

DOI: <https://doi.org/10.51922/2074-5044.2023.1.79>

А. А. Бова, Ю. М. Громова, С. М. Метельский

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19

*Кафедра военно-полевой терапии Военно-медицинский институт
в УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

Артериальная гипертензия и сахарный диабет – установленные большие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом, – являются одними из наиболее распространенных коморбидных состояний у пациентов с коронавирусной инфекцией. Каждая из патологий, а тем более их сочетание, увеличивает сердечно-сосудистый риск, а в случае инфицирования SARS-Cov-2 – риск тяжелого течения инфекции и летального исхода. В статье рассмотрены механизмы взаимного отягощения коронавирусной инфекции, артериальной гипертензии и сахарного диабета, приведена новая концепция активации иммунной системы при гипертонии, рассмотрены современные подходы к антигипертензивной терапии у пациентов с сахарным диабетом.

Ключевые слова: COVID-19, артериальная гипертензия, сахарный диабет, антигипертензивные препараты.

A. A. Bova, Y. M. Gromova, S. M. Metelsky

CORRECTION OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND DIABETES MELLITUS IN A TIME OF COVID-19 PANDEMIC

Arterial hypertension and diabetes mellitus – established large risk factors for cardiovascular diseases associated with atherosclerosis – are among the most common comorbidities in patients with coronavirus infection. Each of the pathologies, and especially their combination increases the cardiovascular risk, and in case of SARS-Cov-2 infection, the risk of severe course of infection and mortality. The article discusses the mechanisms of mutual burden of coronavirus infection, arterial hypertension and diabetes mellitus, provides a new concept of activating the immune system in hypertension, considers modern approaches to antihypertensive therapy in patients with diabetes mellitus.

Key words: COVID-19, arterial hypertension, diabetes mellitus, antihypertensive drugs.

Согласно официальной статистике, на конец 2021 г. пандемия COVID-19 унесла жизни 6,05 миллионов человек в мире. Предполагается, что с учетом количества «избыточных смертей» за этот период реальное число ее жертв в три раза превышает официальное число умерших и составляет 18,2 миллионов.

Определенные группы пациентов имеют особенно высокий риск тяжелого течения COVID-19. В качестве **предикторов не-**

благоприятного течения инфекционно-го процесса выступают [9]:

- **Демографические факторы:** возраст > 65 лет (чем старше пациент, тем хуже прогноз; наиболее тяжело болеют пациенты пожилого и старческого возраста), мужской пол (летальность среди мужчин в 2 раза выше, чем у женщин).

- **Сопутствующие заболевания:** сердечно-сосудистые заболевания (включая артериальную гипертензию), заболевания

легких, сахарный диабет, ожирение, злокачественные новообразования, болезни и состояния, требующие иммуносупрессии.

• **Лабораторные показатели:** выраженная лимфопения, высокие уровни тропонина Т, креатинина, лактатдегидрогеназы, лактата, С-реактивного белка, D-димера.

• **Полиорганная недостаточность:** высокий показатель по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment – последовательная оценка органной недостаточности).

Опубликованный в апреле 2021 г. мета-анализ 120 наблюдательных исследований, включивший более 125 тыс. пациентов, показал, что артериальная гипертензия (АГ) – одна из самых распространенных коморбидных патологий у пациентов с коронавирусной инфекцией и наблюдается у 68% пациентов. Среди тяжелых форм коронавирусной инфекции частота АГ составила 61%; среди умерших от COVID-19 пациентов гипертония встречалась в 70% случаев [9, 12].

