяций европеоидного и африканского происхождения [28, 29]. Опубликованы клинические отчеты, показавшие, что от 66% до 75% наиболее тяжелых случаев COVID-19 зафиксированы у мужчин [31]. Можно предположить причину большей уязвимости к наиболее серьезным проявлениям инфекции у мужчин в том, что ген ACE2 расположен на X-хромосоме и мужчины экспрессируют ACE2 больше, чем женщины [28, 29]. Однако анализ данных регистра АКТИВ напротив, демонстрирует превышение доли женщин (55%) среди пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2, в евроазиатском регионе [10]. Возможно, несогласованность данных литературы в отношении гендерной предрасположенности к COVID-19 может быть связана с различными факторами, в том числе с генетической структурой разных этнических групп.

Связь зависимости тяжести симптомов COVID-19 с генетическими полиморфизмами ACE2 в разных популяциях населения продолжает изучаться [22, 32]. Подавление экспрессии ACE2 является одним из приоритетных направлений в лечении COVID-19 [33]. Разрабатываются новые препараты против COVID-19 с применением антител, которые являются конкурентными антагонистами рецептора ACE2 [34, 35].

В настоящее время исследования не предоставили доказательств того, что у пациентов с АГ и COVID-19 следует избегать или заменять ингибиторы РААС [7, 8], поскольку нет клинических данных, свидетельствующих об ухудшении или улучшении течения коронавирусной инфекции на фоне приема ИАПФ или БРА или влияния на риск заражения COVID-19 [36]. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения влияния ингибиторов РААС на COVID-19 [36].

Эпидемиологические исследования различных популяций обнаружили, что до 30% вариабельности АД связано с генетической детерминированностью [4]. В течение последнего десятилетия идет активное изучение роли генетических маркеров, кодирующих РААС, включая ангиотензинпревращающий фермент, ангиотензиноген (AGT), рецептор ангиотензина II типа 1 (AGTR1), в развитии и течении АГ [37, 38]. Исследование полиморфизмов шести однонуклеотидных генов, ассоциированных с различными патологическими процессами, приводящими к сердечно-сосудистым заболеваниям (rs662 в гене параоксоназы 1; rs1937506 в некодирующей области 13q21; rs5186 в гене рецептора I

типа ангиотензина II; rs1143623 в гене интерлейкина 1 β ; rs5918 в гене интегрина β 3 и rs1799983 в гене синтазы окиси азота) у пациентов АГ с перенесенным COVID-19 и не переносивших инфекцию, не обнаружило связи наследственной предрасположенности к АГ с повышением риска COVID-19 [39]. Полученные данные предполагают повышение риска развития вирусной пневмонии при наличии аллеля rs1937506-A, в то время как аллель rs5186-C у носителей генотипов AG и AA может играть протективную роль [39].

Вопрос, увеличивают ли связанные с АГ полиморфизмы гена ACE2 риск возникновения инфекции COVID-19 и ухудшают ли течение инфекции, остается открытым.

АГ и постковидный синдром

В настоящее время, согласно официальной статистике, число переболевших COVID-19 составляет около 230 млн человек [22]. Последствия перенесенной коронавирусной инфекции до сих пор продолжают быть темой для всестороннего изучения за счет множества спорных и нерешенных вопросов [22]. Системное воспалительное заболевание, которым является COVID-19, потенцирует в ряде случаев развитие постковидного синдрома с вовлечением сердечно-сосудистой системы [22]. Повреждение эндотелия сосудов при COVID-19 и развитие эндотелиальной дисфункции как один из долгосрочных эффектов COVID-19 будут способствовать повышению смертности от сердечно-сосудистой патологии во всем мире [40].

