

КАРДИОЛОГИЯ / CARDIOLOGY

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.126.25>

ВЛИЯНИЕ БЛОКАТОРОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ НА ТЕЧЕНИЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Научная статья

Фазлова И.Х.^{1,*}, Грицунов И.О.², Усанова А.А.³, Радайкина О.Г.⁴, Гуранова Н.Н.⁵, Радайкина Е.В.⁶

¹ ORCID : 0000-0001-7082-6818;

⁴ ORCID : 0000-0003-3074-6156;

⁶ ORCID : 0000-0002-9645-8870;

^{1, 2, 3, 4, 5, 6} Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва, Саранск, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (fazlova[at]inbox.ru)

Аннотация

В работе представлены результаты ретроспективного анализа 60 медицинских карт стационарных больных с коронавирусной инфекцией. Изучено влияние блокаторов ренин-ангиотензиновой системы на течение COVID-19 у больных с сопутствующей гипертонической болезнью, продолжающих прием этих препаратов (основная группа). Пациенты контрольной группы с гипотензивной целью принимали антагонисты ионов кальция. Достоверных различий между группами по большинству изученных критериев тяжести инфекции (средней продолжительности койко-дней нахождения пациента в стационаре, по всем лабораторным и рентгенологическим критериям тяжести COVID-19) не выявлено. Только по одному критерию выявлены достоверные различия: больные, принимающие блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, дольше и чаще нуждались в кислородной поддержке.

Ключевые слова: ренин-ангиотензиновая система, ангиотензинпревращающий фермент 2 типа, COVID-19, блокаторы ренин-ангиотензиновой системы.

THE EFFECT OF RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM BLOCKERS ON THE COURSE OF CORONAVIRUS INFECTION IN PATIENTS WITH COMORBID HYPERTENSION

Research article

Fazlova I.K.^{1,*}, Gritsunov I.O.², Usanova A.A.³, Radaikina O.G.⁴, Guranova N.N.⁵, Radaikina Y.V.⁶

¹ ORCID : 0000-0001-7082-6818;

⁴ ORCID : 0000-0003-3074-6156;

⁶ ORCID : 0000-0002-9645-8870;

^{1, 2, 3, 4, 5, 6} National Research Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russian Federation

* Corresponding author (fazlova[at]inbox.ru)

Abstract

The work presents the results of a retrospective analysis of 60 medical records of inpatients with coronavirus infection. The effect of renin-angiotensin system blockers on the course of COVID-19 in patients with concomitant hypertension who continue taking these drugs (the main group) was studied. Patients in the control group were taking calcium ion antagonists for hypotensive purposes. There were no significant differences between the groups in most of the studied criteria of infection severity (average duration of bed-days of hospitalization, all laboratory and radiological criteria of COVID-19 severity). Only one criterion showed significant differences: patients taking renin-angiotensin system blockers required oxygen support longer and more frequently.

Keywords: renin-angiotensin system, angiotensin-converting enzyme type 2, COVID-19, renin-angiotensin system blockers.

Введение

Пандемия COVID-19 затронула около 600 млн. человек во всем мире и привела к более чем 6 млн. смертей по состоянию на август 2022 года [1]. Заболеванию подвержены люди всех возрастов, однако смертность на фоне инфекции значительно выше среди людей старших возрастных групп, что связывают с большей коморбидностью таких пациентов [2], [3], [4]. Особую роль играют сердечно-сосудистые заболевания (гипертоническая болезнь (ГБ), хроническая сердечная недостаточность) и сахарный диабет, т.е. заболевания, характеризующиеся повышением активности эффекторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) [5]. Высокой активностью ангиотензина-II (АТ-II) обусловлено развитие воспаления в сосудистой стенке, оксидативный стресс, гипертрофия миокарда и сосудистой стенки, антидиуретический эффект и усиление синтеза альдостерона в коре надпочечников [6]. Известно, что вирус SARS-CoV-2 проникает в организм человека через слизистые оболочки ротовой полости, используя в качестве рецептора ангиотензинпревращающий фермент 2 типа (АПФ 2). Кроме того, вирус может снижать экспрессию АПФ2 в тканях, что приводит к накоплению в них АТ-II. Таким образом, SARS-CoV-2 и РАС тесно взаимодействуют как во время инфицирования организма, так и в процессе инфекции [6], [7], [8]. Применение блокаторов РАС (ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов АТ-II 1 типа (АРА)) для лечения сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета у пациентов с новой коронавирусной инфекцией вызвало серьезные опасения. Существуют наблюдения, свидетельствующие о возможном влиянии блокаторов РАС на уровень АПФ 2, в частности, о повышении экспрессии