Высокое артериальное давление (АД) при госпитализации с COVID-19 – фактор риска летального исхода (наблюдательное исследование, Китай, n = 157): при неконтролируемой АГ у госпитализированных пациентов с COVID-19 риск смерти увеличивается на 43%. Среди пациентов с тяжелым течением COVID-19, потребовавшем перевода в отделение интенсивной терапии, АГ регистрировалась в два раза чаще, а другие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и сахарный диабет (СД) – в три раза чаще, чем среди пациентов с тяжелым течением инфекции, находившихся в обычных палатах. Наличие АГ независимо от других факторов, включая возраст, ассоциировано с 2,5-кратным риском развития тяжелого течения инфекции COVID-19, а также с сопоставимым риском летального исхода [8]. Ретроспективное обсервационное исследование связи АГ и антигипертензивной терапии (АГТ) с выживаемостью при COVID-19 показало необходимость незамедлительного назначения антигипер-

тензивной терапии при наличии АГ у пациента с коронавирусной инфекцией, иначе риск смерти пациентов увеличивается в 2,5 раза [8, 9].

Наряду с АГ и ишемической болезнью сердца (ИБС), одним из наиболее распространенных коморбидных состояний у пациентов с COVID-19 оказался сахарный диабет: в Европейских Практических рекомендациях по ведению диабета у пациентов с COVID-19, опубликованных онлайн в журнале The Lancet 23.04.2020 г., указано, что в зависимости от региона, СД имеют от 20 до 50% пациентов с COVID-19 [7]. СД является фактором риска (ФР) развития тяжелой пневмонии и септического течения вирусной инфекции, ассоциированного с развитием полиорганной недостаточности и повышением риска осложнений и летального исхода. Данные систематических обзоров, мета-анализов и регрессионных мета-анализов показывают, что СД ассоциирован с высокой частотой тяжелых и критических состояний у пациентов с COVID-19, увеличением риска развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) в 4,6 раз и летальности в 2–3 раза.

АГ и СД – заболевания, характеризующиеся высокой распространенностью во всем мире. По данным зарубежных исследований распространенность АГ составляет 30–45% среди взрослого населения и около 40% – по данным российских исследований. Проведенное в Беларуси в 2016 г. эпидемиологическое исследование распространенности основных ФР неинфекционных заболеваний STEPS выявило АГ у 44,9% респондентов, причем в возрастных группах старше 45 и 60 лет распространенность АГ составила 64–84%.

Как и во всех странах мира, в Беларуси отмечается драматический рост распространенности СД. За последние 10 лет количество больных СД в Беларуси удвоилось, достигнув к 1 января 2018 г. 320 тыс. человек, 93% которых страдают СД 2 типа. Каждый год к этому количеству добавляется

22 тыс. пациентов с впервые установленным диагнозом диабета. Эксперты ВОЗ называют СД одной из наиболее опасных неинфекционных эпидемий XXI века, а эксперты Международной диабетической федерации (IDF) – «общемировой социальной катастрофой». Согласно прогнозам IDF к 2045 году сахарным диабетом в мире будет страдать 629 млн. человек, при этом 483 млн. больных будут в возрасте от 20 до 64 лет.

АГ и СД являются установленными большими факторами риска ССЗ, ассоциированных с атеросклерозом, а их сочетание многократно ускоряет их развитие. АГ встречается при СД 2 типа в 77% случаев, причем ее развитие в 80% случаев предшествует выявлению диабета. Наиболее часто у таких больных выявляется «эссенциальная» гипертония, которая является проявлением синдрома периферической инсулинорезистентности. У пациентов с СД 1 типа развитие АГ чаще связано с прогрессированием нефропатии. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных СД, имеющих АГ, увеличивается в 2 раза по сравнению с больными СД, имеющими нормальный уровень АД. Повышенное АД ассоциируется с 2–3-кратным увеличением абсолютного риска сердечно-сосудистой смертности у больных с СД 2 типа по сравнению с лицами без диабета. Сочетание СД и АГ существенно увеличивает риск развития микро- и макрососудистых поражений, включая диабетическую нефропатию, инсульт, ИБС, инфаркт миокарда (ИМ), хроническую сердечную недостаточность (ХСН) и атеросклероз периферических артерий.

В связи с пандемией COVID-19 возник ряд условий, способствующих декомпенсации СД и ухудшению течения АГ, связанных с изменением образа жизни пациентов, уменьшением доступности амбулаторной медицинской помощи, нарастанием уровня стресса, применением глюкокортикоидных гормонов как средства патоген-

нетической терапии коронавирусной инфекции.

