DOI: 10.56871/UTJ.2024.35.52.003
УДК 578.834.11+616.98+616-036.21-052+616-01/.09-036.12

ВЛИЯНИЕ СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ТЯЖЕСТЬ ТЕЧЕНИЯ COVID-19

© Сергей Григорьевич Щербак[1, 2], Андрей Михайлович Сарана[2, 3], Анна Юрьевна Анисенкова[1, 2], Дмитрий Александрович Вологжанин[1, 2], Александр Сергеевич Голота[1], Татьяна Аскаровна Камилова[1]

[1] Городская больница № 40 Курортного района. 191024, г. Сестрорецк, ул. Борисова, 9

[2] Санкт-Петербургский государственный университет. 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9

[3] Комитет по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга. 191023, г. Санкт-Петербург, Малая Садовая ул., 1

Контактная информация: Александр Сергеевич Голота — к.м.н., доцент, начальник клинико-исследовательского сектора организационно-методического отдела по медицинской реабилитации. E-mail: golotaa@yahoo.com
ORCID ID: 0000-0002-5632-3963 SPIN: 7234-7870

Для цитирования: Щербак С.Г., Сарана А.М., Анисенкова А.Ю., Вологжанин Д.А., Голота А.С., Камилова Т.А. Влияние сопутствующих заболеваний на тяжесть течения COVID-19 // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 1. С. 26–48. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.35.52.003

Поступила: 12.10.2023 ***Одобрена: 27.11.2023*** ***Принята к печати: 01.12.2023***

РЕЗЮМЕ. Уже в начале пандемии было замечено влияние сопутствующих заболеваний на степень тяжести и исходы COVID-19. С тех пор большое внимание сосредоточено на проблемах коморбидности, связанных с инфекцией SARS-CoV-2, и долгосрочными последствиями COVID-19. Хронические заболевания, которые нарушают гомеостаз организма, делают пациентов более склонными к инфекциям. Наличие хронических заболеваний ассоциировано с более высокой степенью тяжести COVID-19 и более высоким риском смерти от данной инфекции. Помимо респираторных осложнений, новая коронавирусная инфекция связана с повышенным риском сердечно-сосудистых событий, таких как сердечные приступы, инфаркты, инсульты и тромбозы. Пациенты с ранее существовавшими артериальной гипертензией, сердечно-сосудистыми заболеваниями, диабетом и ожирением особенно восприимчивы к этим осложнениям. У пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, наиболее распространенными сопутствующими хроническими заболеваниями, влияющими на развитие и прогноз, являются метаболические расстройства, такие как метаболический синдром, ожирение, гиперлипидемия и диабет, а также сердечно-сосудистые заболевания и артериальная гипертензия. Патофизиологические механизмы метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний имеют в своей основе много общего с коронавирусной инфекцией. Вирус SARS-CoV-2 способен напрямую повреждать сердце и сосудистый эндотелий и вызывать системную воспалительную реакцию и протромботическое состояние, которые усугубляют сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания. У многих пациентов, особенно пожилого возраста, имеются в анамнезе два или более хронических заболевания. Определение индивидуального вклада коморбидных заболеваний как факторов прогрессирования COVID-19 в тяжелые формы важно, так как предотвращение осложнений и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий зависит от лежащих в их основе механизмов влияния на течение инфекции. В этом обзоре мы представляем существующую информацию о влиянии основных сопутствующих заболеваний на пациентов с COVID-19.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19; SARS-CoV-2; коморбидность; сопутствующие хронические заболевания; метаболические расстройства; сердечно-сосудистые заболевания; осложнения COVID-19; факторы риска.

INFLUENCE OF COMORBIDITIES ON THE SEVERITY OF COVID-19

© Sergey G. Shcherbak[1, 2], Andrey M. Sarana[2, 3], Anna Yu. Anisenkova[1, 2], Dmitry A. Vologzhanin[1, 2], Aleksandr S. Golota[1], Tatyana A. Kamilova[1]

[1] City Hospital No. 40 of the Kurortny District. Borisov str., 9, Sestroretsk, Russian Federation, 191024

[2] Saint Petersburg State University. Universitetskaya embankment, 7/9, Saint Petersburg, Russian Federation, 199034

[3] Health Committee of the Administration of Saint Petersburg. Malaya Sadovaya str., 1, Saint Petersburg, Russian Federation, 191023

Contact information: Aleksandr S. Golota — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor; Head of the Clinical Research Sector of the Organizational and Methodological Department for Medical Rehabilitation.
E-mail: golotaa@yahoo.com ORCID ID: 0000-0002-5632-3963 SPIN: 7234-7870

For citation: Shcherbak SG, Sarana AM, Anisenkova AYu, Vologzhanin DA, Golota AS, Kamilova TA. Influence of comorbidities on the severity of COVID-19. University therapeutic journal (St. Petersburg). 2024;6(1):26-48. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.35.52.003

Received: 12.10.2023 ***Revised: 27.11.2023*** ***Accepted: 01.12.2023***

ABSTRACT. Early in the pandemic, the impact of comorbidities on the severity and outcomes of COVID-19 was noted. Since then, much attention has focused on the comorbidity issues associated with SARS-CoV-2 infection and the long-term consequences of COVID-19. Chronic diseases that disrupt the body's homeostasis make patients more prone to infections. Having chronic diseases is associated with higher severity of COVID-19 and a higher risk of death from COVID-19. In addition to respiratory complications, COVID-19 is associated with an increased risk of cardiovascular events such as heart attacks, myocardial infarctions, strokes and thrombosis. Patients with pre-existing hypertension, cardiovascular disease, diabetes, and obesity are particularly susceptible to these complications. The most common comorbid chronic diseases in patients infected with the SARS-CoV-2 coronavirus that affect development and prognosis are metabolic disorders such as metabolic syndrome, obesity, hyperlipidemia and diabetes, as well as hypertension and cardiovascular diseases. The pathophysiological mechanisms of metabolic and cardiovascular diseases have much in common with coronavirus infection. The SARS-CoV-2 virus is capable of directly damaging the heart and vascular endothelium and inducing a systemic inflammatory response and prothrombotic state that aggravate comorbid cardiovascular diseases. Many patients, especially older patients, have a history of two or more chronic diseases. identifying the individual contribution of comorbid diseases as factors in the progression of COVID-19 to severe forms is important, since the prevention of complications and adverse cardiovascular events depends on the underlying mechanisms of influence on the course of the infection. In this review, we present existing information on the impact of major comorbidities in patients with COVID-19.

KEY WORDS: COVID-19; SARS-CoV-2; comorbidity; concomitant chronic diseases; metabolic disorders; cardiovascular diseases; COVID-19; risk factors.

ВВЕДЕНИЕ. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ КОМОРБИДНОСТИ COVID-19

Прогрессирование COVID-19 (далее COVID) в тяжелые формы связано с наличием у пациентов сопутствующих хронических заболеваний. У пациентов с COVID, страдающих сопутствующими метаболическими расстройствами или сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), может развиться опасное для жизни состояние. Коморбидность связана с тяжелым течением инфекции и более сложным клиническим ведением. Люди любого возраста, имеющие метаболические или сердечно-сосудистые сопутствующие заболевания, имеют худший прогноз [1]. Наиболее распространенные сопутствующие заболевания у пациентов с тяжелым течением COVID — ССЗ и диабет [1–4]. У пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии (ОИТ), регистрировалось вдвое большее количество сопутствующих заболеваний (72%), чем у пациентов, не нуждавшихся в интенсивной терапии (37%) [5]. Исходная характеристика пациентов с COVID, госпитализированных в ОИТ Медицинского университета Граца (Австрия), показала, что у 39% был диабет, у 81% — артериальная гипертензия (АГ), у 58% — ССЗ. 30-дневная летальность составила 32%, а 90-дневная — 10% [6].

Систематический обзор 59 исследований показал, что пациенты с микрокровоизлияниями, ишемическими поражениями и/или инфарктами мелких сосудов, вызванными COVID, госпитализированные в ОИТ из-за дыхательной недостаточности/острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), нуждались в инвазивной или неинвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) или

экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). Каждый второй из этих пациентов имел сердечно-сосудистые факторы риска или ССЗ [7].

Тропность вируса SARS-CoV-2 к сердечно-сосудистой системе привела к тому, что эксперты считают COVID настолько же сосудистым заболеванием, насколько и респираторным. Клинически влияние COVID на сердечно-сосудистую систему (ССС) проявляется в более высокой частоте венозной тромбоэмболии, инсульта и инфаркта миокарда (ИМ). Пациенты, пережившие острую фазу COVID, подвергаются более высокому риску сердечно-сосудистых осложнений (ССО), включая сердечные аритмии, коронарный атеросклероз и сердечную недостаточность (СН) [8].

Клиническая эволюция пациентов, инфицированных коронавирусом SARS-CoV-2, зависит от сложного взаимодействия между вирусными факторами и факторами хозяина. Пациенты с сопутствующими заболеваниями или факторами риска подвергаются риску неблагоприятного исхода в случае инфекции COVID. Анализ 278 статей, в которых рассматриваются характеристики и факторы риска у пациентов с диагнозом COVID, указывающие на прогрессирование до тяжелых форм с плохим прогнозом, установил, что сопутствующие заболевания у госпитализированных пациентов с COVID встречаются с частотой: АГ — 40%, диабет — 28%, ожирение — 30%, ишемическая болезнь сердца (ИБС) — 10%, ИМ — 5,5%, застойная СН — 13%, хронические заболевания почек (ХБП) — 17% [9].

Исследование влияния коморбидности на тяжесть заболевания и летальность от COVID по эпидемиологическим данным о 25 722 пациентах, инфицированных коронавирусом SARS-CoV-2, собранным в 65 больницах Мексики с декабря 2020 года по май 2022 года, установило, что с тяжелой формой COVID ассоциированы диабет (4,3%, OR 1,45), ожирение (6,0%, OR 1,6), АГ (7,0%, OR 1,4), ХБП (0,2%, OR 2,3), ССЗ (1,7%, OR 2,2), наличие двух сопутствующих заболеваний (20,1%, OR 1,7), трех и более сопутствующих заболеваний (9,4%, OR 1,8). Степень влияния оценивали по коэффициенту OR (Odds Ratio), принятому в доказательной медицине (в исследовании типа случай–контроль OR > 1 при наличии эффекта). С повышенной вероятностью смерти как исхода инфекции SARS-CoV-2 связаны АГ (8,9%, OR 1,6), ожирение (3,8%, OR 2,1), диабет (6,7%, OR 1,8), ССЗ (0,5%, OR 2,15), ХБП (0,6%, OR 4,6), иммуносупрессия (0,3%, OR 2,7), наличие двух (22,3%, OR 2,2) или более (13,8%, OR 2,5) сопутствующих заболеваний [10]. Самыми распространенными сопутствующими заболеваниями у пациентов, госпитализированных с COVID-ассоциированным ОРДС в больницы Флориды (США), были диабет (42,8%), ожирение (39,2%), заболевания легких (23,3%), ИБС (20,2%) и застойная СН (18,3%). Вероятность смерти была в 4 раза выше при диабете, в 7 раз выше при ИБС и в 4 раза выше при застойной СН, чем у пациентов без сопутствующих заболеваний [11]. По результатам ретроспективного исследования 177 892 канадских пациентов распространенность сопутствующих заболеваний в острой фазе COVID составила: диабета — 4,5%, АГ — 2,5%. Другие сопутствующие заболевания встречались с частотой < 1% [12]. Ретроспективный анализ медицинских карт пациентов, госпитализированных с COVID в больницы Нового Орлеана (США), установил, что сопутствующие заболевания, включая АГ (81%,), болезни сердца (50%), диабет (45%) и инсульт в анамнезе (14%), достоверно предрасполагают пациентов к ССО, но не влияют на 30-дневную выживаемость [13].

По данным исследования, выполненного в Германии, наиболее часто выявляемыми у пациентов с COVID сопутствующими заболеваниями являются АГ (63%), мерцательная аритмия (24,5%), ожирение (24%), гиперлипидемия (23%), диабет (23%), ИБС (18%) ХБП (14%), ишемический инсульт (11%) и ИМ (10%) в анамнезе. Авторы подтверждают, что анамнестические ССЗ у пациентов с COVID являются факторами риска ССО и ассоциированы с тяжестью заболевания и более высокой смертностью от всех причин [14].

Исследования, ограниченные госпитализированными пациентами старше 50 лет с COVID и мультиморбидностью из 25 европейских стран и Израиля, демонстрируют значительно более высокую распространенность сопутствующих заболеваний, чем в общей популяции пациентов с COVID. Пациенты с заболеваниями сердца (31%), хроническими заболеваниями легких (18%), ХБП (21%), ожирением (10,5%) имели повышенный риск внутрибольничной смерти (умерли 26% от общего числа госпитализированных, 32% от числа госпитализированных в ОИТ). Для большинства сопутствующих заболеваний степень связи с повышенным риском смерти от COVID выше в исследованиях раннего

периода пандемии [15]. Повышенные уровни заболеваемости и летальности у пациентов с COVID и диабетом (14%) связаны с увеличением количества госпитализаций, в том числе в ОИТ. Тяжелое течение COVID наблюдалось у 30% пациентов с СД и у 29% пациентов с АГ [1].

В обсервационном исследовании, проведенном в Центре по лечению COVID-19 Первого Санкт-Петербургского медицинского университета им. академика И.П. Павлова (Россия), выполнена оценка распространенности сопутствующих заболеваний у пациентов с тяжелыми формами COVID. Наиболее часто у этих пациентов встречались АГ (60%), ИБС (18%) и диабет (17%). Среди пациентов ОИТ умерли 19% (107/559) [16].

Важно подчеркнуть, что ССО возникали не только вследствие тяжести заболевания и гипоксемии, но и вследствие сопутствующих заболеваний. Пациенты с застойной СН, фибрилляцией предсердий и ИБС более склонны к развитию ССО COVID [8].

СОПУТСТВУЮЩИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Метаболический синдром (МетС) представляет собой совокупность факторов развития ССЗ, обусловленных резистентностью к инсулину, эндотелиальной дисфункцией, провоспалительным и протромботическим состоянием. Ожирение, дисгликемия, АГ, дислипидемия, атеросклероз и нарушение иммунной защиты организма являются его основными элементами. Метаболический синдром — фактор предрасположенности к развитию ССЗ и диабета, а также осложнений и неблагоприятных исходов COVID, в частности он увеличивает краткосрочную летальность COVID в 2,3 раза. МетС представляет собой сложную группу метаболических расстройств, включающих ожирение, дислипидемию, гипергликемию и АГ, которые тесно связаны с развитием ССЗ. Патогенез МетС тесно связан с инсулинорезистентностью, хроническим воспалением, митохондриальной дисфункцией и неврологической активацией, и эти же патологические процессы участвуют в развитии ССЗ и COVID [17]. МетС приводит к повышенному риску смерти и развитию серьезных осложнений у пациентов с COVID, с худшим клиническим исходом в сочетании с ССЗ [18].

Гиперлипидемия относится к наиболее распространенным сопутствующим метаболическим нарушениям у пациентов с COVID, особенно у госпитализированных [19]. Средний уровень триглицеридов значимо ассоциирован с 30-дневной летальностью ($p < 0,05$): у умерших пациентов он составил 176 мг/дл, у выживших — 136 мг/дл [6].

Ожирение как проявление метаболического синдрома может повысить восприимчивость к инфекции SARS-CoV-2 за счет увеличения экспрессии клеточного рецептора ACE2 (angiotensin converting enzyme 2), связываясь с которым вирус проникает в клетку и усугубляет тяжесть COVID путем индукции цитокинового шторма. И наоборот, COVID может вызвать серьезные осложнения как следствие нарушения регуляции глюкозного и липидного обмена [20].

Ожирение является фактором тяжелого течения COVID и риска внутрибольничной смерти от COVID, более значимым, чем ССЗ ($p < 0,0001$). Для возрастной группы 20–59 лет риски у лиц с ожирением эквивалентны рискам у пациентов с диабетом. Ожирение, ССЗ и диабет у молодых людей повышают риск смерти от COVID в большей степени, чем у пожилых. Наличие ожирения у пожилых пациентов связано с более высоким риском поступления в ОИТ и смерти от COVID. Индекс массы тела (ИМТ) ассоциирован с риском тяжести заболевания и смерти от COVID с минимальным влиянием при ИМТ 22–24 кг/м^2. Висцеральное (но не подкожное) ожирение предсказывает тяжелое течение COVID (OR 1,9) [21]. В исследовании с участием 164 119 пациентов без факторов риска (ИМТ < 24,9 кг/м^2 и без сопутствующих заболеваний) и 149 779 пациентов с любой комбинацией факторов риска (ИМТ ≥ 25 кг/м^2, диабет, ССЗ) установлено, что ожирение в сочетании с диабетом или ССЗ у молодых пациентов увеличивает риск смерти от COVID в 7 раз по сравнению с молодыми пациентами без сопутствующих заболеваний [9]. Ожирение увеличивает риск прогрессирования COVID до тяжелой степени (OR 1,6), поступления в ОИТ (OR 1,75) и смерти (OR 1,2) [22].

Сопутствующие заболевания снижают толерантность к гипоксемической дыхательной недостаточности, которая является клиническим последствием воспалительного поражения легких. Ожирение является фактором риска развития ОРДС при COVID [19]. У пациентов с COVID активируется основной патологический процесс сопутствующего ожирения (например, адипозит) [23]. Хроническое воспаление, лежащее в основе ожирения, негативно влияет на иммунитет; у людей с ожирением заметно повышены уровни воспалительных цитокинов. Это вялотекущее воспаление может привести

к повышению резистентности к инсулину, что еще больше активирует провоспалительный каскад. Ожирение также связано с развитием дислипидемии, атеросклероза, диабета и АГ — факторов риска тяжелого прогрессирования COVID. Цитокиновый шторм, вызванный SARS-CoV-2, усугубляет уже существовавший субклинический воспалительный фенотип, связанный с ожирением, предрасполагая людей с ожирением к повышенному риску тяжелой формы COVID. Кроме того, ожирение может привести к астмоподобным симптомам, таким как одышка и гиперчувствительность дыхательных путей, усугубляющим COVID.

Жировая ткань экспрессирует ACE2 и, следовательно, представляет собой место проникновения вируса, секретирует провоспалительные цитокины и активирует макрофаги, способствуя цитокиновому шторму, ОРДС и полиорганной дисфункции. Хемокины макрофагов способствуют эндотелиальной дисфункции и протромботическому состоянию, а также образованию активных форм кислорода (АФК), которые вызывают дисфункцию органов [17].

Ожирение связано с дисфункцией жировой ткани, которая не только предрасполагает людей к метаболическим осложнениям, но и способствует вялотекущему системному воспалению, изменению состава иммунных клеток, нарушению иммунных функций и восприимчивости к инфекции. При ожирении увеличивается количество и воспалительная способность моноцитов, макрофагов, нейтрофилов и Т-клеток CD4, а также со снижением эффекторных функций эозинофилов, естественных киллеров, дендритных клеток, CD8 Т-клеток и В-клеток. В частности, провоспалительное состояние нейтрофилов и макрофагов у пациентов с ожирением способствует повышенной экспрессии цитокинов и продукции АФК [24]. Ожирение создает микросреду, вызывающую клинические признаки, наблюдаемые у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2. Ожирение связано с более высокими уровнями IL-6 и CRP в плазме и переходом макрофагов в провоспалительное (фенотип M1) состояние. Воспалительные признаки, характерные для ожирения, наблюдаются у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2: при COVID тоже повышены уровни IL-6 и CRP; тяжелая форма COVID характеризуется увеличением количества нейтрофилов и истощением лимфоцитов, а соотношение нейтрофилов и лимфоцитов положительно коррелирует с тяжестью заболевания [25]; у пациентов с COVID преобладают провоспалительные макрофаги M1 и нарушена поляризация макрофагов в фенотип M2 [26].

Цитокины, секретируемые жировой тканью (адипокины), выполняют в организме множество регуляторных функций: модулирование чувствительности к инсулину, артериального давления крови (АД), липидного обмена. В контексте вирусных инфекций наиболее актуально то, что адипокины влияют на количество, активность и функцию иммунных клеток. Анализ уровней циркулирующих адипокинов (адипонектина, лептина, резистина и галектина-3) у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, позволяет выявить диагностические и прогностические маркеры COVID. Имеющиеся данные указывают на то, что повышенные уровни циркулирующих галектина-3 и резистина, а также низкое соотношение адипонектин/лептин имеют диагностическое и прогностическое значение при COVID [27]. Наиболее изученный адипокин — адипонектин, вырабатываемый только адипоцитами, обладает инсулино-сенсибилизирующей, кардио- и гепатопротекторной активностью. Примечательно, что уровни адипонектина в сыворотке снижены у людей с ожирением, что способствует развитию метаболических заболеваний, таких как резистентность к инсулину и неалкогольная жировая болезнь печени. Вирус SARS-CoV-2 может инфицировать адипоциты и макрофаги жировой ткани, вызывая ее дисфункцию. Он не только инициирует воспаление в обоих типах клеток, но и снижает экспрессию адипонектина [28]. Снижение экспрессии адипонектина, действующего как противовоспалительный фактор, еще больше усиливает воспаление. Эти результаты указывают на связь между выработкой адипокинов жировыми тканями и прогрессированием COVID у пациентов с ожирением [27].

Висцеральная жировая ткань, окружающая внутренние органы, не только отличается от подкожных жировых депо по локализации в организме, но и по клеточному составу, накоплению жира и способности секретировать адипокины. Эти наблюдения распространяются на связь конкретных областей жировой ткани с тяжестью заболевания COVID. Распределение брюшного жира, определяемое более высокой массой висцерального жира и сравнительно меньшей массой подкожной жировой ткани, увеличивает риск госпитализации в ОИТ по поводу COVID независимо от ИМТ. Коэффициент риска OR тяжелого исхода COVID у госпитализированных пациентов с высоким и низким

содержанием висцеральной жировой ткани составил 1,97, что указывает на то, что высокий уровень висцеральной жировой ткани связан с более тяжелым заболеванием [27].

Диабет как сопутствующее заболевание у пациентов с COVID повышает риск развития серьезных осложнений и смерти в 3 раза [29]. Сравнение распространенности заболеваний у тяжелых (находящихся в ОИТ) и нетяжелых (не находящихся в ОИТ) пациентов показало, что на диабет приходится 12% случаев в ОИТ и 4% случаев вне ОИТ (OR 2) [30]. В исследовании, проведенном в Индии, 74% пациентов, умерших от COVID, имели одно или несколько сопутствующих заболеваний, при этом диабет был вторым по распространенности (34,5%) после АГ [31]. Риск смерти от COVID у пациентов с диабетом значительно выше (23,8% vs 6,8%), чем у пациентов без сопутствующих заболеваний. Масштабное исследование 40 691 059 инфицированных вирусом SARS-CoV-2 [32] подчеркнуло значимость диабета как фактора риска смерти (OR 2,4) пациентов с COVID.

В ретроспективном многоцентровом исследовании среди 7337 пациентов с COVID пациенты с диабетом (13%) имели более высокий уровень внутрибольничной летальности (81% vs 48%) по сравнению с пациентами без диабета [3]. Метаанализ 43 исследований влияния диабета на исход COVID позволил обнаружить, что диабет тяжелой степени увеличивает риск развития тяжелых формы COVID (OR 2,9), необходимости госпитализации в ОИТ (OR 1,6) и смерти (OR 1,9) [33]. Более высокая частота неблагоприятных исходов у людей с диабетом связана с уровнем контроля концентрации глюкозы в крови. Лица с уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) 8,1% имели худшие лабораторные показатели и нуждались в более интенсивной терапии, чем лица с уровнем HbA1c 7,3% [3]. Провоспалительное состояние с неадекватной цитокиновой реакцией у пациентов с диабетом является причиной повышения степени тяжести COVID и риска осложнений. Больные диабетом имеют сниженный врожденный иммунитет и находятся в провоспалительном состоянии, уязвимы к ОРДС и прорывным инфекциям COVID [34]. Дополнительный цитокиновый шторм, вызванный вирусом SARS-CoV-2, приводит к ОРДС и быстрому ухудшению течения COVID. Протромботическое состояние у людей с диабетом еще больше усиливает чрезмерную активацию каскада коагуляции при COVID-19. Прямое воздействие вируса SARS-CoV-2 на β-клетки поджелудочной железы может привести к усилению инсулинорезистентности [3].

Из-за общих факторов риска диабет 2-го типа (СД2) часто сочетается с ожирением и ССЗ. Анализ данных национального реестра диабета в Швеции показал, что СД2 (n = 385 021) является независимым фактором риска госпитализации и поступления в ОИТ пациентов с COVID [35]. Хотя это исследование не идентифицировало диабет 1-го типа (СД1) как независимый фактор риска, плохой гликемический контроль у пациентов с СД1 также ассоциирован с этими исходами. Гликемический контроль при СД2, оцениваемый по HbA1c, тесно связан с ожирением. В шведской когорте ИМТ был одним из самых сильных предикторов неблагоприятных исходов у пациентов с СД2 и COVID. В американской когорте пациентов с СД2 и COVID (n = 39 616) плохой гликемический контроль ассоциирован с госпитализацией, поступлением в ОИТ и инвазивной ИВЛ или ЭКМО [36]. Исследователи 1280 медицинских центров США, Австралии, Канады, 14 стран Европы, Бразилии, Японии, Китая и Кореи установили, что причиной неблагоприятного исхода у пациентов с COVID и сопутствующим СД2 является тесно связанное с ним ожирение [37].

Наличие макрососудистых [38] или микрососудистых [39] осложнений диабета у пациентов, госпитализированных по поводу COVID, является независимым фактором повышения летальности на 53 и 50% соответственно. Поскольку микрососудистые осложнения диабета 2-го типа связаны с повышенным сердечно-сосудистым риском, международная группа экспертов полагает, что повышенный риск ИМ и инсульта, а также смерти от всех причин у пациентов с диабетом, госпитализированных по поводу COVID, отчасти обусловлен микрососудистыми осложнениями [39].

Взаимосвязь между COVID и диабетом сложна и двунаправленна. С одной стороны, диабет считается одним из важнейших факторов риска тяжелого течения COVID. Этому риску способствуют факторы, которые часто присутствуют при диабете (пожилой возраст, провоспалительное и гиперкоагуляционное состояние, гипергликемия, ожирение, АГ, ССЗ, ХБП). С другой стороны, тяжелая форма COVID и ее лечение стероидами могут оказать специфическое негативное влияние на сам диабет, приводя к усилению гипергликемии, ведущему к эндотелиальной дис-

функции, образованию АФК и протромботическому состоянию, которое предрасполагает к венозной тромбоэмболии, микротромбозу и гипоперфузии тканей [17].

СОПУТСТВУЮЩИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) составляют 34% всех коморбидных расстройств. Наиболее частой коморбидной патологией была АГ (28%), болезни сердца встречались у 6% пациентов [40]. Сопутствующие заболевания сердца, включая СН, ИБС, ИМ и кардиомиопатии, являются установленными факторами риска тяжелого течения COVID. Подобно ожирению и диабету, у пациентов с COVID и сопутствующими ССЗ повышен уровень смертности, например, при ИБС (24% против 1%). В целом риск смерти у пациентов с COVID и сопутствующими ССЗ в 5 раз выше, чем у пациентов с COVID без ССЗ (OR 5). Пациентам с повреждением сердца чаще требовалась ИВЛ, чем пациентам без повреждения сердца. Уровень смертности также выше у пациентов с COVID и повреждением сердца, чем у пациентов без повреждения сердца (51% против 4,5%). Вирус SARS-CoV-2 в миокарде обнаружен более чем в половине случаев летального исхода COVID. Помимо присутствия вируса в кардиомиоцитах, повреждение миокарда может быть результатом воспалительной реакции на инфекцию SARS-CoV-2 и/или повреждения микрососудов, вызванного внутрисосудистым свертыванием крови и тромбозом [3].