АПФ 2 в тканях под влиянием этих препаратов [7], [8]. В таком случае ИАПФ и АРА могут способствовать более высокой вирусной нагрузке и более тяжелому течению вирусной инфекции. Вместе с тем имеется немало свидетельств об отсутствии влияния блокаторов РАС на активность АПФ 2. Более того, высокий уровень плазменного АПФ 2 может играть защитную роль при проникновении вируса в клетку, т.к. плазменная форма АПФ 2, связываясь с вирусом в кровотоке, препятствует его взаимодействию с мембраносвязанной формой фермента и проникновению вируса внутрь клетки человека [8]. Учитывая исключительно широкое применение ингибиторов АПФ и АРА в терапевтической практике, проблема их применения во время COVID-19 остается актуальной.

Цель исследования – изучение влияния блокаторов РАС на течение COVID-19 у больных с сопутствующей ГБ.

Методы и принципы исследования

Материалом исследования послужили медицинские карты стационарных больных, находившихся на лечении в ГБУЗ РМ «Республиканская инфекционная клиническая больница» в период с сентября по ноябрь 2021 г. Изучены медицинские карты 60 женщин в возрасте 61-69 лет с коронавирусной инфекцией. У всех пациентов при поступлении в стационар была диагностирована пневмония средней степени тяжести. Критерием включения пациентов в исследование послужило наличие у них ГБ 2-3 степени в качестве сопутствующего заболевания. Сформированы 2 группы пациентов: основная (30 человек) и контрольная (30 человек). В основной группе для лечения ГБ использовались блокаторы РАС (эналаприл, каптоприл, лозартан). В контрольной группе для лечения ГБ использовались блокаторы кальциевых каналов. Анализу подвергнуты следующие показатели: средняя продолжительность койко-дня; средняя продолжительность и частота использования кислородной поддержки при лечении больных, максимальный уровень С-реактивного белка (СРБ), минимальный уровень тромбоцитов, минимальный уровень лимфоцитов, максимальный уровень соотношения нейтрофилы/лимфоциты в анализах крови, максимальная площадь поражения легочной ткани и динамика рентгенологической картины по результатам компьютерной томографии за время нахождения больных в стационаре.

Статистическая обработка результатов проводилась с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики. Оценка достоверности различий между группами проводилась по t-критерию Стьюдента. При $p < 0,05$ различия считались достоверными.

Основные результаты

Средняя длительность пребывания пациента в стационаре при легких формах коронавирусной инфекции составляет 12 дней, при среднетяжелых 14 дней. Тяжелые и крайне тяжелые случаи рассчитаны на 17- и 24-дневную госпитализацию соответственно. Продолжительность лечения в стационаре может косвенно свидетельствовать о тяжести коронавирусной инфекции. В нашем исследовании продолжительность стационарного лечения в основной группе составила $14,93 \pm 0,91$ койко-дней, в контрольной – $14,1 \pm 0,55$, $p = 0,43$.

На сегодняшний день нет четких статистических данных о продолжительности респираторной поддержки, необходимой больным COVID-19. Кислородную терапию начинают при снижении сатурации $< 92\%$ и продолжают до достижения SpO_2 96-98% [1, С. 74-75]. Длительность оксигенотерапии может свидетельствовать о тяжести коронавирусной инфекции. В основной группе кислородная поддержка потребовалась $63 \pm 8,8\%$ больных, в контрольной – $33 \pm 8,5\%$, $p = 0,019$ (см. рисунок 1).

