



Суджаева О.А.

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

Значение кардиометаболических факторов риска в период пандемии COVID-19: обзор консенсуса экспертов Европейского общества кардиологов

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 08.05.2022

Принята: 13.06.2022

Контакты: sujayeva@bk.ru

Резюме

В настоящей статье приведен обзор опубликованного в 2021 г. согласованного мнения экспертов Рабочей группы Европейского общества кардиологов по коронарной патофизиологии и микроциркуляции, Рабочей группы ESC по тромбозам и Ассоциации неотложной сердечно-сосудистой помощи в сотрудничестве с Европейской ассоциацией сердечного ритма, посвященного сердечно-сосудистым заболеваниям при коронавирусной болезни-19 (COVID-19). Суммированы наиболее актуальные данные о патогенезе повреждающего действия коронавируса-2, вызывающего тяжелый острый респираторный синдром (SARS-CoV-2), на сердце и сосуды. Отдельно рассмотрена роль кардиометаболических факторов риска (артериальная гипертензия, нарушения углеводного обмена, ожирение и курение) в период пандемии COVID-19.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, COVID-19, кардиометаболические факторы риска, артериальная гипертензия, сахарный диабет, постострый COVID

Sujayeva V.

Republican Scientific and Practical Center of Cardiology, Minsk, Belarus

The Importance of Cardiometabolic Risk Factors During the COVID-19 Pandemic: Review of the Consensus Paper from the European Society of Cardiology

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 08.05.2022

Accepted: 13.06.2022

Contacts: sujayeva@bk.ru

Abstract

This article provides an overview of the consensus published in 2021 by the European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation, the ESC Working Group on Thrombosis and the Association for Emergency Cardiovascular Care in collaboration with the European Heart Rhythm Association on cardiovascular diseases in coronavirus disease-19 (COVID-19). The most relevant data on the pathogenesis of the damaging effect of coronavirus-2, which causes severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2) on the heart and blood vessels, are summarized. The role of cardiometabolic risk factors (arterial hypertension, carbohydrate metabolism disorders, obesity and smoking) during the COVID-19 pandemic is considered separately.

Keywords: cardiovascular disease, COVID-19, cardiometabolic risk factors, arterial hypertension, diabetes mellitus, post-acute COVID

Пандемия коронавирусной болезни 2019 г. (COVID-19) не сдает своих позиций, унеся более 4,4 миллиона жизней с декабря 2019 г. [1]. И это лишь надводная часть айсберга, т. к. отдаленные последствия перенесенного заболевания в настоящий момент не ясны. Первоначально предполагалось, что коронавирус-2 (SARS-CoV-2) вызывает острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), но накопленный печальный опыт свидетельствует о полиорганном характере заболевания, к тому же у некоторых пациентов переходящий в затяжное, неопределенно долгое течение. К сожалению, заболевание каждый день преподносит нам печальные сюрпризы, задавая новые вопросы и не оставляя достаточного количества времени на получение ответов. Врачам всех медицинских специальностей приходится работать в условиях колоссальной физической и психоэмоциональной перегрузки. При этом информации, отвечающей требованиям медицины, основанной на доказательствах, недостаточно. Целью настоящего сообщения является освещение последнего консенсуса экспертов Рабочей группы Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) по коронарной патофизиологии и микроциркуляции, Рабочей группы ESC по тромбозам и Ассоциации неотложной сердечно-сосудистой помощи в сотрудничестве с Европейской ассоциацией сердечного ритма, посвященного сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) при COVID-19, который был опубликован в 2021 г. [2]. В данном документе проанализированы и суммированы новые данные,

посвященные вопросам патогенеза поражения сердечно-сосудистой системы (ССС) при COVID-19.

Установлено, что в основе большинства патологических изменений ССС лежат реализуемые на разных уровнях и различными путями эндотелиальная дисфункция, микро- и макроваскулярные тромбозы, которые запускают длительно существующие патологические процессы различной локализации (легкие, сердце, головной мозг, почки и т. д.). Возможность персистенции коронавируса-2 в резервуарах на протяжении длительно времени может являться одной из причин сохранения симптомов и признаков поражения ССС, отвечая за развитие постострого COVID-19.

На настоящий момент накоплено достаточно данных относительно того, что предсуществовавшие до инфицирования SARS-CoV-2 кардиометаболические факторы риска (ФР), такие как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), дислипидемия, ожирение, способствуют не только более высокому риску тяжелого течения COVID-19 в остром периоде, но и более высокому риску неблагоприятных исходов как в ближайшем, так и в отделенном периодах. В недавнем сравнительном анализе более 900 000 пациентов с COVID-19 из США установлено, что почти 30% госпитализаций с COVID-19 были связаны с ожирением, 26% – с АГ, 21% – с СД, 12% – с сердечной недостаточностью (СН). По оценкам исследователей, снижение кардиометаболических ФР на 10% потенциально может предотвратить 11% госпитализаций COVID-19 [3]. Таким образом, своевременное выявление и лечение ФР способствует улучшению состояния ССС в целом и может снизить риск тяжести течения COVID-19 в остром периоде, а также риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (СН, аритмии, смерть) в будущем.

Можно с уверенностью говорить о пандемии АГ – до 1,13 миллиарда человек во всем мире имеют данное состояние, наибольшее бремя приходится на людей в возрасте 60 лет и старше [4]. По данным ранних исследований, проведенных в Китае в самом начале пандемии COVID-19, у лиц с АГ риск тяжелого течения COVID-19 и смерти был выше [5, 6]. В начале пандемии АГ выявлялась у 32,6–34% пациентов с подтвержденным COVID-19 [5, 6]. В то же время среди пациентов с повреждением миокарда и повышенным уровнем сердечного тропонина Т АГ выявлялась в 63,5% случаев [6]. Метаанализ, проведенный в 2020 г. Lippl G. и соавт. [7], показал, что наличие АГ было связано с почти в 2,5 раза более высоким риском тяжелого течения заболевания, госпитализации в ОИТ и смерти.

Однако механизмы, которые связывают ранее существовавшую АГ и более неблагоприятное течение и исходы COVID-19, еще предстоит выяснить, поскольку АГ зачастую сосуществует со многими другими ФР [2]. Один из подходов к распутыванию независимой связи между исходами COVID-19 и АГ состоит в том, чтобы исследовать пациентов с АГ, исключая лиц с другими известными ФР неблагоприятных исходов. Именно на этом подходе основано недавнее Британское популяционное исследование OpenSAFELY, в которое включены данные более 17 миллионов пациентов [8]. В данном исследовании проведена количественная оценка широкого спектра клинических факторов риска смерти от COVID-19. Прямой связи между АГ (определяемой как зарегистрированный диагноз или артериальное давление (АД) $\geq 140/90$ мм рт. ст. при последнем измерении) и смертностью от COVID-19 (отношение рисков: 0,95, 95% доверительный интервал: 0,89–1,01). С повышенным риском смерти были связаны возраст, ССЗ, СД, ожирение, респираторные заболевания, злокачественные

новообразования почек, печени, неврологические и аутоиммунные заболевания, самым сильным предиктором смертности был возраст [2, 8].

