DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-3-209-216 УДК 616.98:578.834.1-056.257

Е.И. Панова[2], М.С. Пиманкина*[1,2]

[1] — ГБУЗ НО «ГКБ № 13 Автозаводского района», Нижний Новгород, Россия
[2] — Кафедра эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Россия

КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТА С ОЖИРЕНИЕМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

E.I. Panova[2], M.S. Pimankina*[1,2]

[1] — State Budgetary Health Care Institution of the Nizhny Novgorod region «City clinical hospital № 13 Avtozavodsky district of the Nizhny Novgorod city, Nizhny Novgorod, Russia
[2] — Department of Endocrinology and Internal Diseases of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russia

Coronavirus Infection an Obese Patient (Literature Review)

Резюме

В современном мире проблема ожирения на фоне пандемии новой коронавирусной инфекции приобрела особую опасность. С одной стороны, распространенность ожирения среди населения неуклонно растет, с другой — доказано, что лица с ожирением относятся к группе наиболее уязвимых в аспекте повышенного риска заражения и неблагоприятного прогноза. Это связано с наличием и особенностями развития различных патологических механизмов у данной категории больных. К ним относятся высокая экспрессия ангиотензинпревращающего фермента 2, высокая вероятность развития «цитокинового шторма», поддержание хронического воспалительного процесса в жировой ткани, изменение активности фермента дипептидилпептидазы-4, которые приводят к усугублению нарушения метаболизма в жировой ткани, а также нарушению иммунной протекции. Тяжесть состояния больных с ожирением, госпитализированных с COVID-19 (COronaVIrus Disease 2019), обусловлена наличием полиморбидности. Мировая врачебная практика в борьбе с пандемией COVID-19 показывает, что больные коронавирусной инфекцией на фоне ожирения чаще требуют госпитализации в отделения реанимации и интенсивной терапии и подключения к аппаратам искусственной вентиляции легких. В настоящее время продолжают изучаться особенности течения коронавирусной инфекции на фоне ожирения. К их числу относятся наличие тяжелой дыхательной недостаточности, высокий риск развития респираторного дистресс-синдрома, тромбозов и тромбоэмболических осложнений, а также ухудшение течения хронических сердечно-сосудистых заболеваний, что приводит к развитию полиорганной недостаточности и смерти. Разработка лекарственных препаратов учитывает механизмы проникновения вируса в клетку, особенности его патофизиологии и взаимодействия с организмом человека.

Ключевые слова: *ожирение, коронавирусная инфекция, ангиотензинпревращающий фермент, цитокиновый шторм, респираторный дистресс-синдром*

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 02.02.2021 г.
Принята к публикации 23.04.2021 г.

Для цитирования: Панова Е.И., Пиманкина М.С. КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТА С ОЖИРЕНИЕМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). Архивъ внутренней медицины. 2021; 11(3): 209-216. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-3-209-216

Abstract

In the modern world the problem of obesity in combination with new coronavirus infection has acquired a special danger. On the one hand, the prevalence of obesity among the population is steadily increasing, on the other-it has been proven that obese people are among the most vulnerable in terms of increased risk of infection and a serious prognosis. This is due to the presence and peculiarities of the development of various pathological

*Контакты: Мария Сергеевна Пиманкина, e-mail: marimed@yandex.ru
*Contacts: Maria S. Pimankina, e-mail: marimed@yandex.ru
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-8280-2669

mechanisms in this category of patients. These include: high expression of angiotensin-converting enzyme 2, a high probability of a «cytokine storm» developing, maintenance of a chronic inflammatory process in adipose tissue, changes in the activity of Dipeptidyl peptidase-4 enzyme. All these processes lead to an aggravation of metabolic disorders in adipose tissue and violation of immune protection. The world medical practice in the fight against the COVID-19 pandemic shows that patients with coronavirus infection against the background of obesity more often need hospitalization in intensive care units and connection to artificial ventilation equipment. Currently, many features of the course of coronavirus infection against the background of obesity have been identified and continue to be studied. These include: the presence of severe respiratory failure, a high risk of developing respiratory distress syndrome, thrombosis and thromboembolic complications, as well as worsening of the course of chronic cardiovascular diseases. All this eventually leads to the development of severe multiple organ failure, which is often the cause of death in this category of patients.