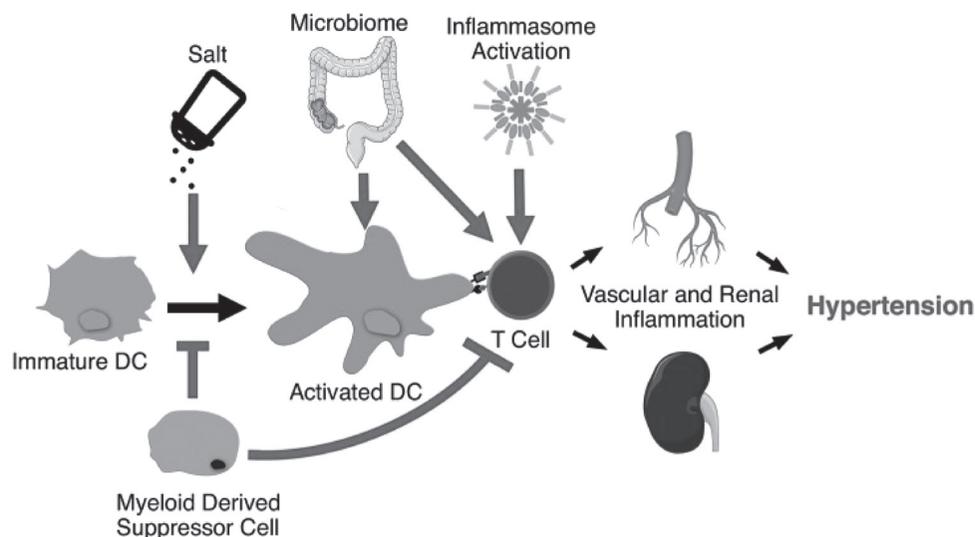
Инфекция SARS-CoV-2 действует в роли катализатора для негативных последствий и изменений в регуляции работы сердца и сосудистого тонуса. Ключевую роль в развитии и поддержании гипертонии играет воспаление. В течение последнего десятилетия был сделан ряд открытий, которые позволили расширить представление о взаимосвязи воспаления и артериальной гипертонии и предложить новую концепцию механизма активации иммунной системы при гипертонии (рис. 1) [11]:

1. Недавние исследования выявили центральную роль в патогенезе гипертонии индуцированной избыточным употреблением натрия с пищей активацией иммунных клеток в результате изменения микробиома кишечника и образования продуктов окисления липидов, известных как изолевугландины.

2. Установлена роль в генезе гипертонии воспалительных цитокинов, приводящих к дисфункции органов и иммунной активации.

3. Новые методы выявили ранее нехарактерные популяции иммунных клеток – дендритные клетки (DC), которые играют функциональную роль в активации иммунной системы при гипертонии.

Было установлено, что иммунная активация при гипертонии характеризуется в первую очередь активацией DC с последующей активацией Т-клеток. Т-клетки мигрируют в сосудистое русло и почки, вызывая воспаление сосудов (артерииты) клубочков почек, что в еще большей степени повышает АД. Высокое содержание соли в пище может участвовать в активации незрелых DC, тогда как миелоидные супрессорные клетки способны ингибировать активацию DC и Т-клеток. Продукты микробиома кишечника и медиаторы воспаления действуют непосредственно на врожденные иммунные клетки и Т-клетки, увеличивая воспаление периферических органов и усугубляя гипертонию.



Current Opinion in Physiology

Рис. 1. Механизм активации иммунной системы при артериальной гипертензии

Выявление АГ и контроль АД необходимы и в постинфекционном периоде, когда часто наблюдается дестабилизация АД у пациентов с известной гипертензией, а также развитие АГ у предрасположенных к ней лиц. Вместе с тем, актуальная ситуация по контролю АД в мире не выглядит оптимистично. В сентябре 2021 г. в журнале Lancet был представлен мета-анализ 1201 наблюдательного исследования (n = 104 млн.) с оценкой трендов АГ за последние 30 лет [13]. Было установлено, что среди женщин в 41% случаев имеет место не диагностированная АГ; среди женщин с установленной АГ получают АГТ лишь 47%, из них лишь у 23% достигнут контроль АД (в странах Центральной и Восточной Европы – у 25%). Среди мужчин не диагностированная АГ встречается у 51%; среди лиц с установленной гипертензией получают АГТ лишь 38%, из них достигают контроля АД только 18% (в странах Центральной и Восточной Европы – 17%).