Исходя из знаний об общности патогенеза заболеваний, можно предположить наибольшую уязвимость пациентов с АГ при постковидном синдроме. В одном из исследований изучение пациентов с постковидным синдромом выявило большее количество постковидных симптомов в группе пациентов с АГ (среднее: 2,1, SD: 1,4) (IRR1,16, 95% ДИ 1,03–1,30, $p=0,012$), чем в группе с нормальным АД (среднее: 1,8, SD : 1.4) [41]. Наиболее распространенными симптомами пост-COVID были утомляемость, одышка в покое и одышка при физической нагрузке [41]. Пациенты с АГ имели большее количество сопутствующих заболеваний, чем пациенты с нормальным АД ($X^2 : 56,340, p<0,001$) [41]. У этих пациентов чаще выявлялись сахарный диабет, ожирение, сердечно-сосудистая патология (все $p<0,01$) [41].

Предполагается, что около 10% населения в целом будут страдать от постковидной АГ [41]. С целью выявления этой категории пациентов, учитывая длительное бессимптомное течение АГ, предлагается обследовать всех пациентов, перенесших COVID-19, через 6–12 месяцев после инфекции [24, 41].

Одним из проявлений постковидного синдрома при АГ, по-видимому, является дестабилизация АД. Анализ данных регистра Евразийской Ассоциации Терапевтов выявил, что спустя 3 месяца после перенесенного COVID-19 у 20,1% обследованных была зафиксирована неконтролируемая АГ [22].

Сходные данные были получены при сравнительном популяционном анализе результатов самостоятельного измерения АД в течение года 72 706 пациентов с АГ, зачисленных в цифровую программу контроля АГ в период пандемии, и 33 440 пациентов до COVID-19 [42]. Обнаружено более высокое среднемесячное скорректированное САД (131,6 мм рт. ст. против 127,5 мм рт. ст., $p < 0,001$); ДАД (80,2 мм рт. ст. против 79,2 мм рт. ст., $p < 0,001$); и среднее артериальное давление (97,4 мм рт. ст. против 95,3 мм рт. ст.; $p < 0,001$) [42]. По сравнению с допандемическим периодом, во время пандемии COVID-19 увеличилось количество пациентов с неконтролируемой АГ: 15% против 19% [42].

Исследование, в котором приняли участие 3066 врачей первичного звена Индии, выявило, что до 20% выздоровевших от COVID-19 пациентов имеют неконтролируемую гипертензию [43]. Почти 52% медицинских работников для контроля АД у пациентов с АГ, перенесших COVID-19, перешли с монотерапии на двойную комбинацию, 20% увеличили дозу двойной терапии и 13% использовали тройную терапию [43].

Не исключается влияние инфекционного анамнеза, в частности уровня оказания медицинской помощи при COVID-19 (в стационаре или амбулаторно), на постковидные проявления у пациентов с АГ. Обследование 437 пациентов с АГ с перенесенным COVID-19 выявило нестабильное течение соматического заболевания статистически значимо чаще ($p = 0,031$) у пациентов, лечившихся по поводу инфекции в стационаре, чем у группы амбулаторного лечения [44]. Наблюдение в течение 1 месяца этой категории пациентов показало, что, несмотря на гипотензивную терапию, уровень АД не достигал целевого значения [44], и продемонстрировало необходимость коррекции тактики ведения пациентов с АГ, перенесших COVID-19 [44]. Эти данные совпадают с результатами когортного проспективного клинико-инструментального исследования, также включавшего 100 пациентов с поражением легких, выявившего повышение уровня офисного систолического и диастолического АД у этой категории [23].

В настоящее время нет исследований, учитывающих влияние стадии АГ, контроля АД на возникновение и тяжесть постковидного синдрома.

По-видимому, на развитие постковидных проявлений влияет время, прошедшее с момента развития коронавирусной инфекции. По данным регистра Евразийской Ассоциации Терапевтов, через 6 месяцев наблюдения число пациентов с неконтролируемой гипертензией снижалось с 20,1% до 4% случаев [22].

