



Эндотелиальная дисфункция у больных COVID-19 – ключевой механизм развития осложнений

*Кокаева И.О., Жернакова Ю.В., Блинова Н.В.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» им. акад. Е.И. Чазова Минздрава России, ул. 3-я Черепковская, 15-А, Москва 121552, Российская Федерация

Аннотация

SARS-CoV-2 – новая коронавирусная инфекция, которая поражает в первую очередь легкие, может также вызывать полиорганное поражение. Артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД) и ожирение повышают риск тяжелого течения COVID-19, вплоть до развития фатального цитокинового шторма. Риск развития тяжелой инфекции SARS-CoV-2 у лиц с ожирением и СД связан с исходным системным воспалением и дисфункцией иммунной системы. Кроме того, у этой категории пациентов чаще наблюдается постковидный синдром и ухудшается течение хронических заболеваний. Поражение эндотелия – прямое (инфицирование вирусом SARS-CoV-2) и косвенное (системное воспаление) – может играть решающую роль в развитии осложнений COVID-19. Ангиотензин-превращающий фермент 2 (АПФ-2), экспрессируемый в эндотелии человека, играет фундаментальную роль в новой коронавирусной инфекции. SARS-CoV-2 использует его в качестве рецептора для проникновения внутрь клетки, что приводит к снижению биодоступности АПФ-2 на поверхности эндотелиоцитов. Попадая внутрь, вирус вызывает его апоптоз, приводя к развитию провоспалительного и прокоагулянтного состояния и, как следствие, повреждению сосуда.

Препараты, включая ингибиторы АПФ, сартаны, бета-блокаторы и статины, широко назначаются больным с СД, АГ и ИБС – группам, подверженным наибольшему риску при COVID-19, их влияние на эндотелий хорошо известно. Новые классы сахароснижающих препаратов, в частности агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) продемонстрировали возможность влиять на системное воспаление и улучшать прогноз у больных СД и ССЗ. Кроме того, они оказывают позитивное влияние на уровень АД, метаболический профиль. Доказанное снижение веса на фоне применения ГПП-1 может быть дополнительным фактором, определяющим выбор данного класса препаратов. Эти эффекты могут быть использованы у больных COVID-19 с высоким риском тяжелого течения, а также у лиц с ожирением в постковидном периоде.

Ключевые слова: COVID-19, осложнения, эндотелиальная дисфункция, эндотелиоциты, ГПП-1

Вклад авторов: все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии известных конкурирующих финансовых интересов или личных отношений, которые могли бы повлиять на работу, описанную в этой статье.

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.10.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 05.12.2022

Для цитирования: Кокаева И.О., Жернакова Ю.В., Блинова Н.В. Эндотелиальная дисфункция у больных COVID-19 – ключевой механизм развития осложнений Системные гипертензии. 2022;19(4):37-44. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-4-37-44>

Сведения об авторах:

***Автор, ответственный за переписку:** Кокаева Изольда Омаровна, врач-кардиолог, аспирант отдела гипертензии, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России; ул. 3-я Черепковская, 15-А, Москва 121552, Российская Федерация; тел.: +7 (925) 428-88-83, e-mail: izolda.kokaeva@icloud.com, ORCID: 0000-0002-4269-4608

Жернакова Юлия Валерьевна, д.м.н., ученый секретарь Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России; ул. 3-я Черепковская, 15-А, Москва 121552, Российская Федерация; тел.: +7 (495) 414-63-00; e-mail: juli001@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7895-9068

Блинова Наталия Владимировна, к.м.н., с.н.с. отд. гипертензии, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России; ул. 3-я Черепковская, 15-А, Москва 121552, Российская Федерация; тел.: +7 (495) 414-61-86; e-mail: nat-cardio1@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-5215-4894

Endothelial dysfunction in patients with COVID-19 is a key mechanism for the development of complications

*Izolda O. Kokaeva, Yuliya V. Zhernakova, Nataliya V. Blinova

E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, 3rd Cherepkovskaya str., 15a, Moscow 121552, Russian Federation

Abstract

SARS-CoV-2, a novel coronavirus infection that primarily affects the lungs, can induce multi-organ involvement. Arterial hypertension (AH), diabetes mellitus (DM), and obesity increase the risk of severe COVID-19, up to and including the development of a fatal cytokine storm. The risk of severe SARS-CoV-2 infection in persons with obesity and DM is associated with baseline systemic inflammation and immune system dysfunction. In addition, this category of patients is more likely to have

post-COVID-19 syndrome and worsen the course of chronic diseases. Endothelial damage – direct (SARS-CoV-2 infection) and indirect (systemic inflammation) may play a crucial role in the development of COVID-19 complications. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE-2) expressed in human endothelium plays a fundamental role in the new coronavirus infection. SARS-CoV-2 uses it as a receptor to enter the cell, which leads to a decrease in the bioavailability of ACE-2 on the endotheliocytes surface. Once inside, the virus induces its apoptosis, leading to the development of a proinflammatory and procoagulant state and, as a result, vascular damage.

Drugs including ACE inhibitors, ARB, beta-blockers, and statins are widely prescribed to patients with DM, AH, and CHD, the groups most at risk for COVID-19, and their effects on the endothelium are well known. New classes of hypoglycemic drugs, particularly glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists, have demonstrated the ability to affect systemic inflammation and improve prognosis in DM and CHD patients. In addition, they have a positive effect on BP and metabolic profile. The proven reduction in weight on the background of the use of GLP-1 may be an additional factor in determining the choice of this class of drugs. These effects can be used in COVID-19 patients with a high risk of severe course, as well as in persons with obesity in the post-COVID-19 condition.

Keywords: COVID-19, complications, endothelial dysfunction, endotheliocytes, GGP-1

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

Conflict of Interest and funding for the article. The authors declare that there is not conflict of interest.

For citation: Izolda O. Kokaeva, Yuliya V. Zhernakova, Nataliya V. Blinova. Endothelial dysfunction in patients with COVID-19 is a key mechanism for the development of complications. *Systemic Hypertension*. 2022;19(4):37-44 (in Russ.). <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-4-37-44>

Information about the authors:

***Corresponding author: Izolda O. Kokaeva**, cardiologist, Graduate Student, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, 3rd Cherepkovskaya str., 15a, Moscow 121552, Russian Federation; tel: +7 (925) 428-88-83, e-mail: izolda.kokaeva@icloud.com street 3-ya Cherepkovskaya 15A, ORCID: 0000-0002-4269-4608

Yuliya V. Zhernakova, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Scientific Secretary, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, 3rd Cherepkovskaya str., 15a, Moscow 121552, Russian Federation; e-mail: juli001@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7895-9068

Nataliya V. Blinova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Hypertension, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center Of Cardiology, 3rd Cherepkovskaya str., 15a, Moscow 121552, Russian Federation; e-mail: nat-cardio1@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-5215-4894

Введение

Пандемия COVID-19, начавшаяся в Ухане (Китай) в конце 2019 года, стала вызовом для всего медицинского сообщества, заняв первенство по уровню контагиозности, числу летальных исходов (6,62 млн к ноябрю 2022 г.) и количеству осложнений среди заболевших [1]. Это вирусное мультисистемное заболевание, которое поражает не только легочную ткань, как изначально предполагалось, но и другие различные органы и ткани [2]. К неблагоприятным сердечно-сосудистым исходам при COVID-19 относятся миокардит, аритмии и острое повреждение миокарда. Сердечно-сосудистая система может поражаться непосредственно вирусом SARS-CoV-2 и косвенно в результате системного воспалительного цитокинового повреждения. Кроме того, предстоит определить отдаленные последствия перенесенной коронавирусной инфекции, связанные с поражением сердечно-сосудистой системы.

