

# Ретроспективный анализ клинических исходов пациентов с COVID-19 в зависимости от получаемой антигипертензивной, гиполипидемической и сахароснижающей терапии

Т.Ю. Демидова<sup>1</sup>, К.Г. Лобанова<sup>✉1</sup>, С.Н. Переходов<sup>2</sup>, М.Б. Анциферов<sup>3</sup>, О.Ш. Ойноткинова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.П. Демикова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ГБУЗ «Эндокринологический диспансер» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** К основным факторам, увеличивающим риск сердечно-сосудистых катастроф и летальности среди пациентов с COVID-19, относят гипергликемию, артериальную гипертензию и дислипидемию. Следовательно, все пациенты с COVID-19 и метаболическим синдромом должны получать антигипертензивную (АГТ), гиполипидемическую (ГЛТ) и сахароснижающую терапию (ССТ). В настоящее время имеется ограниченное количество исследований эффективности и безопасности данной терапии у пациентов с COVID-19, в том числе с сопутствующим сахарным диабетом (СД) 2-го типа.

**Цель.** Оценка клинических исходов пациентов с COVID-19 в зависимости от получаемой АГТ, ГЛТ и ССТ.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ клинических исходов «выписан/умер» 1753 пациентов с COVID-19 в зависимости от получаемой АГТ, ГЛТ и ССТ.

**Результаты.** Достоверное снижение риска летальности среди пациентов с COVID-19 отмечалось на фоне терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента/блокаторов рецепторов ангиотензина II – ИАПФ/БРА (отношение шансов – ОШ 0,39, 95% доверительный интервал – ДИ 0,21–0,72;  $p < 0,05$ ) и  $\beta$ -адреноблокаторами –  $\beta$ -АБ (ОШ 0,53, 95% ДИ 0,28–1;  $p < 0,05$ ). При этом на фоне терапии ИАПФ/БРА и  $\beta$ -АБ шанс смерти снижался более значительно среди пациентов с СД 2 по сравнению с пациентами без СД 2. Терапия диуретиками ассоциировалась с увеличением шансов смерти в 3 раза: ОШ 3,33, 95% ДИ 1,88–4,79;  $p < 0,05$ . Терапия статинами не влияла на клинические исходы пациентов с COVID-19. На фоне терапии пероральными сахароснижающими препаратами риск смерти снижался в 5 раз (ОШ 0,19, 95% ДИ 0,07–0,54;  $p < 0,05$ ). На фоне инсулинотерапии отмечалось увеличение риска смерти в 2,8 раза (ОШ 2,81, 95% ДИ 1,5–5,29;  $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Достоверное снижение летальности среди пациентов с COVID-19 отмечалось на фоне терапии ИАПФ/БРА,  $\beta$ -АБ, пероральными сахароснижающими препаратами. Увеличение риска смерти ассоциировано с инсулинотерапией и терапией диуретиками.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия, антигипертензивные препараты, сахароснижающие препараты, COVID-19, фавипиравир

**Для цитирования:** Демидова Т.Ю., Лобанова К.Г., Переходов С.Н., Анциферов М.Б., Ойноткинова О.Ш. Ретроспективный анализ клинических исходов пациентов с COVID-19 в зависимости от получаемой антигипертензивной, гиполипидемической и сахароснижающей терапии. Терапевтический архив. 2021; 93 (10): 1193–1202. DOI: 10.26442/00403660.2021.10.201072

ORIGINAL ARTICLE

## Retrospective analysis of clinical outcomes of patients with COVID-19 depending on receiving antihypertensive, lipid-lowering and antihypertensive therapy

Tatiana Yu. Demidova<sup>1</sup>, Kristina G. Lobanova<sup>✉1</sup>, Sergey N. Perekhodov<sup>2</sup>, Michail B. Antsiferov<sup>3</sup>, Olga Sh. Oynotkinova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Demikhov Clinical City Hospital, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Endocrinological Dispensary, Moscow, Russia

## Abstract

**Background.** The main factors that increase the risk of cardiovascular accidents and mortality among patients with COVID-19 include hyperglycemia, arterial hypertension and dyslipidemia. Therefore, all patients with COVID-19 and metabolic syndrome should receive

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Лобанова Кристина Геннадьевна** – ассистент каф. эндокринологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». Тел.: +7(915)490-76-32; e-mail: miss.sapog@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3656-0312

**Демидова Татьяна Юльевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-6385-540X

**Переходов Сергей Николаевич** – д-р мед. наук, проф., глав. врач ГБУЗ «ГКБ им. В.П. Демикова». ORCID: 0000-0002-6276-2305

**Анциферов Михаил Борисович** – д-р мед. наук, проф., глав. врач ГБУЗ «Эндокринологический диспансер». ORCID: 0000-0002-9944-2997

**Ойноткинова Ольга Шонкоровна** – д-р мед. наук, проф. каф. педиатрии внутренних болезней и лучевой медицины лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-9856-8643

✉ **Kristina G. Lobanova.** E-mail: miss.sapog@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3656-0312

**Tatiana Yu. Demidova.** ORCID: 0000-0001-6385-540X

**Sergey N. Perekhodov.** ORCID: 0000-0002-6276-2305

**Michail B. Antsiferov.** ORCID: 0000-0002-9944-2997

**Olga S. Oynotkinova.** ORCID: 0000-0002-9856-8643

antihypertensive (AHT), hypolipidemic (GLT) and hypoglycemic therapy (GGT). Currently, there is a limited number of studies regarding the effectiveness and safety of this therapy in patients with COVID-19.

**Aim.** Evaluate the clinical outcomes of patients with COVID-19, depending on the recipient of AHT, GLT and GGT.

**Materials and methods.** A retrospective analysis of the clinical outcomes "discharged/died" of 1753 patients with COVID-19 was carried out depending on the received AHT, GLT and GGT.

**Results.** A significant reduction in the risk of mortality among patients with COVID-19 was observed during therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin II receptor blockers – ACE inhibitors/ARBs (OR 0.39, 95% CI 0.21–0.72;  $p < 0.05$ ) and  $\beta$ -adrenergic blockers –  $\beta$ -AB (OR 0.53, 95% CI 0.28–1;  $p < 0.05$ ). At the same time, against the background of therapy with ACE inhibitors/ARBs and  $\beta$ -ABs, the chance of mortality decreased more significantly among patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) compared with patients without T2DM. Diuretic therapy was associated with a 3-fold increase in the chances of death: OR 3.33, 95% CI 1.88–4.79;  $p < 0.05$ . Statin therapy did not affect clinical outcomes in COVID-19 patients. On the background of therapy with oral hypoglycemic drugs, the risk of mortality decreased 5-fold (OR 0.19, 95% CI 0.07–0.54;  $p < 0.05$ ). Against the background of insulin therapy, there was an increase in mortality risk by 2.8 times (OR 2.81, 95% CI 1.5–5.29;  $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** A significant reduction in mortality among patients with COVID-19 was observed during therapy with ACEI/ARB,  $\beta$ -AB, and oral hypoglycemic therapy. Increased risk of death was associated with insulin therapy and diuretic therapy.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, hypertension, antihypertensive drugs, hypoglycemic drugs, COVID-19, favipiravirum

**For citation:** Demidova TYu, Lobanova KG, Perekhodov SN, Antsiferov MB, Oynotkinova OSh. Retrospective analysis of clinical outcomes of patients with COVID-19 depending on receiving antihypertensive, lipid-lowering and antihypertensive therapy. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh). 2021; 93 (10): 1193–1202. DOI: 10.26442/00403660.2021.10.201072

## Введение

Новая коронавирусная инфекция 2019 (COVID-19) – острое респираторное заболевание, возникающее из-за инфицирования вирусным агентом SARS-CoV-2, которое может осложняться развитием вирусной пневмонии, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и острой дыхательной недостаточности [1]. Наиболее часто встречающимися сопутствующими заболеваниями среди пациентов с COVID-19 являются артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД) 2-го типа. По данным зарубежной литературы, распространенность АГ у пациентов с коронавирусной инфекцией достигает 15–31%, а СД 2 – 7–14,4%, в то время как распространенность СД 2, по данным отечественных исследований, колеблется в диапазоне от 12,8 до 32,5% в зависимости от возраста пациентов [2–7].