Острые сердечные события были нередким явлением во время госпитализации по поводу COVID, особенно у пациентов с сопутствующим ССЗ, и связаны с тяжелыми исходами заболевания. Пациенты с одним или более острым сердечным событием имели больший риск госпитализации в ОИТ (OR 1,9) и внутрибольничной смерти (OR 1,7). Факторы риска варьируют в зависимости от наличия в анамнезе заболевания сердца. У 11,4% из 8460 пациентов с COVID во время госпитализации возник острый сердечный приступ (23% у пациентов с сопутствующим заболеванием сердца против 6% у пациентов без него) [41]. Инфекция SARS-CoV-2 в сочетании с сопутствующим заболеванием сердца может привести к худшему клиническому прогнозу и более высокому уровню летальности. Например, у пациентов с сопутствующим миокардитом летальность выше, чем у пациентов без миокардита (24% против 19%) [42], а у пациентов с сопутствующей легочной эмболией летальность значительно выше, чем у пациентов с неокоронавирусом без сочетанной легочной эмболии (29% против 18%) [43].

Почти 3/4 пациентов, госпитализированных по поводу COVID с миокардитом, имели индекс коморбидности Эликсхаузера ≥ 3. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями у этих пациентов были АГ, гиперлипидемия и застойная СН. Вероятность остановки сердца, развития кардиогенного шока и ОРДС, потребность в ИВЛ и внутрибольничная летальность у пациентов, госпитализированных по поводу COVID с миокардитом, значительно выше, чем без миокардита (30% против 17,5%) [44].

Пациенты были классифицированы как имеющие сопутствующее заболевание сердца, если в анамнезе у них были острый ИМ, фибрилляция предсердий, ИБС, застойная СН, легочная гипертензия или пороки клапанов. Наиболее частыми сердечно-сосудистыми событиями были острая ИБС (5,5%) и острая СН (5,4%); обе патологии значительно чаще встречались у пациентов с сопутствующим ССЗ, чем у пациентов без него. По данным многофакторного анализа, риск возникновения острой СН во время госпитализации, связанной с COVID, значительно выше у пациентов с анамнезом застойной СН (OR 13,5), фибрилляции предсердий (OR 1,6) или АГ (OR 1,3). ИБС в анамнезе парадоксальным образом ассоциирована с более низким риском острой СН во время госпитализации, связанной с COVID (OR 0,7). По данным многофакторного анализа, риск развития острой ИБС во время госпитализации по поводу COVID значительно выше у пациентов, имевших в анамнезе ХБП, заболевание клапанов или АГ. Мерцательная аритмия в анамнезе связана с повышенным риском острой СН во время госпитализации по поводу COVID. Все эти результаты имеют значение для клинической практики. У пациентов, перенесших острый сердечный приступ во время госпитализации, почти вдвое увеличен риск тяжелых исходов. Авторы не считают возможным приписать эти тяжелые исходы заболевания острому сердечному приступу; однако ассоциация между острыми сердечными событиями и госпитализацией в ОИТ указывает на необходимость предупредительной госпитализации пациентов из группы высокого риска для мониторинга состояния на случай возникнове-

ния острого сердечного события. Пациенты с хроническим заболеванием сердца должны получать рекомендованное лечение COVID на основе тщательной оценки потенциальных преимуществ, рисков и побочных эффектов любого терапевтического вмешательства, чтобы предотвратить прогрессирование легкой или умеренной формы COVID в тяжелое заболевание [41, 45].

Артериальная гипертензия (АГ) является фактором повышенного риска респираторных инфекций и сильным индикатором тяжести течения COVID. У большинства пациентов с тяжелым течением COVID быстро повышаются уровни цитокинов IL-1, IL-6, IL-17 и TNF-α в крови, что приводит к цитокиновому шторму и способствует повреждению органов и сосудистой дисфункции. В воспалительной среде у пациентов с АГ наблюдаются более высокие уровни циркулирующих моноцитов, макрофагов, CD8+Т-клеток и CD4+Т-клеток. Уровни IgG, IgM и IgA, а также количество SARS-CoV-2-специфичных Т-клеток CD4+и Т-клеток CD8+, продуцирующих IFN, снижены в летальных случаях, что указывает на решающее значение Т-клеток для клинических исходов у пациентов с COVID и сопутствующей АГ [45].

АГ может быть основным сопутствующим заболеванием и фактором риска более тяжелых клинических исходов COVID [4]. Распространенность АГ у лиц, инфицированных SARS-CoV-2, составляет 26%. Уровень смертности пациентов с АГ и COVID (25% против 15%), доля тяжелых пациентов (64% против 42%), доля пациентов, переведенных в ОИТ (24% против 12%), превышает таковые у пациентов без АГ. Поправка на возраст, пол, наличие ССЗ, диабета или хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) не повлияла на ассоциацию АГ с неблагоприятным исходом (OR 2,7). Иммуновоспалительные реакции при АГ в основном регулируются IL-6, медиатором цитокинового шторма, который тесно связан с клиническими исходами COVID [3]. Опубликовано описание случая острого ИМ, развившегося во время лечения COVID из-за обширного тромба в левой передней нисходящей артерии у пациентки с АГ, гиперлипидемией и диабетом, госпитализированной с COVID-ассоциированной пневмонией, стенокардиальной болью и одышкой [46].

В исследовании, выполненном в Китае (1590 пациентов), летальность была значительно выше у пациентов с АГ (19,7% против 5,9%), чем у пациентов без сопутствующих заболеваний [47]. В исследовании, проведенном в Индии, 74% пациентов, умерших от COVID, имели одно или несколько сопутствующих заболеваний, наиболее распространенным из них была АГ (43%) [31]. Масштабное исследование [32] подчеркнуло значимость сопутствующей АГ (OR 2,3) как фактора риска смерти у пациентов с COVID. G. Lippi и соавт. [48] продемонстрировали увеличение риска смерти в 2,5 раза у пациентов с АГ, преимущественно в гериатрической возрастной группе. Возможно, в части случаев это связано с тем, что пациентам с АГ назначают такие препараты, как ингибиторы ACE2 и блокаторы рецепторов ангиотензина, которые приводят к гиперэкспрессии ACE2 и увеличивают частоту фатальных исходов COVID [49].

Сосудистый эндотелий, сердце и легкие экспрессируют ACE2, что обеспечивает механизм мультиорганной дисфункции при COVID. Присутствие рецепторов ACE2 на клетках миокарда способствует высокому риску заражения SARS-CoV-2 у людей с уже существующими ССЗ. Белок ACE2, универсальный фермент с множеством биологических субстратов, известен своей ролью в развитии АГ. Путем негативной регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) ACE2 регулирует АД. Влияние РААС на ремоделирование сердца и вазоконстрикцию играет значительную роль в регуляции АД. ACE2 трансформирует ангиотензин II (AngII) — основной физиологически активный эффекторный пептид РААС — в Ang(1-7), который снижает АД и уменьшает воспаление. Баланс между двумя основными путями РААС — ACE2/Ang-(1-7) и ACE/AngII — играет решающую роль в сердечно-сосудистых и почечных заболеваниях, а также в возникновении, прогрессировании и ремиссии АГ. Пациенты с АГ, инфицированные SARS-CoV-2, имеют в 2,3 и 3,5 раза более высокий риск тяжелого течения и смерти от COVID по сравнению со случаями COVID без АГ. Связывание вируса SARS-CoV-2 с ACE2 может снизить физиологическую функцию ACE2 и вызвать немедленные неблагоприятные последствия АГ, включая полиорганную дисфункцию. АГ независимо повышает тяжесть заболевания и риск неблагоприятного исхода инфекции SARS-CoV-2 [4].

Сердечная недостаточность (СН) является одним из наиболее важных сопутствующих заболеваний, вызывающих осложнения у пациентов с COVID и существенно влияющих на прогноз, важным фактором риска тяжелого клинического течения с общим уровнем ле-

тальности COVID до 40% и может развиваться как осложнение острой инфекции SARS-CoV-2 [45, 50, 51]. РААС играет существенную роль в патогенезе не только АГ, но и других ССЗ. Уровень ACE2 повышен в тканях сердца при СН и в атеросклеротических артериях. Повышенная активность ACE2 при СН может быть вызвана выбросом мембраносвязанного ACE2 [4].

У 6,6% (422 из 6439) госпитализированных пациентов с COVID в анамнезе была СН. По сравнению с пациентами без анамнестической СН пациенты с СН в анамнезе чаще имели другие сопутствующие заболевания (АГ 90,5% против 31%, ожирение 40% против 27%, диабет 64% против 20%, дислипидемия 54% против 15%, ИБС 56% против 11%, инсульт 27% против 4%, мерцательная аритмия 40% против 5%, ХБП 42% против 4%, ХОБЛ 22% против 4%, астма 14% против 5%, ночное апноэ 13,5% против 2%), а также наибольшее число ССО и наиболее высокую летальность в острой и пост-острой фазах инфекции [52].

МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ТЯЖЕСТЬ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ ФАЗЫ COVID

Экспрессия клеточного рецептора ACE2 значительно повышена у пациентов с заболеваниями сердца (например, СН, дилатационной и гипертрофической кардиомиопатией и миокардитом, не связанным с COVID) по сравнению со здоровыми людьми. Следовательно, прямое инфицирование кардиомиоцитов вирусом SARS-CoV-2 делает пациентов с сопутствующими ССЗ более уязвимыми и склонными к повреждению и сократительной дисфункции миокарда и развитию СН во время госпитализации [53].

Хронические заболевания имеют некоторые общие черты с инфекционными заболеваниями, такие как провоспалительное состояние и ослабление врожденного иммунного ответа. Воспалительные состояния увеличивают тяжесть заболевания и риск осложнений у пациентов с COVID. Гипервоспалительное состояние дыхательных путей препятствует выведению вируса SARS-CoV-2. Метаболические нарушения способствуют снижению иммунной функции и развитию осложнений из-за лимфопении и нарушения функции макрофагов и лимфоцитов. Например, синергетический эффект воспаления вследствие АГ и COVID может усугубить это воздействие на сердце и привести к кардиомиопатии [5].

В исследовании J. Mehta и соавт. [54] сопутствующие заболевания были у 47% пациентов с COVID. Наиболее частой сопутствующей патологией у пациентов была АГ (31%), за которой следовал диабет (22%). У 21,5% пациентов были другие сопутствующие заболевания, в том числе ИБС, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), хронические заболевания легких, почек и печени, астма и др. Этих пациентов сравнивали с пациентами без сопутствующих заболеваний (53%). Маркеры воспаления — сывороточные уровни С-реактивного белка, ферритина, D-димера и лактатдегидрогеназы, повышены у всех пациентов с COVID, особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями. Уровня значимости достигли различия по биомаркерам тромбовоспаления — уровни ферритина и ЛДГ были повышены у пациентов с COVID и сопутствующими заболеваниями по сравнению с пациентами с COVID без сопутствующих заболеваний [54]. Эти результаты подтверждают данные других авторов о том, что системное воспаление и повреждение тканей, определяемые по уровням СРБ, ферритина, D-димера и ЛДГ, ухудшают состояние пациентов с COVID, страдающих такими сопутствующими заболеваниями, как АГ и диабет [55, 56].

Исследование молекулярных механизмов ишемической кардиомиопатии и COVID идентифицировало 81 дифференциально экспрессируемый ген, общий для ишемической кардиомиопатии и COVID. В регуляторной сети факторов транскрипции и микроРНК три гена — *HSP90AA1* (heat shock protein 90 alpha family class A member 1), *HSPA9* (heat shock proteins A member 9) и *SRSF1* (serine/arginine-rich splicing factor 1) — идентифицированы как гены-хабы совместного патогенеза ишемической кардиомиопатии и COVID, активность которых вместе регулируют микроРНК-16-5p и транскрипционный фактор KLF9 (Krüppel-like factor 9) [57]. Эти три гена продемонстрировали высокую диагностическую эффективность в четырех независимых наборах данных. Гены *HSP90AA1*, *HSPA9* и *SRSF1* являются ключевыми генами патогенеза сопутствующих ССЗ и потенциальными биомаркерами коморбидности COVID и ишемической кардиомиопатии [5].

ЗАВИСИМОСТЬ ВЛИЯНИЯ СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОТ ФАЗЫ COVID

Коморбидность и мультиморбидность (наличие двух или более сопутствующих забо-

леваний) сами по себе являются серьезной, растущей проблемой общественного здравоохранения. Известно, что 1,7 миллиарда человек во всем мире (22% населения) имеют по меньшей мере одно сопутствующее заболевание, которое ассоциировано с повышенным риском развития тяжелой формы COVID [58]. Некоторые сопутствующие заболевания усугубляют иммуноопосредованное повреждение легких, снижая клиренс вируса или усугубляя воспаление, тогда как другие ухудшают функцию легких на исходном уровне, предрасполагая к дыхательной недостаточности на уровне повреждения легких. Несколько различных патологических механизмов, которые активны не у каждого пациента, определяют влияние на здоровье в различных фазах COVID — начальной фазе репликации вируса, воспалительного поражения легких и последствий острой фазы. Специфические сопутствующие заболевания и общая мультиморбидность могут либо усугубить эти патологические процессы, либо снизить толерантность пациента к повреждению органов. Факторы риска указывают на механизмы формирования указанных расстройств [23].

