

COVID-19 і коморбідні хронічні захворювання

С. В. Зайков

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, м. Київ

Конфлікт інтересів: відсутній

РЕЗЮМЕ. Цей огляд літератури включає вибрані найсучасніші дослідження та метааналізи, присвячені питанню коморбідності при коронавірусній хворобі (COVID-19). Основними коморбідними станами, що супроводжують тяжкі та фатальні випадки COVID-19, є артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет (ЦД), ішемічна хвороба серця (ІХС), інфаркт мозку, хронічний бронхіт / хронічне обструктивне захворювання легень. Цим захворюванням властиві деякі риси, спільні з інфекційними хворобами, зокрема прозапальний стан та ослаблення напруженості вродженого імунітету. Механізмами несприятливого впливу ЦД, АГ, ІХС і хронічного обструктивного захворювання легень на перебіг COVID-19 виступають дисбаланс функціонування біохімічних каскадів ангіотензинперетворювального ферменту-2 й так званий цитокіновий шторм, індукований гліколіпідними метаболічними розладами. Виявлення причинно-наслідкового зв'язку між хронічними захворюваннями та тяжким перебігом COVID-19 у подальших дослідженнях допоможе медичним працівникам виявляти вразливий контингент населення, оцінювати ризик погіршення стану й адекватно застосовувати профілактичні стратегії (наприклад, щеплення осіб високого ризику від грипу, а надалі – від COVID-19). Тяжкий перебіг COVID-19 і висока смертність у мультиморбідних пацієнтів обґрунтовують потребу в ретельному контролі їхніх базових біологічних показників (артеріального тиску, рівня глікемії натще тощо). Крім того, з метою мінімізації ризику інфікування доцільно застосовувати в цього контингенту хворих суворіші карантинно-обмежувальні заходи, ніж у групі відносно здорових людей, і збільшити в їх веденні частку використання телемедичних технологій.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: коморбідність, COVID-19, хронічні захворювання, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, ішемічна хвороба серця.

COVID-19 and comorbid chronic diseases

S. V. Zaikov

National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk, Kyiv

Conflict of interest: none

ABSTRACT. This literature review includes the latest studies and meta-analyses, dedicated to the problem of comorbidity in coronavirus disease (COVID-19). The most often comorbid conditions that accompany severe and fatal cases of COVID-19 include arterial hypertension (AH), diabetes mellitus (DM), ischemic heart disease (IHD), brain infarction, chronic bronchitis / chronic obstructive lung disease. These diseases share some common features like proinflammatory condition and the deterioration of innate immunity. Mechanisms of unfavorable influence of DM, AH, IHD and chronic obstructive pulmonary disease on the course of COVID-19 include the imbalance of biochemical cascades of angiotensin-converting enzyme 2 and so-called cytokine storm, induced by glucolipid metabolic disturbances. Revealing of causality between chronic diseases and severe course of COVID-19 in future studies can help health system providers to find the susceptible population, to estimate the risk of deterioration of clinical condition and to prescribe the preventive measures (for instance, vaccination of high-risk individuals from influenza and, in the future, from COVID-19). Severe course of COVID-19 and high mortality in multimorbid patients underline the need in the strict control of their basic biological parameters (arterial pressure, fasting plasma glucose etc.). Apart from that, with the aim of minimization of infection risk these patients need to imply stricter quarantine and shielding measures than the relatively healthy people. Medical workers should also emphasize on telemedicine technologies in management of such patients.

KEY WORDS: comorbidity, COVID-19, chronic diseases, arterial hypertension, diabetes mellitus, ischemic heart disease.