АГ и СД 2 существенно ухудшают клинические исходы пациентов с COVID-19. Так, по данным исследования T. Chen и соавт., среди умерших пациентов с COVID-19 наиболее частыми сопутствующими заболеваниями являлись АГ, СД 2 и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [8]. Одним из возможных объяснений развития неблагоприятных клинических исходов среди пациентов с COVID-19 и сопутствующими СД 2 или АГ является повышенная экспрессия ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)-2 на фоне данных заболеваний [9]. АПФ-2 экспрессируется на поверхности практически всех клеток организма [1]. SARS-CoV-2 использует АПФ-2 для проникновения в клетки-мишени: эпителиоциты дыхательных путей, желудка и кишечника [1]. АПФ-2 – это фермент, принимающий участие в физиологическом контроле активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). В норме образующийся в почках ренин способствует образованию ангиотензина (АТ) I, который под действием АПФ превращается в АТ II. АТ II участвует в сужении сосудистой стенки, активации процессов фиброза и воспаления, синтезе альдостерона. С целью предупреждения развития нежелательных эффектов АТ II, данный агент быстро метаболизируется под действием АПФ-2 до своего антагониста – АТ I–VII, к основным эффектам которого относят ингибирование синтеза альдостерона, гиперкалиемию и расширение сосудов. Следовательно, баланс между уровнями АПФ и АПФ-2 определяет физиологическую работу РААС. Связывание SARS-CoV-2 с АПФ-2 приводит к подавлению активности АПФ-2, что проявляется резким повышением концентрации АТ II, гиперактивацией РААС, дестабилизацией легочного эпителия, активацией процессов гипервоспаления. Совокупность действий перечислен-

ных факторов на фоне инфицирования SARS-CoV-2 ведет к развитию осложнений COVID-19: ОРДС и полиорганной недостаточности [10, 11]. В связи с тем, что терапия ингибиторами АПФ (ИАПФ) и блокаторами рецепторов АТ II (БРА) направлена на снижение активности РААС, использование данных препаратов у пациентов с COVID-19, скорее всего, ассоциировано с улучшением клинических исходов. Однако имеются доказательства того, что ИАПФ и БРА увеличивают концентрацию АПФ-2 и, возможно, риск трансмиссии вирусного агента в клетки-мишени, что приводит к более тяжелому течению заболевания [12]. Помимо ИАПФ и БРА увеличивают экспрессию АПФ-2 тиазолидиндионы, агонисты глюкагоноподобного пептида-1, статины и нестероидные противовоспалительные препараты, следовательно, использование данных препаратов также может быть ассоциировано с тяжестью COVID-19 [13, 14]. С другой стороны, терапия  $\beta$ -адреноблокаторами ( $\beta$ -АБ) среди пациентов с COVID-19 может являться причиной клинического улучшения течения заболевания, так как препараты способны снижать активность симпатической нервной системы (СНС), ингибировать РААС и предупреждать повышение уровней АТ II и АПФ-2 [15].

Еще одним рецепторным звеном, посредством взаимодействия с которым возможна трансмиссия SARS-CoV-2 в клетки-мишени, является дипептидилпептидаза-4 (ДПП-4). ДПП-4 экспрессируется в большинстве тканей организма, включая альвеолярные макрофаги, альвеоциты I и 2-го типа, эпителиальные клетки бронхов, Т и В-лимфоциты, естественные киллеры [16]. ДПП-4 участвует в созревании, дифференцировке и активации Т-лимфоцитов, увеличивает синтез интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли  $\alpha$  моноцитами, что определяет провоспалительные эффекты данного фермента [17]. Концентрация ДПП-4 увеличивается с возрастом, у пациентов с ожирением и СД 2, хроническими заболеваниями легких [18]. Следовательно, пациенты старших возрастных групп с наличием СД 2, ожирения, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмы (БА) имеют более высокий шанс инфицирования SARS-CoV-2. С другой стороны, терапия ингибиторами ДПП-4 (идДПП-4) может приводить к снижению трансмиссии вирусного агента в клетки-мишени и улучшению клинических исходов у пациентов с COVID-19 и СД 2.

Также развитие неблагоприятных клинических исходов среди пациентов с СД 2 обусловлено наличием триады факторов, которые определяют повышенный риск сердечно-сосудистых катастроф и смерти. К этим факторам относят гипергликемию, АГ и дислипидемию [2–7]. Следовательно,

**Таблица 1. Характеристика пациентов с COVID-19 в зависимости от демографических и клинических особенностей**  
**Table 1. Characteristics of patients with COVID-19 depending on demographic and clinical characteristics**

Признак	Число исходов, %		Летальность, %		p
	выздоровление <sup>1</sup>	смерть <sup>1</sup>	без СД 2 <sup>2</sup>	СД2 <sup>2</sup>	
Пациенты (n=1753)	91,0 (1596 из 1753)	9,0 (157 из 1753)	7,4 (107 из 1442)	16,1 (50 из 311)	p <sub>2</sub> =0,000001
Мужчины	90,8 (825 из 909)	9,2 (84 из 909)	7,8 (60 из 772)	17,5 (24 из 137)	p <sub>2</sub> =0,000283
Женщины	91,4 (771 из 844)	8,6 (73 из 844)	7,0 (47 из 670)	14,9 (26 из 174)	p <sub>2</sub> =0,000918
Возраст, лет	56 [55,2; 56,7]	70,7 [68,6; 72,7]	70,8 [68,1; 73,5]	70,9 [68,2; 73,7]	p <sub>1</sub> =0
Систолическое АД, мм рт. ст.	120 [120; 130]	130 [110; 132]	122,5 [110; 130]	130 [110; 140]	
Диастолическое АД, мм рт. ст.	80 [70; 80]	72 [68; 80]	70 [68; 80]	76,0 [71,6; 80,3]	
Холестерин, ммоль/л	3,9 [3,2; 4,5]	3,2 [2,6; 4,1]	3,1 [2,8; 4,0]	3,3 [2,4; 4,5]	
Глюкоза, ммоль/л	5,7 [5,1; 7,0]	7,2 [5,6; 9,3]	6 [5,4; 7,7]	10,2 [7,2; 15,9]	p <sub>1</sub> =0,000015 p <sub>2</sub> =0,000116
Поражение легких по КТ	92,1% (1523 из 1654)	7,9 (131 из 1654)	6,4 (88 из 1365)	14,9 (43 из 289)	p <sub>1</sub> =0 p <sub>2</sub> =0,000001

*Примечание.* Представленные демографические и клинические данные (включая холестерин и глюкозу) соответствуют показателям в день поступления в стационар; p<sub>1</sub> – уровень значимости между группами выздоровевших и умерших пациентов, p<sub>2</sub> – уровень значимости между группами умерших пациентов с СД 2 и без. Наблюдаемые различия оценивались как статистически значимые при p<0,05, при p≥0,05 уровень значимости не указывался.

несмотря на необходимость осуществления этиотропного лечения, направленного на снижение инвазии и репликации вирусных агентов, и осуществления патогенетически обусловленной терапии антикоагулянтами и глюкокортикостероидами у пациентов с COVID-19, все пациенты с метаболическими нарушениями и коронавирусной инфекцией должны получать лечение, направленное на нормализацию показателей гликемии, липидов крови и цифр артериального давления (АД). Однако в настоящее время имеется ограниченное количество данных касательно эффективности и безопасности антигипертензивной (АГТ), гиполипидемической (ГЛТ) и сахароснижающей терапии (ССТ) у пациентов с COVID-19. Таким образом, одним из наиболее актуальных вопросов в настоящее время является оценка влияния АГТ, ГЛТ и ССТ на течение и клинические исходы новой коронавирусной инфекции.

**Цель исследования** – оценка клинических исходов пациентов с COVID-19 в зависимости от получаемой АГТ, ГЛТ и ССТ.

### Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ данных 1985 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19, которые были госпитализированы в репрофилированные отделения многопрофильного ГБУЗ «ГКБ им. В.П. Демикова» ввиду тяжелого соматического состояния в период первой волны пандемии (с 23.03.2020 по 01.06.2020), когда имелся ограниченный клинический и научный опыт ведения данных пациентов. В финальный анализ включены 1753 пациента, которые имели клинический исход «выписан/умер». Из исследования исключены 232 пациента, так как они переведены в другой стационар.