СТАДИИ ПАТОГЕНЕЗА COVID

1. ***Фаза острого вирусного заболевания***

Сопутствующие заболевания влияют либо на устойчивость к вирусной инфекции, либо на переносимость ее последствий. Значимая связь широкого спектра сопутствующих заболеваний с госпитализацией и смертью пациентов с COVID и тем, что мультиморбидность является существенным фактором риска тяжелого течения COVID, позволяет предположить, что влияние сопутствующих заболеваний не является специфичным для COVID. При этом величина эффекта превышает влияние возраста [59]. Это обосновывает вывод, что основное влияние большинства сопутствующих заболеваний в фазе острого вирусного заболевания является следствием снижения физиологического резерва [23].

2. ***Фаза выздоровления и пост-острые последствия COVID***

Характерной особенностью фазы пост-COVID последствий является неразрешающееся воспаление. Выздоровевшие от COVID с сопутствующими заболеваниями более склонны к развитию пост-COVID состояния (post-acute sequelae of COVID, PASC) и имеют более чем вдвое больший риск экстренной повторной госпитализации по сравнению с реконвалесцентами без сопутствующих заболеваний. Распространенность PASC варьирует в диапазоне 2,8–5,5% у людей с ранее существовавшими заболеваниями по сравнению с 1,8% у людей без хронических заболеваний [60].

МУЛЬТИМОРБИДНОСТЬ

Треть взрослого населения во всем мире страдает двумя или более хроническими заболеваниями, а среди людей в возрасте 65 лет и старше это количество увеличивается до более чем двух третей. В международном исследовании госпитализированных пациентов с COVID (n=4684) общая смертность пациентов с мультиморбидностью (58%) более чем вдвое (37% против 17%) превышала смертность пациентов без мультиморбидности (42%) [61].

Среди госпитализированных с инфекцией SARS-CoV-2 участников Британского биобанка 25% имели мультиморбидность. Наиболее распространенной была комбинация инсульта и АГ, а с самым высоким риском тяжелого течения COVID ассоциируется комбинация ХБП и диабета (OR 4,9) [62]. Кластеры кардиометаболических состояний, таких как ожирение, диабет и хронические заболевания сердца, ассоциированы как с тяжестью COVID, так и с развитием ССО. Анализ 65 624 госпитализированных с COVID пациентов показал, что исходные кардиометаболические состояния независимо ассоциированы с увеличением вероятности внутрибольничных осложнений и что кардиометаболическая мультиморбидность увеличивает риск сердечно-сосудистых/почечных осложнений: два кардиометаболических состояния вдвое, а три и более — втрое по сравнению с отсутствием кардиометаболических заболеваний [63]. Риск госпитализации или смерти от COVID зависит от характера мультиморбидности: единственным из 6 паттернов мультиморбидности у мужчин 65–79 лет, связанным с повышенным риском, оказался кардиометаболический паттерн (OR 1,8), включающий в себя ожирение, АГ, дислипидемию и диабет [64]. Эти данные свидетельствуют о наличии механизмов хронического воспаления низкой степени выраженности, общих для сопутствующих заболеваний, объединенных в кластер.

Мультиморбидность осложняет клиническое ведение пациентов и может увеличить риск вреда, причиняемого клиническими вмешательствами. Это означает, что клинические

рекомендации по лечению COVID требуют тонкой интерпретации и адаптации к индивидуальным особенностям пациента, необходим индивидуальный и тщательный баланс пользы и потенциального вреда лечения, особенно при рассмотрении вопроса о начале инвазивного лечения [23].

КОМОРБИДНОСТЬ И РИСК ПРОРЫВНОЙ ИНФЕКЦИИ

Ретроспективное исследование 110 380 пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, установило, что сочетания сопутствующих заболеваний присутствовали у 11 800 (10,7%) пациентов. Сочетание АГ с анемией, хроническими заболеваниями печени, ХБП, дефицитом витамина D или ожирением подвергает пациентов дополнительному риску прорывной инфекции. Пациенты с сердечной аритмией в дополнение к диабету имели значительно более высокий риск прорывной инфекции, чем пациенты только с диабетом. Максимальному риску подвержены пациенты с АГ и ХБП терминальной стадии [65].

В исследовании факторов тяжелого течения прорывной инфекции SARS-CoV-2 на основании данных о медицинских обращениях за период 24 месяца до вакцинации оценивали индекс коморбидности Чарлсона (Charlson Comorbidity Index, CCI), который учитывает число и тяжесть сопутствующих заболеваний и имеет хорошую прогностическую достоверность в отношении летальности пациентов с COVID [66]. Ревакцинацию получили 47% участников исследования. В большинстве случаев умершие во время госпитализации (15%) имели два хронических заболевания и более (46% против 18%). Более высокий балл CCI связан с более высоким риском тяжелой прорывной инфекции. После поправки на демографические и другие показатели среди сопутствующих заболеваний наиболее выраженное влияние на риск госпитализации при прорывной инфекции оказали заболевания почек, а также цереброваскулярные заболевания, диабет, болезни сердца и рак. Связь между АГ и риском госпитализации из-за COVID у вакцинированных лиц не обнаружена. Однако люди с ИБС или структурной болезнью сердца подвергались риску госпитализации из-за прорывного COVID, вполне предсказуемому, если принять во внимание разрушительное действие респираторных вирусов на эндотелий мелких интрамиокардиальных и коронарных сосудов сердца. Этот процесс, индуцируемый реакцией системы врожденного иммунитета на репликацию вируса, играет важную роль в патогенезе инфекционного поражения сердца, формировании микротромбозов и коронарного вазоспазма у инфицированных организмов [40].

ОСЛОЖНЕНИЯ COVID У ПАЦИЕНТОВ С СОПУТСТВУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

С начала пандемии накапливаются доказательства того, что инфекция SARS-CoV-2 часто сопровождается сердечно-сосудистыми осложнениями, такими как повреждение миокарда, определяемое повышенным уровнем тропонина I (TnI), миокардит, острый ИМ, СН и аритмии [14]. У 10–12% пациентов, госпитализированных по поводу COVID, имеет место повышение уровней сердечных тропонинов, NT-proBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide) и миоглобина, причем у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением инфекции выявлены более высокие уровни NT-proBNP и миоглобина, чем у пациентов с более легким течением. У умерших пациентов наблюдался пиковый уровень сердечного тропонина I за неделю до смерти. Риск развития острого ИМ при COVID увеличивается повреждением атеросклеротических бляшек [67]. Распространенная форма сердечной дисфункции при COVID — фибрилляция предсердий, развитию которой могли способствовать сопутствующие диабет, ИБС, застойная СН, ХБП [11].

Частота повреждения миокарда у пациентов с COVID повышается с увеличением тяжести заболевания и несет значимую прогностическую информацию. До 66% госпитализированных пациентов имели повышенный уровень тропонина. Анамнестические АГ (OR 1,8) и ХБП (OR 9) независимо предсказывают повреждение миокарда. Биохимические признаки повреждения миокарда ассоциированы с повышенным риском развития аритмии, ОРДС, потребностью в ИВЛ и летальностью у госпитализированных пациентов. Пациентам с пиковым уровнем тропонина чаще требовалась неинвазивная (OR 2,4; $p = 0,007$) или инвазивная ИВЛ (OR 6,8, $p < 0,001$). Пиковые уровни тропонина независимо связаны с острым повреждением почек (OR 7, $p < 0,001$), венозной тромбоэмболией (OR 12; $p < 0,001$), фибрилляцией предсердий (OR 10,7; $p = 0,026$) и смертью во время госпитализации (OR 2,4; $p = 0,003$) [68]. Тромбоз глубоких вен (ТГВ) обнаруживается при аутопсии у 58% и ТЭЛА у 33% умерших

пациентов с COVID. ИБС была наиболее распространенным сопутствующим заболеванием у этих пациентов (50%) [69].

Уже в 2020 г. было замечено, что частота нарушений сознания и инсульта достоверно выше у пациентов с более тяжелым течением COVID. В небольшой серии пациентов с COVID, госпитализированных в больницы штата Вашингтон (США), инсульт наблюдался у 8%. У 58% из них в анамнезе отмечен диабет [70].

Тяжелое течение заболевания чаще наблюдается у пожилых пациентов, у которых имеются сопутствующие заболевания, повышающие риск инсульта, такие как диабет, гиперлипидемия, синдром гиперкоагуляции, ТГВ. Среди 42 688 пациентов с COVID зарегистрированы 187 случаев инсультов. Острые ишемические инсульты (ОИИ) у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 встречаются нечасто и обычно возникают при наличии других факторов риска, особенно сопутствующих патологий. С повышенным риском ОИИ ассоциированы диабет (72% с COVID против 29,5% без COVID), АГ (67% с COVID против 29,5% без COVID), гиперлипидемия (11% с COVID против 1,5% без COVID), ИБС (9% против 5% без COVID) и ТГВ (3,7% против 5% без COVID) [71].

Метаанализ 145 сообщений установил, что среди 108 571 пациента с COVID острые ССО возникли у 1,4%. Наиболее частым проявлением был ОИИ (87,4%); реже встречался геморрагический инсульт (11,6%). Пациенты с COVID, у которых развились острые ССО, чаще имели в анамнезе АГ (62%, OR 7,35), диабет (37%, OR 5,6) и ИБС (16%, OR 3,1). Пациентов с инсультом, развившимся во время острой фазы COVID, характеризует более высокая частота окклюзии крупных сосудов (80%, OR 2,7) и более высокая внутрибольничная летальность (33%, OR 5,2) по сравнению с теми, кто перенес инсульт без инфекции. Пациенты с COVID, осложнившимся ОИИ, как правило, старше по возрасту и чаще имеют в анамнезе АГ, ИБС, ТГВ, гиперлипидемию и диабет [72].

COVID может привести к острому повреждению миокарда, выявляемому по увеличению концентрации сердечного тропонина, особенно у пациентов с ССЗ или факторами сердечно-сосудистого риска. Повышенный уровень сердечного тропонина связан с худшим прогнозом. В британском многоцентровом исследовании COVID-HEART по изучению природы и степени повреждения миокарда у пациентов, госпитализированных с COVID, проведено сравнение группы пациентов с COVID и повышенным уровнем сердечного тропонина (основная исследуемая группа COVID+/тропонин+) с двумя проспективными контрольными группами (пациенты с COVID и нормальным уровнем тропонина [COVID+/тропонин–] и пациенты без COVID и повышенным уровнем тропонина [COVID–/коморбидность+], соответствующие по возрасту и сопутствующим заболеваниям) [73]. В исследовании приняли участие 25 центров магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца Великобритании. В исследуемую популяцию вошли 7273 (15%) пациента из 49 025 с признаками повреждения миокарда, определяемыми по повышению уровня сердечного тропонина, госпитализированных с диагнозом COVID. Часто встречающиеся сопутствующие заболевания включали АГ (47%), ожирение (43%) и диабет (25%). Причинами повышенного уровня сердечного тропонина были ИМ, СН, кардиомиопатия, миокардит, неишемическое поражение сердца вследствие сепсиса или почечной недостаточности, во многих случаях диагноз не был установлен. Частота аномалий со стороны сердца, определяемых как повреждение левого или правого желудочка, рубцы или заболевание перикарда, была в 2 раза выше в основной группе (61%), чем в контрольных группах (36% [COVID+/тропонин–] и 31% [COVID–/коморбидность+]). В большем количестве случаев, чем в контрольных группах, наблюдалась желудочковая недостаточность (17% против 3% и 7%) или рубец (42% против 7% и 23%). Характер повреждения миокарда был разным: у пациентов с большей вероятностью, чем в контрольных группах, был ИМ (13% против 2% и 7%; $p<0,01$) или микроИМ (9% против 0% и 1%). По данным МРТ, распространенность вероятного недавнего миокардита составила 6,7% (23 и 342) в случаях по сравнению с 1,7% (2 и 113) в контрольной группе без COVID ($p=0,045$). Рубец на миокарде (но не уровень тропонина) был независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (OR 2,25). По сравнению с пациентами контрольных групп пациенты COVID+/тропонин+ имеют больше желудочковых нарушений и рубцов миокарда в раннем периоде выздоровления. МРТ сердца выявила у этих пациентов картину микроИМ, свидетельствующую о его тромботической природе. Протромботическое состояние развивается во время воспалительной фазы инфекции. В группе COVID+/тропонин+ при

визуализации выявлен рубец в 42% случаев, что в 6 раз выше, чем в контрольной группе с COVID (7%) и вдвое больше, чем в контрольной группе без COVID (23%). Наличие рубца на миокарде у них независимо связано с наличием ССО через 12 месяцев. В целом результаты МРТ-картирования переориентируют внимание с миокардита на тромбоз (ИМ и микроИМ как его последствия). У пациентов COVID+/тропонин+наблюдалась более высокая частота ИМ (13% против 2%) и микроИМ (9% против 1%), чем в объединенной контрольной группе. В случаях с ИМ и микроИМ уровни сердечных тропонинов были выше, чем в случаях без ИМ и микроИМ [73].

У выздоравливающих пациентов с COVID, у которых во время госпитализации было острое повреждение миокарда, было больше желудочковых нарушений и рубцов на миокарде, чем у пациентов с COVID без повышения концентраций сердечного тропонина и у пациентов из контрольной группы без COVID, сопоставимых по сопутствующим ССЗ. Избыточный рубец обычно имел место при инфаркте миокарда или микроИМ, при этом воспаление миокарда наблюдалось реже. Эти результаты позволяют предположить, что макро- и микроангиопатический тромбоз может быть ключевым патологическим процессом повреждения миокарда у выживших после COVID. Это проспективное исследование типа «случай–контроль» позволило дифференцировать последствия инфекции COVID от предсуществовавших рубцов и поражений миокарда, связанных с сопутствующими ССЗ, и установить высокую распространенность сопутствующих ССЗ. Установлено также, что у пациентов с COVID и повреждением миокарда вероятность возникновения ССО в 2 раза выше, чем у пациентов из обеих контрольных групп. Возможно, клиницисты недооценивают ранее существовавший рубец у мультиморбидных пациентов и, следовательно, ошибочно относят его к интеркуррентному эпизоду COVID (систематическая ошибка при установлении случая) [73].