Результаты наблюдений показывают, что факторами риска тяжелого течения новой коронавирусной инфекции являются возраст, наличие сопутствующих заболеваний, среди которых наиболее часто называются ожирение, АГ, сахарный диабет (СД) 2 типа, онкологические и хронические легочные заболевания [3]. Эта категория пациентов чаще других нуждалась в госпитализации в отделения интенсивной терапии и реанимации, а также в искусственной вентиляции легких. В исследовании, включавшем 44 672 подтвержденных случаев новой коронавирусной инфекции, наибольшая смертность наблюдалась при сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) – 10,5%, СД – 7,3%, и по 6% при хронических респираторных, онкологических заболеваниях и АГ, однако пациенты с ожирением не об-

суждались [4]. Американские исследователи, представившие отчет по исследованию в марте 2020 г. (данные из 99 округов в 14 штатах, что составляет около 10% от общей численности населения США) сообщили, что почти 90% пациентов, поступивших с COVID-19, имели сопутствующие заболевания [5]. Наиболее распространенным сопутствующим заболеванием была АГ (49,7%), за которой следовали ожирение (48,3%), хронические обструктивные болезни легких (34,6%), СД (28,3%) и ССЗ (27,8%). В работах других авторов также было показано, что АГ, СД и ИБС были связаны с гораздо более высоким уровнем смертности пациентов с COVID-19 [6]. Эти данные соотносятся с результатами китайского исследования [7], в котором выявлено, что СД регистрировался почти у половины (42,3%) пациентов с тяжелым течением COVID-19. В работе французских ученых было продемонстрировано, что 90% госпитализированных в отделение реанимации с COVID-19 имели избыточную массу тела или ожирение [8], тогда как вне пандемии пациенты с ожирением в отделении реанимации составляли не более 50%. Среди патофизиологических механизмов, способствующих неблагоприятному течению COVID-19 у лиц с ожирением и АГ, называют снижение защитного кардиореспираторного резерва (уменьшение объема форсированного выдоха и форсированной жизненной емкости легких) на фоне ограничения подвижности диафрагмы, а также нарушение иммунной регуляции на фоне хронического неспецифического воспаления, которые способствуют прогрессированию заболевания вплоть до развития критического состояния и полиорганной недостаточности у этой категории пациентов с COVID-19 [9].

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) может являться связующим звеном между этими состояниями и высокой смертностью у больных с ожирением, АГ и СД на фоне новой

коронавирусной инфекцией. Важно отметить, что эндотелиальная дисфункция рассматривалась в качестве патофизиологического механизма и при других вирусных инфекциях, включая предыдущие коронавирусные [10, 11]. Опыт предыдущих коронавирусных инфекций положил начало исследованиям, подтверждающим гипотезу о важной роли ЭД в развитии осложнений у пациентов с SARS-CoV-2 (тяжелый острый респираторный синдром). Она, по-видимому, является общим знаменателем многочисленных клинических исходов тяжелой формы COVID-19 и связанных с ней осложнений. Учитывая глобальные последствия этой пандемии, лучшее понимание ее патофизиологии может существенно повлиять на ведение пациентов.

Сосудистый эндотелий – это «эндокринное дерево», который представляет собой непрерывный монослой эндотелиальных клеток (эндотелиоцитов), выстилающих всю внутреннюю клеточную оболочку артерий, вен и капилляров. Механистически он представляет собой барьер между тканями и кровью с функциональной способностью эндокринного органа. Он непосредственно участвует в ряде патофизиологических процессов благодаря своему динамическому взаимодействию с компонентами крови и другими циркулирующими клетками. В физиологических условиях сложные функции этого крупного эндокринного органа имеют решающее значение для поддержания гомеостаза. С помощью эндотелия происходит контроль свертывающей системы крови, регуляции сосудистого тонуса, артериального давления, контроль функции почек. Хорошо описаны такие функции эндотелия, как восстановление целостности сосуда во время его повреждения, контроль процессов адгезии и агрегации циркулирующих клеток крови [12].

Важнейшая задача эндотелия – сбалансированная секреция биологически активных веществ, обеспечивающих регуляцию сосудистого тонуса. Выделяют два вида секреции: базальную (постоянная) и стимулированную (при повреждении целостности эндотелия). К факторам, стимулирующим секреторную активность эндотелия, относят изменения скорости кровотока, циркулирующие нейротормоны (катехоламины, вазопрессин, ацетилхолин, брадикинин, аденозин, гистамин и др.), тромбоцитарные факторы (аденозиндифосфат, тромбин) и гипоксию. Эндотелиальная функция – это баланс двух противоположно действующих сил: вазодилататоров и вазоконстрикторов, антикоагулянтных и прокоагулянтных факторов, факторов роста и их ингибиторов. ЭД развивается, когда происходит нарушение равновесия между образованием вазодилатирующих, антитромбогенных, антипролиферативных факторов, с одной стороны, и вазоконстриктивных, протромботических и пролиферативных веществ, синтезируемых эндотелием – с другой. Различают следующие формы ЭД: вазомоторную, тромбофилическую, адгезивную и ангиогенную [13]. Дисфункция эндотелия является ключевым механизмом многих хронических заболеваний. При длительном воздействии повреждающих факторов на сосудистую стенку происходит активация и повреждение эндотелиальных клеток, приводящее впоследствии к патологическому ответу на раздражающий фактор, что замыкает «порочный круг».

Важнейшую роль в развитии ЭД играет оксидативный стресс, высвобождение вазоконстрикторов, цитокинов и молекул адгезии, которые подавляют продукцию оксида

азота (NO) [14]. Также ЭД является следствием снижения способности эндотелиальных клеток к синтезу, высвобождению и активированию NO [15].

Провоспалительное и прокоагулянтное состояния, характерные для COVID-19, подразумевает критическую роль эндотелия в качестве эффектора, способствующего воспалению и тромбозу, а также эндотелия как органа-мишени, дисфункция которого может способствовать неблагоприятным исходам COVID-19 [16]. Особо следует отметить, что имеются свидетельства непосредственного повреждения эндотелиальных клеток вирусом SARS-CoV-2 [17-20]. Патофизиологические механизмы развития ЭД при COVID-19 состоят в потере целостности эндотелия (например, через апоптоз), которая связана с повышенной проницаемостью; индукции цитокинов и молекул адгезии для захвата воспалительных клеток; протромботической диссеминированной внутрисосудистой коагуляции [21].