Другие недавние исследования подтвердили эти наблюдения, сообщив, что возраст старше 60 лет, избыточный вес / ожирение и СД, но ни АГ, ни антигипертензивное лечение не были связаны с неблагоприятным прогнозом [9, 10].

Общеизвестно, что плохой контроль АД связан с поражением органов-мишеней, а среднее АД увеличивается с возрастом [11]. Кроме того, возрастное слабовыраженное хроническое воспаление с усилением провоспалительных цитокинов и хемокинов лежит в основе ряда ССЗ, включая АГ, что в свою очередь связано со старением CD8⁺ Т-клеток – «опорой» противовирусного иммунитета [12–14]. Небольшое исследование [15] показало, что макрофаги и нейтрофилы пациентов с АГ с COVID-19 демонстрируют более высокую экспрессию провоспалительных хемокинов, таких как лиганды хемокинов с двумя соседними цистеинами (CCL3, CCL4) и рецептор хемокинов CCR1. Недавнее исследование [16] показало связанное с возрастом увеличение экспрессии ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) в тканях почек и легких человека и отсутствие связи между АГ, блокаторами ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и почечной экспрессией АПФ2 [17]. Эти результаты согласуются с предыдущими отчетами, предполагающими, что использование блокаторов РАС не было связано с более высокой экспрессией АПФ2 в тканях легких, а также с увеличением концентрации АПФ2 в циркулирующей плазме [18, 19]. В совокупности эти наблюдения могут объяснить выявленные связи между возрастом, АГ и тяжестью течения COVID-19. АГ очень сильно связана с возрастом, и, хотя многие исследования учитывают это, трудно распутать взаимное влияние этих двух факторов. На сегодняшний момент установлено, что возраст является самым сильным предиктором тяжелого течения заболевания и смерти при COVID-19, что может быть связано с иммуносенесценцией, воспалением [19], преувеличенной провоспалительной, протромботической и профибротической передачей сигналов ангиотензина (AT) – 1 [20]. Таково согласованное мнение экспертов ESC на момент подготовки и публикации документа [2]. Из вышеизложенного следует, что вне зависимости от причинно-следственных взаимоотношений между АГ и возрастом лечить данное состояние необходимо, особенно у лиц пожилого возраста, что, к сожалению, не всегда реализуется на практике.

Следует отметить, что в период пандемии COVID-19 все страны отмечают ухудшение ведения пациентов с АГ. Тому виной колоссальные перегрузки организаций здравоохранения из-за повышенной обращаемости лиц с острыми формами респираторных инфекций, заболевание медицинских работников, уменьшение обращаемости пациентов в связи с риском инфицирования в организациях здравоохранения и т. д.

Кроме того, до окончания пандемии COVID-19 оценить отдаленные последствия ухудшения течения/ведения АГ у лиц, перенесших COVID-19, не представляется возможным. В доступной литературе нет данных о приверженности к антигипертензивному лечению в период пандемии и о последствиях ее снижения. Нет также данных о распространенности развития жизнеугрожающих состояний (инсульты, инфаркты миокарда, дестабилизация течения СН, аритмии) у неинфицированных SARS-CoV-2 пациентов с АГ, не получивших лечебно-диагностическую помощь в полном объеме из-за ухудшения логистики во время пандемии. Не известны также масштабы

проблемы АГ при длительном COVID-19. Поэтому лечение уже диагностированной АГ как у переболевших, так и у неинфицированных пациентов в период пандемии COVID-19 должно продолжаться в соответствии с существующими клиническими рекомендациями до получения убедительных доказательств в пользу каких-либо других стратегий.

Нарушения углеводного обмена в XXI веке также приобрели характер пандемии: по данным [21], глобальная распространенность СД 2-го типа составляет 9,3%, это 463 миллиона человек. В этой связи СД является одним из самых распространенных кардиометаболических ФР у пациентов с COVID-19. Ранние данные сообщали о более высокой распространенности диабета у пациентов с тяжелым течением заболевания по сравнению с пациентами с заболеванием легкой и средней степени тяжести (16,2% против 5,7%) [21, 22]. По данным [23], смертность от COVID-19 была выше среди пациентов с СД, чем у лиц без СД (7,3% против 2,3%). По мере развития глобальной пандемии COVID-19 в исследованиях в Европе и США сообщалось об аналогичном ухудшении прогноза у пациентов с СД [2]. Вышеупомянутое исследование OpenSafely [8] показало линейную зависимость между измеренным уровнем гликированного гемоглобина ($HbA1c$) ≥ 58 ммоль/моль ($\geq 7,5\%$), зарегистрированным в первичной медико-санитарной помощи, и риском смертности, связанной с COVID-19, предполагая связь с гипергликемией. В других исследованиях [24, 26] были получены аналогичные результаты, показывающие, что риск заболеваемости и смертности, относящихся к COVID-19, независимо связан с гипергликемией. Британское популяционное исследование с использованием базы данных QResearch (QCOVID, $n = 6\,083\,102$) показало, что риск возрастной смертности от СД 2-го типа у мужчин и женщин в 4,74–6,29 раза выше соответственно [27]. Интересно, что и OpenSafely, и QCOVID сообщили о более высоком превышении риска смерти у молодых пациентов с СД по сравнению с пожилыми пациентами с СД, предполагая, что фактический/биологический возраст молодого пациента с СД соответствует хронологическому возрасту пожилого пациента без СД [28]. Хотя абсолютный риск смерти, связанной с COVID-19, у молодых пациентов с СД не так высок, как у пожилых, эти наблюдения наряду с потенциальным модулирующим эффектом гипергликемии на иммунные и воспалительные реакции позволяют предположить наличие патофизиологической взаимосвязи между COVID-19 и СД [2].

Потенциальные механизмы, которые повышают восприимчивость и тяжесть заболевания SARS-CoV-2 у пациентов с СД [2]:

1. Клеточное связывание с более высоким сродством и эффективное проникновение вируса из-за гликозилирования S-белка и АПФ2 [29]. Циркулирующие уровни фурина, клеточной протеазы, участвующей в облегчении проникновения вируса путем расщепления доменов S1 и S2 белка S и межклеточного распространения, повышены у пациентов с СД [29, 31–33].
2. Экспрессия АПФ2 на клетках островков поджелудочной железы может привести к прямому воздействию SARS-CoV-2, вызывая снижение резерва инсулина β -клеток [34]. В то же время введение инсулина ослабляет экспрессию АПФ2 [35].
3. Задержка выведения SARS-CoV-2.
4. Иммуномодуляция, цитокин-опосредованное нарушение регуляции метаболизма глюкозы и гиперкоагуляция [35]. Пациенты с СД подвержены повышенному риску инфицирования из-за нарушения врожденного иммунитета со сниженным

хемотаксисом нейтрофилов, фагоцитозом и внутриклеточным уничтожением патогенов, что приводит к нарушению адаптивного иммунитета, которое характеризуется начальной задержкой активации Th1-клеточного иммунитета и поздней гипертрофической реакцией. Это еще больше увеличивает резистентность к инсулину и может привести к эндотелиальной дисфункции и повреждению, тем самым в конечном итоге способствуя тромботической микроангиопатии [37]. Дополнительные механизмы неблагоприятных исходов при COVID-19 включают эффекты гипергликемии и гликолиза в моноцитах, которые могут способствовать репликации вируса, продукции цитокинов и последующей дисфункции Т-клеток за счет продукции митохондриальных активных форм кислорода (АФК) и активации фактора, индуцируемого гипоксией [30].