Несколько другие данные получены при исследовании пациентов, имевших тяжелое и среднетяжелое поражение легких при коронавирусной инфекции [23]. Была обнаружена периодичность повышения АД с его максимальным повышением в первый месяц после заболевания, к третьему месяцу отмечалось снижение АД, и затем вторая волна повышения

наблюдалась к шестому месяцу наблюдения [23]. Не исключено, что подобные различия могли быть обусловлены неоднородностью факторов риска, поражения органов-мишеней у обследуемых.

Заключение

Несмотря на то что мир начинает преодолевать бедствие пандемии, возрастает угроза долгосрочных осложнений COVID-19. Некоторые из этих долгосрочных последствий могут способствовать основной причине смертности во всем мире: сердечно-сосудистым заболеваниям. Взаимоотношения новой коронавирусной инфекции и артериальной гипертензии многообразны: сходство патогенеза с развитием системного воспаления и эндотелиальной дисфункции, активации системной РААС и локальной в ЦНС; АГ как риск неблагоприятного исхода при COVID-19 и возможное развитие АГ после перенесенной инфекции; влияние сопутствующей АГ на течение COVID-19 и дестабилизация АД как проявление постковидного синдрома. Существует реальная вероятность того, что более 10% населения будут страдать от постковидной АГ.

Во всех приведенных исследованиях отсутствовало разделение пациентов с учетом таких характеристик АГ, как стадия, степень, категория риска. Требуется дальнейшее изучение факторов риска, особенностей анамнеза, клинико-лабораторных показателей, предрасполагающих к развитию постковидного синдрома, в частности неконтролируемой АГ. Мы считаем важным подчеркнуть необходимость обследования всех пациентов с АГ через 3–6 месяцев после COVID-19 с целью выявления фенотипа пациентов, нуждающихся в дополнительном обследовании и коррекции тактики терапии.

Список литературы

1. Hiscott J., Alexandridi M., Muscolini M., Tassone E., Palermo E., Soultsioti M., Zevini A. The global impact of the coronavirus pandemic. *Cytokine Growth Factor Reviews*. 2020. vol. 53. P. 1-9. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2020.05.010.
2. Zhou B., Carrillo-Larco R.M., Danaei G., Riley L.M., Paciorek C.J., Stevens G.A., Gregg E.W., Bennett J.E., Solomon B., Singleton R.K., Sophia M.K., Iurilli M.L., Lhoste V.P., Cowan M.J., Savin S., Woodward M., Balanova Y., Cifkova R., Damasceno A. Ezzati M. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *The Lancet*. 2021. vol. 398. no. 10304. P. 957–980.
3. Zhou B., Perel P., Mensa G.A., Ezzati M. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension. *Nature reviews. Cardiology*. 2021. vol. 18. no. 11. P. 785–802.

4. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Вавилова Т.В., Виллевалде С.В., Галявич А.С., Глезер М.Г., Гринева Е.Н., Гринштейн Ю.И., Драпкина О.М., Жернакова Ю.В., Звартау Н.Э., Кисляк О.А., Козиолова Н.А., Космачева Е.Д., Котовская Ю.В., Либис Р.А., Лопатин Ю.М., Небиеридзе Д.В., Недошивин А.О., Остроумова О.Д., Ощепкова Е.В., Ратова Л.Г., Скибицкий В.В., Ткачева О.Н., Чазова И.Е., Чесникова А.И., Чумакова Г.А., Шальнова С.А., Шестакова М.В., Якушин С.С., Янишевский С.Н. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. 2020. №3. С. 149-218.
5. Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H., Tan W. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020. vol. 395. no. 10224. P. 565-574. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
6. Kai H., Kai M. Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors-lessons from available evidence and insights into COVID-19. *Hypertension research: official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2020. vol. 43. no. 7. P. 648-654.
7. Чазова И.Е., Блинова Н.В., Невзорова В.А., Жернакова Ю.В., Савенков М.П., Ощепкова Е.В., Остроумова О.Д., Кисляк О.А., Бойцов С.А. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии: артериальная гипертензия и COVID-19 // Системные гипертензии. 2020. Т. 17. №3. С. 35-41. DOI: 10.26442/2075082X.2020.3.200362.
8. Tadic M., Cuspidi C., Grassi G., Mancia G. COVID-19 and arterial hypertension: Hypothesis or evidence? *Journal of clinical hypertension*. 2020. vol. 22. no 7. P. 1120-1126. DOI: 10.1111/jch.13925.
9. Guan W.J., Liang W.H., Zhao Y., Liang H.R., Chen Z.S. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *The European respiratory journal*. 2020. vol. 5. no. 5. P.2000547. DOI: 10.1183/13993003.00547-2020.
10. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Беленков Ю.Н., Конради А.О. Международный регистр “Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)”: анализ 1000 пациентов // Российский кардиологический журнал. 2020. № 11. С. 98-107.
11. Christian A. Devaux, Jean-Marc Rolain, Didier Raoult ACE2 Receptor Polymorphism: susceptibility to SARS-CoV-2, Hypertension, Multi-Organ Failure, and COVID-19 disease outcome. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2020. vol. 53, no. 3. P. 425-435.
12. Shibata S., Arima H., Asayama K. Hypertension and related diseases in the era of COVID-19: a report from the Japanese Society of Hypertension Task Force on COVID-19. *Hypertension research: official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2020. vol. 43. no.10. P. 1028-1046.

13. Li X., Xu S., Yu M., Wang K., Tao Y., Zhou Y. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2020. vol. 146. no.1. P. 110-118.
14. Simonnet A., Chetboun M., Poissy J., Raverdy V., Noulette J., Duhamel A., Labreuche J., Mathieu D., Pattou F., Jourdain M. LICORN and the Lille COVID-19 and Obesity study group. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity (Silver-Spring)*. 2020. vol. 28. no. 7. P.1195-1199. DOI: 10.1002/oby.22831.
15. Kreutz R., Algharably E.A.E., Azizi M., Dobrowolski P., Guzik T., Januszewicz A., Persu A., Prejbisz A., Riemer T.G., Wang J.G. Hypertension, the renin–angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19. *Cardiovascular research*. 2020. vol. 116. no. 10. P. 1688-1699.
16. Gallo G., Calvez V., Savoia C. Hypertension and COVID-19: Current Evidence and Perspectives. *High blood pressure and cardiovascular prevention: the official journal of the Italian Society of Hypertension*. 2022. vol. 29. no. 2. P. 115-123.
17. Zhang Y., Murugesan P., Huang K., Cai H. NADPH oxidases and oxidase crosstalk in cardiovascular diseases: novel therapeutic targets. *Nature reviews Cardiology*. 2020. vol. 17. no. 3. P. 170-194. DOI: 10.1038/s41569-019-0260-8.
18. Touyz R.M., Rios F.J., Alves-Lopes R., Neves K.B., Camargo L.L., Montezano A.C. Oxidative Stress: A Unifying Paradigm in Hypertension. *The Canadian journal of cardiology*. 2020. vol. 36. no. 5. P. 659-670.
19. Patrick D.M., Van Beusecum J.P., Kirabo A. The role of inflammation in hypertension: novel concepts. *Current opinion in physiology*. 2021. vol. 19. P. 92-98.
20. Vieira C., Nery L., Martins L., Jabour L., Dias R., Simões E. Silva AC. Downregulation of Membrane-bound Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) Receptor has a Pivotal Role in COVID-19 Immunopathology. *Current drug targets*. 2021. vol. 22. no.3. P. 254-281. DOI: 10.2174/1389450121666201020154033.
21. Акпек М. Does COVID-19 Cause Hypertension? *Angiology*. 2022. vol. 73. no. 7. P. 682-687.
22. Арутюнов А.Г., Сеферович П., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Батюшин М.М., Болдина М.В., Кршташич Г., Мацут Дж., Салухов В.В., Шимосава Т., Шустов В.В., Тарловская Е.И., Вртовец Б., Ваннер К., Айсанов З.Р., Арутюнов Г.П., Авдеев С.Н., Бабин А.П., Каттанео М., Чесникова А.И., Ежов М.В., Камилова У.К., Козиолова Н.А., Лопатин Ю.М., Митьковская Н.П., Мораис Ж., Галстян Г.Р., Сарыбаев А.Ш., Сугралиев А.Б., Явелов И.С., Есян А.М., Золотовская И.А., Жангелова Ш.Б., Зырянов С.К., Мельников Е.С., Башкинов Р.А., Шляхто Е.В. Реабилитация после COVID-19. Резолюция международного