Восприимчивость к коронавирусу связывают с наличием рецепторов ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2) в нижних дыхательных путях, которые являются основными рецепторами для связывания шиповидного S-пептида (поверхностного гликопротеина) MERSCoV (воз-

будитель ближневосточного респираторного синдрома) и SARSCoV-2 (возбудитель COVID-19), причем сродство S-пептида последнего к рецепторам АПФ2 человека в 10–20 раз превышает таковую у MERS-CoV. Уменьшая экспрессию АПФ2 и тем самым снижая его защитный противовоспалительный эффект, инфекция COVID-19 вызывает клеточное повреждение, гиперактивацию воспаления и дыхательную недостаточность. Рецепторы к АПФ2 экспрессируются в клетках большинства тканей организма человека: на мембранах пневмоцитов, энтероцитов, эндотелиальных клеток сосудов, панкреатических β-клетках, гладкомышечных клеток в большинстве органов; мРНК для АПФ2 обнаружена в клетках коры головного мозга, полосатого тела, гипоталамуса и ствола головного мозга, что приводит к поражению SARS-Cov-2 практически всех органов и систем. Экспрессия АПФ2 на панкреатических β-клетках может обуславливать прямое повреждающее действие вируса на β-клетки, что приводит к дефициту инсулина и ухудшению течения имеющегося диабета, а гипергликемия повышает риск тяжелого течения инфекции. Повреждение органов и тканей, задействованных в об-

мене веществ – поджелудочной железы, скелетных мышц, жировой ткани и печени – может приводить к появлению новых случаев метаболического синдрома у пациентов, перенесших COVID-19. Предполагается, что в дальнейшем реконвалесценты COVID-19 будут иметь повышенный риск развития диабета. Масштаб и характеристики связанного с COVID-19 диабета призван изучить Международный регистр COVID-19-ассоциированного диабета [3].

Известно, что СД 2 типа может оставаться бессимптомным в течение многих лет до постановки диагноза и часто диагностируется случайно или в момент возникновения хронических осложнений. Несмотря на ограниченность имеющихся в настоящее время данных о воздействии диабета на прогноз COVID-19, вполне вероятно, что не выявленный СД 2 типа, в дополнение к возрасту и другим сопутствующим заболеваниям, является ФР плохого прогноза. Для систематического скрининга не диагностированного СД2 рекомендуется исследовать гликированный гемоглобин (HbA1c) при поступлении у всех пациентов, госпитализированных с COVID-19, и у любого пациента с доказанной инфекцией COVID-19 [1, 7]. Во всех случаях госпитализации по экстренным показаниям необходимо определение гликемии. При выявлении гипергликемии (гликемия в плазме венозной крови $> 6,1$ натощак или $> 7,8$ ммоль/л при случайном определении) необходимо провести дифференциальную диагностику причины впервые выявленной гипергликемии. Причинами гипергликемии у пациента без установленного ранее СД могут быть:

- впервые выявленный СД 2 типа;
- стрессовая (интрагоспитальная) гипергликемия как проявление синдрома системной воспалительной реакции при «цитокиновом шторме», сепсисе, COVID-19 у пациентов без ранее диагностированного СД;

- стероид-индуцированная гипергликемия вследствие применения в схеме лечения COVID-19 глюкокортикостероидов.

С целью дифференциальной диагностики причины гипергликемии необходимо также уточнить анамнез в отношении предшествующего СД и/или гипергликемии. О наличии СД у пациента свидетельствует уровень HbA1c $\geq 6,5\%$; при HbA1c менее 6,5% диагностируется стрессовая или стероид-индуцированная гипергликемия.