АГ и ССЗ увеличивают количество госпитализаций в ОИТ. Распространенность АГ и ССЗ, существовавших у пациентов с COVID до заражения, составила 17 и 16% соответственно, причем у пациентов ОИТ АГ и ССЗ встречаются в 2 и 3 раза (острого повреждения сердца — в 13 раз) чаще, чем у пациентов, не нуждающихся в интенсивной терапии. Сравнение распространенности заболеваний у тяжелых (находящихся в ОИТ) и нетяжелых (не находящихся в ОИТ) пациентов показало, что на АГ приходится 29% случаев в ОИТ и 14% случаев вне ОИТ (OR 2, $p<0{,}00001$); на ССЗ — 17% случаев в ОИТ и 6% случаев вне ОИТ (OR 3, $p<0{,}00001$). У пациентов с сопутствующими АГ, ССЗ или диабетом после заражения вирусом SARS-CoV-2 чаще развиваются тяжелые формы COVID. Учет распространенности ССО по острому повреждению миокарда сделал разницу между пациентами ОИТ и пациентами, не находящимися в ОИТ, более резкой (OR 13,5; $p=0{,}0001$). Еще одним важным открытием является вред, который вирус нанес сердцу. По меньшей мере 8% пациентов с COVID перенесли острое повреждение сердца (частота повреждений миокарда в 13 раз выше у пациентов в ОИТ, чем у пациентов, не находящихся в ОИТ). Если рассматривать креатинкиназу как биомаркер сердечного повреждения, то эта доля составляет 11,5%. Пациенты с COVID и сопутствующей нестабильной стенокардией или ИМ с подъемом сегмента *ST* в анамнезе имеют низкий сердечный резерв, низкую толерантность к тяжелой пневмонии и с большей вероятностью развивают СН [30].

Систематический обзор 16 исследований с участием 3994 пациентов установил, что наличие АГ (OR 3) и ССЗ (OR 5) у пациентов с COVID-19 значимо ассоциировано с серьезными осложнениями. Общая распространенность сопутствующих ССЗ у пациентов с COVID составила 7%. Сопутствующие ССЗ в 4,5 раза повышают риск развития серьезных осложнений и смерти [29].

Исследование, проведенное в Швейцарии, подтвердило, что госпитализированные пациенты с COVID, имеющие в анамнезе ССЗ (33%), больше подвержены риску ССО. У 47% этих пациентов в анамнезе была АГ, у 27% — ожирение, у 24% — дислипидемия, у 20% — диабет (преимущественно СД2), у 11% — острый коронарный синдром или ИМ (с подъемом или без подъема *ST*), у 12% — аритмия (в основном фибрилляция предсердий), у 9% — инсульт или транзиторная ишемическая атака, у 7% — СН и у 5% — заболевания периферических артерий. Другими наиболее значимыми сопутствующими заболеваниями были умеренная или тяжелая ХПБ (11%), обструктивное апноэ во сне (8%), астма (7%), ХОБЛ (6%), недостаточность питания (6%). Частота тяжелых ССО (включая СН, тяжелую аритмию, ИМ с подъемом или без подъема *ST* и смерть от ССЗ) была выше у пациентов с сопутствующими ССЗ, чем без них (51% против 15%, OR 6,0, $p<0{,}001$) [74].

Более высокая летальность COVID с сопутствующими АГ и ССЗ отчасти объясняется отсутствием полного понимания того, как коморбидные заболевания и COVID взаимодействуют на молекулярном уровне, которое позволило бы применять адаптированные методы лечения. D. Barh и соавт. [75] использовали наборы данных мультиомики и биоинформатический подход для выявления перекрестных взаимодействий между COVID и ССЗ. Авторы обнаружили общие с COVID молекулярные пути развития и ключевые гены-хабы для каждого коморбидного состояния, которые могут быть терапевтическими мишенями у пациентов с COVID и сопутствующими заболеваниями. На основании этих открытий они предложили перепрофилировать ряд существующих одобренных препаратов (например, дигоксин, церитиниб, иделалисиб, фелбамат для пациентов с COVID и диабетом). Не удалось найти общие мишени для сложных коморбидных состояний, таких как диабет + АГ, диабет + ССЗ + рак, диабет + ХБП + рак, ССЗ + рак, ХБП + рак и диабет + АГ + ССЗ + ХБП + рак.

Y.A. Makarova и соавт. [51] описали взаимовлияние атеросклероза и COVID. Рассмотрены особенности коморбидного патогенеза на различных уровнях (сосудистом, клеточном и молекулярном), в частности двунаправленное влияние этих состояний: наличие ССЗ влияет на восприимчивость к вирусной инфекции, а коронавирус SARS-CoV-2, в свою очередь, оказывает негативное воздействие на эндотелий и кардиомиоциты, вызывая секрецию провоспалительных цитокинов и тем самым усугубляя развитие атеросклероза. Патогенез коморбидности определяется влиянием вируса на различные звенья атерогенеза: генерацию окисленных форм липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), индукцию цитокинового шторма, повреждение эндотелиального гликокаликса и митохондрий, трансформацию стабильной бляшки в нестабильную. Воздействие SARS-CoV-2 на крупные сосуды, такие как аорта, является более сложным, чем считалось ранее, учитывая его влияние на *vasa vasorum*. Кратко обобщена современная информация о взаимном влиянии лекарственных средств, применяемых при лечении атеросклероза, и острого заболевания COVID [51].

До 25% случаев COVID сопровождаются развитием ССО, преимущественно у пожилых людей с клиническими проявлениями уже имеющегося атеросклероза. Сердечно-сосудистые последствия COVID наиболее опасны для тех, у кого на почве ранее существовавшего атеросклероза уже имеются хронические поражения коронарных/церебральных артерий и сниженные перфузионные резервы миокарда и других жизненно важных органов. Провоспалительное и тромбофилическое состояние является неотъемлемой особенностью атеросклероза, повышающей риск прогрессирования COVID в тяжелую форму, поскольку лежащая в его основе эндотелиальная дисфункция представляет собой дерегулированную иммунологическую среду, в которой SARS-CoV-2 вызывает цитокиновый шторм. Системный гипервоспалительный ответ при COVID благоприятствует атерогенезу и ускоряет образование атеросклеротической бляшки. За относительно короткое время достигнут значительный прогресс в понимании сложного, взаимно усиливающего патогенеза ССО COVID. Выявленные основные патогенетические механизмы представляют собой терапевтические мишени для защиты сердечно-сосудистой системы от долгосрочных последствий повреждающего воздействия COVID [51].

Сердечно-сосудистые осложнения возникли у 18% (300 и 1645) пациентов, госпитализированных с COVID-ассоциированной внебольничной пневмонией в больницы Луисвилла (США). Летальность в этой группе составила 45% против 13% у пациентов без ССО. Основной причиной смерти стали ССО, развившиеся у пациентов с застойной СН (OR 1,6), ИБС (OR, 1,3) и фибрилляцией предсердий (OR 1,4), которые уже имелись до заражения вирусом SARS-CoV-2 [8]. Авторы пришли к заключению, что госпитализированные пациенты с SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией и сопутствующими заболеваниями подвергаются повышенному риску ССО.

В многоцентровом обсервационном исследовании в анамнезе у 290 из 937 госпитализированных пациентов с COVID-ассоциированным ОРДС были заболевания сердца, наиболее распространенной среди них была ИБС (15,4%). Это исследование показало, что тяжесть COVID и риск развития ССО связаны с сопутствующими ССЗ [76].

ОСЛОЖНЕНИЯ COVID У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Анализ данных реестра ССЗ Американской ассоциации кардиологов «AHA COVID» продемонстрировал более высокую степень тяжести COVID и внутрибольничную летальность онкологических пациентов с анамнестической СН, особенно у пациентов со сниженной фракцией выброса, чем у пациентов без СН (32% против 17%) [77].

Результаты ретроспективного многоцентрового исследования продемонстрировали, что степень тяжести COVID у онкологических пациентов коррелирует с коморбидными ССЗ (особенно СН) и факторами сердечно-сосудистого риска (ФССР), а также с АГ и диабетом. Онкологические пациенты с коморбидными ССЗ/ФССР имели более высокую степень тяжести COVID и летальность (35% против 17%), чем пациенты без ССЗ/ФССР. Осложнения COVID также чаще развиваются у пациентов с этими коморбидными заболеваниями, включая ВТЭ, ИМ, фибрилляцию предсердий, фибрилляцию желудочков, кардиомиопатию, симптоматическую СН и острые нарушения мозгового кровообращения, чем у пациентов без ССЗ/ФССР. Частота госпитализаций и потребность в дополнительном кислороде, интенсивной терапии, ИВЛ и вазопрессорах выше у онкологических пациентов с коморбидными ССЗ/ФССР по сравнению с пациентами без ССЗ/ФССР в течение периода наблюдения до 180 дней после излечения от острого COVID [78].

ПОСТ-COVID СИНДРОМ

Со временем выяснилось, что COVID вызывает не только респираторные симптомы, но и долгосрочные осложнения в других системах органов. К ним относится и сердечно-сосудистая система [67]. Риск ССО, вызванных инфекцией SARS-CoV-2, значительно увеличивается в течение первых шести месяцев после заражения. Учитывая связь COVID с тяжелым сердечно-сосудистым поражением во время острой фазы инфекции и связанный с этим повышенный риск смерти, многие пациенты с COVID могут испытывать широкий спектр послеинфекционных ССО: от отсутствия клинических признаков заболевания сердца или бессимптомной сердечной аритмии до симптоматического заболевания сердца. У небольшого процента пациентов в пост-остром периоде COVID наблюдаются симптомы, которые могут указывать на заболевание сердца, включая сердцебиение и боль в груди у 20% через 60 дней и у 5% через 6 месяцев. У выздоровевших от COVID часто выявляются отклонения на ЭКГ, включая подъем или депрессию сегмента *ST*, депрессию/инверсию зубца *T* и зубца *Q*, а также отклонения результатов лабораторных тестов, включая повышение уровней сердечного тропонина, NT-proBNP и D-димера. Повышенные уровни тропонина, NT-proBNP и D-димера связаны с более тяжелыми клиническими исходами и более высокими показателями летальности. Через 30 дней после выписки выжившие после COVID имеют повышенный риск развития миокардита (OR 5,4), острой ИБС (OR 2), ИМ (OR 2), ишемической кардиомиопатии (OR 3) и стенокардии (OR 3) [52].

Среди выздоровевших от COVID пациентов более 10% были повторно госпитализированы. Большинство случаев повторной госпитализации и смерти происходят в течение 30 дней после выписки. Смертность от всех причин в течение 30 дней, 90 дней и одного года после выписки составила 7,9, 7,6 и 7,5% соответственно [79]. Наиболее распространенной причиной повторной госпитализации по поводу ССО была острая СН (8,5%), за которой следовал острый ИМ (5,2%). Венозные тромбоэмболии (ВТЭ) и инсульт во время 30-дневной повторной госпитализации встречались с частотой 4,6 и 3,6% соответственно. Повторные госпитализации, связанные с ССЗ, ассоциированы с более высокой летальностью по сравнению с повторными госпитализациями по причинам, не связанным с ССЗ (16,5% против 7,5%, $p<0,01$). У повторно госпитализированных пациентов наблюдалось более высокое бремя заболеваний, существовавших до инфекции вируса SARS-CoV-2, по шкале коморбидности Чарлсона. Характеристики 26 725 повторных госпитализаций в течение 30 дней по поводу ССЗ сравнивали с характеристиками 461 089 лиц, выздоровевших от COVID, которые не были повторно госпитализированы. Независимые факторы риска 30-дневной повторной госпитализации, связанной с ССО острой фазы COVID, включали ранее существовавшие АГ (OR 1,1), СН (OR 2,0), ИБС (OR 1,2), ХОБЛ (OR 1,2), легочную гипертензию (OR 3,4), фибрилляцию предсердий (OR 2,0), ВТЭ при поступлении (OR 1,25), хроническую болезнь почек (OR 1,1) [80].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Влияние сопутствующих хронических заболеваний на степень тяжести острой фазы COVID было признано с самых первых дней пандемии. Со временем выяснилось, что COVID вызывает не только респираторные симптомы, но и долгосрочные осложнения в других системах органов. Большое внимание сосредоточено на проблемах коморбидности, связанных с инфекцией коронавируса SARS-CoV-2 и долго-

срочными последствиями COVID. Результаты многочисленных исследований показали значимую связь между некоторыми сопутствующими заболеваниями, с одной стороны, и степенью тяжести и риском смерти от COVID — с другой стороны. Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями у пациентов с COVID являются ожирение, гиперлипидемия, диабет и сердечно-сосудистые заболевания, в том числе артериальная гипертензия (многие авторы рассматривают артериальную гипертензию отдельно, не включая ее в число сердечно-сосудистых заболеваний). Хронические сердечно-сосудистые заболевания наиболее сильно влияют на летальность COVID. Таким образом, сопутствующие метаболические и сердечно-сосудистые заболевания существенно влияют на развитие и прогноз COVID-19.