5. Более высокая распространенность сопутствующих ССЗ может объяснить связь с тяжестью заболевания и неблагоприятным прогнозом.

Еще одним весьма важным кардиометаболическим ФР является ожирение. Известно, что ожирение, и особенно метаболически нездоровое ожирение, является основной причиной ССЗ и смертности. Достижение метаболически здорового веса является модификатором риска, связанным с улучшением функции сердца и сосудов [37, 38]. Эпидемиологические исследования показывают J-образную зависимость между индексом массы тела (ИМТ), тяжестью COVID-19 и смертностью с более низкими рисками при пороговых значениях ИМТ, близких к нормальному весу [39–44]. Причем эта взаимосвязь была более выражена среди более молодых пациентов (<65 лет) [40, 45, 46]. У пациентов с COVID-19 из Нью-Йорка в возрасте до 60 лет с ИМТ от 30 до 34 кг/м² вероятность госпитализации в ОИТ в 2 раза выше, чем у пациентов с ИМТ <30 кг/м². Эта вероятность возрастала в 3,6 раза у пациентов с ИМТ ≥35 кг/м² [46]. При наличии ИМТ >35 кг/м² риск инвазивной механической вентиляции увеличивался в 7 раз и был связан с более низкой выживаемостью [47]. В вышеупомянутом исследовании OpenSafely [8] скорректированные показатели смертности увеличивались с увеличением ИМТ в диапазоне от 1,05 для ИМТ <34,9 кг/м² до 1,92 для ИМТ ≥40 кг/м² по сравнению с пациентами без ожирения.

Взаимосвязь между ожирением и тяжелым течением COVID-19 и вопрос, может ли ожирение сместить этот повышенный риск в более молодые возрастные группы, по-прежнему вызывают озабоченность, учитывая высокое бремя ожирения.

В некоторых исследованиях рассматривался вопрос о том, почему COVID-19 более опасен для людей с ожирением, даже если они молоды. В этих исследованиях отмечается, что распределение жира и нарушение функции жировой ткани, а не общая жировая масса и ИМТ связаны с осложнениями COVID-19 на индивидуальном уровне, особенно у более молодых пациентов [2]. В одном небольшом исследовании пациентов с COVID-19 увеличение площади висцеральной жировой ткани на 10 см², измеренное с помощью компьютерной томографии (КТ), было связано с 1,36-кратным увеличением риска госпитализации в ОИТ [48].

Биология ожирения включает нарушение иммунитета, хроническое воспаление и повышенный риск тромбоза, которые могут ухудшить исходы COVID-19 [2]. Разрушительное влияние ожирения, особенно у молодых людей, может иметь дополнительные объяснения. Недавнее исследование показало повышенный индекс ослабления эпикардиальной жировой ткани в эпикардиальных коронарных артериях, что может отражать воспаление в жировом депо с увеличением тяжести COVID-19 [49].

Ослабление эпикардиальной жировой ткани было сходно с наблюдаемым у многих пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), несмотря на то, что у большинства пациентов с COVID-19 в анамнезе не было ИБС и кальцификации коронарных артерий [49].

В недавнем многоцентровом исследовании 119 пациентов с COVID-19 увеличение объема и ослабление эпикардиальной жировой ткани было связано с увеличением тяжести пневмонии при COVID-19, клиническим ухудшением или смертью [50].

Патологические изменения, которые делают лиц с ожирением уязвимыми к тяжелой форме COVID-19, многочисленны [2]. Жировая ткань относится к тканям с наибольшей экспрессией рецепторов АПФ2 [51]. Она также является важным источником цитокинов, известных как адипокины, которые в свою очередь участвуют в регуляции уровня глюкозы, метаболизма липидов, АД (например, через рецепторы ангиотензиногена, ангиотензина-II, АПФ2), воспаления (например, посредством модуляции TNF- α , IL-6, макрофагальный хемоаттрактантный белок-1), тромбоза и окислительного стресса [37].

Предыдущие исследования [52] показали, что жировая ткань может действовать как резервуар вируса. В частности, коронавирусы могут инфицировать макрофаги костного мозга и размножаться в них [53]. Следовательно, аномальное распределение, состав и функция жировой ткани, а не общее количество жира в организме могут играть важную роль в инфекции COVID-19 и связанных с ней осложнениях, усиливая воспалительную реакцию в петле положительной обратной связи [37]. Накопление и воспаление периваскулярного, перикардиального и эпикардиального жира, окружающего сердце и соединительные сосуды, могут повышать локальную экспрессию АПФ2 и ассоциироваться с повышенным соотношением лептин/адипонектин, что в свою очередь усиливает эффекты некоторых провоспалительных цитокинов с липотоксичностью, таких как TNF- α и IL-6 [2]. Провоспалительные цитокины усиливают окислительный стресс и снижают утилизацию глюкозы, оказывая пагубное влияние на функцию эндотелия. Они также усиливают воспаление миокарда и ухудшают энергетику миокарда [38], что может привести к отрицательной инотропии и дисфункции миокарда [55]. Провоспалительные цитокины, запускаемые периваскулярной, перикардиальной и эпикардиальной жировой клетчаткой, могут усугублять гипоксию и усиливать аритмии [56]. Другие проблемы усугубляют эти физиопатологические проблемы. Ожирение может изменить баланс между про- и антитромботическими механизмами и осложниться более высокой частотой тромбоэмболических осложнений, включая тромбоэмболию легочной артерии [57]. Однако необходимы более масштабные исследования, чтобы поддержать гипотезу о том, что висцеральное, периваскулярное, перикардиальное и эпикардиальное ожирение играет важную роль в поражении миокарда COVID-19 [2].

Курение остается основным ФР ранней смерти и инвалидности: во всем мире 6,4 миллиона смертей в год связаны с курением [57]. Курение является независимым ФР атеросклеротических ССЗ и фактором, положительно связанным с респираторными заболеваниями, нарушением иммунной системы и, как следствие, увеличением частоты инфекционных заболеваний [39]. Было показано, что курение повышает экспрессию АПФ2, особенно в нижних дыхательных путях, что может сделать нынешних курильщиков уязвимыми к заражению COVID-19 по сравнению с бывшими курильщиками / никогда не курившими [58, 59]. Однако данные по этому вопросу

противоречивы. Несколько ранних обсервационных исследований [60, 61] и последующие метаанализы [62, 63], основанные на этих отчетах, обнаружили обратную связь между курением и тяжелым течением COVID-19, что привело к неправильному представлению о том, что курение приносит пользу во время инфекции COVID-19. Напротив, в других отчетах курение в настоящее время связывается с тяжелым клиническим течением COVID-19 и необходимостью лечения в отделении интенсивной терапии [64, 65]. Среди 8910 госпитализированных пациентов с COVID-19 курильщики составляли 5,5%. У курильщиков наблюдалось увеличение внутрибольничной смертности в 1,79 раза по сравнению с бывшими / никогда не курившими пациентами [66]. То же самое наблюдается и у пользователей кальяна, электронных сигарет или IQOS, которые не нагреваются [59]. Следует отметить, что распространенность курения была выше среди пациентов с повреждением миокарда, что оценивалось по повышенному уровню сердечного тропонина Т по сравнению с некурящими (13,5% против 8,1%) [6].

Необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить причины низкой распространенности текущих курильщиков среди госпитализированных пациентов с COVID-19. Влияние курения на инфекцию SARS-CoV-2 – деликатная и сложная тема, которую следует тщательно рассмотреть, прежде чем распространять сообщения, которые могут быть неверно истолкованы [2].

Метаболические последствия COVID-19 в настоящий момент являются предметом изучения. Связь между COVID-19 и СД сложна и двунаправлена. Как уже отмечалось выше, пациенты с СД имеют повышенный риск тяжелого течения COVID-19 и смерти. В свою очередь, COVID-19 нарушает метаболизм глюкозы, что является известной особенностью системных инфекций. У пациентов с COVID-19 были описаны впервые возникший СД и тяжелые осложнения ранее существовавшего СД, такие как инсулинорезистентность, диабетический кетоацидоз, гиперосмолярность, микрососудистые и макрососудистые осложнения [67–70]. Во время начала пандемии SARS-CoV-1 об остром СД часто сообщалось у пациентов, у которых в анамнезе не было СД или использования глюкокортикостероидов [71]. АПФ-2 экспрессируется в β -клетках поджелудочной железы [72], но достаточно ли этого, чтобы вызвать новый диабет при COVID-19, неясно [73]. По данным исследования [72] установлено, что SARS-CoV-2 инфицирует и реплицируется в культурах островков поджелудочной железы человека, вызывая морфологические, транскрипционные и функциональные изменения, включая уменьшение количества инсулин-секреторных гранул в β -клетках и нарушение секреции инсулина, стимулируемой глюкозой. В этом исследовании также описано обнаружение белка N вируса в панкреатических экзокринных и гомеобоксных белках NKX6.1-позитивных β -клетках, фактора транскрипции, который играет критическую роль в функции и пролиферации β -клеток поджелудочной железы, при патологоанатомических исследованиях. Другой предполагаемый механизм включает повышенную резистентность к инсулину из-за цитокинемии, такой как IL-6 и TNF- α , бурю окислительного стресса, гликирование рецепторов ACE2, активацию оси Ang II-ACE2-MasR из-за связывания рецептора ACE2 β -клеток и сосудистых эндотелиальных клеток / клеток перicyтов, способствующих фиброзу за счет отложения островкового амилоидного полипептида и коллагена типов I и III [69]. Эти наблюдения подтверждают гипотезу о потенциальном диабетогенном эффекте инфекции SARS-CoV-2 и вызывают особую озабоченность, учитывая, что СД способствует развитию атеросклероза и ИБС [2].

Тем не менее есть несколько вопросов, которые остаются без ответа:

1. Каков точный риск развития СД при COVID-19?
2. Ухудшает ли COVID-19 естественное течение заболевания у пациентов с ранее существовавшим СД?
3. Повышает ли COVID-19 долговременную предрасположенность к диабетическому кетоацидозу?
4. Можно ли обратить вспять СД, связанный с COVID-19, после острой фазы [2]?

Лозартан калия – первый перорально активный непептидный БРА, зарегистрированный для лечения АГ. Несмотря на то, что он метаболизируется изоферментами цитохрома P450 (CYP) 3A4, 2C9 и 2C10, лозартан не имеет клинически значимых взаимодействий с ингибиторами и стимуляторами системы CYP450 и, как и другие БРА, не имеет значительных побочных эффектов. После перорального приема около 14% дозы лозартана превращается в метаболит EXP3174, который в 10–40 раз более эффективен, чем лозартан, и опосредует большую часть его блокирующего действия на рецепторы ангиотензина 1-го типа (AT1-R). Лозартан обычно считался лишенным агонистических свойств, но был идентифицирован как важный промежуточный альдегидный метаболит EXP3179, который не обладает активностью, блокирующей AT1-R, но сильно ингибирует экспрессию эндотелиальной циклооксигеназы (ЦОГ)-2, тем самым оказывая мощное противовоспалительное действие. Он также блокировал активацию мРНК молекулы межклеточной адгезии (ICAM)-1 и образование ЦОГ-зависимого тромбоксана A2 и простагландина F2 α *in vitro*. Более того, EXP3179 стимулировал фосфорилирование эндотелиальной синтазы оксида азота посредством пути PI3-киназы/Akt ниже VEGF-рецептора 2 в культивируемых эндотелиальных клетках. Активируемый лигандом PPAR- γ оказывает противовоспалительное действие (за счет ингибирования действия провоспалительных факторов транскрипции, таких как AP-1 и ядерный фактор kB) и подавляет активность промотора COX-2 и экспрессию мРНК [76]. Кроме того, есть данные о том, что EXP3179-опосредованная активация PPAR- γ влечет за собой новый механизм противовоспалительного противодиабетического действия лозартана [76]. Блокада AT1-R и активация PPAR- γ оказывают благотворное влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Возможность синергетического воздействия одним препаратом на несколько патогенных мишеней, которые одновременно увеличивают общий профиль риска у множества пациентов с АГ и МС, кажется очень привлекательной. Это происходит не только из-за кластеризации кардиометаболических ФР у пациентов с АГ, но и из-за того, что приверженность пациента к изменению образа жизни и режиму лечения несколькими препаратами часто бывает разочаровывающе плохой и, как правило, обратно пропорциональна количеству таблеток, которые необходимо принимать ежедневно [76]. В долгосрочной перспективе возможность достижения инсулиносенсибилизирующего/противодиабетического эффекта особенно привлекательна, учитывая возрастающий риск развития СД с возрастом. Недавно было показано, что негипотензивные дозы БРА предотвращают снижение когнитивных функций частично за счет активности PPAR- γ в мышинной модели болезни Альцгеймера [76]. Несмотря на то, что «двойные» препараты до сих пор не имели счастливой судьбы при АГ, предполагается, что способность лозартана оказывать благотворное действие не только на компоненты МС, но и на поджелудочную железу, головной мозг и системное воспаление в совокупности может

открывать перспективы для профилактики развития и прогрессирования АГ и СД у пациентов, перенесших COVID-19.

В Беларуси накоплен собственный существенный опыт практического применения препарата лозартана Сентор (ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия). Объектами изучения были пациенты с АГ, в том числе с подагрой, ИБС, МС, гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП), СД 2-го типа, ФП. Изучаемые явления – достижение целевого АД, уменьшение суточных колебаний АД, влияние на психоэмоциональный статус пациентов с МС, воздействие на диастолическую дисфункцию (ДД) у пациентов с ГКМП, снижение концентрации мочевой кислоты, гомоцистеина, улучшение функционального состояния эндотелия, снижение уровня микроальбуминурии/протеинурии у лиц с СД 2-го типа [77].