Вопросы ведения пациентов с СД в период пандемии с точки зрения оптимизации сахароснижающей терапии подробно изложены в Европейских Практических рекомендациях по ведению диабета у пациентов с COVID-19 2020 года [7] и в российских Временных методических рекомендациях «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 15 (22.02.2022)» [1].

Важность своевременного и адекватного контроля АД при сахарном диабете не вызывает сомнений. Имеются данные, подтверждающие благоприятное влияние оптимального контроля АД у пациентов с СД в отношении основных макро- и микрососудистых осложнений диабета, а также смертности. Доказано, что на фоне АГ больных СД существенно уменьшается частота развития терминальной почечной недостаточности, ретинопатии и альбуминурии. Например, в исследовании ADVANCE было продемонстрировано 14%-ое снижение общей смертности через 4 года наблюдения у пациентов с АГ и СД 2 типа при применении ингибитора АПФ периндоприла (в сравнении с плацебо) [6].

Наличие у больного сахарного диабета накладывает целый ряд ограничений к применению того или иного лекарственного средства. Необходимо учитывать спектр его побочных действий, возможные воздействия на углеводный и липидный обмен, а также наличие сопутствующих

сосудистых осложнений у больного. Поэтому антигипертензивные препараты при лечении больных СД должны отвечать повышенным требованиям, а именно:

- обладать высокой антигипертензивной активностью при минимуме побочных эффектов;
- не нарушать углеводный и липидный обмен;
- обладать кардиопротективным и нефропротективным действием;
- не ухудшать течение других (не сосудистых) осложнений СД.

Подходы к терапии АГ у пациентов с сахарным диабетом в период инфекционной пандемии не претерпели существенных изменений и включают в себя немедикаментозную и медикаментозную терапию [2, 4].

Коррекция образа жизни является основой терапии всех пациентов с СД и АГ (табл. 1). Немедикаментозные методы лечения АГ способствуют снижению АД, уменьшают потребность в антигипертензивных препаратах и повышают их эффективность, позволяют осуществлять коррекцию факторов риска, проводить первичную профилактику АГ у пациентов с высоким нормальным АД и имеющих факторы сердечно-сосудистого риска:

- ограничение употребления соли до < 5 г/сут.;
- ограничение употребления алкоголя (менее 14 единиц в неделю для мужчин, менее 8 единиц в неделю для женщин), избегать хронического злоупотребления алкоголем. Одной единицей употребления алкоголя следует считать 10 мл или 8 г

чистого спирта, что соответствует 125 мл вина или 250 мл пива.

- Увеличение потребления растительной пищи, содержания в рационе калия, кальция (в овощах, фруктах, зерновых) и магния (в молочных продуктах), а также уменьшение потребления жиров животного происхождения. Пациентам с АГ следует рекомендовать употребление рыбы не реже двух раз в неделю и 300–400 г свежих овощей и фруктов в сутки.

- Контроль массы тела для предупреждения развития ожирения и достижение индекса массы тела (ИМТ) в пределах 20–25 кг/м²; окружности талии < 94 см у мужчин и < 80 см у женщин с целью снижения АД и уменьшения сердечно-сосудистого риска. У лиц с ожирением уменьшение массы тела на 5–10% от исходной приводит к достоверному снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

- В связи с доказанным положительным эффектом на уровень сердечно-сосудистой смертности рекомендуются регулярные аэробные физические упражнения (не менее 30 минут динамических упражнений умеренной интенсивности 5–7 дней в неделю).

- В связи с доказанным негативным эффектом курения на уровень смертности рекомендуются прекращение курения, психологическая поддержка и выполнение программ по прекращению курения.

Медикаментозное лечение у пациентов с АГ в сочетании с СД рекомендуется начинать при значениях офисного АД ≥ 140/90 мм рт.ст.