У многих пациентов, особенно лиц пожилого возраста, имеются в анамнезе два хронических заболевания или более. Установить индивидуальный вес коморбидных заболеваний как факторов риска тяжелого течения COVID-19 непросто. Определение этих факторов важно, поскольку стратегии предотвращения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий зависят от лежащих в их основе механизмов. Во-первых, необходимо выяснить, влияет ли каждый фактор на тяжесть инфекции и на риск смертности. Многие молекулярные и биохимические факторы риска связаны с сопутствующими заболеваниями, создавая статистические ассоциации, которые не всегда указывают на причинно-следственную связь. Необходимо также проанализировать, чем именно обусловлено влияние конкретного заболевания. Хронические заболевания, которые приводят к слабости и зависимости, делают пациентов более склонными к инфекциям. Несмотря на существование прогностических шкал для отбора пациентов с инфекцией SARS-CoV-2, которые могли бы получить пользу от терапевтических вмешательств в дополнение к стандартному лечению, до сих пор неизвестно, каков вклад каждого из этих факторов в развитие осложнений. Эта проблема составляет предмет будущих исследований.

В целом взаимное отягощение хронических заболеваний и COVID интуитивно понятно. При COVID особенно страдает сердечно-сосудистая и нервная системы, совершенно аналогично тому, что происходит при диабете. Итог один, а молекулярные механизмы разные. Например, при COVID поражение эндотелия начинается с прикрепления коронавируса к рецептору ангиотензин-конвертирующего фермента 2. Тогда как при сахарном диабете поражение эндотелия связано с возможностью вхождения глюкозы в клетки эндотелия без использования инсулина посредством транспортера глюкозы с последующим повреждением клетки повышенным осмотическим давлением на фоне гипергликемии из-за дефицита инсулина. По этой причине следует остерегаться заявлений о том, что патогенез COVID похож на патогенез других заболеваний.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Patidar S., Mahor D., Dubey A. et al. Prognostic significance of comorbidities in COVID 19 patients. J Cardiovasc Dis Res. 2023; 14(5): 1944–50.
2. Gupta A., Marzook H., Ahmad F. Comorbidities and clinical complications associated with SARS-CoV-2 infection: an overview. Clin Exp Med. 2023; 23(2): 313–31. DOI: 10.1007/s10238-022-00821-4.
3. Müller-Wieland D., Marx N., Dreher M. et al. COVID-19 and cardiovascular comorbidities. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2022; 130(3): 178–89. DOI: 10.1055/a-1269-1405.
4. Santra D., Banerjee A., De S.K. et al. Relation of ACE2 with co-morbidity factors in SARS-CoV-2 patho-

genicity. Comp Clin Path. 2023; 32(2): 179. DOI: 10.1007/s00580-023-03434-9.
5. Luo S., Zhang X., Xiao X. et al. Exploring potential biomarkers and molecular mechanisms of ischemic cardiomyopathy and COVID-19 comorbidity based on bioinformatics and systems biology. Int J Mol Sci. 2023; 24(7): 6511. DOI: 10.3390/ijms24076511.
6. Rief M., Eichinger M., West D. et al. Using cardiovascular risk indices to predict mortality in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome: a cross sectional study. Sci Rep. 2023; 13(1): 11452. DOI: 10.1038/s41598-023-38732-3.
7. Owens C.D., Pinto C.B., Detwiler S. et al. Cerebral small vessel disease pathology in COVID-19 patients: A systematic review. Ageing Res Rev. 2023; 88: 101962. DOI: 10.1016/j.arr.2023.101962.
8. Ali A.S., Sheikh D., Chandler T.R. et al. Cardiovascular complications are the primary drivers of mortality in hospitalized patients with SARS-CoV-2 community-acquired pneumonia. Chest. 2023; 163(5): 1051–60. DOI: 10.1016/j.chest.2022.11.013.
9. Candel F.J., Barreiro P., Salavert M. et al. Expert consensus: main risk factors for poor prognosis in COVID-19 and the implications for targeted measures against SARS-CoV-2. Viruses. 2023; 15(7): 1449. DOI: 10.3390/v15071449.
10. Camacho Moll M.E., Mata Tijerina V.L., Silva Ramírez B. et al. Sex, age, and comorbidities are associated with SARS-CoV-2 infection, COVID-19 severity, and fatal outcome in a mexican population: a retrospective multi-hospital study. J Clin Med. 2023; 12(7): 2676. DOI: 10.3390/jcm12072676.
11. Patel S.R., Mukkera S.R., Tucker L. et al. Characteristics, comorbidities, complications, and outcomes among 802 patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in a community hospital in Florida. Crit Care Explor. 2021; 3(5). DOI: 10.1097/CCE.0000000000000416.
12. McAlister F.A., Nabipoor M., Wang T., Bakal J.A. Emergency Visits or Hospitalizations for Cardiovascular Diagnoses in the Post-Acute Phase of COVID-19. JACC Adv. 2023; 2(6): 100391. DOI: 10.1016/j.jacadv.2023.100391.
13. Razipour S., El Hajjar A.H., Pottle C. et al. Cardiovascular comorbidities predispose to cardiovascular complications in hospitalized patients with COVID-19 infection. J Am Coll Cardiol. 2022; 79(9): 2135. DOI: 10.1016/S0735-1097(22)03126-6.
14. Zdanyte M., Martus P., Nestele J. et al. Risk assessment in COVID-19: prognostic importance of cardiovascular parameters. Clin Cardiol. 2022; 45(9): 943–51. DOI: 10.1002/clc.23883.
15. Delerue Matos A., Fonseca de Paiva A., Cunha C., Voss G. Precautionary behaviours of individuals with multimorbidity during the COVID-19 pandemic. Eur J Ageing. 2022; 19(4): 827–35. DOI: 10.1007/s10433-021-00632-8.
16. Коршунова А.А. Тромбо-геморрагические осложнения у больных с тяжелой формой новой коронавирусной инфекции COVID-19. Дис. ... канд. мед. наук: 3.1.18. СПб.; 2022.
17. Dissanayake H. COVID-19 and metabolic syndrome. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2023: 101753. DOI: 10.1016/j.beem.2023.101753.
18. Zhao Y., Han X., Li C. et al. COVID-19 and the cardiovascular system: a study of pathophysiology and interpopulation variability. Front Microbiol. 2023; 14: 1213111. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1213111.
19. Omidi F., Hajikhani B., Kazemi S.N. et al. COVID-19 and cardiomyopathy: a systematic review. Front. Cardiovasc. Med. 2021; 8: 695206. DOI: 10.3389/fcvm.2021.695206.
20. Aluganti Narasimhulu C., Singla D.K. Mechanisms of COVID-19 pathogenesis in diabetes. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2022; 323(3): H403–20. DOI: 10.1152/ajpheart.00204.2022.
21. Discacciati M.G., Siani S., Campa A., Nakaya H.I. Why should obese youth be prioritized in COVID-19 vaccination programs? A nationwide retrospective study. Lancet Reg Health Am. 2022; 7: 100167. DOI: 10.1016/j.lana.2021.100167.
22. Raeisi T., Mozaffari H., Sepehri N. et al. The negative impact of obesity on the occurrence and prognosis of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) disease: a systematic review and meta-analysis. Eat Weight Disord. 2022; 27(3): 893–911. DOI: 10.1007/s40519-021-01269-3.
23. Russell C.D., Lone N.I., Baillie J.K. Comorbidities, multimorbidity and COVID-19. Nat Med. 2023; 29(2): 334–43. DOI: 10.1038/s41591-022-02156-9.
24. Uribe-Querol E., Rosales C. Neutrophils actively contribute to obesity-associated inflammation and pathological complications. Cells. 2022; 11(12): 1883. DOI: 10.3390/cells11121883.
25. McKenna E., Wubben R., Isaza-Correa J.M. et al. Neutrophils in COVID-19: not innocent bystanders. Front. Immunol. 2022; 13: 864387. DOI: 10.3389/fimmu.2022.864387.
26. Wang Chau C., Sugimura R. Locked in a pro-inflammatory state. eLife. 2022; 11: e80699. DOI: 10.7554/eLife.80699.
27. Grewal T., Buechler C. Adipokines as diagnostic and prognostic markers for the severity of COVID-19. Biomedicines. 2023; 11(5): 1302. DOI: 10.3390/biomedicines11051302.
28. Martinez-Colon G.J., Ratnasiri K., Chen H. et al. SARS-CoV-2 infection drives an inflammatory response in human adipose tissue through infection of adipocytes and macrophages. Sci. Transl. Med. 2022; 14(674): eabm9151. DOI: 10.1126/scitranslmed.abm9151.
29. Nandy K., Salunke A., Pathak S.K. et al. Coronavirus disease (COVID-19): A systematic review and meta-analysis to evaluate the impact of various comorbidities on serious events. Diabetes Metab Syndr. 2020; 14(5): 1017–25. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.06.064.
30. Li B., Yang J., Zhao F. et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in Chi-

na. Clin Res Cardiol. 2020; 109(5): 531–8. DOI: 10.1007/s00392-020-01626-9.
31. Gupta R., Singh B., Gautam A. et al. SARS-COV-2 infection related mortality and comorbidities in a dedicated COVID-19 facility: a record based analysis from Uttar Pradesh. Asian J Med Sci. 2022; 13(3): 3–10. DOI: 10.3126/ajms.v13i3.41331.
32. Singh P., Bhaskar Y., Verma P. et al. Impact of comorbidity on patients with COVID-19 in India: A nationwide analysis. Front Public Health. 2023; 10: 1027312. DOI: 10.3389/fpubh.2022.1027312.
33. Kastora S., Patel M., Carter B. et al. Impact of diabetes on COVID-19 mortality and hospital outcomes from a global perspective: An umbrella systematic review and meta-analysis. Endocrinol Diabetes Metab. 2022; 5(3): e00338. DOI: 10.1002/edm2.338.
34. Manchanda V., Mitra S., Rafique I. et al. Is Omicron really mild? — Comparative analysis of comorbidities and disease outcomes associated with SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) and Delta (B.1.617.2) variants. Indian J Med Microbiol. 2023; 45: 100391. DOI: 10.1016/j.ijmmb.2023.100391.
35. Rawshani A., Kjölhede E.A., Rawshani A. et al. Severe COVID-19 in people with type 1 and type 2 diabetes in Sweden: A nationwide retrospective cohort study. Lancet Reg Health Eur. 2021; 4: 100105. DOI: 10.1016/j.lanepe.2021.100105.
36. Wong R., Hall M., Vaddavalli R. et al. Glycemic Control and Clinical Outcomes in U.S. Patients With COVID-19: Data From the National COVID Cohort Collaborative (N3C) Database. Diabetes Care. 2022; 45(5): 1099–1106. DOI: 10.2337/dc21-2186.
37. COVID-19 Host Genetics Initiative. Mapping the human genetic architecture of COVID-19. Nature. 2021; 600(7889): 472–7. DOI: 10.1038/s41586-021-03767-x.
38. Llauradó G., Vlacho B., Wargny M. et al. The association between macrovascular complications and intensive care admission, invasive mechanical ventilation, and mortality in people with diabetes hospitalized for coronavirus disease-2019 (COVID-19). Cardiovasc Diabetol. 2022; 21(1): 216. DOI: 10.1186/s12933-022-01657-8.
39. Hadjadj S., Saulnier P.J., Ruan Y. et al. Associations of microvascular complications with all-cause death in patients with diabetes and COVID-19: The CORONADO, ABCD COVID-19 UK national audit and AMERICADO study groups. Diabetes Obes Metab. 2023; 25(1): 78–88. DOI: 10.1111/dom.14845.
40. Meister T., Kolde A., Fischer K. et al. A retrospective cohort study of incidence and risk factors for severe SARS-CoV-2 breakthrough infection among fully vaccinated people. Sci Rep. 2023; 13(1): 8531. DOI: 10.1038/s41598-023-35591-w.
41. Woodruff R.C., Garg S., George M.G. et al. Acute cardiac events during COVID-19-associated hospitalizations. J Am Coll Cardiol. 2023; 81(6): 557–69. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.11.044.
42. Keller K., Sagoschen I., Konstantinides S. et al. Incidence and risk factors of myocarditis in hospitalized patients with COVID-19. J. Med. Virol. 2023; 95(3): e28646. DOI: 10.1002/jmv.28646.
43. Hobohm L., Sagoschen I., Barco S. et al. COVID-19 infection and its impact on case fatality in patients with pulmonary embolism. Eur. Respir. J. 2023; 61(1): 2200619. DOI: 10.1183/13993003.00619-2022.
44. Rubens M., Ramamoorthy V., Saxena A. et al. Hospital outcomes among COVID-19 hospitalizations with myocarditis from the California state inpatient database. Am. J. Cardiol. 2022; 183: 109–14. DOI: 10.1016/j.amjcard.2022.08.009.
45. Lundstrom K., Hromić-Jahjefendić A., Bilajac E. et al. COVID-19 signalome: Pathways for SARS-CoV-2 infection and impact on COVID-19 associated comorbidity. Cell Signal. 2023; 101: 110495. DOI: 10.1016/j.cellsig.2022.110495.
46. Tedeschi D., Rizzi A., Biscaglia S., Tumscitz C. Acute myocardial infarction and large coronary thrombosis in a patient with COVID-19. Catheter Cardiovasc Interv. 2021; 97(2). DOI: 10.1002/ccd.29179.
47. 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(5). DOI: 10.1183/13993003.00547-2020.
48. Lippi G., Wong J., Henry B.M. Hypertension and its severity or mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. Pol Arch Intern Med. 2020; 130: 304–9. DOI: 10.20452/pamw.15272.
49. Malik J.A., Ahmed S., Shinde M. et al. The impact of COVID-19 on comorbidities: a review of recent updates for combating it. Saudi J Biol Sci. 2022; 29(5): 3586–99. DOI: 10.1016/j.sjbs.2022.02.006.
50. John K.J., Mishra A.K., Ramasamy C. et al. Heart failure in COVID-19 patients: Critical care experience. World J Virol. 2022; 11(1): 1–19. DOI: 10.5501/wjv.v11.i1.1.
51. Makarova Y.A., Ryabkova V.A., Salukhov V.V. et al. Atherosclerosis, cardiovascular disorders and COVID-19: comorbid pathogenesis. Diagnostics (Basel). 2023; 13(3): 478. DOI: 10.3390/diagnostics13030478.
52. Kole C., Stefanou E., Karvelas N. et al. Acute and Post-Acute COVID-19 Cardiovascular Complications: A Comprehensive Review. Cardiovasc Drugs Ther. 2023; 1–16. DOI: 10.1007/s10557-023-07465-w.
53. Yang Y., Wei Z., Xiong C., Qian H. Direct mechanisms of SARS-CoV-2-induced cardiomyocyte damage: an update. Virol J. 2022; 19(1): 108. DOI: 10.1186/s12985-022-01833-y.
54. Mehta J., Nidhi J., Rawat J. Association of inflammatory markers in COVID-19 patients with and without comorbidity. Eur J Cardiovasc Med. 2023; 13(2): 1233–40. Website: https://www.healthcare-bulletin.co.uk/
55. Fachri M., Hatta M., Widowati E. et al. Correlations between comorbidities, chest x-ray findings, and C-Reactive protein