COVID-19 и коморбидные хронические заболевания

С.В. Зайков

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Конфликт интересов: отсутствует

РЕЗЮМЕ. Данный обзор литературы включает избранные наиболее современные исследования и метаанализы, посвященные вопросу коморбидности при коронавирусной болезни (COVID-19). Основными коморбидными состояниями, сопровождающими тяжелые и фатальные случаи COVID-19, являются артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт мозга, хронический бронхит / хроническое обструктивное заболевание легких. Этим заболеваниям свойственны некоторые признаки, общие с инфекционными, в частности провоспалительное состояние и ослабление напряжения врожденного иммунитета. Механизмами неблагоприятного влияния СД, АГ, ИБС и хронического обструктивного заболевания легких на течение COVID-19 выступают дисбаланс функционирования биохимических каскадов ангиотензинпревращающего фермента-2 и так называемый цитокиновый шторм, индуцированный гликолипидными метаболическими нарушениями. Выявление причинно-следственной связи между хроническими заболеваниями и тяжелым течением COVID-19 в дальнейших исследованиях поможет медицинским работникам выявлять склонный к заболеванию контингент населения, оценивать риск ухудшения состояния и адекватно применять профилактические стратегии (например, вакцинацию лиц высокого риска от гриппа, а в дальнейшем – от COVID-19). Тяжелое течение COVID-19 и высокая смертность у мультиморбидных пациентов обуславливают потребность в тщательном контроле их базовых биологических показателей (артериального давления, уровня гликемии натощак и т. д.). Кроме того, с целью минимизации риска инфицирования целесообразно применять у данного контингента больных более строгие карантинно-ограничивающие меры, чем в группе относительно здоровых людей, и увеличить в их ведении долю использования телемедицинских технологий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: коморбидность, COVID-19, хронические заболевания, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца.

Коронавірусна хвороба (COVID-19) спричиняє тяжкий гострий респіраторний синдром і асоціюється зі зростанням частоти госпіталізацій до відділення інтенсивної терапії (ВІТ) і високою смертністю [1]. Хоча більшість пацієнтів із COVID-19 одужують, увесь світ звернув увагу на зв'язок певних захворювань із тяжким перебігом цієї хвороби та смертю. Основними коморбідними станами, що супроводжують фатальні випадки, є артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет (ЦД), ішемічна хвороба серця (ІХС), інфаркт мозку, хронічний бронхіт [2]. Дослідження виявили, що в тяжких пацієнтів із COVID-19 спостерігається вища частка АГ, ЦД та ІХС, аніж у нетяжких, а сполучення серцево-судинних захворювань (ССЗ) із COVID-19 асоціюється з підвищенням ризику смерті [3].

У чому причина такого зв'язку? Відомо, що найпоширенішим хронічним захворюванням властиві деякі риси, спільні з інфекційними хворобами, зокрема прозапальний стан та ослаблення напруженості вродженого імунітету. Так, у разі ЦД накопичення активованих клітин вродженої ланки імунітету в метаболічно активних тканинах спричиняє вивільнення таких прозапальних медіаторів, як інтерлейкін-1 β та фактор некрозу пухлин α , котрі, своєю чергою, призводять до системної інсулінорезистентності та пошкодження β -клітин підшлункової залози [4]. Попередні дослідження показали, що хронічні ССЗ пов'язані з розвитком ускладнень грипу, а ЦД виступає незалежним фактором його тяжкого перебігу (відношення ризиків (ВР) 3,63; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,15-11,51; $p=0,02$) [5]. Отже, хронічне запалення низького рівня, притаманне ССЗ, поглиблює дисбаланс цитокінів у бік прозапального компонента. Крім того, смерть пацієнтів із COVID-19

нерідко настає від кардіоваскулярних ускладнень вірусних пневмоній (інфарктів міокарда, інсультів), які, ймовірно, є наслідком протромботичного стану, наявність якого підтверджується вищим умістом D-димеру в крові пацієнтів ВІТ порівняно з пацієнтами звичайних терапевтичних відділень [6]. У фатальних випадках спостерігалися вищий рівень молочної кислоти [3], що є одним із маркерів ацидозу, а також лімфопенія – типова ознака вірусних інфекцій.