Активация лейкоцитов, иммунная реакция и повреждение тканей

Лейкоциты играют важную роль в патогенезе SARS-CoV-2, у пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции наблюдается заметный рост нейтрофилов в крови, который сопровождается лимфопенией, включая Т-лимфоциты CD4+ и CD8+, тем более выраженной, чем тяжелее заболевание [22]. Эндотелий является непосредственным участником системного воспалительного ответа у больных с гиперергической иммунной реакцией, называемой цитокиновым штормом или реакцией высвобождения цитокинов. Эндотелиальные клетки являются источником различных медиаторов воспаления, запускающих транскрипционные программы, активирующие молекулы адгезии, хемокины и лейкоциты [23]. Этот процесс может сопровождаться гибелью клеток эндотелия, которая способствует увеличению сосудистой проницаемости и повреждению органов-мишеней.

У лиц с хроническими воспалительными и аутоиммунными заболеваниями, сопровождающимися вовлечением Т-лимфоцитов в иммунный ответ, применение противовоспалительных препаратов является основной терапевтической стратегией, которая, по-видимому, может быть использована и для лечения инфекции SARS-CoV-2. Однако неизвестно влияние этих агентов на эндотелиальные клетки у лиц, инфицированных SARS-CoV-2; есть опасения, что применение противовоспалительных средств может быть контрпродуктивным вследствие нарушения иммунной реакции против вируса. Вместе с тем на моделях мышей, инфицированных вирусом гриппа или респираторно-синцитиальным вирусом, с доказанным вовлечением эндотелия, активацией Т-лимфоцитов CD8+ (клетки цитокинового шторма) была показана эффективность агонистов рецептора S1P1 в улучшении выживаемости.

Успешное использование низких доз дексаметазона в исследовании RECOVERY в качестве терапии первой линии у лиц со среднетяжелым течением COVID-19 в Великобритании подтверждает возможность использования противовоспалительной терапии для улучшения прогноза.

Интересно, что адипонектин в эксперименте оказывает протективное действие в условиях сепсиса и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) посредством по-

давления активации эндотелия [24]. Таким образом, вопрос о том, может ли сам иммунный ответ поддерживать хронический воспалительный процесс при тяжелой инфекции SARS-CoV-2, имеет важное значение. Vabret и соавторы всесторонне рассмотрели иммунный ответ при инфицировании вирусом SARS-CoV-1 [25] и отметили, что у пациентов с SARS-CoV-1 выживаемость была ассоциирована со сдвигом иммунитета в сторону цитотоксического ответа CD8+ [26]. Вместе с тем есть доказательства того, что увеличение специфических Т-лимфоцитов CD4+ и устойчивый Th2-ответ (включая увеличение в плазме IL-4, IL-5 и IL-10) были связаны с повышением смертности у лиц с SARS-CoV-1 [27]. Так ли обстоит дело с вирусом SARS-CoV-2, еще предстоит установить. Вероятно, адаптивный иммунный ответ является важным предиктором исходов при SARS-CoV-2, так как известно о связи между титрами IgA в плазме и тяжестью болезни [28].

Эндотелий и тромбоз

Важное значение в развитии тромбозов играет состояние сосудистого эндотелия. При ЭД нарушается баланс антикоагулянтных и прокоагулянтных веществ, что в свою очередь запускает каскад реакций, приводящих к тромбообразованию [29]. Гемостаз разделяют на первичный (тромбоцитарнососудистая реакция) и вторичный (свертывание крови). Важным свойством неповрежденного эндотелия сосудов является тромборезистентность. Обусловлено оно его следующими свойствами:

- ингибированием агрегации тромбоцитов с помощью отрицательного заряда и секреции антиагреганта – простаглицлина (ППГ);
- подавлением коагуляционного гемостаза благодаря связыванию тромбина тромбомодулином и инактивации других прокоагулянтов (V, VIII, IX и X плазменных факторов);
- активацией антикоагулянтов;
- активацией фибринолитической системы (секреция тканевого активатора плазминогена).
- способностью к минимизации биологически активных веществ, влияющих на гемостаз (биогенные амины, атерогенные липопротеиды, ФАТ и др.);
- продукцией эндотелий расслабляющего фактора (оксида азота).

При повреждении эндотелий трансформируется в мощную прокоагулянтную поверхность. Выделяют несколько взаимосвязанных между собой стадий: локальная вазоконстрикция, адгезия активированных тромбоцитов на участке повреждения, агрегация тромбоцитов с образованием первичного тромбоцитарного тромба, активация коагуляционного гемостаза, стабилизация тромбоцитарного тромба образующимися нитями фибрина, реканализация сосуда вследствие активации фибринолитической системы [30]. Внутрисосудистый тромбоз и коагуляция, кроме того, могут дополнительно повреждать эндотелий и способствовать его дисфункции и воспалению. По данным литературы, у большого количества пациентов с COVID-19 было продемонстрировано тяжелое микрососудистое повреждение эндотелия, опосредованное активацией альтернативного и лектинового путей активации комплемента, которое ассоциируется с прокоагулянтным состоянием и приводит к снижению микрососудистой перфузии в лег-

ких и других органах [31], в частности нарушению перфузии миокарда, что объясняет повышение уровня тропонина у многих пациентов с SARS-CoV-2.

Экспрессия АПФ-2 и функция эндотелия

АПФ-2 тесно связан с физиологией сердечно-сосудистой системы как часть ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которая контролирует АД, изменяя тонус и функцию сосудов. Родственная молекула АПФ превращает ангиотензин I (АI) в ангиотензин II (АII), который способствует вазоконстрикции, повышению АД и воспалению сосудистой стенки. В связи с чем были разработаны антигипертензивные препараты, снижающие выработку АПФ (ингибиторы АПФ) или последующие эффекты АII (блокаторы рецепторов АII). Эффектам АПФ противостоит АПФ-2, который превращает АII в молекулы А1-7, способствуя вазодилатации сосудов и снижению АД [32]. Поскольку АПФ-2 экспрессируется в клетках сердечно-сосудистой системы [33], значительный интерес вызвала гипотеза о том, что этот класс антигипертензивных препаратов может повышать риск заражения SARS-CoV-2 за счет увеличения экспрессии АПФ-2 в эндотелиоцитах [34]. Однако популяционные исследования показали, что ИАПФ и БРА не повышают риск заражения COVID-19 или тяжесть заболевания [35, 36], в связи с чем Европейское общество кардиологов и другие научные сообщества рекомендовали пациентам с АГ продолжать прием блокаторов РААС.

SARS-CoV-2 взаимодействует с АПФ-2 в качестве первичного рецептора [37, 38] для проникновения внутрь клетки [39], поэтому вполне вероятно, что COVID-19 может вызвать снижение биодоступности АПФ-2 вследствие эндосомально-лизосомальной реакции [32]. Использование рекомбинантного АПФ-2 у больных с COVID-19 в качестве рецептора-ловушки проходит клинические испытания, это может ограничивать проникновение вируса внутрь клетки. Лечение рекомбинантным АПФ-2 также может иметь дополнительные полезные эффекты, в частности повышение его биодоступности на поверхности эндотелия. Протеолитический фермент, который необходим для проникновения SARS-CoV-2 внутрь клетки – трансмембранная сериновая протеаза TMPRSS2 с высокой интенсивностью экспрессируется в эпителиальных клетках легких человека. Одной из возможных стратегий лечения является блокирование TMPRSS2 при помощи ингибитора [37]. Сообщалось, что TMPRSS2 обнаруживается в микрососудистых эндотелиальных клетках [40]. Дальнейшие исследования необходимы, чтобы лучше понять физиологическую экспрессию и функцию TMPRSS2 во взрослых эндотелиальных клетках. Однако только оценка экспрессии генов, кодирующих TMPRSS2 сама по себе может не предсказывать его активность, поскольку сериновые протеазы, такие как TMPRSS2, регулируются нитрозилированием [41]. Активность NO-синтазы и последующее производство NO могут влиять на инфицирование эндотелиальных клеток путем изменения TMPRSS2 активности.