совета экспертов евразийской ассоциации терапевтов и российского кардиологического общества // Российский кардиологический журнал. 2021. №9. С. 135-151.

23. Григоричева Е.А., Гессен Г.Р., Сафронова Э.А., Евдокимов В.В., Бижанова А.Г., Мальцева В.А., Петренко В.С. Показатели структуры и функции левого желудочка и уровень артериального давления после перенесенной инфекции COVID-19 с поражением легких (проспективное 6-месячное наблюдение). *Современные проблемы науки и образования*. 2022. № 3. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31748> (дата обращения: 29.01.2023).

24. Delalić Đ, Jug J, Prkačin I. Arterial hypertension following COVID-19: a retrospective study of patients in a central european tertiary care center. *Acta clinica Croatica*. 2022. vol. 61. P. 23-27.

25. Kulkarni P.G., Sakharkar A., Banerjee T. Understanding the role of nACE2 in neurogenic hypertension among COVID-19 patients. *Hypertension research: official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2022. vol. 45. no. 2. P. 254-269.

26. Wu Y., Xu X., Chen Z., Duan J., Hashimoto K., Yang L., Liu C., Yang C. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain, behavior, and immunity*. 2020. vol. 87. P. 18-22. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.03.031.

27. Devaux C.A., Rolain J.-M., Raoult D. ACE2 receptor polymorphism: susceptibility to SARS-CoV-2, hypertension, multiorgan failure, and COVID-19 disease outcome. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2020. vol. 53. no. 3. P. 425–435.

28. Kamyshnyi A., Krynytska I., Matskevych V., Marushchak M., Lushchak O. Arterial Hypertension as a Risk Comorbidity Associated with COVID-19 Pathology. *International journal of hypertension*. 2020. vol. 2020. no. 8019360. DOI: 10.1155/2020/8019360.

29. Cao Y., Li L., Feng Z., Wan S., Huang P., Sun X., Wen F., Huang X., Ning G., Wang W. Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. *Cell Discovery*. 2020. vol. 6. P. 11.

30. Suryamohan K., Diwanji D., Stawiski E.W., Gupta R., Miersch S., Liu J., Chen C., Jiang Y.P., Fellouse F.A., Sathirapongsasuti J.F., Albers P.K., Deepak T., Saberianfar R., Ratan A., Washburn G., Mis M., Santhosh D., Somasekar S., Hiranjith G.H., Vargas D., Mohan S., Phalke S., Kuriakose B., Antony A., Ustav M.Jr., Schuster S.C., Sidhu S., Junutula J.R., Jura N., Seshagiri S. Human ACE2 receptor polymorphisms and altered susceptibility to SARS-CoV-2. *Communications biology*. 2021. vol. 4. no. 1. P. 475. DOI: 10.1038/s42003-021-02030-3.

31. Tay M.Z., Poh C.M., Rénia L., MacAry P.A., Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature reviews Immunology*. 2020. vol. 20. no. 6. P. 363-374.

32. Hussain M., Jabeen N., Raza F., Shabbir S., Baig A.A., Amanullah A., Aziz B. Structural variations in human ACE2 may influence its binding with SARS-CoV-2 spike protein. *Journal of medical virology*. 2020. vol. 92. no. 9. P.1580-1586.