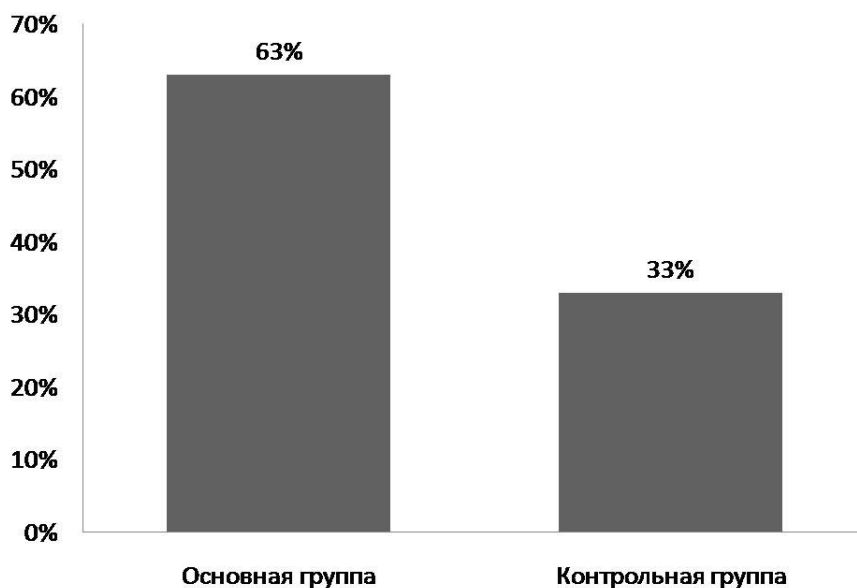


Рисунок 1 - Количество пациентов, нуждавшихся в кислородной поддержке, в основной и контрольной группах

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.126.25.1>

Примечание: $p < 0,05$

Продолжительность оксигенотерапии в основной группе составила в среднем $4,8 \pm 1,02$ дней, в контрольной – $1,9 \pm 0,75$ дней, $p=0,02$ (см. рисунок 2).

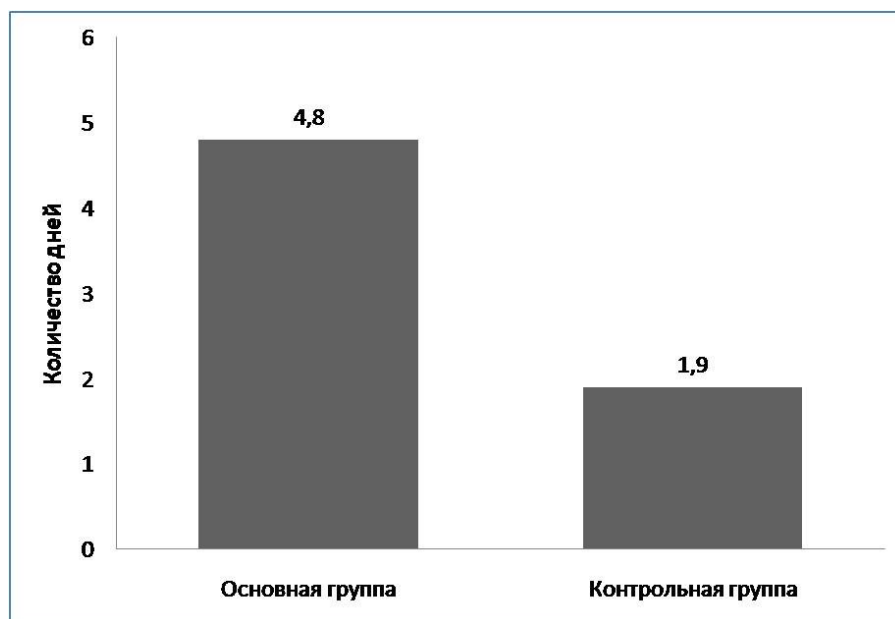


Рисунок 2 - Продолжительность оксигенотерапии в основной и контрольной группах
DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.126.25.2>

Примечание: $p < 0,05$

C-реактивный белок – универсальный маркер воспаления, по уровню СРБ можно судить о тяжести и распространенности воспалительной реакции в легких. Максимальный уровень СРБ в основной группе больных составил $38,47 \pm 6,92$ мг/л, в контрольной – $43,7 \pm 8,63$, $p=0,64$.