Key words: *obesity, coronavirus infection, angiotensin converting enzyme, cytokine storm, respiratory distress syndrome*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 02.02.2021

Accepted for publication on 23.04.2021

For citation: Panova E.I., Pimankina M.S. Coronavirus Infection an Obese Patient (Literature Review). The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(3): 209-216. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-3-209-216

АСЕ-2 — ангиотензинпревращающий фермент 2, АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВЖТ — воспаление жировой ткани, ДПП-4 — дипептидилпептидаза -4, ЖТ — жировая ткань, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ИЛ — интерлейкин, ИМТ — индекс массы тела, ИР — инсулинорезистентность, КВИ — коронавирусная инфекция, МС — метаболический синдром, ОЖ — ожирение, ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром, СД — сахарный диабет, СД 2 — сахарный диабет 2 типа, ФНОα — фактор некроза опухоли α

Введение

Пандемия коронавирусной инфекции на фоне эпидемии ожирения

Проблема ожирения (ОЖ) существовала до пандемии COVID-19 (COronaVIrus Disease 2019). В настоящее время ожирение признано одним из серьезнейших заболеваний, приводящим к ранней инвалидизации и высокой смертности [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2016), ОЖ встречается примерно у 13% взрослого населения планеты (11% мужчин и 15% женщин) [2].

По результатам исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ), распространенность ожирения среди взрослого населения в 2014 г. составляла 29,7±0,3% (у женщин 30,8±0,4%, у мужчин 26,6±0,5%) [3]. В настоящее время около половины (51,7% женщин и 46,5% мужчин) населения России страдает избытком массы тела и ОЖ [4], при этом количество больных с данной патологией постоянно увеличивается [5]. Существенной особенностью нашей страны является существенный рост распространённости ОЖ у мужчин трудоспособного возраста, что весьма значимо, поскольку увеличивает степень кардиоваскулярного риска.

Доказано, что пациенты с ОЖ наиболее подвержены риску заражения различными инфекционными заболеваниями с отягощённым течением [2]. Так, при обследовании 268 пациентов, госпитализированных с гриппом А (H1N1) в Калифорнии, было показано, что у 58% из них было диагностировано ОЖ, причем наличие морбидного ожирения (индекс массы тела (ИМТ) ≥40 кг/м^2) было ассоциировано с летальным исходом. Другое Мексиканское исследование также подтвердило более высокий риск госпитализации при наличии ОЖ не только при гриппе, но и при других вирусных заболеваниях, таких как парагрипп, риновирусная и метапневмовирусная инфекции, а также коронавирусная инфекция [6].

В современном мире проблема сочетания ОЖ и новой коронавирусной инфекции (КВИ) имеет особое значение. Эпидемия COVID-19 началась в декабре 2019 года в городе Ухань (Китай) и приобрела масштабы чрезвычайной ситуации, молниеносно распространившись практически по всем странам мира. Причиной явился новый коронавирус SARS-CoV-2, который вызывает тяжелый острый респираторный синдром (Severity Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2).

Настоящая пандемия COVID-19 захватила население Европы, северной Америки, где распространённость ОЖ настолько высока, что позволяет определить его как «неинфекционную эпидемию XXI века» [7].

Всемирная организация здравоохранения констатирует, что уже в мае 2020 г. было зарегистрировано более 4 млн подтвержденных случая COVID-19 в мире, среди них 280 тыс. летальных исходов. Согласно информации официального электронного информационного ресурса https://coronavirus-monitor.info, по данным на январь 2021 года, пандемия коронавирусной болезни (COVID-19) протекает с вовлечением 96 млн заболевших и 2 млн смертельных исходов, при этом в России на указанную дату приходится 3,6 млн человек с наличием смертельных исходов у 67 тыс. больных.