SARS-CoV-2 ассоциированный эндотелий

Помимо респираторного тракта вирус SARS-CoV-2 обнаруживается в почках, печени, сердце и тканях головного мозга [42], которые являются высоко васкуляризованными

ными тканями. Monteil и соавторы обнаружили свидетельства тропности SARS-CoV-2 к васкуляризованным тканям, продемонстрировав, что данный вирус может инфицировать кровеносные сосуды и органоиды почек человека через АПФ-2 [43]. Эти данные были поддержаны другими исследователями: с помощью электронной микроскопии и гистологии они продемонстрировали, что SARS-CoV-2 может быть обнаружен в эндотелиоцитах почек (гломерулярные капилляры), тонкого кишечника, легких и миокарда [17], но недавно эти данные были оспорены [44]. В работе Askerman и соавт. [18] были описаны нарушения микроциркуляции в сосудах легочной ткани с застоем и микротромбами, аналогичные изменения были описаны Menter и соавт. [19], кроме этого при электронной микроскопии они обнаружили повреждение эндотелия с фрагментами клеток и дегенеративными органеллами в просвете. При электронной микроскопии сосудов большего диаметра были выявлены шероховатости, что может быть связано с повреждением эндотелия и/или агрегатами тромбоцитов/фибрина.

В совокупности эти исследования указывают на то, что инфицирование эндотелия вирусом SARS-CoV-2 может являться прямой причиной неблагоприятных исходов, связанных с ЭД при COVID-19. Инфицирование эндотелиальных клеток вирусом SARS-CoV-2 сопровождается их апоптозом, что рассматривается, как основной механизм, приводящий к ЭД при COVID-19 [20]. Недавние сообщения о синдроме, подобном болезни Kawasaki, связанном с инфекцией COVID-19 у детей, подчеркивают важность воздействия вируса на сосудистую систему [45,46]. У группы из 58 госпитализированных детей был диагностирован синдром мультисистемного воспаления (PIMS-TS), связанный с вирусом SARS-CoV-2. Болезнь Kawasaki – это системный васкулит, который чаще всего встречается у детей и поражает миокард и коронарные артерии. Хотя этиология болезни Kawasaki неизвестна, ранее предполагалось, что ее причиной являются инфекционные агенты, включая РНК-вирусы, а первая связь с коронавирусной инфекцией была опубликована в 2005 году [47]. Нынешние вспышки после заражения атипичной пневмонией (SARS-CoV-2) являются предметом интенсивного изучения. Конечно имеются существенные различия с болезнью Kawasaki [48], однако случаи с признаками васкулита средних и крупных сосудов позволяют предположить, что подобные осложнения могут наблюдаться также у некоторых взрослых с COVID-19.

Перициты

Перициты являются многофункциональными клетками, входящими в состав стенок капилляров, необходимыми для поддержания целостности эндотелия [49]. Исследователи предполагают, что они участвуют в васкулопатии, связанной с COVID-19. Последние секвенирования ДНК одиночных клеток и секвенирование РНК с одиночным ядром показали, что АПФ-2 высоко экспрессируется в перицитах различных органов, в частности сердца, и у мышей, и у человека [50,51]. В альвеолярных капиллярах легкого, инфицированного SARS-CoV-2, количество перицитов заметно уменьшается, вероятно, за счет апоптоза [52]. В модели генетически модифицированных мышей с дефицитом перицитов, вызванным исключением тромбо-

цитарного фактора роста (PDGF-B), потеря перицитов вызывала тромбогенные реакции на поверхности эндотелия [51]. Поэтому перициты, являющиеся прямыми мишенями для вируса SARS-CoV-2, могут играть решающую роль в микрососудистой дисфункции и коагулопатии. Предполагается, что проницаемый эндотелиальный барьер при АГ, СД и ожирении, которые часто в тяжелых случаях сопутствуют COVID-19, позволяет вирусу легко достигать и повреждать перициты [51].

Оценка функции эндотелия

ЭД предшествует манифестации клинических признаков различных заболеваний, в связи с чем оценка функционального состояния эндотелия несет большой вклад в прогностическое значение, разработку новых методов лечения и профилактики различных состояний.

Поток зависимая вазодилатация (ПЗВД) в настоящее время является золотым стандартом неинвазивной оценки функции эндотелия. Методика заключается в оценке способности артерий к расширению в ответ на 5-минутную окклюзию плечевой артерии манжетой для измерения кровяного давления, с помощью УЗИ-аппарата. Реакция соотносится с объемной скоростью кровотока [53] и также зависит от продукции NO [54]. В качестве неинвазивного метода диагностики ЭД также используется тонометрия пульсового давления на кончике пальца с измерением толщины комплекса интима-медиа [55].

В коронарных артериях оценка ЭД возможна с помощью доплеровского измерения кровотока во время ангиографии коронарных артерий. Однако, учитывая трудоемкость, инвазивность и дороговизну данного метода, в практике он применяется крайне редко [56]. Важно отметить, что периферическая функция эндотелия, оцениваемая по ПЗВД, хорошо коррелирует с эндотелиальной функцией коронарных артерий [57].

Поскольку ЭД сопровождается воспалением артерий, маркеры ЭД включают растворимые формы ICAM-1, VCAM-1 и E-селектин, которые можно оценить в плазме крови. Были предложены новые маркеры, такие как LOX-1, лиганд CD40, CRP и ADMA, и это лишь некоторые из них [58]. Поскольку ET-1 играет патофизиологическую роль при различных формах сердечно-сосудистых заболеваний [59], он был предложен в качестве потенциального маркера ЭД. Несмотря на то, что уровни ET-1 в плазме повышены у пациентов с системным атеросклерозом [60], сердечной недостаточностью [61], кардиогенным шоком [62], первичной легочной гипертензией [63], диабетом и почечной недостаточностью [64], ET-1 в плазме достоверно не отражает уровни продукции ET-1 в тканях, и не было обнаружено его повышения у пациентов с АГ 1-й стадии [65]. Плазменный ET-1 оказался клинически незначимым в большинстве состояний.

Некоторое время микроальбуминурию рассматривали как проявление эндотелиальной дисфункции. Микроальбуминурия при большинстве патологических состояний представляет собой нарушение проницаемости стенки капилляров в клубочках с трансапикалярным выходом альбумина. Поэтому интересно предположить, что ЭД параллельна альбуминурии или способствует ей. При диабете ЭД коррелирует с микроальбуминурией [66] и может предшествовать ее развитию [67]. Было также показа-

но, что микроальбуминурия коррелирует с маркерами ЭД [68, 69] и риском смерти [68] у больных СД. Несколько исследований показали, что при АГ микроальбуминурия может отражать дисфункцию эндотелия [70]. Учитывая, что помимо фенестрированных эндотелиальных клеток, базальная мембрана, подоциты и каналцы могут способствовать микроальбуминурии, вполне вероятно, что время манифестации микроальбуминурии и эндотелиальной дисфункции может различаться в зависимости от заболевания и патофизиологии, даже если оба взаимосвязаны друг с другом.