Из 1753 пациентов, включенных в ретроспективный анализ, 1442 не имели установленного диагноза СД, 6 пациентов имели СД 1, 311 – СД 2 (17,7%). Сравнительный анализ пациентов с СД 1 не проводился ввиду отсутствия достаточной выборки для проведения статистического анализа.

Все пациенты, госпитализированные в многопрофильное ГБУЗ «ГКБ им. В.П. Демикова» по поводу COVID-19, получали лечение в связи с основным (COVID-19) и сопутствующим заболеваниями (СД 2, АГ, дислипидемии и т.д.). На фоне лечения проводился клинико-лабораторный мониторинг вплоть до наступления исхода заболевания – выздоровление или смерть. Информация о сопутствующих заболеваниях и получаемой терапии взята из медицинских карт пациентов.

### Статистический анализ

Статистический анализ выполнялся в программе Statistica 10.0. Проверка нормальности распределения количественных признаков проводилась при помощи критерия Колмогорова–Смирнова (n>50) или критерия Шапиро–Уилка (n<50). Для описания признаков с нормальным распределением использовалось среднее значение с указанием 95% доверительного интервала (ДИ). При описании признаков с ненормальным распределением использовалась медиана с указанием межквартильного диапазона [25 и 75-й процентиля]. Данные из совокупностей с нормальным распределением сравнивались с помощью t-критерия Стьюдента. Данные из совокупностей с ненормальным распределением сравнивались по критерию Манна–Уитни. Сравнение качественных данных проводилось при использовании таблиц сопряженности по критерию  $\chi^2$  Пирсона и точному критерию Фишера. Различия расценивались как статистически значимые при p<0,05. Частота выявления клинических исходов «выздоровление» или «смерть» в зависимости от наличия/отсутствия признака оценивалась на основании определения отношения шансов (ОШ). ОШ при сравнении двух групп рассчитывалось как частное от деления шансов развития исхода в основной группе к шансам развития исхода в контрольной группе. Для оценки значимости ОШ рассчитывались границы 95% ДИ. Статистическая значимость оценивалась как достоверная при p<0,05. Общая летальность рассчитывалась как процентное отношение умерших пациентов к числу заболевших COVID-19.

**Таблица 2. Распространенность сопутствующих заболеваний и летальность в зависимости от наличия или отсутствия соматической патологии****Table 2. The prevalence of concomitant diseases and mortality depending on the presence or absence of somatic pathology**

Признак	Процент от общего числа пациентов	Число исходов, %		Летальность, %		P
		выздоровление <sup>1</sup>	смерть <sup>1</sup>	без СД 2 <sup>2</sup>	СД 2 <sup>2</sup>	
Без сопутствующего заболевания	34,8 (610 из 1753)	99,5 (607 из 610)	0,5 (3 из 610)	–	–	$p_1=0$
Любое сопутствующее заболевание	65,2 (1143 из 1753)	86,5 (1516 из 1753)	13,5 (237 из 1753)	–	–	$p_1=0$
СД 2	17,7 (311 из 1753)	85,9 (261 из 311)	16,1 (50 из 311)	–	–	$p_1=0$
АГ	42,8 (750 из 1753)	84,3 (632 из 750)	15,7 (118 из 750)	14,3 (72 из 503)	18,6 (46 из 247)	$p_1=0$
Ожирение	10,4 (183 из 1753)	82,0 (150 из 183)	18,0 (33 из 183)	15,0 (17 из 113)	22,9 (16 из 70)	$p_1=0, 000003$
ХОБЛ	2,2 (39 из 1753)	53,8 (21 из 39)	46,2 (18 из 39)	33,3 (9 из 27)	75,0 (9 из 12)	$p_1=0$ $p_2=0,01599$
БА	2,2 (38 из 1753)	78,9 (30 из 38)	21,1 (8 из 38)	7,1 (2 из 28)	60,0 (6 из 10)	$p_1=0,00828$ $p_2=0,00043$
ИБС	19,3 (338 из 1753)	73,7 (249 из 338)	26,3 (89 из 338)	23,6 (51 из 216)	31,1 (38 из 122)	$p_1=0$
Хроническая болезнь почек	12,8 (224 из 1753)	76,8 (172 из 224)	23,2 (52 из 224)	22,6 (36 из 159)	24,6 (16 из 65)	$p_1=0$
ЗО	1,8 (32 из 1753)	75,0 (24 из 32)	25,0 (8 из 32)	12,5 (3 из 24)	62,5 (5 из 8)	$p_1=0,00016$ $p_2=0,00672$

Примечание:  $p_1$  – уровень значимости между группами выздоровевших и умерших пациентов;  $p_2$  – уровень значимости между группами умерших пациентов без СД 2 и с СД 2. Наблюдаемые различия оценивались как статистически значимые при  $p<0,05$ ; при  $p\geq 0,05$  уровень значимости не указывался.

## Результаты

Общее число пациентов – 1753, из которых 311 (17,7%) с СД 2. Всего выписаны 1335 пациентов без СД 2 и 261 пациент с СД 2. Умерли 107 пациентов без СД 2 (7,4%) и 50 – с СД 2 (16,1%).

В исследование включены лица от 18 до 97 лет. Средний возраст выписанных составил 56 (55,2;56,7) лет, умерших – 70,7 (68,1; 72,7) года.

Из 1753 обследуемых пациентов 51,9% составляли мужчины ( $n=909$ ) и 48,1% женщины ( $n=844$ ), из которых умерли 9,2% мужчин и 8,6% женщин. Среди пациентов с СД 2 по сравнению с пациентами без СД 2 отмечался более высокий процент летальности как среди мужчин, так и среди женщин: 17,5% против 7,8% – мужчины ( $p<0,001$ ), 14,9% против 7,0% – женщины ( $p<0,001$ ). Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

## Анализ распространенности сопутствующих заболеваний и летальности пациентов с COVID-19 в зависимости от наличия/отсутствия сопутствующей патологии

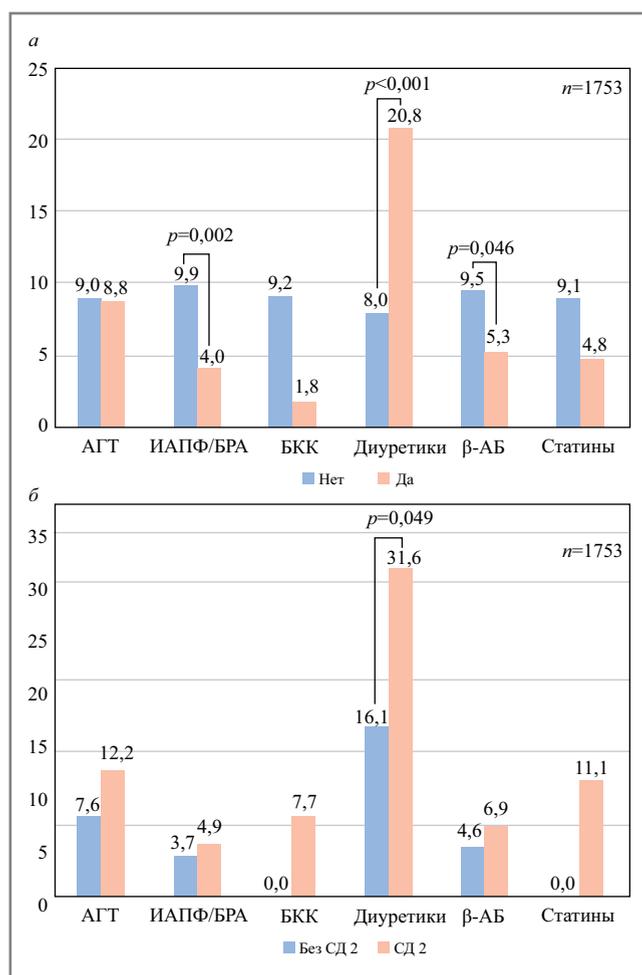
Из 1753 пациентов, включенных в исследование, сопутствующие заболевания выявлены у 1143 (65,2%). Наиболее часто встречаемыми сопутствующими заболеваниями являлись АГ, ишемическая болезнь сердца (ИБС) и СД 2, распространенность которых достигала 42,8, 19,3 и 17,7% соответственно. Наличие любого сопутствующего заболевания существенно отягощало исход пациентов с COVID-19: летальность на фоне отсутствия сопутствую-

щих заболеваний – 0,5%, летальность при наличии любого сопутствующего заболевания – 13,5%. При этом летальность на фоне АГ достигала 15,7%, ИБС – 26,3%, СД 2 – 16,1%. Статистически значимо СД 2 увеличивал летальность пациентов с ХОБЛ (75,0% против 33,3%;  $p=0,015$ ), БА (60,0% против 7,1%;  $p<0,001$ ) и злокачественными образованиями – ЗО (62,5% против 12,5%;  $p<0,01$ ). Распространенность сопутствующих заболеваний и летальность в зависимости от наличия или отсутствия соматической патологии представлена в табл. 2.