Патофизиология тяжелого течения коронавирусной инфекции на фоне ожирения

Одной из причин повышенного риска последствий КВИ при ОЖ является активность ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) [8, 9]. Установлено, что при избыточном весе активируется экспрессия участков генов, ответственных за образование белка ACE 2 [10, 11]. Именно этот белок является «входными воротами», через которые в клетку проникает вирус SARS-CoV-2. ACE 2 участвует в регуляции артериального давления (АД) за счёт ингибирования активности ренин-ангиотензиновой системы, вазодилатации, повышения натрийуреза и подавления активности воспалительного процесса. ACE 2 также является рецептором SARS-CoV-2, взаимодействуя с транспортёрами аминокислот и интегринами [11]. Экспрессия ACE 2 происходит главным образом в гладкомышечных клетках, в клетках эндотелия, ацинусах поджелудочной железы, в канальцевом эпителии почек, а также в адипоцитах [12–14]. В жировой ткани мишенями для вирусов могут служить сами адипоциты и другие клетки (стромальные клетки, эндотелиальные клетки, макрофаги и лимфоциты) [15]. Анализ риска инфицирования различными вирусами в популяции показал небольшую распространённость SARS-CoV-2 при ОЖ [16], однако, с учетом высокого сродства к рецепторам на клетках-мишенях, в том числе, адипоцитах, можно предположить гематогенный путь распространения в жировой ткани, что увеличивает риск заболевания у данного контингента пациентов.

Существенно, что для мужчин характерен более высокий уровень экспрессии ACE 2. Данная особенность определяет повышенный риск заболевания COVID-19 из-за большего фактического содержания жира в организме при наличии ОЖ [17]. Согласно литературным данным, среди 41 пациента, госпитализированного по поводу верифицированной COVID-19 в Китае, в 73% случаев были лица мужского пола [18]. Аналогичную закономерность продемонстрировал анализ гендерного состава пациентов в США, где среди пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции (16%) преобладали лица мужского пола (12,2%).

Повышенный риск тяжелых последствий COVID-19 у лиц с ОЖ, определяется также более высокой вероятностью развития «цитокинового шторма». Цитокиновый шторм — это неконтролируемая и не несущая защитной функции реакция собственной иммунной системы в отношении здоровых тканей. На сегодняшний день термин «цитокиновый шторм» не имеет общепринятого определения, а обозначает лишь развитие гиперактивного иммунного ответа, который характеризуется избыточным выделением интерферонов, интерлейкинов, хемокинов, фактора некроза опухоли, колониестимулирующего фактора и ряда других медиаторов, являющихся частью иммунного ответа, необходимого для эффективного противодействия возбудителям инфекционных заболеваний. Этот неконтролируемый всплеск синтеза провоспалительных медиаторов называют также гиперцитокинемией и цитокиновым каскадом [19, 21].

Установлен факт, что ОЖ и метаболический синдром сопровождаются продукцией провоспалительных цитокинов и увеличением белков острой фазы, чем обусловлено хроническое воспаление. Пациенты с ОЖ имеют более высокую активность ядерного фактора транскрипции (NF-κB) и интенсивную продукцию провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНОα), интерлейкин-1 (ИЛ-1) и интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8), интерлейкин 10 (ИЛ-10), ингибитор активатора плазминогена (PAI-1) — факторов, активно синтезируемых адипоцитами на фоне ОЖ [20]. ОЖ характеризуется нарушением врожденного и приобретенного иммунитета, центральным и периферическим метавоспалением (хроническим системным воспалением). Клеточная гипоксия, механический стресс адипоцитов, избыточное содержание свободных жирных кислот и липополисахаридов являются основными инициаторами метавоспаления [22, 23].

При цитокиновом шторме наблюдается широкий спектр разнообразных клинических и лабораторных отклонений, характеризующих генерализованную системную воспалительную реакцию. В респираторном тракте это может проявляться развитием тяжелого пневмонита, отека легких, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), тяжелой гипоксемии. При тяжелом течении цитокинового шторма возможно развитие почечной и печеночной недостаточности, холестаза, кардиомиопатии. Сочетание почечной недостаточности, гибели эндотелиальных клеток и гипоальбуминемии может привести к системному повышению проницаемости капилляров, развитию отечного синдрома. Неврологические токсические эффекты цитокинового шторма часто являются отсроченными и проявляются в виде энцефалопатии различной степени тяжести [21, 24].