Статины традиционно известны как эффективные препараты для снижения уровня холестерина. Более того, эти препараты обладают другими полезными эффектами, не зависящими от их гиполипидемического эффекта, включая противовоспалительную, антитромботическую и иммуномодулирующую функции [78]. Лечение статинами может препятствовать вирусной инфицированности за счет ингибирования процессинга гликопротеинов. Нарушение активности протеаз и снижение соотношения зрелых гликопротеинов к форме-предшественнику являются возможными механизмами противовирусного действия статинов. Нарушение активности вирусной протеазы является важной терапевтической целью. Основная протеаза (Mpro) вируса, в данном случае CoV, играет важную роль в протеолитическом созревании. Он был изучен как потенциальная белковая мишень для предотвращения распространения инфекции путем ингибирования расщепления вирусного полипротеина. Это может объяснить, почему статины могут быть полезны при лечении COVID-19. В исследовании [78] установлено, что, основываясь на анализе энергии связывания питевастатина, розувастатина, ловастатина и флувастатина, статины могут быть эффективными ингибиторами Mpro SARS-CoV-2. Это подтверждается тем фактом, что некоторые эффекты статинов имеют энергию связывания, которая даже выше, чем у используемых для лечения COVID-19 ингибиторов протеазы или полимеразы, что открывает перспективы для дальнейшего изучения потенциала статинов в остром и постостром периодах COVID-19.

В Беларуси зарегистрирован препарат розувастатина – Мертенил (ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия), эффективность и безопасность которого, сопоставимые с оригинальным препаратом, установлены в исследовании [79, 80]. Возможности препарата Мертенил для коррекции кардиометаболических ФР (АГ, СД и МС) установлены в исследовании ROZALIA [80]. Включено 2452 пациента в возрасте $63,2 \pm 11,4$ года. Через 6 месяцев терапии значимое повышение уровня КФК было зарегистрировано лишь у 0,92% пациентов, уровня печеночных трансаминаз – у 0,9%. Переносимость терапии у подавляющего большинства была отличной и хорошей, также в целом отмечено улучшение качества жизни. Серьезных побочных эффектов отмечено не было, боли в мышцах отмечались у 1,1% включенных в исследование. Уровни общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности значительно снизились по сравнению с исходным уровнем уже через 1 месяц и продолжали снижаться до конца исследования (6 месяцев). Уровень триглицеридов в сыворотке заметно снизился, в то время как уровень холестерина липопротеидов высокой плотности достоверно увеличился ($p < 0,05$). Крайне важным является

тот факт, что снижение уровня липидов было одинаковым у пациентов с СД и МС по сравнению с популяцией без нарушений углеводного обмена.

■ ВЫВОДЫ

По мере накопления данных, опыта и знаний очевидным стало, что COVID-19 является макро- и микрососудистым заболеванием, ССС не является исключением. Несмотря на то, что клинические и фундаментальные исследования проводятся во всем мире, большинство вопросов, тем не менее, остаются нерешенными. Самые насущные вопросы:

1. Что обуславливает более высокий риск тяжелого течения COVID-19 у пожилых пациентов, лиц мужского пола и пациентов с кардиометаболическими ФР? Накопленные данные свидетельствуют о важности коррекции их лечения, включая следование здоровому стилю питания, выявление и лечение гликемических нарушений, ожирения и малоподвижного образа жизни. Потенциальными модификаторами тяжести развития, течения и исходов COVID-19 являются АГ и старение, ведущие к хроническому слабовыраженному воспалению, которое может усугубить течение COVID-19. Старение также оказывает значительное влияние на реакцию на фармакологические средства, что диктует необходимость проведения исследований у лиц пожилого возраста.
2. Как можно лучше справиться с нарушением микроциркуляции при COVID-19 и персонализировать потенциальные терапевтические подходы? Персистенция SARS-CoV-2 и вирусной РНК могут выступать в качестве потенциальных резервуаров вируса. Они склонны вызывать воспалительную реакцию, стимулируя дисфункцию эндотелия, ускорение атеросклероза, гиперкоагуляцию и тромбоз микрососудов. Таким образом, требуются новые и прогностические биомаркеры в сочетании с генетическими различиями и функциональным тестированием.
3. Каково будет влияние повреждения миокарда на долгосрочный функциональный статус, качество жизни и риск аритмий? Что делает одних людей более уязвимыми, чем другие? Какие биологические механизмы лежат в основе этого? Диагностическую и прогностическую роль легочного и миокардиального фиброза при COVID-19 еще предстоит установить. Систематическое наблюдение за пациентами с COVID-19 с глубоким и полным клиническим и биологическим анализом фенотипов позволит выявить лиц, подверженных риску, с целью предотвращения дальнейшей уязвимости и долгосрочных последствий.
4. Имеют ли инфицированные SARS-CoV-2 лица без симптомов одинаковый и пропорционально повышенный долгосрочный риск по сравнению с лицами с симптомами? До 25% перенесших COVID-19 имеют симптомы через месяц после заболевания, около 10% имеют симптомы, которые сохраняются через 12 недель.
5. COVID-19 – это «новая болезнь», которая толкает исследовательское сообщество и мир в целом на «неизведанные территории» [2].

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/> (29 August 2021, date last accessed).
2. Cenko E, Badimon L, Bugiardini R, Claeys MJ et al. Cardiovascular disease and COVID-19: a consensus paper from the ESC Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation, ESC Working Group on Thrombosis and the Association for Acute CardioVascular Care (ACVC),