## АГТ и ГАТ: распространенность терапии и летальность пациентов с COVID-19

АГТ получали 24,6% пациентов с COVID-19. При этом 15,5% лиц получали ИАПФ или БРА, 11,9% –  $\beta$ -АБ, 7,1% – диуретики (из которых 0,9% – тиазидные и тиазидоподобные), 3,1% – блокаторы кальциевых каналов (БКК). Остальные 75,4% пациентов не получали АГТ, так как не имели АГ. ГЛТ (статины) получали 2,4% больных.

Летальность на фоне АГТ среди пациентов с COVID-19 и АГ сопоставима с летальностью пациентов, не имеющих АГ, – 8,8 и 9,0% соответственно. При этом снижение летальности отмечалось на фоне терапии ИАПФ/БРА (без терапии – 9,9%, на фоне лечения – 4,0%;  $p=0,002$ ) и  $\beta$ -АБ (без терапии – 9,5%, на фоне лечения – 5,3%;  $p=0,046$ ). Несмотря на то, что на фоне терапии БКК отмечалось выраженное снижение летальности, статистической значимости не выявлено. Увеличение летальности отмечалось на фоне терапии диуретиками (в том числе тиазидными и



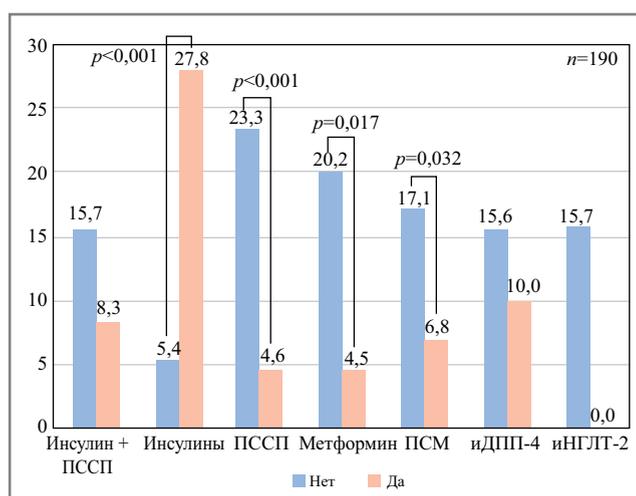
**Рис. 1. Летальность пациентов с COVID-19 в зависимости от получаемой АГТ и ГЛТ (%): а – общая летальность пациентов с COVID-19 в зависимости от терапии; б – летальность пациентов с COVID-19 и СД 2 по сравнению с пациентами с COVID-19 без СД 2 в зависимости от терапии.**

**Fig. 1. Mortality of patients with COVID-19, depending on receiving antihypertensive and lipid-lowering therapy: а – overall mortality of patients with COVID-19, depending on therapy. б – mortality of patients with COVID-19 and type 2 diabetes mellitus (T2DM) compared to patients with COVID-19 without T2DM, depending on therapy.**

тиазидоподобными): без терапии – 8,0%, на фоне лечения – 20,8%;  $p < 0,001$ .

Среди пациентов с COVID-19 и сопутствующим СД 2 АГТ ассоциировалась с более высоким процентом летальности по сравнению с пациентами, не имеющими СД 2: летальность пациентов с СД 2 – 12,2%, без СД 2 – 7,6%, однако достоверность не подтверждена. При анализе летальности в зависимости от разных групп антигипертензивных препаратов выявлено, что на фоне терапии ИАПФ/БРА и β-АБ летальность была несколько выше в группе пациентов с СД 2, но статистической значимости не выявлено. Достоверное увеличение летальности среди пациентов с СД 2 по сравнению с пациентами без СД 2 отмечалось на фоне терапии диуретиками: 31,6% против 16,1%;  $p = 0,049$ .

Терапия статинами ассоциирована со снижением летальности среди пациентов с COVID-19 (без терапии – 9,1%, на фоне лечения – 4,8%), однако достоверность не



**Рис. 2. Летальность пациентов с COVID-19 и СД 2 в зависимости от ССТ (%).**

**Примечание.** иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозных котранспортеров 2-го типа.

**Fig. 2. Mortality of patients with COVID-19 and T2DM depending on antihyperglycemic therapy (%).**

подтверждена. При этом все умершие пациенты, которые получали статины, имели СД 2: летальность пациентов без СД 2 – 0%, с СД 2 – 11,1%.

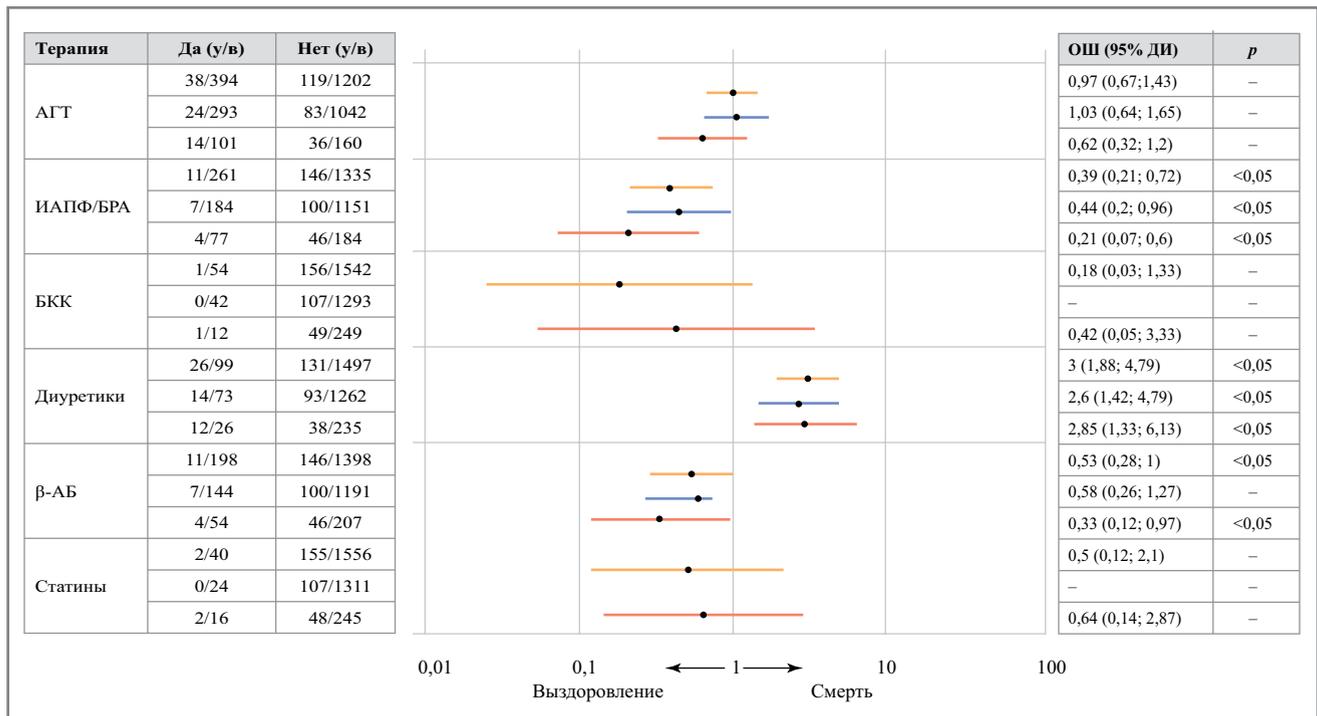
Летальность пациентов с COVID-19 в зависимости от получаемой АГТ и ГЛТ представлена на рис. 1.

### ССТ: распространенность терапии и исходы пациентов с COVID-19

Из 311 пациентов с СД 2 только 190 (61,1%) получали ССТ. Больные, которые не получали ССТ, в статистическом анализе не учитывались.