Проаналізувавши клінічні характеристики 41 випадку підтвердженої COVID-19, С. Huang і співавтори (2020) першими з'ясували, що в 32 % мають місце хронічні коморбідні захворювання, зокрема ССЗ, ЦД, АГ та хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) [6]. Подальший аналіз 138 випадків, проведений D. Wang і співавторами (2020), виявив коморбідності в 46,4 % хворих. У пацієнтів, госпіталізованих до ВІТ, спостерігалася більша частота коморбідних станів (72,2 %), аніж у хворих, які лікувалися в звичайних відділеннях або амбулаторно (37,3 %). Це дало авторам змогу зробити висновок, що наявність коморбідних станів виступає фактором ризику тяжкого перебігу COVID-19 [7].

У систематичному огляді J. Yang і співавторів (2020) було ретельно проаналізовано бази даних PubMed, EMBASE, Web of Science та вибрано 7 досліджень, які відповідали критеріям включення ($n=1576$). Медіана віку учасників – 49,6 року; 56,5 % контингенту становили чоловіки. Основними виявленими коморбідними станами при COVID-19 були АГ, ЦД, ССЗ та хвороби дихальної системи. Із них найчастіше траплялися АГ (21,1 %; 95 % ДІ 13,0-27,2 %), ЦД (9,7 %; 95 % ДІ 7,2-12,2 %) і ССЗ (8,4 %; 95 % ДІ 3,8-13,8 %), рідше – захворювання дихальної

системи (1,5 %; 95 % ДІ 0,9-2,1 %). Порівняння частоти коморбідних станів у групах тяжкого та нетяжкого перебігу виявило більшу поширеність АГ (відношення шансів (ВШ) 2,36; 95 % ДІ 1,46-3,83), хвороб дихальної системи (ВШ 2,46; 95 % ДІ 1,76-3,44) та ССЗ (ВШ 3,42; 95 % ДІ 1,88-6,22) в осіб із тяжким перебігом COVID-19. Статистично достовірної відмінності для ЦД виявлено не було [8].

Варто зазначити, що жодне з перелічених досліджень не порівнює виявлену частоту АГ, ССЗ, ІХС і ЦД серед пацієнтів із COVID-19 з аналогічними показниками в загальній популяції, а це було би доцільно, оскільки ці стани є досить поширеними в усьому світі. Крім того, не в усіх наукових роботах виконується стандартизація за віком, а зростання кількості ССЗ та хвороб дихальної системи відбувається паралельно зі старінням. Аналогічно, доцільно було би провести стандартизацію за статтю, оскільки серед учасників досліджень зазвичай переважають чоловіки [7], серцево-судинний ризик яких традиційно вважається вищим.

Y. Chen і співавтори також здійснили ґрунтовний пошук у провідних базах даних (PubMed, Web of Science, CNKI, WanFang Database, VIP Database) і систематично проаналізували 9 вибраних досліджень (n=1936). Було зроблено висновок, що на тяжкість перебігу COVID-19 здатні впливати АГ, ІХС і ЦД. Механізмами цього впливу виступають дисбаланс функціонування біохімічних каскадів ангіотензинперетворювального ферменту-2 (АПФ-2) й так званий цитокіновий шторм, індукований гліколіпідними метаболічними розладами (ГЛМР) [9].

АПФ-2 є головним активним пептидом ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), що чинить низку кардіопротективних та інших сприятливих впливів [1, 10], зокрема запобігає пошкодженню легень у пацієнтів із тяжким гострим респіраторним синдромом (severe acute respiratory syndrome, SARS), що, як відомо, також спричиняється коронавірусом [11]. Зменшення вмісту АПФ-2 зсуває баланс РААС у бік осі ангіотензину II та його рецепторів 1 типу, що призводить до прогресування серцевої недостатності (СН) [12]. S-глікопротеїни коронавірусу SARS зв'язують людський АПФ-2 з високою афінністю [13], а теперішня коронавірусна інфекція зумовлює ще більше зниження АПФ-2, спричиняючи дисбаланс РААС і поглиблюючи тяжкість ССЗ [9]. АПФ-2 переважно експресується в клітинах ендотелію судин, що робить його потенційним учасником процесів тромбозу. Нині триває розроблення препаратів – активаторів АПФ-2, покликаних запобігти розвитку АГ, атеросклерозу, ремоделюванню серця [10].