level in patients with COVID-19. Ann Med Surg (Lond). 2022; 77: 103553. DOI: 10.1016/j.amsu.2022.103553.
56. Hashim Ibrahim Elbashir I., Kamal Ali Mohamed H., Adam Essa M.E., Seri A. Comparison between D-dimer levels in diabetic and non-diabetic positive COVID-19 adult patients: A hospital-based study. Endocrinol Diabetes Metab. 2022; 5(4): e349. DOI: 10.1002/edm2.349.
57. Thakkar C., Alikunju S., Niranjan N. et al. Klf9 plays a critical role in GR -dependent metabolic adaptations in cardiomyocytes. Cell Signal. 2023: 110886. DOI: 10.1016/j.cellsig.2023.110886.
58. Clark A., Jit M., Warren-Gash C. et al. Global, regional, and national estimates of the population at increased risk of severe COVID-19 due to underlying health conditions in 2020: a modelling study. Lancet Glob Health. 2020; 8(8): e1003–17. DOI: 10.1016/S2214-109X(20)30264-3.
59. Mutch C.P., Ross D.A., Bularga A. et al. Performance status: A key factor in predicting mortality in the first wave of COVID-19 in South-East Scotland. J R Coll Physicians Edinb. 2022; 52(3): 204–12. DOI: 10.1177/14782715221120137.
60. UK Office for National Statistics. Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK. 2022. https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectionintheuk/7july2022
61. Agrawal U., Azcoaga-Lorenzo A., Fagbamigbe A.F. et al. Association between multimorbidity and mortality in a cohort of patients admitted to hospital with COVID-19 in Scotland. J R Soc Med. 2022; 115(1): 22–30. DOI: 10.1177/01410768211051715.
62. Chudasama Y.V., Zaccardi F., Gillies C.L. et al. Patterns of multimorbidity and risk of severe SARS-CoV-2 infection: an observational study in the U.K. BMC Infect Dis. 2021; 21(1): 908. DOI: 10.1186/s12879-021-06600-y.
63. Norris T., Razieh C., Zaccardi F. et al. Impact of cardiometabolic multimorbidity and ethnicity on cardiovascular/renal complications in patients with COVID-19. Heart. 2022; 108(15): 1200–8. DOI: 10.1136/heartjnl-2021-320047.
64. Carmona-Pírez J., Gimeno-Miguel A., Bliek-Bueno K. et al. Identifying multimorbidity profiles associated with COVID-19 severity in chronic patients using network analysis in the PRECOVID Study. Sci Rep. 2022; 12(1): 2831. DOI: 10.1038/s41598-022-06838-9.
65. Hogarth M., John D., Li Y. et al. Clinical characteristics and comorbidities associated with SARS-CoV-2 breakthrough infection in the University of California Healthcare Systems. Am J Med Sci. 2023; 366(2): 102–13. DOI: 10.1016/j.amjms.2023.04.019.
66. Comoglu S., Kant A. Does the Charlson comorbidity index help predict the risk of death in COVID-19 patients? North Clin. Istanb. 2022; 9(2): 117–21. DOI: 10.14744/nci.2022.33349.
67. Szpulak A., Garlak U. Ćwirko H. et al. SARS-CoV-2 and its impact on the cardiovascular and digestive systems — The interplay between new virus variants and human cells. Comput Struct Biotechnol J. 2023; 21: 1022–9. DOI: 10.1016/j.csbj.2023.01.024.
68. Papageorgiou N., Sohrabi C., Prieto Merino D. et al. High sensitivity troponin and COVID-19 outcomes. Acta Cardiol. 2022; 77(1): 81–8. DOI: 10.1080/00015385.2021.1887586.
69. Siripanthong B., Asatryan B., Hanff T.C. et al. The pathogenesis and long-term consequences of COVID-19 cardiac injury. JACC Basic Transl Sci. 2022; 7(3): 294–308. DOI: 10.1016/j.jacbts.2021.10.011.
70. Bhatraju P.K., Ghassemieh B.J., Nichols M. et al. COVID-19 in critically ill patients in the Seattle region — case series. N Engl J Med. 2020; 382(21): 2012–22. DOI: 10.1056/NEJMoa2004500.
71. Alotaibi B.A., Aldali J.A., Aldali H.J. et al. The risk factors for acute cerebrovascular accident (stroke) in patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV-2). Viruses. 2023; 15(5): 1140. DOI: 10.3390/v15051140.
72. Nannoni S., de Groot R., Bell S., Markus H.S. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Int. J. Stroke. 2021; 16(2): 137–49. DOI: 10.1177/1747493020972922.
73. Artico J., Shiwani H., Moon J.C. et al. Myocardial involvement after hospitalization for COVID-19 complicated by troponin elevation: a prospective, multicenter, observational study. Circulation. 2023; 147(5): 364–74. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060632.
74. Tessitore E., Carballo D., Poncet A. et al. Mortality and high risk of major adverse events in patients with COVID-19 and history of cardiovascular disease. Open Heart. 2021; 8(1): e001526. DOI: 10.1136/openhrt-2020-001526.
75. Barh D., Aljabali A.A., Tambuwala M.M. et al. Predicting COVID-19 — comorbidity pathway crosstalk-based targets and drugs: towards personalized COVID-19 management. Biomedicines. 2021; 9(5): 556. DOI: 10.3390/biomedicines9050556.
76. Linschoten M., Peters S., van Smeden M. et al. Cardiac complications in patients hospitalised with COVID-19. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2020; 9: 817–23. DOI: 10.1177/2048872620974605.
77. Tehrani D.M., Wang X., Rafique A.M. et al. Impact of cancer and cardiovascular disease on in-hospital outcomes of COVID-19 patients: results from the American heart association COVID-19 cardiovascular disease registry. Cardiooncology. 2021; 7(1): 28. DOI: 10.1186/s40959-021-00113-y.
78. Moey MYY., Hennessy C., French B. et al. COVID-19 severity and cardiovascular outcomes in SARS-CoV-2-infected patients with cancer and cardiovascular disease. Transl Oncol. 2023; 34: 101709. DOI: 10.1016/j.tranon.2023.101709.

79. Ramzi Z.S. Hospital readmissions and post-discharge all-cause mortality in COVID-19 recovered patients; a systematic review and meta-analysis. Am J Emerg Med. 2022; 51: 267–79. DOI: 10.1016/j.ajem.2021.10.059.
80. Zahid S., Khan M.Z., Shatla I. et al. Thirty-day cardiovascular readmissions following discharge with COVID-19: A US Nationwide Readmission Database analysis from the pandemic year 2020. CJC Open. 2023; 5(7): 554–66. DOI: 10.1016/j.cjco.2023.04.007.

REFERENCES

1. Patidar S., Mahor D., Dubey A. et al. Prognostic significance of comorbidities in COVID 19 patients. J Cardiovasc Dis Res. 2023; 14(5): 1944–50.
2. Gupta A., Marzook H., Ahmad F. Comorbidities and clinical complications associated with SARS-CoV-2 infection: an overview. Clin Exp Med. 2023; 23(2): 313–31. DOI: 10.1007/s10238-022-00821-4.
3. Müller-Wieland D., Marx N., Dreher M. et al. COVID-19 and cardiovascular comorbidities. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2022; 130(3): 178–89. DOI: 10.1055/a-1269-1405.
4. Santra D., Banerjee A., De S.K. et al. Relation of ACE2 with co-morbidity factors in SARS-CoV-2 pathogenicity. Comp Clin Path. 2023; 32(2): 179. DOI: 10.1007/s00580-023-03434-9.
5. Luo S., Zhang X., Xiao X. et al. Exploring potential biomarkers and molecular mechanisms of ischemic cardiomyopathy and COVID-19 comorbidity based on bioinformatics and systems biology. Int J Mol Sci. 2023; 24(7): 6511. DOI: 10.3390/ijms24076511.
6. Rief M., Eichinger M., West D. et al. Using cardiovascular risk indices to predict mortality in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome: a cross sectional study. Sci Rep. 2023; 13(1): 11452. DOI: 10.1038/s41598-023-38732-3.
7. Owens C.D., Pinto C.B., Detwiler S. et al. Cerebral small vessel disease pathology in COVID-19 patients: A systematic review. Ageing Res Rev. 2023; 88: 101962. DOI: 10.1016/j.arr.2023.101962.
8. Ali A.S., Sheikh D., Chandler T.R. et al. Cardiovascular complications are the primary drivers of mortality in hospitalized patients with SARS-CoV-2 community-acquired pneumonia. Chest. 2023; 163(5): 1051–60. DOI: 10.1016/j.chest.2022.11.013.
9. Candel F.J., Barreiro P., Salavert M. et al. Expert consensus: main risk factors for poor prognosis in COVID-19 and the implications for targeted measures against SARS-CoV-2. Viruses. 2023; 15(7): 1449. DOI: 10.3390/v15071449.
10. Camacho Moll M.E., Mata Tijerina V.L., Silva Ramírez B. et al. Sex, age, and comorbidities are associated with SARS-CoV-2 infection, COVID-19 severity, and fatal outcome in a mexican population: a retrospective multi-hospital study. J Clin Med. 2023; 12(7): 2676. DOI: 10.3390/jcm12072676.
11. Patel S.R., Mukkera S.R., Tucker L. et al. Characteristics, comorbidities, complications, and outcomes among 802 patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in a community hospital in Florida. Crit Care Explor. 2021; 3(5). DOI: 10.1097/CCE.0000000000000416.
12. McAlister F.A., Nabipoor M., Wang T., Bakal J.A. Emergency Visits or Hospitalizations for Cardiovascular Diagnoses in the Post-Acute Phase of COVID-19. JACC Adv. 2023; 2(6): 100391. DOI: 10.1016/j.jacadv.2023.100391.
13. Razipour S., El Hajjar A.H., Pottle C. et al. Cardiovascular comorbidities predispose to cardiovascular complications in hospitalized patients with COVID-19 infection. J Am Coll Cardiol. 2022; 79(9): 2135. DOI: 10.1016/S0735-1097(22)03126-6.
14. Zdanyte M., Martus P., Nestele J. et al. Risk assessment in COVID-19: prognostic importance of cardiovascular parameters. Clin Cardiol. 2022; 45(9): 943–51. DOI: 10.1002/clc.23883.
15. Delerue Matos A., Fonseca de Paiva A., Cunha C., Voss G. Precautionary behaviours of individuals with multimorbidity during the COVID-19 pandemic. Eur J Ageing. 2022; 19(4): 827–35. DOI: 10.1007/s10433-021-00632-8.
16. Korshunova A.A. Trombo-gemorragicheskiye oslozhneniya u bol'nykh s tyazheloy formoy novoy koronavirusnoy infektsii COVID-19. [Thrombo-hemorrhagic complications in patients with severe form of the new coronavirus infection COVID-19]. Dis. ... kand. med. nauk: 3.1.18. Sankt-Peterburg; 2022. (in Russian).
17. Dissanayake H. COVID-19 and metabolic syndrome. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2023: 101753. DOI: 10.1016/j.beem.2023.101753.
18. Zhao Y., Han X., Li C. et al. COVID-19 and the cardiovascular system: a study of pathophysiology and interpopulation variability. Front Microbiol. 2023; 14: 1213111. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1213111.
19. Omidi F., Hajikhani B., Kazemi S.N. et al. COVID-19 and cardiomyopathy: a systematic review. Front. Cardiovasc. Med. 2021; 8: 695206. DOI: 10.3389/fcvm.2021.695206.
20. Aluganti Narasimhulu C., Singla D.K. Mechanisms of COVID-19 pathogenesis in diabetes. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2022; 323(3): H403–20. DOI: 10.1152/ajpheart.00204.2022.
21. Discacciati M.G., Siani S., Campa A., Nakaya H.I. Why should obese youth be prioritized in COVID-19 vaccination programs? A nationwide retrospective study. Lancet Reg Health Am. 2022; 7: 100167. DOI: 10.1016/j.lana.2021.100167.
22. Raeisi T., Mozaffari H., Sepehri N. et al. The negative impact of obesity on the occurrence and prognosis of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) disease: a systematic review and meta-analysis. Eat Weight Disord. 2022; 27(3): 893–911. DOI: 10.1007/s40519-021-01269-3.
23. Russell C.D., Lone N.I., Baillie J.K. Comorbidities, multimorbidity and COVID-19. Nat Med. 2023; 29(2): 334–43. DOI: 10.1038/s41591-022-02156-9.