SARS-CoV-2 приводит к активации моноцитов, макрофагов и дендритных клеток, высвобождению ИЛ-6, что активирует цис-сигналы и плейотропные эффекты со стороны иммунной системы. В рандомизированном многоцентровом исследовании было продемонстрировано, что при COVID-19 ИЛ-6 является сильным независимым предиктором летальных исходов. Жировая ткань по своей природе является главным источником ИЛ-6 и его рецептора ИЛ-6R [25]. Установлена способность коронавируса «цепляться» за ИЛ-6 и его рецепторы, что обеспечивает каскадную передачу вирусных сигналов и эффектов.

Большой объем жировой ткани сам по себе является постоянным источником провоспалительных цитокинов, синтезируемых как самими адипоцитами, так и мигрировавшими в жировую ткань макрофагами, что приводит, как уже упоминалось, к формированию и поддержанию в организме хронического вялотекущего воспалительного процесса. В свою очередь патологическая секреция адипокинов в жировой ткани (ИЛ-1, ИЛ-6, TNFα) в сочетании с увеличением С-реактивного

белка, лептин-адипонектинового отношения и снижением содержания протективных факторов (адипонектина, противоспалительного цитокина ИЛ-10) сопровождаются ухудшением иммунного ответа и неблагоприятным воздействием на все органы и ткани, в том числе на легочную паренхиму и бронхи [26, 27]. Установлено, что увеличение провоспалительных биомаркеров находится в прямой зависимости от степени выраженности ОЖ. Нарушения эндокринной функции при абдоминальном ОЖ с накоплением висцерального жира, в том числе перикардиального и периваскулярного, создаёт предпосылки для развития воспалительного процесса, играющего существенную роль при коморбидной патологии (см. рис. 1).

Локальные и системные патологические расстройства, вызываемые воспалением жировой ткани (ВЖТ), обусловлены, в первую очередь, внутриклеточными воспалительными изменениями. В клетках жировой ткани (ЖТ) наиболее значимы: активация ингибитора киназы (Inhibitor of kappa B kinase — IKK), c-Jun N-терминальной киназы (c-Jun N-terminal kinase — JNK), ферментов эндоплазматического ретикулума, протеинкиназы-С (ПК-С), а также окислительный стресс — нарушение соотношения между реактивными формами кислорода и антиокислительными защитными факторами [27]. Активация IKK, JNK, ПК-С приводят в цитозоле к высвобождению нуклеарного фактора транскрипции NF-κB (Nuclear factor kappa B), который мигрирует в ядро клетки и стимулирует транскрипцию генов многочисленных регуляторных субстанций, в том числе адипокинов, ФНОα, ИЛ, хемокинов, ингибиторов и активаторов апоптоза и др. Механизмы, инициирующие указанные реакции в адипоцитах, окончательно не установлены. Доминирует представление о ведущей роли цитокинов, секретирующихся активированными провоспалительными макрофагами ЖТ и, возможно, других веществ. Цитокины, в первую очередь ФНОα, индуцируют в адипоцитах гамму воспалительных сдвигов, что, в свою очередь, вызывает внутриклеточную их гиперпродукцию, в том числе ФНОα, создавая картину «порочного круга». Этот факт послужил основой представления о том, что однажды инициированное, ВЖТ прогрессирует уже без наличия дополнительных факторов [28].

Основным системным последствием ВЖТ является развитие таких заболеваний, как атеросклероз, сахарный диабет 2 типа (СД 2), метаболический синдром (МС), неалкогольный стеатогепатит, артериальная гипертензия (АГ). Каждое из этих состояний может усугубить тяжесть течения COVID-19.