- in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA) 2Cardiovascular Research (2021) 117,2705–2729. REVIEW doi:10.1093/cvr/cvab298/
3. O'Hearn M, Liu J, Cudhea F, Michra R, Mozaffarian D. Coronavirus disease 2019 hos pitalizations attributable to cardiometabolic conditions in the United States: a comparative risk assessment analysis. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e019259.
 4. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365:217–223.
 5. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, Ma K, Xu D, Yu H, Wang H, Wang T, Guo W, Chen J, Ding C, Zhang X, Huang J, Han M, Li S, Luo X, Zhao J, Ning Q. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020;368:m1091.
 6. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, Wang H, Wan J, Wang X, Lu Z. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5:811–818.
 7. Lippi G, Wong J, Henry BM. Hypertension in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Pol Arch Intern Med* 2020;130:304–309.
 8. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, Curtis HJ, Mehrkar A, Evans D, Inglesby P, Cockburn J, McDonald HI, MacKenna B, Tomlinson L, Douglas IJ, Rentsch CT, Mathur R, Wong AYS, Grieve R, Harrison D, Forbes H, Schultze A, Croker R, Parry J, Hester F, Harper S, Perera R, Evans SJW, Smeeth L, Goldacre B. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020;584:430–436.
 9. Jiang X, Eales JM, Scannali D, Nazgiewicz A, Prestes P, Maier M, Denniff M, Xu X, Saluja S, Cano-Gamez E, Wystrychowski W, Szulinska M, Antczak A, Byars S, Skrypnik D, Glyda M, Krol R, Zywiec J, Zukowska-Szczechowska E, Burrell LM, Woolf AS, Greenstein A, Bogdanski P, Keavney B, Morris AP, Heagerty A, Williams B, Harrap SB, Trynka G, Samani NJ, Guzik TJ, Charchar FJ, Tomaszewski M. Hypertension and renin-angiotensin system blockers are not associated with ex pression of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in the kidney. *Eur Heart J* 2020;41:4580–4588.
 10. Hosseinzadeh R, Goharizi M, Bahardoust M, Alvanegh AG, Atee MR, Bagheri M, Navidiyan ES, Zijoud SRH, Heiat M. Should all patients with hypertension be worried about developing severe coronavirus disease 2019 (COVID-19)? *Clin Hypertens* 2021;27:3.
 11. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsoufas C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021–3104.
 12. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance#p03>. Last updated on 10 June 2020 (03 June 2021, date last accessed).
 13. Youn JC, Yu HT, Lim BJ, Koh MJ, Lee J, Chang DY, Choi YS, Lee SH, Kang SM, Jang Y, Yoo OJ, Shin EC, Park S. Immunosenescent CD8 β T cells and C-X-C chemokine receptor type 3 chemokines are increased in human hypertension. *Hypertension* 2013;62:126–133.
 14. Guzik TJ, Hoch NE, Brown KA, McCann LA, Rahman A, Dikalov S, Goronzy J, Weyand C, Harrison DG. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction. *J Exp Med* 2007;204:2449–2460.
 15. Trump S, Lukassen S, Anker MS, Chua RL, Liebig J, Thurmman L, Corman VM, Binder M, Loske J, Klasa C, Krieger T, Hennig BP, Messingschlager M, Pott F, Kazmierski J, Twardziok S, Albrecht JP, Eils J, Hadzibegovic S, Lena A, Heidecker B, Burgel T, Steinfeldt J, Goffinet C, Kurth F, Witzenzath M, Volker MT, Muller SD, Liebert UG, Ishaque N, Kaderali L, Sander LE, Drosten C, Laudi S, Eils R, Conrad C, Landmesser U, Lehmann I. Hypertension delays viral clearance and exacerbates air way hyperinflammation in patients with COVID-19. *Nat Biotechnol* 2020;39: 705–716.
 16. Milne S, Yang CX, Timens W, Bosse Y, Sin DD. SARS-CoV-2 receptor ACE2 gene expression and RAAS inhibitors. *Lancet Respir Med* 2020;8:e50–e51.
 17. Jiang X, Eales JM, Scannali D, Nazgiewicz A, Prestes P, Maier M, Denniff M, Xu X, Saluja S, Cano-Gamez E, Wystrychowski W, Szulinska M, Antczak A, Byars S, Skrypnik D, Glyda M, Krol R, Zywiec J, Zukowska-Szczechowska E, Burrell LM, Woolf AS, Greenstein A, Bogdanski P, Keavney B, Morris AP, Heagerty A, Williams B, Harrap SB, Trynka G, Samani NJ, Guzik TJ, Charchar FJ, Tomaszewski M. Hypertension and renin-angiotensin system blockers are not associated with ex pression of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in the kidney. *Eur Heart J* 2020;41:4580–4588.
 18. Sama IE, Ravera A, Santema BT, van Goor H, Ter Maaten JM, Cleland JGF, Rienstra M, Friedrich AW, Samani NJ, Ng LL, Dickstein K, Lang CC, Filippatos G, Anker SD, Ponikowski P, Metra M, van Veldhuisen DJ, Voors AA. Circulating plasma concentrations of angiotensin-converting enzyme 2 in men and women with heart failure and effects of renin-angiotensin-aldosterone inhibitors. *Eur Heart J* 2020;41:1810–1817.
 19. Franceschi C, Santoro A, Capri M. The complex relationship between Immunosenescence and Inflammaging: special issue on the New Biomedical Perspectives. *Semin Immunopathol* 2020;42:517–520.
 20. Ferrario CM, Ahmad S, Joyner J, Varagic J. Advances in the renin angiotensin system focus on angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-(1–7). *Adv Pharmacol* 2010;59:197–233.
 21. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, Colagiuri S, Guariguata L, Motala AA, Ogurtsova K, Shaw JE, Bright D, Williams R; IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9(th) edition. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;157:107843.
 22. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, Wu Y, Zhang L, Yu Z, Fang M, Yu T, Wang Y, Pan S, Zou X, Yuan S, Shang Y. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020;8:475–481.
 23. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323:1239–1242.
 24. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, Cereda D, Coluccello A, Foti G, Fumagalli R, Iotti G, Latronico N, Lorini L, Merler S, Natalini G, Piatti A, Ranieri MV, Scandroglio AM, Storti E, Cecconi M, Pesenti A; COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 2020;323:1574–1581.
 25. Holman N, Knighton P, Kar P, O'Keefe J, Curley M, Weaver A, Barron E, Bakhai C, Khunti K, Wareham NJ, Sattar N, Young B, Valabhji J. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:823–833.
 26. Zhu L, She ZG, Cheng X, Qin JJ, Zhang XJ, Cai J, Lei F, Wang H, Xie J, Wang W, Li H, Zhang P, Song X, Chen X, Xiang M, Zhang C, Bai L, Xiang D, Chen MM, Liu Y, Yan Y, Liu M, Mao W, Zou J, Liu L, Chen G, Luo P, Xiao B, Zhang C, Zhang Z, Lu Z, Wang J, Lu H, Xia X, Wang D, Liao X, Peng G, Ye P, Yang J, Yuan Y, Huang X, Guo J, Zhang BH, Li H. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell Metab* 2020;31:1068–1077.e3.
 27. Clift AK, Coupland CAC, Keogh RH, Diaz-Ordaz K, Williamson E, Harrison EM, Hayward A, Hemingway H, Horby P, Mehta N, Bengler J, Khunti K, Spiegelhalter D, Sheikh A, Valabhji J, Lyons RA, Robson J, Semple MG, Kee F, Johnson P, Jebb S, Williams T, Hippisley-Cox J. Living risk prediction