24. Uribe-Querol E., Rosales C. Neutrophils actively contribute to obesity-associated inflammation and pathological complications. Cells. 2022; 11(12): 1883. DOI: 10.3390/cells11121883.
25. McKenna E., Wubben R., Isaza-Correa J.M. et al. Neutrophils in COVID-19: not innocent bystanders. Front. Immunol. 2022; 13: 864387. DOI: 10.3389/fimmu.2022.864387.
26. Wang Chau C., Sugimura R. Locked in a pro-inflammatory state. eLife. 2022; 11: e80699. DOI: 10.7554/eLife.80699.
27. Grewal T., Buechler C. Adipokines as diagnostic and prognostic markers for the severity of COVID-19. Biomedicines. 2023; 11(5): 1302. DOI: 10.3390/biomedicines11051302.
28. Martinez-Colon G.J., Ratnasiri K., Chen H. et al. SARS-CoV-2 infection drives an inflammatory response in human adipose tissue through infection of adipocytes and macrophages. Sci. Transl. Med. 2022; 14(674): eabm9151. DOI: 10.1126/scitranslmed.abm9151.
29. Nandy K., Salunke A., Pathak S.K. et al. Coronavirus disease (COVID-19): A systematic review and meta-analysis to evaluate the impact of various comorbidities on serious events. Diabetes Metab Syndr. 2020; 14(5): 1017–25. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.06.064.
30. 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.
31. Gupta R., Singh B., Gautam A. et al. SARS-COV-2 infection related mortality and comorbidities in a dedicated COVID-19 facility: a record based analysis from Uttar Pradesh. Asian J Med Sci. 2022; 13(3): 3–10. DOI: 10.3126/ajms.v13i3.41331.
32. Singh P., Bhaskar Y., Verma P. et al. Impact of comorbidity on patients with COVID-19 in India: A nationwide analysis. Front Public Health. 2023; 10: 1027312. DOI: 10.3389/fpubh.2022.1027312.
33. Kastora S., Patel M., Carter B. et al. Impact of diabetes on COVID-19 mortality and hospital outcomes from a global perspective: An umbrella systematic review and meta-analysis. Endocrinol Diabetes Metab. 2022; 5(3): e00338. DOI: 10.1002/edm2.338.
34. Manchanda V., Mitra S., Rafique I. et al. Is Omicron really mild? — Comparative analysis of comorbidities and disease outcomes associated with SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) and Delta (B.1.617.2) variants. Indian J Med Microbiol. 2023; 45: 100391. DOI: 10.1016/j.ijmmb.2023.100391.
35. Rawshani A., Kjölhede E.A., Rawshani A. et al. Severe COVID-19 in people with type 1 and type 2 diabetes in Sweden: A nationwide retrospective cohort study. Lancet Reg Health Eur. 2021; 4: 100105. DOI: 10.1016/j.lanepe.2021.100105.
36. Wong R., Hall M., Vaddavalli R. et al. Glycemic Control and Clinical Outcomes in U.S. Patients With COVID-19: Data From the National COVID Cohort Collaborative (N3C) Database. Diabetes Care. 2022; 45(5): 1099–1106. DOI: 10.2337/dc21-2186.
37. COVID-19 Host Genetics Initiative. Mapping the human genetic architecture of COVID-19. Nature. 2021; 600(7889): 472–7. DOI: 10.1038/s41586-021-03767-x.
38. Llauradó G., Vlacho B., Wargny M. et al. The association between macrovascular complications and intensive care admission, invasive mechanical ventilation, and mortality in people with diabetes hospitalized for coronavirus disease-2019 (COVID-19). Cardiovasc Diabetol. 2022; 21(1): 216. DOI: 10.1186/s12933-022-01657-8.
39. Hadjadj S., Saulnier P.J., Ruan Y. et al. Associations of microvascular complications with all-cause death in patients with diabetes and COVID-19: The CORONADO, ABCD COVID-19 UK national audit and AMERICADO study groups. Diabetes Obes Metab. 2023; 25(1): 78–88. DOI: 10.1111/dom.14845.
40. Meister T., Kolde A., Fischer K. et al. A retrospective cohort study of incidence and risk factors for severe SARS-CoV-2 breakthrough infection among fully vaccinated people. Sci Rep. 2023; 13(1): 8531. DOI: 10.1038/s41598-023-35591-w.
41. Woodruff R.C., Garg S., George M.G. et al. Acute cardiac events during COVID-19-associated hospitalizations. J Am Coll Cardiol. 2023; 81(6): 557–69. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.11.044.
42. Keller K., Sagoschen I., Konstantinides S. et al. Incidence and risk factors of myocarditis in hospitalized patients with COVID-19. J. Med. Virol. 2023; 95(3): e28646. DOI: 10.1002/jmv.28646.
43. Hobohm L., Sagoschen I., Barco S. et al. COVID-19 infection and its impact on case fatality in patients with pulmonary embolism. Eur. Respir. J. 2023; 61(1): 2200619. DOI: 10.1183/13993003.00619-2022.
44. Rubens M., Ramamoorthy V., Saxena A. et al. Hospital outcomes among COVID-19 hospitalizations with myocarditis from the California state inpatient database. Am. J. Cardiol. 2022; 183: 109–14. DOI: 10.1016/j.amjcard.2022.08.009.
45. Lundstrom K., Hromić-Jahjefendić A., Bilajac E. et al. COVID-19 signalome: Pathways for SARS-CoV-2 infection and impact on COVID-19 associated comorbidity. Cell Signal. 2023; 101: 110495. DOI: 10.1016/j.cellsig.2022.110495.
46. Tedeschi D., Rizzi A., Biscaglia S., Tumscitz C. Acute myocardial infarction and large coronary thrombosis in a patient with COVID-19. Catheter Cardiovasc Interv. 2021; 97(2). DOI: 10.1002/ccd.29179.
47. 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(5). DOI: 10.1183/13993003.00547-2020.
48. Lippi G., Wong J., Henry B.M. Hypertension and its severity or mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. Pol Arch Intern Med. 2020; 130: 304–9. DOI: 10.20452/pamw.15272.

49. Malik J.A., Ahmed S., Shinde M. et al. The impact of COVID-19 on comorbidities: a review of recent updates for combating it. Saudi J Biol Sci. 2022; 29(5): 3586–99. DOI: 10.1016/j.sjbs.2022.02.006.
50. John K.J., Mishra A.K., Ramasamy C. et al. Heart failure in COVID-19 patients: Critical care experience. World J Virol. 2022; 11(1): 1–19. DOI: 10.5501/wjv.v11.i1.1.
51. Makarova Y.A., Ryabkova V.A., Salukhov V.V. et al. Atherosclerosis, cardiovascular disorders and COVID-19: comorbid pathogenesis. Diagnostics (Basel). 2023; 13(3): 478. DOI: 10.3390/diagnostics13030478.
52. Kole C., Stefanou E., Karvelas N. et al. Acute and Post-Acute COVID-19 Cardiovascular Complications: A Comprehensive Review. Cardiovasc Drugs Ther. 2023; 1–16. DOI: 10.1007/s10557-023-07465-w.
53. Yang Y., Wei Z., Xiong C., Qian H. Direct mechanisms of SARS-CoV-2-induced cardiomyocyte damage: an update. Virol J. 2022; 19(1): 108. DOI: 10.1186/s12985-022-01833-y.
54. Mehta J., Nidhi J., Rawat J. Association of inflammatory markers in COVID-19 patients with and without comorbidity. Eur J Cardiovasc Med. 2023; 13(2): 1233–40. Website: https://www.healthcare-bulletin.co.uk/
55. Fachri M., Hatta M., Widowati E. et al. Correlations between comorbidities, chest x-ray findings, and C-Reactive protein level in patients with COVID-19. Ann Med Surg (Lond). 2022; 77: 103553. DOI: 10.1016/j.amsu.2022.103553.
56. Hashim Ibrahim Elbashir I., Kamal Ali Mohamed H., Adam Essa M.E., Seri A. Comparison between D-dimer levels in diabetic and non-diabetic positive COVID-19 adult patients: A hospital-based study. Endocrinol Diabetes Metab. 2022; 5(4): e349. DOI: 10.1002/edm2.349.
57. Thakkar C., Alikunju S., Niranjan N. et al. Klf9 plays a critical role in GR -dependent metabolic adaptations in cardiomyocytes. Cell Signal. 2023: 110886. DOI: 10.1016/j.cellsig.2023.110886.
58. Clark A., Jit M., Warren-Gash C. et al. Global, regional, and national estimates of the population at increased risk of severe COVID-19 due to underlying health conditions in 2020: a modelling study. Lancet Glob Health. 2020; 8(8): e1003–17. DOI: 10.1016/S2214-109X(20)30264-3.
59. Mutch C.P., Ross D.A., Bularga A. et al. Performance status: A key factor in predicting mortality in the first wave of COVID-19 in South-East Scotland. J R Coll Physicians Edinb. 2022; 52(3): 204–12. DOI: 10.1177/14782715221120137.
60. UK Office for National Statistics. Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK. 2022. https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectionintheuk/7july2022.
61. Agrawal U., Azcoaga-Lorenzo A., Fagbamigbe A.F. et al. Association between multimorbidity and mortality in a cohort of patients admitted to hospital with COVID-19 in Scotland. J R Soc Med. 2022; 115(1): 22–30. DOI: 10.1177/01410768211051715.
62. Chudasama Y.V., Zaccardi F., Gillies C.L. et al. Patterns of multimorbidity and risk of severe SARS-CoV-2 infection: an observational study in the U.K. BMC Infect Dis. 2021; 21(1): 908. DOI: 10.1186/s12879-021-06600-y.
63. Norris T., Razieh C., Zaccardi F. et al. Impact of cardiometabolic multimorbidity and ethnicity on cardiovascular/renal complications in patients with COVID-19. Heart. 2022; 108(15): 1200–8. DOI: 10.1136/heartjnl-2021-320047.
64. Carmona-Pírez J., Gimeno-Miguel A., Bliek-Bueno K. et al. Identifying multimorbidity profiles associated with COVID-19 severity in chronic patients using network analysis in the PRECOVID Study. Sci Rep. 2022; 12(1): 2831. DOI: 10.1038/s41598-022-06838-9.
65. Hogarth M., John D., Li Y. et al. Clinical characteristics and comorbidities associated with SARS-CoV-2 breakthrough infection in the University of California Healthcare Systems. Am J Med Sci. 2023; 366(2): 102–13. DOI: 10.1016/j.amjms.2023.04.019.
66. Comoglu S., Kant A. Does the Charlson comorbidity index help predict the risk of death in COVID-19 patients? North Clin. Istanb. 2022; 9(2): 117–21. DOI: 10.14744/nci.2022.33349.
67. Szpulak A., Garlak U. Ćwirko H. et al. SARS-CoV-2 and its impact on the cardiovascular and digestive systems — The interplay between new virus variants and human cells. Comput Struct Biotechnol J. 2023; 21: 1022–9. DOI: 10.1016/j.csbj.2023.01.024.
68. Papageorgiou N., Sohrabi C., Prieto Merino D. et al. High sensitivity troponin and COVID-19 outcomes. Acta Cardiol. 2022; 77(1): 81–8. DOI: 10.1080/00015385.2021.1887586.
69. Siripanthong B., Asatryan B., Hanff T.C. et al. The pathogenesis and long-term consequences of COVID-19 cardiac injury. JACC Basic Transl Sci. 2022; 7(3): 294–308. DOI: 10.1016/j.jacbts.2021.10.011.
70. Bhatraju P.K., Ghassemieh B.J., Nichols M. et al. COVID-19 in critically ill patients in the Seattle region — case series. N Engl J Med. 2020; 382(21): 2012–22. DOI: 10.1056/NEJMoa2004500.
71. Alotaibi B.A., Aldali J.A., Aldali H.J. et al. The risk factors for acute cerebrovascular accident (stroke) in patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV-2). Viruses. 2023; 15(5): 1140. DOI: 10.3390/v15051140.
72. Nannoni S., de Groot R., Bell S., Markus H.S. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Int. J. Stroke. 2021; 16(2): 137–49. DOI: 10.1177/1747493020972922.
73. Artico J., Shiwani H., Moon J.C. et al. Myocardial involvement after hospitalization for COVID-19 complicated by troponin elevation: a prospective, multicenter, observational study. Circulation. 2023; 147(5): 364–74. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060632.

74. Tessitore E., Carballo D., Poncet A. et al. Mortality and high risk of major adverse events in patients with COVID-19 and history of cardiovascular disease. Open Heart. 2021; 8(1): e001526. DOI: 10.1136/openhrt-2020-001526.
75. Barh D., Aljabali A.A., Tambuwala M.M. et al. Predicting COVID-19 — comorbidity pathway crosstalk-based targets and drugs: towards personalized COVID-19 management. Biomedicines. 2021; 9(5): 556. DOI: 10.3390/biomedicines9050556.
76. Linschoten M., Peters S., van Smeden M. et al. Cardiac complications in patients hospitalised with COVID-19. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2020; 9: 817–23. DOI: 10.1177/2048872620974605.
77. Tehrani D.M., Wang X., Rafique A.M. et al. Impact of cancer and cardiovascular disease on in-hospital outcomes of COVID-19 patients: results from the American heart association COVID-19 cardiovascular disease registry. Cardiooncology. 2021; 7(1): 28. DOI: 10.1186/s40959-021-00113-y.
78. Moey MYY., Hennessy C., French B. et al. COVID-19 severity and cardiovascular outcomes in SARS-CoV-2-infected patients with cancer and cardiovascular disease. Transl Oncol. 2023; 34: 101709. DOI: 10.1016/j.tranon.2023.101709.
79. Ramzi Z.S. Hospital readmissions and post-discharge all-cause mortality in COVID-19 recovered patients; a systematic review and meta-analysis. Am J Emerg Med. 2022; 51: 267–79. DOI: 10.1016/j.ajem.2021.10.059.
80. Zahid S., Khan M.Z., Shatla I. et al. Thirty-day cardiovascular readmissions following discharge with COVID-19: A US Nationwide Readmission Database analysis from the pandemic year 2020. CJC Open. 2023; 5(7): 554–66. DOI: 10.1016/j.cjco.2023.04.007.