Согласно рекомендациям Минздрава России всех пациентов с СД 2, госпитализированных по поводу COVID-19, рекомендовано переводить на инсулинотерапию (ИТ) [19]. Это связано с тем, что на момент 1-й волны госпитализаций по причине COVID-19 отсутствовали клинический опыт ведения пациентов с СД 2, а также понимание безопасности использования пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) у данных пациентов. Однако в анализируемой группе ИТ получали только 41,6% лиц; 12,6% получали ИТ в сочетании с ПССП; 45,8% – только ПССП. Назначение/продолжение терапии ПССП обосновывалось необходимостью стабилизации показателей умеренной гипергликемии традиционным путем в соответствии с российским алгоритмом ведения пациентов с СД 2. Таким образом, несмотря на COVID-19, в лечении больных СД 2 продолжено осуществление персонализированного подхода, и ИТ чаще назначалась более тяжелым категориям госпитализированных пациентов. При этом метформин получали 34,7% лиц, препараты сульфонилмочевины (ПСМ) – 23,2%, идПП-4 – 15,8%. Преферентные инновационные группы ССП практически не назначались пациентам ввиду недостаточного накопленного опыта их применения в условиях пандемии. Так, ингибиторы натрий-глюкозных котранспортеров 2-го типа назначались в 6,3% случаев, агонисты глюкагоноподобного пептида-1 не назначались.

Анализируя данные пациентов, получающих ССТ, выявлено, что ИТ у больных COVID-19 и СД 2 ассоциирована с существенным увеличением летальности (без терапии – 5,4%, на фоне лечения – 27,8%;  $p < 0,001$ ). Снижение летальности



**Рис. 3. Вероятность развития исходов выздоровления/смерти в зависимости от получаемой терапии.**

Примечание. Желтая линия – ОШ общей группы (n=1753), синяя линия – ОШ пациентов без СД 2 (n=1442), красная линия – ОШ пациентов с СД 2 (n=311), да (у/в) – количество умерших и выписанных пациентов, которые получали соответствующую терапию, нет (у/в) – количество умерших и выписанных пациентов, которые не получали соответствующую терапию; наблюдаемые различия оценивались как статистически значимые при p<0,05; при p≥0,05 указывался прочерк (–).

**Fig. 3. The likelihood of developing outcomes of recovery/death, depending on the therapy received.**

отмечалось в группе пациентов, получающих ПССП (без приема ПССП – 23,3%, на фоне терапии ПССП – 4,6%; p<0,001. При этом наименьшая летальность выявлена на фоне терапии метформином (4,5%, p=0,017) и ПСМ (6,8%, p=0,032). Также снижение летальности с 15,6 до 10,0% отмечалось в группе пациентов, получающих терапию иДПП-4, однако достоверность не подтверждена ввиду недостаточной выборки пациентов. Летальность пациентов с COVID-19 и СД 2 в зависимости от ССТ представлена на рис. 2.

Высокий процент летальности среди пациентов с СД 2, получающих ИТ, по-видимому, объясняется тяжелым соматическим статусом данных пациентов: 82,3% лиц имели хотя бы один из отягощающих признаков – поражение легких по данным компьютерной томографии (КТ)>75%, ХОБЛ, БА, ЗО, острую почечную недостаточность, сепсис, тромботические осложнения или ОРДС. Так, в случае если ИТ проводилась пациентам с наличием любого из перечисленных состояний, то летальность пациентов достигала 33,8%. Среди группы пациентов, получающих ИТ, но не имеющих отягощающих факторов, летальность составляла 0%. Таким образом, высокий процент неблагоприятных клинических исходов пациентов, находящихся на ИТ, обусловлен тяжелой соматической патологией и тяжестью COVID-19.

**Вероятность развития выздоровления/смерти в зависимости от получаемой терапии**

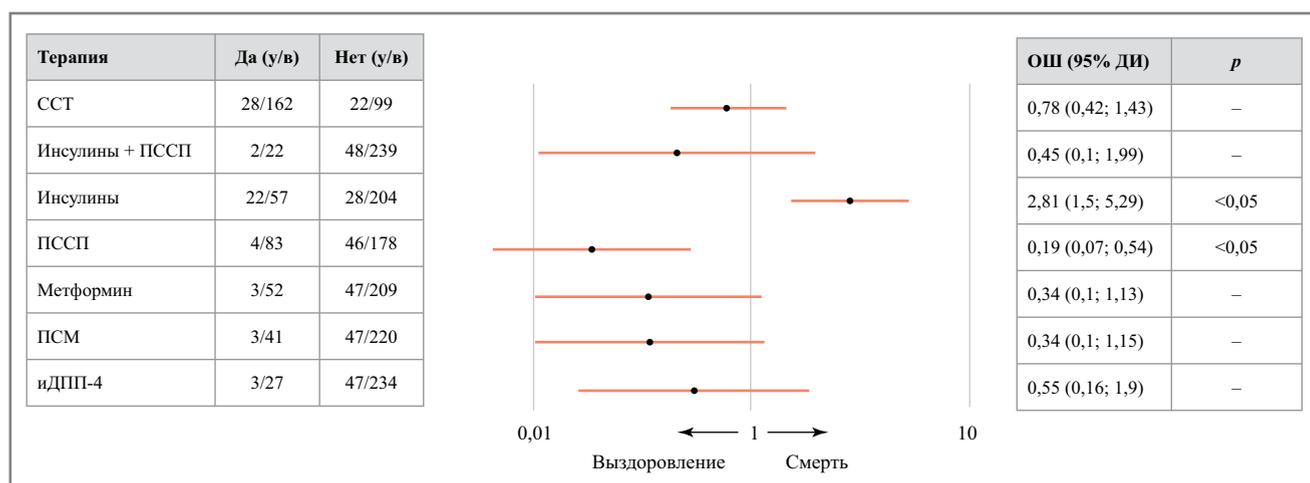
Вероятность развития выздоровления/смерти от COVID-19 в зависимости от получаемого лечения оценивалась на основании расчета ОШ в 3 группах: в общей (n=1753), среди пациентов без СД 2 (n=1442), среди пациентов с СД 2 (n=311).

Выявлено, что достоверное снижение риска смерти у пациентов с COVID-19 отмечалось на фоне терапии ИАПФ/БРА (ОШ 0,39, 95% ДИ 0,21–0,72; p<0,05) и β-АБ (ОШ 0,53, 95% ДИ 0,28–1; p<0,05). При этом на фоне терапии ИАПФ/БРА и β-АБ шанс смерти снижался более значительно среди пациентов с СД 2 по сравнению с пациентами без СД 2: снижение смерти на фоне ИАПФ/БРА в группе без СД 2 – в 2,27 раза (ОШ 0,44, 95% ДИ 0,2–0,96; p<0,05), в группе с СД 2 – в 4,76 раза (ОШ 0,21, 95% ДИ 0,07–0,6; p<0,05); снижение смерти на фоне β-АБ в группе без СД 2 – в 1,72 раза (ОШ 0,58, 95% ДИ 0,26–1,37), в группе с СД 2 – в 3 раза (ОШ 0,33, 95% ДИ 0,12–0,97; p<0,05). Терапия диуретиками ассоциировалась с увеличением шансов смерти во всех группах примерно в 3 раза: для общей группы ОШ 3,33, 95% ДИ 1,88–4,79; p<0,05. Назначение статинов ассоциировано со снижением летальности в 2 раза для общей группы (ОШ 0,5, 95% ДИ 0,12–2,1), в 1,5 раза для группы с СД 2 (ОШ 0,64, 95% ДИ 0,14–2,87), однако достоверность не подтверждена.

Среди пациентов с СД 2 на фоне ПССП риск смерти снижался в 5 раз (ОШ 0,19, 95% ДИ 0,07–0,54; p<0,05). На фоне ИТ отмечалось увеличение риска смерти в 2,8 раза (ОШ 2,81, 95% ДИ 1,5–5,29; p<0,05). Вероятность развития исходов выздоровления/смерти в зависимости от получаемой терапии представлена на рис. 3, 4.