У зв'язку із залученням АПФ-2 зокрема та РААС загалом до патогенезу COVID-19 у деяких представників медично-наукової спільноти виникли думки щодо небезпеки застосування інгібіторів АПФ (ІАПФ) і блокаторів рецепторів до ангіотензину II (БРА) [14-16], а серед поінформованих хворих розпочалася хвиля самовільного припинення вживання зазначених медикаментів без обговорення цього рішення з лікарем. Оскільки в дослідженнях на тваринах було показано, що блокатори РААС (і ІАПФ, і БРА) підвищують експресію АПФ-2, ці автори припустили, що застосування зазначених медикаментів полегшує вхід нового коронавірусу в клітини та, відповідно, збільшує ймовірність інфікування й погіршує перебіг коронавірусної інфекції [17]. Цю гіпотезу підтримали перші описи

серій випадків COVID-19, які виявили, що потенційними факторами ризику тяжкого перебігу та госпітальної смерті є стани, котрі часто потребують призначення ІАПФ – АГ, ЦД та ІХС [1, 8, 18, 19]. Однак на протигагу цьому інші науковці запропонували застосовувати блокатори РААС (БРА) як профілактичний засіб або навіть як препарати для лікування COVID-19 у зв'язку з уже згаданим потенціалом зменшувати пошкодження легень, зумовлене ангіотензином II [20]. Датське ретроспективне когортне дослідження за участю 4480 пацієнтів із COVID-19 виявило, що в стандартизованій за віком і медичним анамнезом популяції застосування ІАПФ/БРА не асоціювалося з більшою захворюваністю на коронавірусну інфекцію та вищими показниками смертності чи тяжкого перебігу порівняно з іншими антигіпертензивними засобами [21]. Аналогічні результати було отримано вченими з Китаю, Північної Америки, Італії [22-25]. У британському проспективному когортному дослідженні було проаналізовано дані близько 8,3 млн пацієнтів і з'ясовано, що застосування ІАПФ асоціювалося навіть із достовірно меншим ризиком COVID-19 (стандартизоване ВР 0,7; 95 % ДІ 0,67-0,74) та відсутністю збільшення ризику госпіталізації до ВІТ (стандартизоване ВР 0,89; 95 % ДІ 0,75-1,06). Схожі показники було зафіксовано й для БРА: 0,63 (95 % ДІ 0,59-0,67) стосовно захворюваності на COVID-19 і 1,02 (95 % ДІ 0,83-1,25) стосовно лікування у ВІТ. Автори помітили певні расові відмінності: так, у осіб карибського й афроамериканського походження спостерігався вищий ризик COVID-19 на тлі застосування блокаторів РААС, аніж у представників європеїдної раси [26]. Останній висновок є особливо цікавим, тому що питання відмінностей у реакції на блокатори РААС у осіб афроамериканського походження давно обговорюється в контексті лікування АГ. У численних наукових роботах було виявлено вищі показники захворюваності, тяжкого перебігу COVID-19 і смертності серед афроамериканців, азіатів та інших етнічних меншин порівняно з представниками європеїдної раси. Усі ці расово-етнічні групи було об'єднано в термін BAME (Black, Asian and Minority Ethnic Groups), який широко використовується в статистичному аналізі захворюваності та смертності.