Терапевтические стратегии

Еще предстоит выяснить, отражает ли ЭД и повреждение эндотелия, наблюдаемые при COVID-19, преимущественно прямым инфицированием вирусом SARS-CoV-2 или непрямым повреждением различными факторами, включая цитокины, лейкоциты и активацию комплемента [71]. Тем не менее, является важным выяснение влияния современных сердечно-сосудистых препаратов на ЭД в данной ситуации. С одной стороны, они могут обеспечивать усиленную защиту эндотелия, а с другой – повышать его восприимчивость. На сегодняшний день имеются только ретроспективные данные, и необходимы проспективные клинические исследования у больных с COVID-19 с четко определенными сердечно-сосудистыми конечными точками. Препараты, включая ингибиторы ГМК-КоА-редуктазы (статины), альфа- и бета-блокаторы и антагонисты РААС, широко назначаются больным СД, АГ и ИБС – группам, подверженным наибольшему риску при COVID-19. Поэтому понимание того, как эти препараты влияют на исходы, имеет большое значение.

Одним из наиболее частых сопутствующих заболеваний у больных с тяжелой инфекцией COVID-19 является СД; уровень смертности больных СД почти в три раза выше, чем в популяции [72, 73], это подчеркивает важность понимания патофизиологических механизмов и факторов риска, связанных с развитием осложнений и нежелательных исходов. Инкретиновые гормоны, которые являются компонентами эндогенных путей контроля уровня глюкозы в крови, продемонстрировали противовоспалительные эффекты, что делает их потенциальными факторами, определяющими течение инфекции COVID-19. Глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1) представляет собой тип инкретинового гормона, который вырабатывается и высвобождается клетками тонкой кишки. Различные системы организма, включая центральную нервную систему, дыхательную и сердечно-сосудистую системы, экспрессируют рецепторы ГПП-1 [74]. Одной из хорошо известных функций ГПП-1, которая привела к применению агонистов рецепторов ГПП-1 в качестве лекарственного средства для контроля глюкозы у пациентов с диабетом, является стимуляция секреции инсулина помимо ингибирования продукции глюкагона [75]. У больных СД 2 типа из-за измененной секреции ГПП-1 противовоспалительный механизм не работает должным образом. Следовательно, эту дисфункцию наряду с гипергликемией можно рассматривать как предрасполагающий фактор к более тяжелому течению SARS-CoV-2 у пациентов с СД 2 типа [76]. Противовоспалительная роль ГПП-1 при СД была изучена в исследованиях на животных, которые по-

казали, что независимо от влияния ГПП-1 на гликемический контроль и потерю веса он снижает уровень провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α и ИЛ-1 β . [77]. У пациентов с СД во время пандемии COVID-19 является также важным контроль других метаболических факторов и возможных сопутствующих заболеваний в дополнение к уровню гликемии [78]. Исследования экспрессии ГПП-1 в сердечно-сосудистой системе показали, что рецептор ГПП-1 экспрессируется в сердечной мышце на том же уровне, что и в клетках поджелудочной железы [79]. Дальнейшие исследования функции ГПП-1 в сердечно-сосудистой системе показали, что ГПП-1 потенциально влияет на сердечную функцию в различных аспектах. Например, ГПП-1 снижает АД за счет снижения секреции предсердного натрийуретического пептида [80]. Кроме того, ГПП-1 за счет увеличения продукции эндогенных антиоксидантов могут защищать кардиомиоциты от клеточного апоптоза [81].

Из-за важности понимания предикторов исхода у пациентов с COVID-19 были проведены различные исследования взаимосвязи между типом противодиабетических препаратов и исходами у пациентов с СД [82]. Например, результаты исследования 12 446 человек с положительным тестом ПЦР на SARS-CoV-2 показали, что 60-дневная смертность и уровень госпитализации у пациентов, которые принимали как ГПП-1, так и ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 (иНГЛТ2), были ниже, чем у тех, кто принимал только ингибиторы ДПП4 [83]. В другом исследовании была показана разница в уровне смертности от COVID-19 у пациентов, получающих разные сахароснижающие препараты, в том числе ГПП-1, однако для того, чтобы сделать однозначный вывод и выявить смешанные факторы, необходимо проведение более детальных клинических исследований [84].

Исследования показали, что вследствие хронического воспаления и нарушения иммунной системы, у лиц с ожирением более высок риск развития тяжелой инфекции SARS-CoV-2 [85, 86]. В дополнение к сверх экспрессии воспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6 и TNF- α , в жировой ткани у лиц с ожирением и диабетом наблюдалось увеличение фермента ДПП-4 и снижение уровня ГПП-1 с резистентностью к инсулину [87, 88]. Учитывая значительную роль воспалительных цитокинов в патофизиологии инфекции COVID-19, важно учитывать объем и распределение жировой ткани как фактора, определяющего тяжесть воспаления и метаболических нарушений, с целью снижения риска тяжелых осложнений COVID-19. Доказанное снижение веса на фоне применения ГПП-1 может быть дополнительным фактором, определяющим выбор данного класса препаратов у пациентов с высоким риском тяжелого течения COVID-19 и у лиц с ожирением в постковидном периоде.

В целом, хотя ГПП-1 являются хорошо изученными препаратами, модулирующими уровень глюкозы у пациентов с СД, необходимо признать их дополнительные потенциальные преимущества в лечении и контроле других сопутствующих заболеваний и метаболических нарушений, в том числе у больных с COVID-19 и постковидным синдромом.