**Обсуждение**

АГ, СД 2 и ССЗ являются наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями среди пациентов с COVID-19 [2–6]. АГ и СД 2 ухудшают клинические исходы пациентов с новой коронавирусной инфекцией за счет гиперактивации РААС, поддержания процессов хрониче-



**Рис. 4.** Вероятность развития исходов «выздоровление/смерть» в зависимости от получаемой ССТ.

*Примечание.* Да (у/в) – количество умерших и выписанных пациентов, которые получали соответствующую терапию, нет (у/в) – количество умерших и выписанных пациентов, которые не получали соответствующую терапию. Наблюдаемые различия оценивались как статистически значимые при  $p < 0,05$ ; при  $p \geq 0,05$  указывался прочерк (–).

**Fig. 4.** The likelihood of developing outcomes "recovery/death" depending on the received antihyperglycemic therapy.

ского воспаления, развития эндотелиальной дисфункции и увеличения риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [8, 9, 15]. Таким образом, крайне важно обеспечить пациентам с COVID-19 безопасную и эффективную АГТ, ГЛТ и ССТ, направленную на инактивацию РААС, коррекцию дислипидемии и поддержание нормогликемии.

К основным антигипертензивным препаратам относят ИАПФ/БРА, БКК, диуретики (в том числе тиазидные),  $\beta$ -АБ [20]. По данным Н. Dambha-Miller и соавт., большинство антигипертензивных препаратов (ИАПФ, БРА, диуретики) приводят к повышению количества рецепторов АПФ-2 [21]. Это значит, что использование данных препаратов у пациентов с COVID-19 может потенциально влиять на тяжесть и исходы основного заболевания.

По данным большинства опубликованных исследований, терапия ИАПФ/БРА связана со снижением риска развития неблагоприятных событий и летальности у пациентов с COVID-19, в том числе с сопутствующим СД 2 [21–23]. В связи с чем Европейское кардиологическое общество, Американский колледж кардиологов и Американская кардиологическая ассоциация рекомендуют не отказываться от терапии ИАПФ/БРА в случае развития COVID-19 [24, 25]. В нашем исследовании назначение ИАПФ/БРА было ассоциировано с достоверным снижением риска смерти, особенно среди пациентов с СД 2, что подтверждает безопасность использования данных препаратов среди пациентов с COVID-19.

Однозначных данных в отношении безопасности использования БКК нет. Так, по результатам исследования Н. Yап и соавт., терапия БКК ассоциирована с повышенным риском развития клинической симптоматики COVID-19 (ОШ 1,73, 95% ДИ 1,2–2,3), тогда как терапия БРА и диуретиками не связана с развитием клинических симптомов заболевания (ОШ 0,22, 95% ДИ 0,15–0,30 и ОШ 0,30, 95% ДИ 0,19–0,58 соответственно) [26]. Однако в исследовании Х. Liu и соавт. достоверно значимых отличий в отношении продолжительности госпитализации и степени поражения легочной ткани по данным КТ среди пациентов с COVID-19, принимающих ИАПФ или БКК, не выявлено [27]. Более того, по данным А. Neugaz и соавт., терапия БКК приводила к снижению внутрибольничной летально-

сти от COVID-19 [28]. В нашем исследовании БКК снижали риск развития неблагоприятных клинических исходов, однако достоверность не подтверждена.

Вероятно, использование  $\beta$ -АБ у пациентов с COVID-19 может привести к улучшению течения новой коронавирусной инфекции, в связи с тем что препараты данной группы блокируют активность СНС и снижают активность РААС, а также уменьшают экспрессию гена АПФ-2 и количество рецепторов АПФ-2 на поверхности клеток. Эти механизмы опосредуют снижение риска проникновения SARS-CoV-2 в клетки-мишени [15]. Так, в исследовании М.В. Шестаковой и соавт. отмечалось снижение летальности среди пациентов с СД2 и СС3, которые получали терапию  $\beta$ -АБ: без  $\beta$ -АБ – 17,5%, на фоне терапии  $\beta$ -АБ – 5,2%;  $p = 0,018$  [23]. В нашем исследовании терапия  $\beta$ -АБ ассоциирована со снижением риска смерти, особенно среди пациентов с СД 2: ОШ 0,33, 95% ДИ 0,26–1,27 – без СД 2, ОШ 0,58, 95% ДИ 0,12–0,97;  $p < 0,05$  – СД 2. Однако необходимо проведение дальнейших исследований, подтверждающих эффективности и безопасность использования данных препаратов у пациентов с COVID-19.

По нашим данным, терапия диуретиками (в том числе тиазидными и тиазидоподобными) приводила к увеличению риска смерти в 3 раза. При этом среди пациентов с СД 2 летальность на фоне терапии диуретиками достигала 31,6%. Среди пациентов без СД 2 летальность не превышала 16,1%. Возможно, увеличение летальности на фоне терапии диуретиками связано с гиперактивацией РААС и повышенной экспрессией АПФ-2 на поверхности клеток-мишеней. Данные процессы предрасполагают к более активной трансмиссии SARS-CoV-2 в клетки и, следовательно, приводят к более высокой вирусной нагрузке, коррелирующей с тяжестью заболевания [10, 11, 15]. В настоящее время крупных исследований, оценивающих безопасность использования диуретиков у пациентов с COVID-19, не проводилось. Необходимо осуществление дальнейших исследований, оценивающих безопасность использования диуретиков у пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

Терапия статинами показана всем пациентам с дислипидемией, особенно в случае наличия СС3 и/или СД 2.

Достижение целевых показателей липидного спектра приводит к снижению прогрессирования атеросклеротического процесса, снижению выраженности воспаления и оксидантного стресса в сосудистой стенке, что, в свою очередь, снижает риск кардиоваскулярных событий и смерти [29]. Однако препараты статинового ряда увеличивают экспрессию генов АПФ-2, что может приводить к более тяжелому течению COVID-19 и влиять на клинические исходы заболевания [30]. Более того, статины являются субстратом для системы цитохрома P450. Большинство противовирусных препаратов, используемых в лечении COVID-19 (лопинавир, дарунавир, ритонавир и др.), являются мощными ингибиторами цитохрома P3A. Следовательно, одновременное применение противовирусных препаратов и статинов способствует увеличению концентрации в крови последних, что приводит к повышению риска развития побочных эффектов: гепатотоксичности, миопатии и рабдомиолиза [31]. В настоящее время накоплено недостаточное количество данных, позволяющих оценить все преимущества и недостатки терапии препаратами статинового ряда у пациентов с COVID-19. При этом необходимо понимать, что коррекция дислипидемии приводит к нивелированию одного из ведущих факторов риска сердечно-сосудистых катастроф. В нашем исследовании терапия статинами статистически значимо не влияла на летальность пациентов с COVID-19. Однако, по данным X.-J. Zhang и соавт., назначение статинов приводило к снижению 28-дневной летальности у пациентов с COVID-19. Так, летальность среди пациентов, леченных статинами, не превышала 5,2%, летальность пациентов, которые не получали терапию данными препаратами, достигала 9,4% [32]. Таким образом, скорее всего, терапия статинами оправдана у пациентов с COVID-19, дислипидемией и ССЗ и/или СД 2.

Всем пациентам с установленным диагнозом СД 2 показана ССТ. В нашем исследовании достоверное снижение риска смерти отмечалось на фоне ПССП (ОШ 0,19, 95% ДИ;  $p < 0,05$ ). Так, на фоне терапии метформином и ПСМ риск смерти снижался в 3 раза, однако достоверность не подтверждена ввиду недостаточности имеющихся данных. В исследовании М.В. Шестаковой и соавт., терапия метформином также была ассоциирована со снижением летальности: ОШ 0,26; 95% ДИ 0,14–0,5;  $p < 0,0001$  [23]. Учитывая отсутствие данных по увеличению экспрессии АПФ-2 на фоне терапии метформином и ПСМ, вероятно, данная терапия не связана с ухудшением прогноза и клинических исходов у пациентов с COVID-19 [33]. Однако ПСМ ассоциированы с развитием гипогликемических событий. Гипогликемии приводят к активации СНС и РААС, что является потенциальным патогенетическим звеном прогрессирования COVID-19. Следовательно терапия ПСМ должна сопровождаться строгим гликемическим контролем, направленным на профилактику развития низконормальных и низких показателей гликемии.