Інгібітори РААС належать до найчастіше застосовуваних препаратів при низці патологічних станів (АГ, СН, інфаркт міокарда, хронічні хвороби нирок, ЦД), і не викликає сумніву, що припинення їх застосування на тлі COVID-19 або з остраху перед нею здатне погіршити перебіг фонового захворювання [27]. У зв'язку з цим провідні фахові товариства (Американське товариство СН / Американський коледж кардіології / Американська асоціація гіпертензії; Європейське товариство кардіологів) та органи, що регулюють застосування ліків, рекомендують не припиняти вживання цих медикаментів до появи чітких доказів небезпеки [17, 28, 29]. Наразі триває кілька досліджень, присвячених застосуванню та відміні ІАПФ/БРА за умов коронавірусної інфекції [30-32], що покликані дати остаточну відповідь на запитання стосовно безпеки цих класів антигіпертензивних засобів. У будь-якому разі приймати клінічні рішення на основі виключно експериментальних досліджень видається недоцільним, оскільки будь-які отримані таким чином висновки потребують підтвердження в клінічних умовах.

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ

Для таких патологічних станів, як гіперліпідемія, ЦД, неалкогольна жирова хвороба печінки, ССЗ атеросклеротичного генезу, нещодавно було запропоновано термін і концепцію ГЛМР [33]. Перелічені ГЛМР асоціюються з нейроендокринними захворюваннями, інсулінорезистентністю, окисним стресом, хронічною запальною відповіддю, дисбалансом кишкової флори [34-36]. У пацієнтів із COVID-19 спостерігається надмірна активація Т-клітин [37], а в тяжких хворих уміст прозапальних цитокінів перевищує аналогічний показник у нетяжких хворих, що свідчить про зв'язок вираженості цитокінового шторму з тяжкістю захворювання [6]. Існує гіпотеза, що хронічне запалення в пацієнтів із ГЛМР є вираженішим, ніж у осіб із нормальним вуглеводним і ліпідним метаболізмом, унаслідок чого розвивається гіперіндукція вироблення прозапальних цитокінів з одночасним погіршенням перебігу і COVID-19, і фонових ГЛМР [9]. Окрім того, ожиріння – одна з провідних форм ГЛМР – характеризується дисфункцією лімфоцитів, що на тлі провокованої будь-якою вірусною інфекцією лімфопенії призводить до різкого зниження імунного захисту. Отже, виникає своєрідне хибне коло, в якому коронавірусна інфекція за рахунок протромботичного стану спричиняє розвиток серцево-судинних катастроф, а ССЗ та ЦД створюють для COVID-19 фоновий прозапальний стан із порушеною імунною відповіддю, на тлі котрого вірусна пневмонія перебігає зі швидким розвитком тяжкого гострого респіраторного синдрому.

Зростає доказова база зв'язку тяжкого перебігу COVID-19 із фоною наявністю ХОЗЛ [38]. Аналіз коморбідних станів 1590 пацієнтів із COVID-19 виявив, що наявність ХОЗЛ супроводжувалась у 2,681 раза більшим ризиком госпіталізації у ВІТ, потреби в штучній вентиляції легень і смерті навіть після стандартизації хворих за віком і статусом куріння. Анамнез ХОЗЛ мав місце в 62,5 % пацієнтів із тяжким перебігом коронавірусної інфекції та лише в 15,3 % осіб із нетяжким перебігом. Серед померлих ХОЗЛ діагностувалося у 25 % випадків, а серед тих, хто вижив, – у 2,8 % [39]. Схожі тенденції відзначались і в інших дослідженнях [7, 19, 22]. Унаслідок змін місцевої та системної запальної відповіді, дисфункції імунної системи, стійкої продукції слизу та структурного пошкодження бронхіального дерева ХОЗЛ асоціюється з підвищеним ризиком захворюваності та смертності від позагоспітальних пневмоній загалом [40, 41]. Що стосується COVID-19, то зв'язок між цими станами також опосередкований АПФ-2, підвищений рівень якого виявляється в разі ХОЗЛ [42, 43]. У метааналізі G. Lipri (2020), що включав 1592 пацієнти, було з'ясовано, що ХОЗЛ у 5,69 раза (95 % ДІ 2,49-13,00) збільшує ймовірність тяжкого перебігу коронавірусної інфекції. На думку авторів, пацієнтам із ХОЗЛ варто дотримуватися суворішого обмежувального режиму на час пандемії; клініцистам – особливо ретельно моніторувати стан хворих на ХОЗЛ і COVID-19, а науковцям – включити ХОЗЛ у розробки моделей стратифікації ризику тяжкого перебігу COVID-19 [44].