Список литературы

- Extrapulmonary complications of COVID-19: A multisystem disease? Zheng KI, Feng G, Liu WY, Targher G, Byrne CD, Zheng MH *J Med Virol*. 2021 Jan;93(1):323-335. <https://doi.org/10.1002/jmv.26294>
- Мартынов М.Ю., Боголепова А.Н., Ясаманова А.Н. Эндотелиальная дисфункция при COVID-19 и когнитивные нарушения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021;121(6):93-99. [Martynov MYu, Bogolepova AN, Yasamanova AN. Endothelial dysfunction in COVID-19 and cognitive impairment. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(6):93-99. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112106193>
- Elissa Driggin, Mahesh V Madhavan, Behnood Bikdeli, Taylor Chuich, Justin Laracy, Giuseppe Biondi-Zoccai, Tyler S Brown, Caroline Der Nigoghossian, David A Zidar, Jennifer Haythe, Daniel Brodie, Joshua A Beckman, Ajay J Kirtane, Gregg W Stone 8, Harlan M Krumholz, Sahil A Parikh; Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(18):2352-2371. Affiliations expand PMID: 32201335 PMCID: PMC7198856 <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>
- Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with Covid-19 disease in New York City. *medRxiv*. January 2020:2020.04.08.20057794 <https://doi.org/https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20057794>
- Garg S, Kim L, Whitaker M, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 — COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:458–464. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6915e3>
- Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2020 41:145–151. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003>
- Deng S-Q, Peng H-J. Characteristics of and Public Health Responses to the Coronavirus Disease 2019 Outbreak in China. *J Clin Med*. 2020;9(2):575. <https://doi.org/10.3390/jcm9020575>
- Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, et al. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity*. 2020;28(7):1195-1199. <https://doi.org/10.1002/oby.22831>
- Sattar N, McInnes IB, McMurray JJV. Obesity Is a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection. *Circulation*. 2020;142(1):4-6. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047659>
- Steinberg BE, Goldenberg NM, Lee WL. Do viral infections mimic bacterial sepsis? The role of microvascular permeability: a review of mechanisms and methods. *Antivir Res*. 2012;93(1):2–15. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2011.10.019>
- Goeijenbier M, van Wissen M, van de Weg C, Jong E, Gerdes VE, Meijers JC, et al. Review: viral infections and mechanisms of thrombosis and bleeding. *J Med Virol*. 2012;84(10):1680–96. <https://doi.org/10.1002/jmv.23354>
- Патофизиология Группы компаний «БиоХимМак». Маркеры дисфункции эндотелия / В кн.: Каталог Группы компаний «БиоХимМак». — М., 2005. — С. 49–50. [«БиоХимМак» companies group. Markers for endothelial dysfunction, in Katalog Gruppy kompaniy «BioKhimMak». (Catalogue of the «BioKhimMak» companies group.) Moscow. 2005: 49–50. (In Russ.)].
- Панина И.Ю., Румянцев А.Ш., Меншутина М.А. и др. Особенности функции эндотелия при хронической болезни почек. Обзор литературы и собственные данные. *Нефрология*. 2007. Т. 11, №4. С. 28–46. [Panina I.Yu., Rumyantsev A.Sh., Menshutina M.A. Specific functions of the endothelium in chronic kidney disease. Literature review and personal data. *Nefrologiya*. 2007;11(4):28–46. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2007-11-4-28-46>
- Higashi Y, Noma K, Yoshizumi M, et al. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circulation J*. 2009. Vol. 3. P. 411–415. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-08-1102>
- Саенко Ю.В., Шутов А.М. Роль оксидативного стресса в патологии сердечно-сосудистой системы у больных с заболеваниями почек. *Нефрол. и диализ* 2004 Т. 6, №2 С 138–139. [Saenko Yu.V., Shutov A.M. The role of the oxidative stress in cardiovascular diseases in patients with renal disease. *Nefrologiya i dializ*. 2004; 6 (2): 138–139. (In Russ.)].
- Klok FA, Kruij M, van der Meer NJ, Arbus MS, Gommers D, Kant KM, Kaptein FHJ, van Paassen J, Stals MAM, Huisman MV, Endeman H. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020;191:145–147. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, Mehra MR, Schuepbach RA, Ruschitzka F, Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020;395:1417–1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Menter SJ, Jonigk D. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:120–128. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2015432>
- Menter T, Hasilbauer JD, Nienhold R, Savelic S, Hopper F, Deigendesch N, Frank S, Turek D, Willig N, Pargger H, Bassetti S, Leuppi JD, Cathomas G, Tolnay M, Mertz KD, Tzankov A. Post-mortem examination of COVID19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings of lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology*. 2020 Aug;77(2):198-209. <https://doi.org/10.1111/his.14134>
- Colmenero I, Antonja C, Alonso-Riaño M, Noguera-Morel L, Hernández-Martín A, Andina D, Wiesner T, Rodriguez-Peralto JL, Requena L, Torreal A. SARS-CoV-2 endothelial infection causes COVID-19 chilblains: histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of 7 paediatric cases. *Br J Dermatol*. 2020 Oct;183(4):729-737. <https://doi.org/10.1111/bjd.19327>
- Wang M, Hao H, Leeper NJ, Zhu L. Thrombotic Regulation From the Endothelial Cell Perspectives. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2018;38:e90-e95. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.118.310367>
- Zhang B, Zhou X, Zhu C, Feng F, Qiu Y, Feng J, Jia Q, Song Q, Zhu B, Wang J. Immune phenotyping based on neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19. *medRxiv* 2020:2020.2003.2012.20035048. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.00157>
- Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol* 2017;39:517–528. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0639-8>
- Teoh H, Quan A, Bang KW, Wang G, Lovren F, Vu V, Haitsma JJ, Szmikto PE, Al-Omran M, Wang CH, Gupta M, Peterson MD, Zhang H, Chan L, Freedman J, Sweeney G, Verma S. Adiponectin deficiency promotes endothelial activation and profoundly exacerbates sepsis-related mortality. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008 Sep;295(3):E658-64. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.90384.2008>
- Vabret N, Samstein R, Fernandez N, Merad M, Sinai Immunology Review Project. Advancing scientific knowledge in times of pandemics. *Nat Rev Immunol* 2020;20:338–338. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0319-0>
- Ng OW, Chia A, Tan AT, Jadi RS, Leong HN, Saito A, Tan YJ. Memory T cell responses target the SARS coronavirus persist up to 11 years post-infection. *Vaccine* 2016;34:2008–2014. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.02.063>