- algorithm (QCOVID) for risk of hospital admission and mortality from coronavirus 19 in adults: national derivation and validation cohort study. *BMJ* 2020;371:m3731.
28. McGovern AP, Thomas NJ, Vollmer SJ, Hattersley AT, Mateen BA, Dennis JM. The disproportionate excess mortality risk of COVID-19 in younger people with diabetes warrants vaccination prioritisation. *Diabetologia* 2021;64:1184–1186.
29. Fernandez C, Rysa J, Almgren P, Nilsson J, Engstrom G, Orho-Melander M, Ruskoaho H, Melander O. Plasma levels of the proprotein convertase furin and incidence of diabetes and mortality. *J Intern Med* 2018;284:377–387.
30. Codo AC, Davanzo GG, Monteiro LB, de Souza GF, Muraro SP, Virgilio-da-Silva JV, Prodonoff JS, Carregari VC, de Biagi Junior CAO, Crunfli F, Jimenez Restrepo JL, Vendramini PH, Reis-de-Oliveira G, Bispo Dos Santos K, Toledo-Teixeira DA, Parise PL, Martini MC, Marques RE, Carmo HR, Borin A, Coimbra LD, Boldrini VO, Brunetti NS, Vieira AS, Mansour E, Ulaf RG, Bernardes AF, Nunes TA, Ribeiro LC, Palma AC, Agrela MV, Moretti ML, Sposito AC, Pereira FB, Velloso LA, Vinolo MAR, Damasio A, Proenca-Modena JL, Carvalho RF, Mori MA, Martins-de-Souza D, Nakaya HI, Farias AS, Moraes-Vieira PM. Elevated glucose levels favor SARS-CoV-2 infection and monocyte response through a HIF-1alpha/glycolysis-dependent axis. *Cell Metab* 2020;32:437–446.e5.
31. Liu H, Gai S, Wang X, Zeng J, Sun C, Zhao Y, Zheng Z. Single-cell analysis of SARS CoV-2 receptor ACE2 and spike protein priming expression of proteases in the human heart. *Cardiovasc Res* 2020;116:1733–1741.
32. Papa G, Mallery DL, Albecka A, Welch LG, Cattin-Ortola J, Luptak J, Paul D, McMahon HT, Goodfellow IG, Carter A, Munro S, James LC. Furin cleavage of SARS-CoV-2 Spike promotes but is not essential for infection and cell-cell fusion. *PLoS Pathog* 2021;17:e1009246.
33. Liu F, Long X, Zhang B, Zhang W, Chen X, Zhang Z. ACE2 expression in pancreas may cause pancreatic damage after SARS-CoV-2 infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:2128–2130.e2.
34. Roca-Ho H, Riera M, Palau V, Pascual J, Soler MJ. Characterization of ACE and ACE2 expression within different organs of the NOD mouse. *Int J Mol Sci* 2017;18:563.
35. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, Qin R, Wang H, Shen Y, Du K, Zhao L, Fan H, Luo S, Hu D. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev* 2020;36:e3319.
36. Lim S, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from patho physiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol* 2021;17:11–30.
37. Badimon L, Bugiardini R, Cenko E, Cubedo J, Dorobantu M, Duncker DJ, Estruch R, Milicic D, Tousoulis D, Vasiljevic Z, Vilahur G, De Wit C, Koller A. Position paper of the European Society of Cardiology-working group of coronary pathophysiology and microcirculation: obesity and heart disease. *Eur Heart J* 2017;38:1951–1958.
38. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Lochen ML, Lollgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Bino S. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315–2381.
39. Kim TS, Roslin M, Wang J, Kane J, Hirsch JS, Kim EJ; Northwell Health C-RC. BMI as a risk factor for clinical outcomes in patients hospitalized with COVID-19 in New York. *Obesity (Silver Spring)* 2021;29:279–284.
40. Kass DA, Duggal P, Cingolani O. Obesity could shift severe COVID-19 disease to younger ages. *Lancet* 2020;395:1544–1545.
41. Sattar N, Ho FK, Gill JM, Ghouri N, Gray SR, Celis-Morales CA, Katikireddi SV, Berry C, Pell JP, McMurray JJ, Welsh P. BMI and future risk for COVID-19 infection and death across sex, age and ethnicity: preliminary findings from UK biobank. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14:1149–1151.
42. Tartof SY, Qian L, Hong V, Wei R, Nadjafi RF, Fischer H, Li Z, Shaw SF, Caparosa SL, Nau CL, Saxena T, Rieg GK, Ackerson BK, Sharp AL, Skarbinski J, Naik TK, Murali SB. Obesity and mortality among patients diagnosed with COVID-19: results from an Integrated Health Care Organization. *Ann Intern Med* 2020;173:773–781.
43. Kompaniyets L, Goodman AB, Belay B, Freedman DS, Suscosky MS, Lange SJ, Gundlapalli AV, Boehmer TK, Blanck HM. Body mass index and risk for COVID-19-related hospitalization, intensive care unit admission, invasive mechanical ventilation, and death—United States, March–December 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70:355–361.
44. Soares RCM, Mattos LR, Raposo LM. Risk factors for hospitalization and mortality due to COVID-19 in Espirito Santo State, Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 2020;103:1184–1190.
45. Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Cummings C, Holstein R, Prill M, Chai SJ, Kirley PD, Alden NB, Kawasaki B, Yousey-Hindes K, Nicolai L, Anderson EJ, Openo KP, Weigel A, Monroe ML, Ryan P, Henderson J, Kim S, Como-Sabetti K, Lynfield R, Sosin D, Torres S, Muse A, Bennett NM, Billing L, Sutton M, West N, Schaffner W, Talbot HK, Aquino C, George A, Budd A, Brammer L, Langley G, Hall AJ, Fry A. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019 – COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:458–464.
46. Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F, Stachel A. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission. *Clin Infect Dis* 2020;71:896–897.
47. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, Labreuche J, Mathieu D, Pattou F, Jourdain M, Caizzo R, Caplan M, Cousin N, Duburcq T, Durand A, El Kaloubie A, Favery R, Garcia B, Girardie P, Goutay J, Houard M, Jaillette E, Kostuj N, Ledoux G, Mathieu D, Moreau AS, Niles C, Nseir S, Onimus T, Parmentier E, Pre'au S, Robriquet L, Rouze A, Six S, Verkindt H; the 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, Md)* 2020;28:1195–1199.
48. Petersen A, Bressen K, Albrecht J, Thiel H-M, Vahldiek J, Hamm B, Makowski MR, Niehues A, Niehues SM, Adams LC. The role of visceral adiposity in the severity of COVID-19: highlights from a unicenter cross-sectional pilot study in Germany. *Metabolism* 2020;110:154317.
49. Iacobellis G, Secchi F, Capitanio G, Basilio S, Schiaffino S, Boveri S, Sardanelli F, Corsi Romanelli MM, Malavazos AE. Epicardial fat inflammation in severe COVID 19. *Obesity (Silver Spring)* 2020;28:2260–2262.
50. Grodecki K, Lin A, Razipour A, Cadet S, McElhinney PA, Chan C, Pressman BD, Julien P, Maurovich-Horvat P, Gaibazzi N, Thakur U, Mancini E, Agalbalto C, Mene R, Parati G, Cernigliaro F, Nerlekar N, Torlasco C, Pontone G, Slomka PJ, Dey D. Epicardial adipose tissue is associated with extent of pneumonia and adverse outcomes in patients with COVID-19. *Metabolism* 2021;115:154436.
51. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res* 2020;116:1097–1100.
52. Damouche A, Lazure T, Avettand-Fenoel V, Huot N, Dejucq-Rainsford N, Satie AP, Melard A, David L, Gomet C, Ghosn J, Noel N, Pourcher G, Martinez V, Benoist S, Bereziat V, Cosma A, Favier B, Vaslin B, Rouzioux C, Capeau J, Muller-Trutwin M, Dereuddre-Bosquet N, Le Grand