33. Muhamad S.A., Ugusman A., Kumar J., Skiba D., Hamid A.A., Aminuddin A. COVID-19 and Hypertension: The What, the Why, and the How. *Frontiers in physiology*. 2021. vol. 12. no. 665064.
34. Abubakar M.B., Usman D., El-Saber Batiha G., Cruz-Martins N., Malami I., Ibrahim K.G., Abubakar B., Bello M.B., Muhammad A., Gan S.H., Dabai A.I., Alblihed M., Ghosh A., Badr R.H., Thangadurai D., Imam M.U. Natural Products Modulating Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) as Potential COVID-19 Therapies. *Frontiers in pharmacology* 2021. vol. 12. no. 629935. DOI: 10.3389/fphar.2021.629935.
35. Pouremamali A., Babaei A., Malekshahi S.S., Abbasi A., Rafiee N. Understanding the pivotal roles of ACE2 in SARS-CoV-2 infection: from structure/function to therapeutic implication. *The Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. 2022. vol. 23. no. 1. P. 103.
36. Tan T.K., Rijal P., Rahikainen R., Keeble A.H., Schimanski L., Hussain S., Harvey R., Hayes J. W.P., Edwards J.C., McLean R.K., Martini V., Pedrera M., Thakur N., Conceicao C., Dietrich I., Shelton H. A COVID-19 vaccine candidate using SpyCatcher multimerization of the SARS-CoV-2 spike protein receptor-binding domain induces potent neutralising antibody responses. *Nature communications*. 2021. vol. 12. no. 1. P. 542.
37. Pang B., Hu C., Wu G., Zhang Y., Lin G. Identification of Target Genes in Hypertension and Left Ventricular Remodeling. *Medicine*. 2020. vol. 99. no. 28.
38. Azova M., Timizheva K., Ait Aissa A., Blagonravov M., Gigani O., Aghajanyan A., Tskhovrebova L. Gene Polymorphisms of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System as Risk Factors for the Development of In-Stent Restenosis in Patients with Stable Coronary Artery Disease. *Biomolecules*. 2021. vol. 11. no.5. P. 763.
39. Корчагин В.И., Миронов К.О., Гапонова И.И., Плоскирева А.А., Демина И.А., Комарова А.Г., Акимкин В.Г. Генетические факторы, ассоциированные с риском артериальной гипертензии, у больных COVID-19 // ПМЖ. 2022. № 5. С. 2-6.
40. Giménez-Miranda L., Beltrán-Romero L., León-Jimenez D., Stiefel P. PostCOVID effect on endothelial function in hypertensive patients: A new research opportunity. *Journal of clinical hypertension*. 2022. vol. 24. no. 2. P. 200-203. DOI: 10.1111/jch.14376.
41. Fernández-de-las-Peñas C., Torres-Macho J., Velasco-Arribas M. Preexisting hypertension is associated with a greater number of long-term post-COVID symptoms and poor sleep quality: a case-control study. *Journal of human hypertension*. 2022. vol. 36. no. 6. P. 582-584.
42. Shah N.P., Clare R.M., Chiswell K., Navar A.M., Shah B.R., Peterson E.D. Trends of blood pressure control in the U.S. during the COVID-19 pandemic. *American heart journal*. 2022. vol. 247. P. 15-23. DOI: 10.1016/j.ahj.2021.11.017
43. Krishnakumar B., Christopher J., Prasobh P.S., Godbole S., Mehrotra A., Singhal A., Roy S. Resurgence of hypertension and cardiovascular diseases in patients recovered from COVID-19: An

Indian perspective. Journal of Family Medicine and Primary Care. 2022. vol. 11. no. 6. P. 2589-2596.

44. Золотовская И.А., Гиматдинова Г.Р., Давыдкин И.Л. Артериальная гипертензия у пациентов, перенесших COVID-19: особенности и возможности коррекции артериального давления // Профилактическая медицина. 2022. Т. 25. № 1. с. 63-70.