- Li CKF, Wu H, Yan HP, Ma SW, Wang LL, Zhang MX, Tang XP, Temperton NJ, Weiss RA, Brenchley JM, Douek DC, Mongkolsapaya J, Tran BH, Lin CLS, Screaton GR, Hou JL, McMichael AJ, Xu XN. T cell responses to whole SARS coronavirus in humans. *J Immunol* 2008;181:5490–5500. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.8.5490>
- Huan Ma, Weihong Zeng, Hongliang He, Dan Zhao, Yunru Yang, Dehua Jiang, Peigen Yingjie Qi, Weihuang He, Changcheng Zhao, Ruting Yi, Xiaofang Wang, Bo Wang, Yuanhong Yun Yang, Arnaud John Kombe Kombe, Chengchao Ding, Jiajia Xie, Yong Gao, Linzhao Cheng, Yajuan Li, Xiaoling Ma, Tengchuan Jin. COVID-19 diagnosis and study of serum SARS-CoV-2 specific IgA, IgM and IgG by chemiluminescence immunoanalysis. *medRxiv* 2020.04.17.20064907. <https://doi.org/10.1101/2020.04.17.20064907>
- Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol* 2017;39:517–528. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0639-8>
- Патофизиология системы гемостаза. Методические разработки для самостоятельной работы студентов лечебного и педиатрического факультетов. Под редакцией проф. Г.В.Порядина. — М., РГМУ, 2013. с. [Pathophysiology of the hemostasis system. Methodological developments for independent work of students of medical and pediatric faculties. Ed. prof. G.V. Poryadina. — М., RSMU, 2013, p. (in Russ.)].
- Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, Baxter-Stoltzfus A, Laurence J. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res* 2020;220:1–13. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007>
- Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong X, Turner AJ, Raizada MK, Grant MB, Oudit GY. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2. *Circ Res* 2020;126:1456–1474. <https://doi.org/10.1161/circresaha.120.317015>
- Nicin L, Ablanlap WT, Mellentin H, Kattih B, Tombor L, John D, Schmitto JD, Heineke J, Emrich F, Arsanian M, Holubec T, Walther T, Zeiher AM, Dimmeler S. Cell type-specific expression of the putative SARS-CoV-2 receptor ACE2 in human hearts. *Eur Heart J* 2020 May. 14:41(19):1804-1806. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa311>
- Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Resp Med*. 2020 Apr;8(4):e21. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30116-8)
- Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Itrurte E, Johnson SB, Hausvater A, Newman JD, Berger JS, Bangalore S, Katz SD, Fishman GI, Kunichoff D, Chen Y, Ogedegbe G, Hochman JS. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:2441–2448. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2008975>
- Mancia G, Rea F, Ludergmani M, Apolone G, Corrao G. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:2431–2440. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2006923>
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Muller MA, Drosten C, Pohlmann S. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020;181:271–280.e278. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Li W, Moore MJ, Vasiliava N, Sui J, Wong SK, Berne MA, Somasundaran M, Sullivan JL, Luzuriaga K, Greenough TC, Choe H, Farzan M. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003;426:450–454. <https://doi.org/10.1038/nature02145>
- Monteil V, Kwon H, Prado P, Hagelkruys A, Wimmer RA, Stahl M, Leopoldi A, Garreta E, Hurtado Del Pozo C, Prosper F, Romero JP, Wirnsberger G, Zhang H, Slutsky AS, Conder R, Montserrat N, Mirazimi A, Penninger JM. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell*. 2020 May 14;181(4):905-913.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.004>
- Aimes RT, Zijlstra A, Hooper JD, Ogbourne SM, Sit ML, Fuchs S, Gotley CD, Quigley JP, Antalis TM. Endothelial cell serine proteases expressed during vascular morphogenesis and angiogenesis. *Thromb Haemost* 2003;89:561–572. PMID: 12624642
- Stamler JS, Lamas S, Fang FC. Nitrosylation. The prototypic redox-based signaling mechanism. *Cell* 2001;106:675–683. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(01\)00495-0](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(01)00495-0)
- Puelles VG, Lutgehetmann M, Lindenmeyer MT, Sperhake JP, Wong MM, Allweiss L, Chilla S, Heinemann A, Wanner N, Liu S, Braun F, Lu S, Pfefferle S, Schroder AS, Edler C, Gross O, Glatzel M, Wichmann D, Wieg T, Kluge S, Pueschel K, Aepfelbacher M, Huber TB. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020; <https://doi.org/10.1056/NEJMc2011400>
- Monteil V, Kwon H, Prado P, Hagelkruys A, Wimmer RA, Stahl M, Leopoldi A, Garreta E, Hurtado Del Pozo C, Prosper F, Romero JP, Wirnsberger G, Zhang H, Slutsky AS, Conder R, Montserrat N, Mirazimi A, Penninger JM. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell*. 2020 May 14;181(4):905-913.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.004>
- Goldsmith CS, Miller SE, Martines RB, Bullock HA, Zaki SR. Electron microscopy of SARS-CoV-2: a challenging task. *Lancet*. 2020;395:e99. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31188-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31188-0)
- Verdoni L, Mazza F, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, Bonanomi E, D'Antiga L. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 2020;395:1771–1778. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31103-x](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-x)
- Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;395:1607–1608. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1)
- Esper F, Shapiro ED, Weibel C, Ferguson D, Landry ML, Kahn JS. Association between a novel human coronavirus and Kawasaki disease. *J Infect Dis*. 2005;191:499–502. <https://doi.org/10.1086/428291>
- Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kafarou M, Jones CE, Shah P, Ramnarayan P, Fraise A, Miller O, Davies P, Kucera F, Brierley J, McDougall M, Carter M, Tremoulet A, Shimizu C, Herberg J, Burns JC, Lyall H, Levin M, PIMS-TS Study Group and EUCLIDS and PERFORM Consortia. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA* 2020; <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10369>
- Attwell D, Mishra A, Hall CN, O'Farrell FM, Dalkara T. What is a pericyte? *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016;36:451–455. <https://doi.org/10.1177/0271678x15610340>
- Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res* 2020;116:1097–1100. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa078>
- He L, Mäe MA, Sun Y, Muhl L, Nahar K, Liebanas EV, Fagerlund MJ, Oldner A, Liu J, Genové G, Pietilä R, Zhang L, Xie Y, Leptidis S, Mocchi G, Stritt S, Osman A, Anisimov A, Hemanthakumar KA, Räsänen M, Björkregren J, Vanlandewijck M, Blomgren K, Hansson E, Mäkinen T, Peng X-R, Arnold TD, Alitalo K, Eriksson LI, Lendahl U, Betsholtz C. Pericyte-specific vascular expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2—