- R, Lambotte O, Bourgeois C. Adipose tissue is a neglected viral reservoir and an inflammatory site during chronic HIV and SIV infection. *PLoS Pathog* 2015;11:e1005153.
53. Grunewald ME, Chen Y, Kuny C, Maejima T, Lease R, Ferraris D, Aikawa M, Sullivan CS, Perlman S, Fehr AR. The coronavirus macrodomain is required to prevent PARP-mediated inhibition of virus replication and enhancement of IFN expression. *PLoS Pathog* 2019;15:e1007756.
 54. Patel VB, Mori J, McLean BA, Basu R, Das SK, Ramprasad T, Parajuli N, Penninger JM, Grant MB, Lopaschuk GD, Oudit GY. ACE2 deficiency worsens epicardial adipose tissue inflammation and cardiac dysfunction in response to diet-induced obesity. *Diabetes* 2016;65:85–95.
 55. Bourgeois C, Gorwood J, Barrail-Tran A, Lagathu C, Capeau J, Desjardins D, Le Grand R, Damouche A, Be're'ziat V, Lambotte O. Specific biological features of adipose tissue, and their impact on HIV persistence. *Front Microbiol* 2019;10:2837.
 56. Movahed MR, Khoubyari R, Hashemzadeh M, Hashemzadeh M. Obesity is strongly and independently associated with a higher prevalence of pulmonary embolism. *Respir Investig* 2019;57:376–379.
 57. GBD 2015 Tobacco Collaborators. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990–2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2017;389:1885–1906.
 58. Leung JM, Yang CX, Tam A, Shaipanich T, Hackett TL, Singhera GK, Dorscheid DR, Sin DD. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19. *Eur Respir J* 2020;55:2000688.
 59. Brake SJ, Barnsley K, Lu W, McAlinden KD, Eapen MS, Sohal SS. Smoking upregulates angiotensin-converting enzyme-2 receptor: a potential adhesion site for novel coronavirus SARS-CoV-2 (Covid-19). *J Clin Med* 2020;9:841.
 60. Miyara M, Tubach F, Pourcher V, Morelot-Panzini C, Pernet J, Haroche J, Lebbah S, Morawiec E, Gorochov G, Caumes E, Hausfater P, Combes A, Similowski T, Amoura A. Low incidence of daily active tobacco smoking in patients with symptomatic COVID-19. *Qeios*. 2020. doi: 10.32388/WPP19W.3
 61. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054–1062.
 62. Lippi G, Henry BM. Active smoking is not associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Eur J Intern Med* 2020;75:107–108. 86. Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N, Akbari A. Prevalence of underlying diseases in hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Arch Acad Emerg Med* 2020;8:e35.
 63. Simons D, Shahab L, Brown J, Perski O. The association of smoking status with SARS-CoV-2 infection, hospitalization and mortality from COVID-19: a living rapid evidence review with Bayesian meta-analyses (version 7). *Addiction* 2021;116:1319–1368.
 64. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497–506.
 65. Liu W, Tao ZW, Lei W, Ming-Li Y, Kui L, Ling Z, Shuang W, Yan D, Jing L, Liu HG, Ming Y, Yi H. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin Med J (Engl)* 2020;133: 1032–1038.
 66. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:2582.
 67. Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, Alberti G, Bornstein S, Eckel RH, Mingrone G, Boehm B, Cooper ME, Chai Z, Del Prato S, Ji L, Hopkins D, Herman WH, Khunti K, Mbanya JC, Renard E. New-onset diabetes in Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383: 789–790.
 68. Li J, Wang X, Chen J, Zuo X, Zhang H, Deng A. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes Obes Metab* 2020;22:1935–1941.
 69. Hayden MR. An immediate and long-term complication of COVID-19 may be type 2 diabetes mellitus: the central role of beta-cell dysfunction, apoptosis and exploration of possible mechanisms. *Cells* 2020;9:2475.
 70. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, Pichelin M, Al-Salameh A, Allix I, Amadou C, Arnault G, Baudoux F, Bauduceau B, Borot S, Bourgeon-Ghitto M, Bourron O, Boutoille D, Cazenave-Roblott F, Chaumeil C, Cosson E, Coudol S, Darmon P, Disse E, Ducet-Boiffard A, Gaborit B, Joubert M, Kerlan V, Laviolle B, Marchand L, Meyer L, Potier L, Prevost G, Riveline J-P, Robert R, Saulnier P-J, Sultan A, The'baud J-F, Thivolet C, Tramunt B, Vatie' C, Roussel R, Gautier J-F, Gourdy P; CORONADO investigators. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia* 2020;63:1500–1515.
 71. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol* 2010;47: 193–199.
 72. Muller JA, Gro'ß R, Conzelmann C, Kru'ger J, Merle U, Steinhart J, Weil T, Koepke L, Bozzo CP, Read C, Fois G, Eiseler T, Gehrmann J, van Vuuren J, Wessbecher IM, Frick M, Costa IG, Breunig M, Gru'ner B, Peters L, Schuster M, Liebau S, Seufferlein T, Stenger S, Stenzinger A, MacDonald PE, Kirchhoff F, Sparrer KMJ, Walther P, Lickert H, Barth TFE, Wagner M, Mu'nnich J, Heller S, Kleger A. SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas. *Nat Metab* 2021;3:149–165.
 73. Atkinson MA, Powers AC. Distinguishing the real from the hyperglycaemia: does COVID-19 induce diabetes? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9:328–329.
 74. Derumeaux GA. From metabolic exposome to onset of diabetic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10:115–117. 280. Di Domenico L, Pullano G, Sabbatini CE, Boe'lle PY, Colizza V. Impact of lockdown on COVID-19 epidemic in I'le-de-France and possible exit strategies. *BMC Med*. 2020;18(1):240
 75. Emanueli C, Badimon L, Martelli F, Potocnjak I, Carpusca I, Robinson EL, Devaux Y. Call to action for the cardiovascular side of COVID-19. *Eur Heart J* 2020;41:1796–1797.
 76. GianPaoloRossi. Hypertension. Losartan Metabolite EXP3179, Volume: 54, Issue: 4, Pages: 710–712. DOI: (10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.138883).
 77. Malaeva EG, Silivonchik NN, Buglova AE. Losartan: standard indications and new effects. *Family Doctor*, 2015;4:24–29. (in Russian)
 78. Reiner Z, Hatamipour M, Banach M, Pirro M, Al-Rasadi K, Jamialahmadi E, Radenkovic D, Montecucco F, Sahebkar A. Statins and the COVID-19 main protease: in silico evidence on direct interaction. *Arch Med Sci* 2020;16(3):490–496 DOI: <https://doi.org/10.5114/aoms.2020.94655>.
 79. Pristrom AM, Samohodkina SV, Krejter ML et al. *Med. news*. 2013;3:51–56. (in Russian)
 80. Kónyi A, Sárszegi Z, Hild G, Gaszner B. Effectiveness and safety of combined antihypertensive and cholesterol-reducing therapy (lisinopril-amlodipine and rosuvastatin) in high and very high risk patient populations. *Cardiologia Hungarica*. 2015;45:71–83.