Таблица 1. Целевые уровни терапии офисного АД (ESC 2018)

Возраст, лет	Целевые диапазоны офисного САД, мм рт.ст.					Целевые диапазоны ДАД, мм рт.ст.
	АГ	+ СД	+ ХБП*	+ КБС*	+ инсульт/ТИА*	
18–64	120–129	120–129	130–139	120–129	120–129	70–79
65–79	130–139	130–139	130–139	130–139	130–139	70–79
≥ 80	130–139	130–139	130–139	130–139	130–139	70–79

* ХБП – хроническая болезнь почек; КБС – коронарная болезнь сердца; ТИА – транзиторная ишемическая атака.

Поскольку наличие АГ увеличивает уже исходно повышенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений при СД, то у этой категории больных требуется жесткий контроль уровня АД и достижение его целевых значений (табл. 1). Неоднократно велись споры относительно целевых значений АД, которые следует достигать у пациентов с СД. Европейские рекомендации по лечению АГ 2018 г. рекомендуют в качестве первого целевого уровня показатели АД < 140/90 мм рт.ст., а в дальнейшем стремиться к значениям систолического АД (САД) 130 мм рт.ст. При условии хорошей переносимости медикаментозной терапии, возможно снижение САД < 130 мм рт.ст. с учетом данных об уменьшении риска инсульта. Предполагаемая польза от снижения САД ниже 120 мм рт. ст. у больных СД не подтвердилась. По результатам клинического исследования ACCORD Blood Pressure Clinical Trial (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes, n = 4733, длительность наблюдения 4,7 лет) интенсивный контроль АД (целевое САД < 120 мм рт.ст.) у больных СД 2 типа не имел прогностического преимущества по сравнению с уровнем САД < 140 мм рт.ст. [5, 10].

Согласно Европейским рекомендациям по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям 2019 года [5] при лечении АГ у пациентов с СД следует стремиться к уровню САД 130 мм рт.ст., а при хорошей переносимости – < 130 мм рт.ст.,

но не ниже 120 мм рт.ст. У пожилых пациентов (старше 65 лет) целевой уровень САД должен составлять 130–139 мм рт.ст. Целевое диастолическое АД (ДАД) по всем рекомендациям составляет < 80 мм рт.ст., но не ниже 70 мм рт.ст. Пациентам с диабетической и недиабетической ХБП рекомендуется снижать САД до значений 130–139 мм рт. ст. в связи с доказанными преимуществами в снижении риска сердечно-сосудистых событий.

Основой антигипертензивной терапии для снижения АД и уменьшения числа сердечно-сосудистых событий являются 5 классов антигипертензивных препаратов:

- ингибиторы АПФ (иАПФ);
- блокаторы рецепторов ангиотензина-II (БРА);
- бета-адреноблокаторы (БАБ);
- блокаторы кальциевых каналов (БКК);
- диуретики (тиазидные – гидрохлортиазид, и тиазидоподобные – хлорталидон и индапамид).

В определенных клинических ситуациях (например, при рефрактерной АГ) могут быть использованы дополнительные препараты:

- блокаторы минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон, эплеренон);
- агонисты имидазолиновых рецепторов (моксонидин, рилменидин);
- петлевые диуретики (фуросемид, торасемид);
- альфа-адреноблокаторы (доксазозин, теразозин).

Литература

1. *Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 15 (22.02.2022)»,* утв. МЗ РФ.

2. *Клинические рекомендации РКО Артериальная гипертензия у взрослых, 2020.* – 136 с.

3. *Шестакова М.В., Викулова О.К., Исаков М.А., Дедов И.И. Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра сахарного диабета Российской Федерации. Проблемы эндокринологии.* – 2020;66(1):35-46. doi: doi.org/10.14341/probl12458

4. *2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). European Heart Journal, Volume 39, Issue 33, 01 September 2018, Pages 3021–3104, doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339*

5. *2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. European Heart Journal (2020) 41, 255323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486*

6. *ADVANCE Management Committee. Study rationale and design of ADVANCE: action in diabe-*

tes and vascular disease – preterax and diamicon MR controlled evaluation. *Diabetologia*. 2001; 44: 1118-20.