- implications for microvascular inflammation and hypercoagulopathy in COVID-19 patients. *bioRxiv* 2020: 2020.2005.2011.088500. <https://doi.org/10.1101/2020.05.11.088500>
52. Cardot-Leccia N, Hubiche T, Dellamonica J, Burel-Vandenbos F, Passeron T. Pericyte alteration sheds light on micro-vasculopathy in COVID-19 infection. *Intensive Care Med* 2020; <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06147-7>
 53. Петренко Т.Е., Панина А.А., Волчанский Е.И., Самохвалова В.В. Оценка функции эндотелия у детей и подростков с артериальной гипертензией по данным ультразвуковой доплерографии. *Волгоградский Научно-Медицинский Журнал*. 2009;24(4):50-1 [Petrenko T.E., Panin A.A., Volchanskij E.I., Samohvalova V.V. Assessment of endothelial function in children and adolescents with hypertension according to Doppler ultrasound. *Volgogradskiy Nauchno-Meditsinskiy Zhurnal*. 2009;24(4):50-1. (In Russ.)].
 54. Joannides R, Haefeli W.E., Linder L., et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation*. 1995;91:1314-9. <https://doi.org/10.1161/01.cir.91.5.1314>
 55. Ganz P, Vita JA. Testing endothelial vasomotor function: nitric oxide, a multipotent molecule. *Circulation*. 2003 Oct 28;108(17):2049-53. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000089507.19675.f9>
 56. Schächinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation*. 2000 Apr 25;101(16):1899-906. <https://doi.org/10.1161/01.cir.101.16.1899>
 57. Anderson T.J., Uehata A., Gerhard M.D., et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulation. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995 Nov 1;26(5):1235-41. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(95\)00327-4](https://doi.org/10.1016/0735-1097(95)00327-4)
 58. Szmitko PE, Wang CH, Weisel RD, de Almeida JR, Anderson TJ, Verma S. New markers of inflammation and endothelial cell activation: Part I. *Circulation*. 2003 Oct 21;108(16):1917-23. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000089190.95415.9f>
 59. Schiffrin EL, Intengan HD, Thibault G, Touyz RM. Clinical significance of endothelin in cardiovascular disease. *Curr Opin Cardiol*. 1997 Jul;12(4):354-67. PMID: 9263647
 60. Pacher R, Stanek B, Hulsman M, Koller-Strametz J, Berger R, Schuller M, Hartter E, Ogris E, Frey B, Heinz G, Maurer G. Prognostic impact of big endothelin-1 plasma concentrations compared with invasive hemodynamic evaluation in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1996 Mar 1;27(3):633-41. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(95\)00520-x](https://doi.org/10.1016/0735-1097(95)00520-x)
 61. Cernacek P, Stewart DJ. Immunoreactive endothelin in human plasma: Marked elevations in patients in cardiogenic shock. *Biochem Biophys Res Commun*. 1989 Jun 15;161(2):562-7. [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(89\)92636-3](https://doi.org/10.1016/0006-291x(89)92636-3)
 62. Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, Langleben D. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: Marker or mediator of disease? *Ann Intern Med*. 1991 Mar 15;114(6):464-9. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-114-6-464>
 63. Schneider JG, Tilly N, Hierl T, Sommer U, Hamann A, Dugi K, Leidig-Bruckner G, Kasperk C. Elevated plasma endothelin-1 levels in diabetes mellitus. *Am J Hypertens*. 2002 Nov;15(11):967-72. [https://doi.org/10.1016/s0895-7061\(02\)03060-1](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(02)03060-1)
 64. Deray G, Carayon A, Maistre G, Benhmida M, Masson F, Barthelemy C, Petitclerc T, Jacobs C. Endothelin in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 1992;7(4):300-5. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.ndt.a092132>
 65. Schiffrin EL, Thibault G. Plasma endothelin in human essential hypertension. *Am J Hypertens* 1991; 4: 303-308. <https://doi.org/10.1093/ajh/4.4.303>
 66. Feldt-Rasmussen B. Microalbuminuria, endothelial dysfunction and cardiovascular risk. *Diabetes Metab* , 2000; 26: 64-66. PMID: 10922975
 67. Lim SC, Caballero AE, Smakowski P, LoGerfo FW, Horton ES, Veves A. Soluble intercellular adhesion molecule, vascular cell adhesion molecule, and impaired microvascular reactivity are early markers of vasculopathy in type 2 diabetic individuals without microalbuminuria. *Diabetes Care*. 1999 Nov;22(11):1865-70. <https://doi.org/10.2337/diacare.22.11.1865>
 68. Stehouwer CD, Nauta JJ, Zeldenrust GC, Hackeng WH, Donker AJ, den Ottolander GJ. Urinary albumin excretion, cardiovascular disease, and endothelial dysfunction in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet*. 1992 Aug 8;340(8815):319-23. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)91401-s](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)91401-s)
 69. Clausen P, Jensen JS, Jensen G, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B. Elevated urinary albumin excretion is associated with impaired arterial dilatation capacity in clinically healthy subjects. *Circulation* 2001; 103: 1869-1874. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.14.1869>
 70. Pedrinelli R, Giampietro O, Carmassi F, Melillo E, Dell'omo G, Catapano G, Matteucci E, Talarico L, Morale M, De Negri F, et al. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Lancet* 1994; 344: 14-18. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(94\)91047-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(94)91047-2)
 71. Gustafson D, Raju S, Wu R, Ching C, Veitch S, Rathnakumar K, Boudreau E, Howe KL, Fish JE. Overcoming barriers: the endothelium as a linchpin of coronavirus disease 2019 pathogenesis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020;40:1818-1829. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.120.314558>
 72. Riddle MC, Buse JB, Franks PW, et al. COVID-19 in people with diabetes: urgently needed lessons from early reports. *Diabetes Care*. 2020 Jul;43(7):1378-1381. <https://doi.org/10.2337/dci20-0024>
 73. Palaiodimos L, Chamorro-Pareja N, Karamanis D, et al. Diabetes is associated with increased risk for in-hospital mortality in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis comprising 18,506 patients. *Hormones (Athens)*. 2021 Jun;20(2):305-314. <https://doi.org/10.1007/s42000-020-00246-2>
 74. Lee YS, Jun HS. Anti-inflammatory effects of GLP-1-based therapies beyond glucose control. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:3094642. <https://doi.org/10.1155/2016/3094642>
 75. Nadkarni P, Chepurny OG, Holz GG. Regulation of glucose homeostasis by GLP-1. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2014;121:23-65. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-800101-1.00002-8>
 76. Ceriello A, Novials A, Ortega E, et al. Glucagon-like peptide 1 reduces endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress induced by both hyperglycemia and hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2013 Aug;36(8):2346-2350. <https://doi.org/10.2337/dc12-2469>
 77. Hogan AE, Gaoatswe G, Lynch L, et al. Glucagon-like peptide 1 analogue therapy directly modulates innate immune-mediated inflammation in individuals with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2014 Apr;57(4):781-784. <https://doi.org/10.1007/s00125-013-3145-0>
 78. Li Y, Hansotia T, Yusta B, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor signaling modulates beta cell apoptosis. *J Biol Chem*. 2003 Jan 3;278(1):471-478. <https://doi.org/10.1074/jbc.m209423200>
 79. Wei Y, Mojsov S. Tissue-specific expression of the human receptor for glucagon-like peptide-I: brain, heart and pancreatic forms have the same deduced amino acid sequences. *FEBS Lett*. 1995 Jan 30;358(3):219-224. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(94\)01430-9](https://doi.org/10.1016/0014-5793(94)01430-9)
 80. Kim M, Platt MJ, Shibasaki T, et al. GLP-1 receptor activation and Epac2 link atrial natriuretic peptide secretion to control of blood pressure. *Nat Med*. 2013 May;19(5):567-575. <https://doi.org/10.1038/nm.3128>
 81. Saraiva FK, Sposito AC. Cardiovascular effects of glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists. *Cardiovasc Diabetol*. 2014 Oct 22;13(1):142. <https://doi.org/10.1186/s12933-014-0142-7>
 82. Scherthner G. Can glucose-lowering drugs affect the prognosis of COVID-19 in patients with type 2 diabetes? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 May;9(5):251-252. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(21\)00059-0](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(21)00059-0)
 83. Anna R. Kahkoska T TJA, G Caleb Alexander 3 4 5, Tellen D Bennett 6, et al. Association between glucagon-like peptide 1 receptor agonist and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor use and COVID-19 outcomes. *Diabetes Care*. 2021. <https://doi.org/10.2337/dc21-0065>
 84. Khunti K, Knighton P, Zaccardi F, et al. Prescription of glucose-lowering therapies and risk of COVID-19 mortality in people with type 2 diabetes: a nationwide observational study in England. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 May;9(5):293-303. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(21\)00050-4](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(21)00050-4)
 85. Kim J, Nam JH. Insight into the relationship between obesity-induced low-level chronic inflammation and COVID-19 infection. *Int J Obes (Lond)*. 2020 Jul;44(7):1541-1542. <https://doi.org/10.1038/s41366-020-0602-y>
 86. Chu Y, Yang J, Shi J, et al. Obesity is associated with increased severity of disease in COVID-19 pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2020 Dec 2;25(1):64. <https://doi.org/10.1186/s40001-020-00464-9>
 87. McCarthy C, O'Donnell CP, Kelly NEW, et al. COVID-19 severity and obesity: are MAIT cells a factor? *Lancet Respir Med*. 2021 May;9(5):445-447. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(21\)00140-5](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00140-5)
 88. Malavazos AE, Corsi Romanelli MM, Bandera F, et al. Targeting the adipose tissue in COVID-19. *Obesity (Silver Spring)*. 2020 Jul;28(7):1178-1179. <https://doi.org/10.1002/oby.22844>