Ещё одним лабораторным критерием тяжести COVID-19 является цитопения. Тромбоцитопения обусловлена как прямым угнетением гематопоэтических клеток костного мозга SARS-CoV-2, так и увеличением потребления тромбоцитов, поскольку повреждение легочной ткани сопровождается активацией, агрегацией и удержанием тромбоцитов в местах повреждения, образованием тромбов. В основной группе минимальный уровень тромбоцитов составил $151,29 \pm 10,7 \cdot 10^9$ /л, в контрольной – $170,63 \pm 8,54$, $p=0,16$. Лимфоцитопения развивается у 80 % пациентов с COVID-19. Существует прямая связь между степенью лимфоцитопении и вероятностью развития острого респираторного дистресс-синдрома. Факторами, способствующими снижению уровня лимфоцитов при COVID-19, являются: лизис клеток (непосредственное влияние вируса SARS-CoV-2 на лимфоциты); апоптоз клеток (этому способствует повышенный уровень интерлейкина); снижение лимфопоэза в костном мозге (при гиперактивации иммунной системы и продукции противовоспалительных цитокинов). В основной группе минимальный уровень лимфоцитов составил $0,96 \pm 0,09 \cdot 10^9$ /л, в контрольной – $1,31 \pm 0,1$, $p=0,72$.

Повышенный показатель соотношения нейтрофилы/лимфоциты может рассматриваться как прогрессирование COVID-19. Соотношение более 3,13 расценивается как неблагоприятный признак с высоким риском летального исхода. Соотношение нейтрофилы/лимфоциты в основной группе составило $0,34 \pm 0,06$, в контрольной – $0,40 \pm 0,04$, $p=0,42$.

Объем пораженной легочной ткани и тяжесть болезни находятся в непосредственной зависимости. Рентгенологическими признаками пневмонии вирусного генеза являются многочисленные двусторонние округлые участки уплотнения по типу «матового стекла» в глубине легочной ткани или расположенные субплеврально. В нашем исследовании максимальная площадь поражения легочной ткани в основной и контрольной группах была сопоставимой: $36,6 \pm 3,02$ и $32,1 \pm 3,1$ % соответственно, $p=0,3$. Динамика КТ-картины в легких за время нахождения в стационаре в основной группе $-8 \pm 3,45$ %, в контрольной $-5 \pm 3,05$, $p=0,28$.

Результаты исследования сведены в таблицу (см. таблицу 1).

Таблица 1 - Клинические, лабораторные и рентгенологические критерии тяжести болезни в основной и контрольной группах больных

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.126.25.3>

Критерии тяжести болезни	Контрольная группа	Основная группа	Значимость различий между показателями в группах
Средняя продолжительность стационарного лечения, койко-день	14,1±0,55	14,93±0,91	p=0,43
Средняя продолжительность кислородной поддержки (дни)	1,9±0,75	4,8±1,02	p=0,02
Количество больных, которым потребовалась кислородная поддержка, %	33±8,5	63±8,8	p=0,019
Максимальный уровень СРБ, мг/л	43,7±8,63	38,47±6,92	p=0,64
Минимальный уровень тромбоцитов, 10 ⁹ /л	170,63±8,54	151,29±10,7	p=0,16
Минимальный уровень лимфоцитов, %	1,31±0,1	0,96±0,09	p=0,72
Максимальный уровень соотношения нейтрофилы/лимфоциты	0,40±0,04	0,34±0,06	p=0,42
Максимальная площадь поражения легких, %	32,1±3,1	36,6±3,02	p=0,3
Динамика КТ-картины в легких, %	-5±3,05	-8±3,45	p=0,28

Примечание: n=30

Результаты нашей работы согласуются с данными современных клинических исследований и рекомендациями международных медицинских обществ, которые дают основание считать, что негативные последствия приема ингибиторов РАС на тяжесть течения COVID-19 не доказаны. В то же время иАПФ и АРА продолжают обеспечивать защиту дыхательной, сердечно-сосудистой системы и почек у пациентов с диагнозом COVID-19 [9], [10].