Питання зв'язку бронхіальної астми (БА) та COVID-19 є більш парадоксальним. Відповідно до результатів великого британського когортного дослідження за участю

близько 17,5 млн осіб, БА асоціюється з підвищеним ризиком госпітальної смертності від COVID-19 незалежно від віку, статі й інших коморбідних станів. Ризик є вищим за умови нещодавнього вживання кортикостероїдів (ВР 1,7; 95 % ДІ 1,48-1,96). Застосування останніх може виступати сурогатним показником тяжкості БА, тому невідомо: на ризик впливають дійсно ці препарати чи тяжкий перебіг фонового захворювання [45]. Своєю чергою, інші автори вказують, що астма не пов'язана з COVID-19 і не збільшує ані захворюваність, ані частоту госпіталізації [46]. У французькому когортному дослідженні (n=768) особи з БА становили лише незначну частку (4,8 %) госпіталізованих із приводу COVID-19 пацієнтів. За даними цих авторів, сучасна коронавірусна інфекція спричинила менше загострень астми, ніж звичні респіраторні віруси. Було зазначено, що коронавірусна пневмонія незначної тяжкості частіше спостерігалась у хворих, які приймали вищі дози інгаляційних кортикостероїдів [47]. У деяких дослідженнях БА взагалі не була діагностована в проаналізованих пацієнтів із коронавірусною інфекцією чи в ході аналізу не виділялася окремо серед хвороб дихальної системи [1, 18], що, ймовірно, свідчить про її невисоку поширеність. Існує така точка зору: оскільки в осіб з астмою спостерігається знижена експресія гена АПФ-2 у клітинах дихальної системи, це робить їх менш схильними до проникнення вірусу в ці клітини. Імовірно, додатковий захисний вплив чинить уживання стероїдних препаратів, які широко призначаються при COVID-19 як потужні протизапальні агенти.

Загалом у сфері COVID-19 лише починають з'являтися чітко досліджені аспекти, а більшість питань потребують ретельного подальшого вивчення. На жаль, оскільки питання коронавірусної інфекції нині є найактуальнішою проблемою медицини, фахові видання, навіть високого рівня, різко зменшили вимогливість до якості публікацій, у зв'язку з чим ми можемо бачити в авторитетних джерелах абсолютно суперечливі гіпотези та висновки. Тому перед тим як упроваджувати запропонований авторами наукової статті інноваційний метод діагностики, лікування чи прогнозу перебігу COVID-19, варто звернути увагу на методологію проведеного дослідження, характеристики когорти учасників, кількість учасників тощо. Також слід з обережністю ставитися до неофіційних висловлювань провідних спеціалістів-медиків і керівників галузі охорони здоров'я (згадаймо випадок із французьким міністром охорони здоров'я Олів'є Вераном, який у березні цього року повідомив у соціальній мережі Twitter, що ібупрофен може погіршувати перебіг коронавірусної інфекції). Хоча великих рандомізованих досліджень і метааналізів на тему COVID-19 і коморбідних станів наразі небагато, не варто забувати про засади доказової медицини, завжди звертаючи увагу на походження та якість будь-якої інформації.