Отдельного внимания заслуживает оценка компонентов иммунитета в жировых клетках и их физиологической роли [24]. В составе мембран жировых клеток установлено наличие рецепторов врожденного иммунитета — Toll-подобных рецепторов (Toll-like receptors — TLRs), в первую очередь TLR4. TLRs распознают молекулярные компоненты бактерий, вирусов, грибов и других патогенов и активируют провоспалительные сигнальные пути. Специфичным лигандом TLR4 является липополисахарид (ЛПС) из стенки грам-негативных бактерий. У здорового человека источником ЛПС являются микроорганизмы,

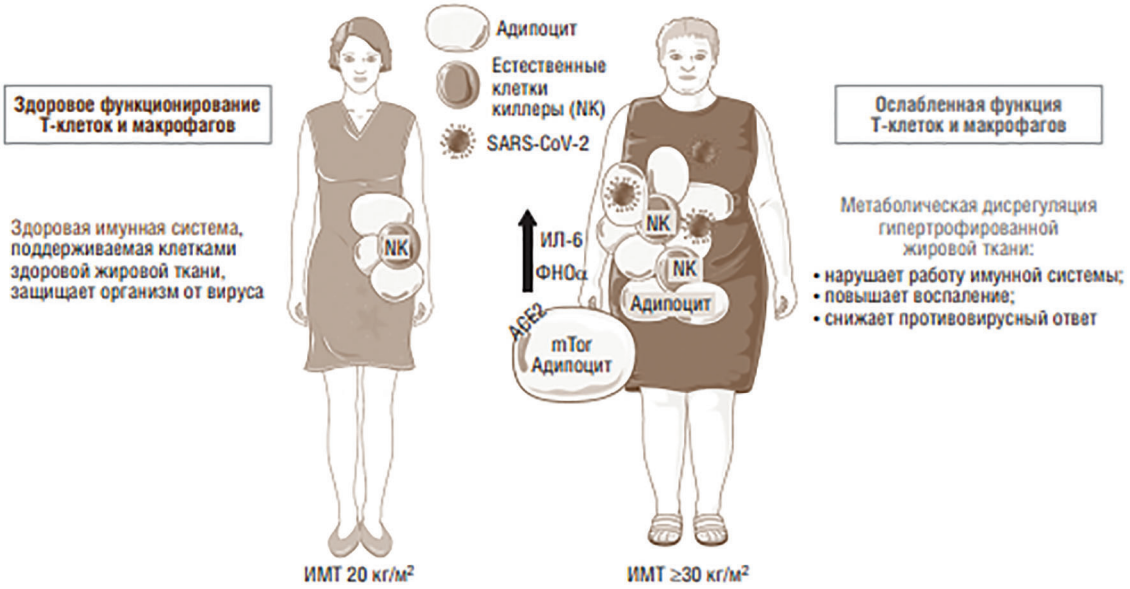

Рисунок 1. *Особенности патогенеза тяжелого течения коронавирусной инфекции при ожирении. В жировой ткани повышаются активность иммунных клеток и секреция провоспалительных цитокинов — это приводит к гипервоспалению и развитию «цитокинового шторма» [18]*

Figure 1. *Features of the pathogenesis of the severe course of coronavirus infection in obesity. The activity of immune cells and the secretion of proinflammatory cytokines increase in adipose tissue — this leads to hyperinflammation and the development of a «cytokine storm» [18]*

населяющие кишечник. Активация TLR4 стимулирует внутриклеточные киназы, что в итоге обеспечивает транслокацию нуклеарного фактора NF-κB в ядро клетки с последующей стимуляцией транскрипции многих провоспалительных генов, кодирующих синтез воспалительных регуляторных субстанций, включая цитокины, хемокины, адипокины. В частности, стимуляция TLR4 изолированных адипоцитов повышает секрецию ИЛ-6, TNF-α, резистина, снижает уровень адипонектина [29]. Совокупность этих реакций обусловливает развитие инсулинрезистентности (ИР), причем не только в адипоцитах, но гепатоцитах и мышечных клетках. Активация TLRs также усиливает липолиз. В исследованиях на грызунах установлено, что наличие TLR4 является необходимым условием развития воспаления жировой ткани счёт её инфильтрации макрофагами. Следовательно, активация TLRs вызывает в ЖТ комплекс изменений, характерный для ВЖТ [30].