Заключение

Блокаторы РАС не оказывали достоверного влияния на большинство изученных критериев оценки тяжести COVID-19 у больных, принимающих и не принимающих эти препараты. Не было достоверных различий между группами по средней продолжительности койко-дней нахождения пациента в стационаре, по всем лабораторным и томографическим критериям тяжести COVID-19. Только по одному критерию выявлены достоверные различия: больные, принимающие блокаторы РАС, дольше и чаще нуждались в кислородной поддержке по сравнению с пациентами, не принимающими эти препараты. Отсутствие негативных воздействий блокаторов РААС на большинство изученных критериев тяжести COVID-19 позволяет сделать вывод об обоснованности антигипертензивной терапии иАПФ и АРА у больных коронавирусной инфекцией.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 16 (18.08.2022) [Электронный ресурс] // Временные методические рекомендации . — 2022. — URL: https://static.edu.rosminzdrav.ru/fc0001/fdpo/decanat/NMO_MZ/TEOC/u9/VremMetRec/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V16.pdf. (дата обращения: 12.10.22)
2. Мамедов М.Н. Коронавирусная инфекция с точки зрения междисциплинарного подхода. Круглый стол. / М.Н. Мамедов, Ю.В. Родионова, И.С. Явелов и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2021. — № 20(3). — с. 6-19. — DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2849
3. Арутюнов Г.П. Международный регистр «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)»: анализ 1000 пациентов. / Г.П. Арутюнов, Е.И. Тарловская, А.Г. Арутюнов и др. // Российский кардиологический журнал. — 2020. — № 25 (11). — с. 98-107. — DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4165
4. Гриневич В.Б. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. / В.Б. Гриневич, И.В. Губонина, В.Л. Дошицин и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2020. — № 19(4). — с. 135-172. — DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2630
5. Шляхто Е.В. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. / Е.В. Шляхто, А.О. Конради, Г.П. Арутюнов и др. // Российский кардиологический журнал. — 2020. — № 25(3). — с. 1-20. — DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3801
6. Викулова О.К. Роль ренин-ангиотензиновой системы и ангиотензинпревращающего фермента 2 типа в развитии и течении вирусной инфекции COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом. / О.К. Викулова, З.Т. Зураева, Л.В. Никанкина и др. // Сахарный диабет. — 2020. — № 23(3). — с. 242-249. — DOI: 10.14341/DM12501
7. Драпкина О.М. Спорные вопросы применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина у пациентов с COVID-19. / О.М. Драпкина, Л.Э. Васильева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2020. — № 19(3). — с. 319-326. — DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2580
8. Мареев Ю.В. Роль возраста, сопутствующих заболеваний и активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в проявлениях COVID-19. Эффекты ингибиторов АПФ и блокаторов ангиотензиновых рецепторов. / Ю.В. Мареев, В.Ю. Мареев // Кардиология. — 2020. — № 60(4). — с. 4-9.
9. Сергеева В.А. Миокардит на фоне COVID-19: клинические особенности и медикаментозное лечение. / В.А. Сергеева, Т.Е. Липатова // РМЖ. Медицинское обозрение. — 2022. — № 6(1). — с. 26-32. — DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-1-26-32
10. Загидуллин Н.Ш. Ренин-ангиотензиновая система при новой коронавирусной инфекции COVID-2019. / Н.Ш. Загидуллин, Д.Ф. Гареева, В.Ш. Ишметов и др. // Артериальная гипертензия. — 2020. — № 26(3). — с. 240-247. — DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-3-240-247