Виявлення причинно-наслідкового зв'язку між хронічними захворюваннями та тяжким перебігом COVID-19 допоможе медичним працівникам виявляти вразливий контингент населення, оцінювати ризик погіршення стану й адекватно застосовувати профілактичні стратегії (наприклад, щеплення осіб високого ризику від грипу, а надалі – від COVID-19) [8]. Нині відомо, що з тяжким перебігом

■ АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ

COVID-19 асоціюються ССЗ, у т. ч. АГ, а також ЦД та ХОЗЛ. Вважається, що ці зв'язки опосередковані особливостями продукції та функціонування АПФ-2 й активацією цитокінового шторму, а тяжкість коморбідного перебігу – протромботичним станом, надмірним окисним стресом, різким посиленням хронічного запалення невисокої інтенсивності, притаманного ССЗ та ЦД. Низка питань досі залишаються нез'ясованими, проте є надія, що подальші дослідження з удосконаленою методологією (врахування амбулаторних пацієнтів, стандартизована діагностика коронавірусної інфекції, стандартизація груп дослідження за віком і статтю,

визначення вірусного навантаження та динаміки титрів антитіл) зможуть дати відповіді й на них.

Тяжкий перебіг COVID-19 і висока смертність у мультиморбідних пацієнтів обґрунтовують потребу в ретельному контролі їхніх базових біологічних показників (артеріального тиску, рівня глікемії натще тощо). Крім того, з метою мінімізації ризику інфікування доцільно застосовувати в цього контингенту хворих суворіші карантинно-обмежувальні заходи, ніж у групі відносно здорових людей, і збільшити в їх веденні частку використання телемедичних технологій.