7. *Bornstein SR, Rubino F., Khunti K. et al.* Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. <http://www.thelancet.com/diabetes-endocrinology> Vol 8 June 2020. – P. 546–550.

8. *Caillon A., Zhao K., Klein KO et al.* Systolic Blood Pressure at Hospital Admission Is an Important Risk Factor in Models Predicting Outcome of COVID-19 Patients. *Am J Hypertens* 2021 Apr 2;34(3):282-290. doi: 10.1093/ajh/hpaa225.

9. *Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020–21.* www.thelancet.com. Published Online March 10, 2022 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02796-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02796-3)

References

1. *Vremennye metodicheskie rekomendacii «Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19), versiya 15 (22.02.2022)», utv. MZ RF.*

2. *Klinicheskie rekomendacii RKO Arterial'naya gipertenziya u vzroslyh, 2020. – 136 s.*

3. *Shestakova M.V., Vikulova O.K., Isakov M.A., Dedov I.I.* Saharnyj diabetes i COVID-19: analiz klinicheskikh iskhodov po dannym registra saharnogo diabetesa Rossijskoj Federacii. *Problemy endokrinologii*. – 2020;66(1):35-46. doi: doi.org/10.14341/probl12458

4. *2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH).* *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 33, 01 September 2018, Pages 3021–3104, doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339

5. *2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD.* *European Heart Journal* (2020) 41, 2553-23. doi:10.1093/eurheartj/ehz486

6. *ADVANCE Management Committee.* Study rationale and design of ADVANCE: action in diabetes and vascular disease – preterax and diamicon MR controlled evaluation. *Diabetologia*. 2001; 44: 1118-20.

7. *Bornstein SR, Rubino F., Khunti K. et al.* Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. [10. *Nilsson PM.* ACCORD and Risk-Factor Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2010; 362:1575-1585. DOI: 10.1056/NEJMoa1001286.](http://www.thelan-</p>
</div>
<div data-bbox=)

11. *Patrick DM, Van Beusecum JP, Kirabo A. et al.* The role of inflammation in hypertension: novel concepts. *Curr Opin Physiol*. 2021 Feb; 19:92-98. doi: 10.1016/j.cophys.2020.09.016. Epub 2020 Oct 13.

12. *Thakur B., Pallavi Dubey P., Joseph Benitez J. et al.* A systematic review and meta-analysis of geographic differences in comorbidities and associated severity and mortality among individuals with COVID-19. *Sci Rep* 11, 8562 (2021). doi.org/10.1038/s41598-021-88130-w.

13. *Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants.* *Lancet*. 2022 Feb 5;399(10324):520. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00061-7.

[cet.com/diabetes-endocrinology](http://www.thelancet.com/diabetes-endocrinology) Vol 8 June 2020. – P. 546–550.

8. *Caillon A., Zhao K., Klein KO et al.* Systolic Blood Pressure at Hospital Admission Is an Important Risk Factor in Models Predicting Outcome of COVID-19 Patients. *Am J Hypertens* 2021 Apr 2;34(3):282-290. doi: 10.1093/ajh/hpaa225.

9. *Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020–21.* www.thelancet.com. Published Online March 10, 2022 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02796-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02796-3)

10. *Nilsson PM.* ACCORD and Risk-Factor Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2010; 362:1575-1585. DOI: 10.1056/NEJMoa1001286.

11. *Patrick DM, Van Beusecum JP, Kirabo A. et al.* The role of inflammation in hypertension: novel concepts. *Curr Opin Physiol*. 2021 Feb; 19:92-98. doi: 10.1016/j.cophys.2020.09.016. Epub 2020 Oct 13.

12. *Thakur B., Pallavi Dubey P., Joseph Benitez J. et al.* A systematic review and meta-analysis of geographic differences in comorbidities and associated severity and mortality among individuals with COVID-19. *Sci Rep* 11, 8562 (2021). doi.org/10.1038/s41598-021-88130-w.

13. *Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants.* *Lancet*. 2022 Feb 5;399(10324):520. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00061-7.

Поступила 27.10.2022 г.