Список литературы на английском языке / References in English

1. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Versiya 16 (18.08.2022) [Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 16 (08.18.2022)] [Electronic source] // Temporary methodological recommendations. — 2022. — URL: https://static.edu.rosminzdrav.ru/fc0001/fdpo/decanat/NMO_MZ/TEOC/u9/VremMetRec/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V16.pdf. (accessed: 12.10.22) [in Russian]
2. Mamedov M.N. Koronavirusnaya infekciya s tochki zreniya mezhdisciplinarnogo podxoda. Kruglyj stol [COVID-19 from the interdisciplinary standpoint. Round table]. / M.N. Mamedov, Yu.V. Rodionova, I.S. Yavelov et al. // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]. — 2021. — № 20(3). — p. 6-19. — DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2849 [in Russian]
3. Arutyunov G.P. Mezhdunarodnyj registr «Analiz dinamiki komorbidnyx zabolevanij u pacientov, perenesshix inficirovanie SARS-CoV-2 (AKTIV SARS-CoV-2)»: analiz 1000 pacientov [International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (AKTIV SARS-CoV-2): analysis of 1000 patients]. / G.P. Arutyunov, E.I. Tarlovskaya, A.G. Arutyunov et al. // Rossijskij kardiologicheskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology]. — 2020. — № 25 (11). — p. 98-107. — DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4165 [in Russian]
4. Grinevich V.B. Osobennosti vedeniya komorbidnyx pacientov v period pandemii novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Nacional'nyj Konsensus 2020 [Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National Consensus Statement]. / V.B. Grinevich, I.V. Gubonina, V.L. Doshhichin et al. // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]. — 2020. — № 19(4). — p. 135-172. — DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2630 [in Russian]
5. Shlyaxto E.V. Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu boleznej sistemy' krovoobrashheniya v kontekste pandemii COVID-19 [Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic]. /

E.V. Shlyaxto, A.O. Konradi, G.P. Arutyunov et al. // Rossijskij kardiologičeskij žurnal [Russian Journal of Cardiology]. — 2020. — № 25(3). — p. 1-20. — DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3801 [in Russian]

6. Vikulova O.K. Rol' renin-angiotenzinovej sistemy' i angiotenzinprevrashhayushhego fermenta 2 tipa v razvitii i techenii virusnoj infekcii SOVID-19 u pacientov s saxarny'm diabetom [The role of renin-angiotensin system and angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in the development and course of viral infection COVID-19 in patients with diabetes mellitus]. / O.K. Vikulova, Z.T. Zuraeva, L.V. Nikankina et al. // Saxarnyj diabet [Diabetes Mellitus]. — 2020. — № 23(3). — p. 242-249. — DOI: 10.14341/DM12501 [in Russian]

7. Drapkina O.M. Spornye voprosy' primeneniya inhibitorov angiotenzinprevrashhayushhego fermenta i antagonistov receptorov angiotenzina u pacientov s COVID-19 [Debatable points of using angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists in patients with COVID-19]. / O.M. Drapkina, L.E. Vasil'eva // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]. — 2020. — № 19(3). — p. 319-326. — DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2580 [in Russian]

8. Mareev Yu.V. Rol' vozrasta, soputstvuyushhix zabolevanij i aktivnosti renin-angiotenzin-al'dosteronovej sistemy' v proyavleniyax COVID-19. E'ffekty' inhibitorov APF i blokatorov angiotenzinovy'x receptorov [Role of age, comorbidity and renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19. Effects of ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers]. / Yu.V. Mareev, V.Yu. Mareev // Kardiologiya [Kardiologiya]. — 2020. — № 60(4). — p. 4-9. [in Russian]

9. Sergeeva V.A. Miokardit na fone COVID-19: klinicheskie osobennosti i medikamentoznoe lechenie [COVID-19-associated myocarditis: clinical pattern and medical treatment]. / V.A. Sergeeva, T.E. Lipatova // RMZh. Medicinskoe obozrenie [Russian Medical Inquiry]. — 2022. — № 6(1). — p. 26-32. — DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-1-26-32 [in Russian]

10. Zagidullin N.Sh. Renin-angiotenzinovaya sistema pri novej koronavirusnoj infekcii COVID-2019 [Renin-angiotensin-aldosterone system in new coronavirus infection 2019]. / N.Sh. Zagidullin, D.F. Gareeva, V.Sh. Ishmetov et al. // Arterial'naya gipertenziya [Arterial Hypertension]. — 2020. — № 26(3). — p. 240-247. — DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-3-240-247 [in Russian]