Література / References

- Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382: 1708-1720.
- Deng S.-Q., Peng H.-J. Characteristics of and public health responses to the coronavirus disease 2019 outbreak in China. *Journal of Clinical Medicine.* 2020; 9 (2): 575.
- Peng Y.D., Meng K., Guan H.Q. et al. Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV. *Chinese Journal of Cardiology.* 2020; 48 (6): 450-455.
- Odegaard J., Chawla A. Connecting type 1 and type 2 diabetes through innate immunity. *Cold Spring Harbor Perspect. Med.* 2012; 2 (3): a007724.
- Hong K.W., Cheong H.J., Choi W.S., Lee J., Wie S.H., Baek J.H. Clinical courses and outcomes of hospitalized adult patients with seasonal influenza in Korea, 2011-2012: Hospital-based Influenza Morbidity & Mortality (HIMM) surveillance. *J. Infect. Chemothe.* 2014; 20: 9-14.
- Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395: 497-506.
- Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020; 323: 1061-1069.
- Yang J., Zheng Y., Gou X. et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 94: 91-95.
- Chen Y., Gong X., Wang L., Guo J. Effects of hypertension, diabetes and coronary heart disease on COVID-19 diseases severity: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv.* 2020; 03 (25): 20043135.
- Jiang F., Yang J., Zhang Y. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin 1-7: novel therapeutic targets. *Nature Reviews Cardiology.* 2014; 11: 413-426.
- Imai Y., Kuba K., Rao S. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature.* 2005; 436: 112-116.
- Patel V.B., Zhong J.C., Grant M.B., Oudit G.Y. Role of the ACE2/angiotensin 1-7 axis of the renin-angiotensin system in heart failure. *Circulation Research.* 2016; 118: 1313-1326.
- Wrapp D., Wang N., Corbett K. et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020; 367: 1260-1263.
- O'Mara G. Could ACE inhibitors and particularly ARBs increase susceptibility to COVID-19 infection? *BMJ.* 2020; 368: m406.
- Sommerstein R. Preventing a COVID-19 pandemic. *BMJ.* 2020; 368: m810.
- 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.
- De Abajo F., Rodriguez-Martin S., Lerma V. et al. Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study. *The Lancet.* 2020; 395: 1705-1714.
- Zhang J.J., Dong X., Cao Y.Y. et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020; 75 (7): 1730-1741.
- Zhou F., Yu T., Du R. et al. 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.
- Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev. Res.* 2020; 81 (5): 537-540.
- Fosbøl E.L., Butt J.H., Østergaard L. et al. Association of angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use with COVID-19 diagnosis and mortality. *JAMA.* 2020; 324 (2): 168-177.
- Li J., Wang X., Chen J. et al. Association of renin-angiotensin system inhibitors with severity or risk of death in patients with hypertension hospitalized for coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020; 5 (7): 825-830.
- Mancia G., Rea F., Ludergnani M. et al. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (25): 2431-2440.
- Mehta N., Kalra A., Nowacki A. et al. Association of use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020; e201855.
- Reynolds H., Adhikari S., Pulgarin C. et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (25): 2441-2448.
- Hippisley-Cox J., Young D., Coupland C. et al. Risk of severe COVID-19 disease with ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers: cohort study including 8.3 million people. *Heart.* 2020; 106: 1503-1511.
- Vaduganathan M., Vardeny O., Michel T. et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382: 1653-1659.
- Bozkurt B., Kovacs R., Harrington R. HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns Re: using RAAS antagonists in COVID-19. *J. Card. Fail.* 2020; 26 (5): 370.
- European Society of Cardiology. Position statement of the ESC council on hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers (2020). 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).
- ClinicalTrials.gov. Coronavirus (COVID-19) ACEi/ARB investigation (CORONACION). ClinicalTrials.gov identifier: NCT04330300.
- ClinicalTrials.gov. ACE inhibitors or ARBs discontinuation in context of SARS-CoV-2 pandemic (ACORES-2). ClinicalTrials.gov identifier: NCT04329195.
- ClinicalTrials.gov. Losartan for patients with COVID-19 not requiring hospitalization. ClinicalTrials.gov identifier: NCT04311177.
- Guo J. Research progress on prevention and treatment of glucolipid metabolic disease with integrated traditional Chinese and Western medicine. *Chin. J. Integr. Med.* 2017; 23: 403-409.
- Specification of diagnosis and treatment of glucolipid metabolic disorders (Dan-Zhuo) with integrated Chinese and Western medicine. *World Chinese Medicine.* 2019; 14: 771-782.
- Donath M., Dinarello C., Mandrup-Poulsen T. Targeting innate immune mediators in type 1 and type 2 diabetes. *Nature Reviews Immunology.* 2019; 19: 734-46.
- Drummond G., Vinh A., Guzik T., Sobey C. Immune mechanisms of hypertension. *Nature Reviews Immunology.* 2019; 19: 517-32.
- Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2020; 8 (4): 420-422.
- Alqahtani J., Oyelade T., Aldahir A. et al. Prevalence, severity and mortality associated with COPD and smoking in patients with COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020; 15: e233147.
- Guan W.J., Liang W.H., Zhao Y. et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur. Respir. J.* 2020; 55: 2000547.
- Restrepo M., Mortensen E., Pugh J., Anzueto A. COPD is associated with increased mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 346-351.
- Restrepo M., Sibila O., Anzueto A. Pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Tuberc. Respir. Dis.* 2018; 81: 187-197.
- Wan Y., Shang J., Graham R. et al. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J. Virol.* 2020; 94 (7): e00127-20.
- Toru Ü., Ayada C., Genç Ö. et al. Serum levels of RAAS components in COPD. *Eur. Respir. J.* 2015; 46: PA3970.
- Lippi G., Henry B. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Respir. Med.* 2020; 167: 105941.
- Williamson E., Walker A., Bhaskaran K. et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* 2020; 584: 430-436.
- Matsumoto H., Saito K. Does asthma affect morbidity or severity of COVID-19? *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2020; 146 (1): 55-57.
- Beurnier A., Jutant M., Jevnikar M. et al. Characteristics and outcomes of asthmatic patients with COVID-19 pneumonia who require hospitalization. *European Respiratory Journal.* 2020. In press.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

Зайков Сергій Вікторович

Професор кафедри фізіотерії і пульмонології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика.

Д-р мед. наук, професор.

10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-9276-04

Zaikov Sergii Viktorovich

Professor of the Department of Phthysiology and Pulmonology, National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk.

MD, professor.

10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-9276-04

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

Зайков Сергій Вікторович

10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

Тел.: +38 (044) 275 57 11.

E-mail: zaikov1960@gmail.com

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-3-5-10