В отличие от ПСМ иДПП-4 не увеличивают риск развития гипогликемий. Более того, среди всех ПССП иДПП-4 имеют наибольший профиль безопасности. С точки зрения патофизиологии развития и прогрессирования COVID-19 данная группа препаратов представляет наибольший интерес, так как ДПП-4 является потенциальным рецептором, с которым связывается вирус SARS-CoV-2 для трансмиссии в клетки-мишени [33]. Следовательно, использование иДПП-4 у пациентов с COVID-19 и СД 2, возможно, приводит к уменьшению проникновения и снижению репликации вируса в клетках-мишенях, что способно приводить к потенциальному улучшению клинической симптоматики и

исходов у данных пациентов. В нашем исследовании риск смерти на фоне терапии иДПП-4 снижался в 1,8 раза, однако достоверность не подтверждена. В ранее опубликованном российском исследовании терапия иДПП-4 никак не влияла на клинические исходы пациентов с COVID-19 и СД 2 (ОШ 1,01, 95% ДИ 0,33–3,09) [23]. В настоящее время недостаточно данных, оценивающих влияние иДПП-4 на клинические исходы пациентов с COVID-19, в связи с чем необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на оценку клинической симптоматики и исходов пациентов с COVID-19 и СД 2, получающих терапию иДПП-4.

В нашем исследовании на фоне ИТ отмечалось увеличение летальности пациентов с COVID-19. Однако летальность на фоне ИТ зависела от тяжести основного заболевания. Так, на фоне ИТ, проводимой пациентам, которые имели множественные факторы риска неблагоприятного прогноза COVID-19 (поражение легких по данным КТ более 75%, ХОБЛ, БА, ЗО, острая почечная недостаточность, сепсис, тромботические осложнения или ОРДС), летальность достигала 33,8%. В случае если ИТ выполнялась пациентам, не имеющим перечисленные отягощающие факторы, летальность составляла 0%. В исследовании М.В. Шестаковой и соавт., более высокий процент летальности на фоне ИТ объяснялся длительным стажем СД 2 и худшим гликемическим контролем [23]. Таким образом, высокий процент неблагоприятных клинических исходов у пациентов, получающих ИТ, обусловлен наличием множественных факторов риска, отягощающих течение COVID-19. Несмотря на имеющиеся данные, указывающие на повышение летальности пациентов с COVID-19, которые получали ИТ, последняя является предпочтительным и, возможно, единственно возможным средством контроля гликемии у пациентов с тяжелым соматическим состоянием и активным инфекционным процессом [32], в связи с чем ИТ оправдана у пациентов с COVID-19 тяжелого и осложненного течения.

Результаты представленного исследования согласуются с данными о том, что помимо жизнеугрожающего состояния, вызванного поражением легких при инфекции SARS-CoV-2, вирус провоцирует множественные органые поражения и системное эндотелиальное воспаление, приводящее к серьезным, частую, летальным последствиям. Сложная патофизиология вируса и механизмы его воздействия на организм требуют разработки комплексной терапии, направленной на минимизацию процесса системного поражения, а также на защиту вовлеченных органов и тканей с целью улучшения прогноза течения заболевания. Это диктует необходимость продолжения адекватной сопутствующей терапии и контроля хронических заболеваний, а также присоединения этиотропной, патогенетически обоснованной противовирусной терапии. Исходя из накопленных представлений о течении SARS-CoV-2 складывается понимание потребности в специфической противовирусной терапии, влияющей на репликацию вируса, способной уменьшить тяжесть заболевания, обладающей потенциалом профилактики осложнений, особенно на этапе до развития полного симптомокомплекса, жизнеугрожающих состояний, а именно пневмонии, ОРДС, сепсиса [33].

В соответствии с последними рекомендациями МЗ РФ приоритетным препаратом этиотропной терапии является фавипиравир (Арепливир) – препарат таргетного противовирусного действия, препятствующий репликации вирусной РНК и позволяющий снизить вирусную нагрузку и не допустить развития осложнений заболевания [33]. Мировое медицинское сообщество признает, что назначение противовирусной терапии, направленной на ингибиро-

вание конкретного механизма жизнедеятельности вируса SARS-CoV-2, в максимально ранние сроки, лучше на предсимптоматической стадии – наиболее эффективный способ предотвратит пиковую вирусную нагрузку и улучшить прогноз заболевания [34]. В российских и международных исследованиях показано, что фавипиравир обеспечивает ускоренную элиминацию вируса у 98% пациентов, что сопровождается улучшением состояния легких и общего клинического статуса пациентов [35]. В обсервационном исследовании в Японии с участием более 2000 пациентов показано, что терапия фавипиравиром уже на 14-й день обеспечила выздоровление 84,5% пациентов среднетяжелого и 60,3% тяжелого течения новой коронавирусной инфекции, в том числе имеющих сопутствующие заболевания, ухудшающие прогноз: ССЗ, СД 2, хронические заболевания легких [36].

Таким образом, комплексное лечение пациентов с COVID-19, включающее как этиотропную, так и патогенетическую терапию, позволяет снизить вирусную нагрузку, остановить прогрессирование заболевания на ранних стадиях. Возможно, такой подход к ведению инфекционного заболевания на фоне сопутствующих заболеваний, требующих адекватной АГТ, ГЛТ и ССТ, позволит снизить риск развития серьезных осложнений в органах-мишенях, уменьшить частоту сердечно-сосудистых катастроф и смертность у данной когорты пациентов.

### Ограничения исследования

Результаты полученного ретроспективного анализа следует интерпретировать с осторожностью ввиду наличия некоторых ограничений. Во-первых, анализ проводился на выборке госпитализированных пациентов, следовательно, оценивалась преимущественно внутрибольничная летальность. Во-вторых, в исследовании не выполнялась поправка результатов клинических исходов «выздоров-

ление/смерть» в зависимости от наличия или отсутствия факторов, отягощающих течение основного заболевания (возраст, пол, тяжесть COVID-19, наличие сопутствующих заболеваний или осложнений). В-третьих, в исследовании не учитывалась динамика показателей АД, липидов крови и гликемии, а также динамика состояния пациентов в зависимости от используемой терапии.

Таким образом, полученные результаты являются предварительными. Необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на оценку клинической симптоматики и исходов пациентов с COVID-19 в зависимости от получаемой АГТ, ГЛТ и ССТ.

### Заключение

По данным проведенного ретроспективного анализа, терапия ИАПФ/БРА и  $\beta$ -АБ улучшала клинические исходы пациентов с COVID-19. Также улучшение клинических исходов отмечалось на фоне приема ПССП, однако достоверности в отношении снижения летальности на фоне терапии метформином, ПСМ и иДПП-4 не выявлено ввиду недостаточной выборки пациентов. Терапия диуретиками была ассоциирована с увеличением летальности. Также более высокий процент летальности отмечался на фоне ИТ, что, скорее всего, связано с более тяжелым соматическим состоянием пациентов. Необходимо проведение дальнейших исследований, оценивающих эффективность и безопасность использования антигипертензивных, гиполлипидемических и сахароснижающих препаратов у пациентов с COVID-19.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

### Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия  
 АГТ – антигипертензивная терапия  
 АД – артериальное давление  
 АПФ – ангиотензинпревращающий фермент  
 АТ – ангиотензин  
 БА – бронхиальная астма  
 БКК – блокаторы кальциевых каналов  
 БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II  
 ГЛТ – гиполипидемическая терапия  
 ДИ – доверительный интервал  
 ДПП-4 – дипептидилпептидаза-4  
 ЗО – злокачественное образование  
 ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента  
 ИБС – ишемическая болезнь сердца

иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4  
 ИТ – инсулинотерапия  
 КТ – компьютерная томография  
 ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром  
 ОШ – отношение шансов  
 ПСМ – препараты сульфонилмочевины  
 ПССП – пероральный сахароснижающий препарат  
 РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система  
 СД – сахарный диабет  
 СНС – симпатическая нервная система  
 ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание  
 ССТ – сахароснижающая терапия  
 ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких  
 $\beta$ -АБ –  $\beta$ -адреноблокаторы

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., и др. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Министерство здравоохранения Российской Федерации. Версия 7. 03.06.2020 [Avdeev SN, Adamyan LV, Alekseeva EI, et al. Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Ministry of Health of the Russian Federation. Version 7. 03.06.2020 (in Russian)].
2. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-20. DOI:10.1056/NEJMoa2002032
3. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):802-10. DOI:10.1001/jamacardio.2020.0950
4. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J.* 2020;55(5):2000547. DOI:10.1183/13993003.00547-2020
5. Li B, Yang J, Zhao F, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol.* 2020;109(5):531-8. DOI:10.1007/s00392-020-01626-9
6. Rodriguez Morales AJ, Cardona Ospina JA, Gutiérrez Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020;13:101623. DOI:10.1016/j.tmaid.2020.101623
7. Глыбочко П.В., Фомин В.В., Авдеев С.Н., и др. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке. *Клиническая фар-*

- макология и терапия. 2020;29(2):21-9 [Glybochko P, Fomin V, Avdeev S, et al. Clinical characteristics of 1007 intensive care unit patients with SARS-CoV-2 pneumonia. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther.* 2020;29(2):21-9 (in Russian)]. DOI:10.32756/0869-5490-2020-2-21-29
8. Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 2020;26(368):m1091. DOI:10.1136/bmj.m1091
  9. Azar WS, Njeim R, Fares AH, et al. COVID-19 and diabetes mellitus: how one pandemic worsens the other. *Rev Endocr Metab Dis.* 2020;1-13. DOI:10.1007/s11154-020-09573-6
  10. François S, Gabrielle S, Jean-Claude D, et al. Downregulation of ACE2 induces overstimulation of the renin-angiotensin system in COVID-19: should we block the renin-angiotensin system? *Hypertens Res.* 2020;43:854-6. DOI:10.1038/s41440-020-0476-3
  11. Liu Y, Yang Y, Zhang C, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci.* 2020;63(3):364-74. DOI:10.1007/s11427-020-1643-8
  12. Filardi T, Moranocorresponding S. COVID-19: is there a link between the course of infection and pharmacological agents in diabetes? *J Endocrinol Invest.* 2020; p. 1-8. DOI:10.1007/s40618-020-01318-1
  13. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med.* 2020;8:e21. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30116-8
  14. Romani-Perez M, Outeirino-Iglesias V, Moya CM, et al. Activation of the GLP-1 receptor by Liraglutide increases ACE2 expression, reversing right ventricle hypertrophy, and improving the production of SP-A and SP-B in the lungs of type 1 diabetes rats. *Endocrinology.* 2015;156(10):3559-69. DOI:10.1210/en.2014-1685
  15. Vasanthakumar N. Beta-Adrenergic Blockers as a Potential Treatment for COVID-19 Patients. *BioEssays.* 2020. DOI:10.1002/bies.202000094
  16. Naveen V, Jacqueline AW. Emerging WuHan (COVID-19) coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):601-4. DOI:10.1080/22221751.2020.1739565
  17. Klemann C, Wagner L, Stephan M, et al. Cut to the chase: a review of CD26/dipeptidyl peptidase-4's (DPP4) entanglement in the immune system. *Clin Exp Immunol.* 2016;185(1):1-21. DOI:10.1111/cei.12781
  18. Leen JM, Widagdo W, Verhamme FM, et al. DPP4, the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Receptor, is Upregulated in Lungs of Smokers and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Clin Infect Dis.* 2018;66(1):45-53. DOI:10.1093/cid/cix741
  19. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6 (28.04.2020) [Ministry of Health of the Russian Federation. Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 6 (04/28/2020) (in Russian)].
  20. Колабава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации. Российское кардиологическое общество, М., 2020 [Kolabava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines. Russian Society of Cardiology, Moscow, 2020 (in Russian)].
  21. Dambha-Miller H, Albasri A, Hodgson S, et al. Currently prescribed drugs in the UK that could upregulate or downregulate ACE2 in COVID-19 disease: a systematic review. *BMJ Open.* 2020;10(9):e040644. DOI:10.1136/bmjopen-2020-040644
  22. Baral R, White M, Vassiliou VS. Effect of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with COVID-19: a Systematic Review and Meta-analysis of 28,872 Patients. *Curr Atheroscler Rep.* 2020;22(10):61. DOI:10.1007/s11883-020-00880-6
  23. Шестакова М.В., Викулова О.К., Исаков М.А., Дедов И.И. Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра сахарного диабета Российской Федерации. *Проблемы эндокринологии.* 2020;66(1):35-46 [Shestakova MV, Vikulova OK, Isakov MA, Dedov II. Diabetes and COVID-19: analysis of the clinical outcomes according to the data of the Russian Diabetes Registry. *Problems of Endocrinology.* 2020;66(1):35-46 [Shestakova MV, Vikulova OK, Isakov MA, Dedov II. Diabetes and COVID-19: analysis of the clinical outcomes according to the data of the Russian Diabetes Registry. *Problems of Endocrinology.* 2020;66(1):35-46. (in Russian)]. DOI:10.14341/probl12458
  24. De Simone G. 2020. Position statement of the ESC Council on hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers. Available at: [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang). Accessed: 11.05.2021.
  25. Bozkurt B, Kovacs R, Harrington B. 2020. HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns re: using RAAS antagonists in COVID-19. Available 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>. Accessed: 11.05.2021.
  26. Yan H, Valdes AM, Vijay A, et al. Role of Drugs Used for Chronic Disease Management on Susceptibility and Severity of COVID-19: A Large Case-Control Study. *Clin Pharmacol Ther.* 2020. DOI:10.1002/cpt.2047
  27. Liu X, Liu Y, Chen K, et al. Efficacy of ACEIs/ARBs versus CCBs on the progression of COVID-19 patients with hypertension in Wuhan: A hospital-based retrospective cohort study. *J Med Virol.* 2020;10.1002/jmv.26315. DOI:10.1002/jmv.26315
  28. Neuraz A, Lerner I, Digan W, et al. Natural language processing for rapid response to emergent diseases: case study of calcium channel blockers and hypertension in the COVID-19 pandemic. *J Med Internet Res.* 2020;22(8):e20773. DOI:10.2196/20773
  29. Eroğlu I, Çelik Eroğlu B, Uyaroğlu OA, Sain Güven G. Blocking angiotensin earlier with RAS blockers, statins, and heparin in high-risk COVID-19 patients: Is the remedy here? *Anatol J Cardiol.* 2020;24(1):19-20. DOI:10.14744/AnatolJCardiol.2020.73232
  30. Dashti-Khavidaki S, Khalili H. Considerations for Statin Therapy in Patients with COVID-19. *Pharmacotherapy.* 2020;40(5):484-6. DOI:10.1002/phar.2397
  31. Zhang X-J, Qin J-J, Cheng X, et al. In-Hospital Use of Statins Is Associated with a Reduced Risk of Mortality among Individuals with COVID-19. *Cell Metab.* 2020;32(2):176-187.e4. DOI:10.1016/j.cmet.2020.06.015
  32. Singh AK, Khunti K. Assessment of risk, severity, mortality, glycemic control and antidiabetic agents in patients with diabetes and COVID-19: a narrative review. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;165:108266. DOI:10.1016/j.diabres.2020.108266
  33. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 (07.05.2021) [Ministry of Health of the Russian Federation. Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 11 (05/07/2021) (in Russian)].
  34. Goyal A, Cardozo-Ojeda, Fabian E, Schiffer JT. Potency and timing of antiviral therapy as determinants of duration of SARS CoV-2 shedding and intensity of inflammatory response, medRxiv. 2020. DOI:10.1101/2020.04.10.20061325
  35. Грановская М.В., Заславская К.Я., Балькова Л.А., Пушкар Д.Ю. COVID-19: набор симптомов или системная патология? Клиническая лекция. Часть 2. Арепливир (фавипиравир) в терапии пациентов с коронавирусной инфекцией: предпосылки для назначения и первые результаты использования. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2020;9(3):10-7. [Granovskaya MV, Zaslavskaya KYa, Balykova LA, Pushkar DYu. A set of symptoms or a systemic pathology? Clinical lecture Part 2. Areplivir (favipiravir) in the treatment of patients with coronavirus infection: Background of use and first results. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training.* 2020;9(3):10-7 (in Russian)]. DOI:10.33029/2305-3496-2020-9-3S-10-17
  36. Preliminary report of the favipiravir observational study in Japan (2020/5/15). Favipiravir observational study group. Available at: [http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19\\_casereport\\_en\\_200529.pdf](http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_en_200529.pdf). Accessed: 11.05.2021.

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.07.2021



OMNIDOCTOR.RU