Вирусные инфекции, в частности, коронавирусная инфекция, усиливают эффекты цитокинов, генерализуя неспецифическое воспаление. Жировая ткань способна выступать в качестве резервуара для целого ряда вирусов, таких как грипп, ВИЧ и цитомегаловирус и, по последним данным, в ней также может активизироваться и COVID-19. Неожиданной особенностью коронавируса при ОЖ является его способность быстро распространяться из поражённого органа в окружающую жировую клетчатку, поражая жизненно важные органы [31]. В результате пациенты дольше остаются носителями и распространителями коронавируса. Это обусловливает особенности терапевтического подхода к таким больным, в том числе, более длительной изоляции и стационарного лечения.

Еще одним фактором ухудшения течения COVID-19 у больных с ОЖ является изменение активности фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4). Данный фермент является трансмембранным гликопротеином II типа, который продуцируется во многих тканях, в том числе и клетках иммунной системы. В настоящее время функции ДПП-4 изучены недостаточно, однако известно, что он участвует в деградации различных гормонов и белков [32], в частности, инкретинов. Расщепление инкретинов (глюкагоноподобного пептида 1 и инсулинотропного пептида) обусловливает важную роль ДПП-4 в метаболизме инсулина и глюкозы. При висцеральном ОЖ, которое часто сочетается с СД 2 типа, повышение продукции ДПП-4 в ЖТ приводит к повышению ВЖТ, увеличению степени ИР, уменьшению секреции инсулина и нарушению обмена веществ в самой ЖТ [36], что, в свою очередь, приводит к активации каталитических ферментов и снижению активности иммунных механизмов. Установлено также, что один из компонентов коронавируса, так называемый спайк-протеин (hCOV-EMC), имеет сродство к ДПП-4 [33,34]. В исследованиях in vitro было показано, что антитела к ДПП-4 способны ингибировать инфицирование hCOV-EMC в эпителиальных клетках бронхов и Huh-7 клетках [34] и вмешиваться в формирование иммунного ответа. Установлено, что MERS-коронавирусы используют для проникновения в клетку фермент ДПП-4, в то время как вирус SARS-CoV-2 использует для проникновения в клетку ACE 2. Проблема изучения механизмов проникновения коронавируса в клетку и путей их ингибирования перспективна для разработки методов лечения COVID-19 [35].

Данные исследований об особенностях течения коронавирусной инфекции при ожирении

В настоящее время хорошо известно, что ОЖ, особенно выраженной степени, связано с двукратным риском развития СД 2 типа и десятикратным риском сердечно-сосудистой смерти по сравнению с лицами с нормальной массой тела [36]. Таким образом, тяжелое течение COVID-19 наиболее часто наблюдается у людей, имеющих сопутствующие заболевания, такие как СД, ОЖ, сердечно-сосудистую патологию [36].

Это подтверждается наблюдениями, продемонстрировавшими большую распространённость ОЖ у лиц с COVID-19, и значимую ассоциацию тяжести заболевания с фактом наличия и степенью ОЖ. В частности отмечено, что особенностью пациентов с тяжелым течением COVID-19 является наличие полиморбидности, при этом ОЖ — вторая по частоте сопутствующая патология (48,3%) после АГ (49,7%) [37]. В возрастной группе от 18 до 49 лет ОЖ регистрировалось чаще, чем хронические заболевания лёгких и СД. Подобная закономерность выявлена также в возрастной группе 50-64 года; а в старшей возрастной категории (≥65 лет) наиболее часто встречалась АГ.

Исследование китайских ученых с включением 1099 госпитализированных и амбулаторных пациентов с COVID-19 (медиана возраста 47 лет, большинство из них (58%) мужчины) показало, что в структуре коморбидности чаще определялись АГ (14,9%), СД (7,4%) и ИБС (2,5%) [38].

Наблюдение британских исследователей, включившее почти 2 млн человек, продемонстрировало, что тяжёлое ОЖ является риском повышенной смертности у лиц с COVID-19 лишь при наличии двух или более коморбидных состояний [39].

По современным данным, сочетание ОЖ и КВИ у мужчин сопровождается крайне тяжёлым ее течением, требующим подключения к аппаратам искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [47]. Так, французские исследования демонстрируют, что частота использования ИВЛ в отделениях реанимации и интенсивной терапии для лечения больных с тяжелым течением КВИ более чем в 7 раз превышает таковую для людей с ИМТ >35 кг/м^2 по сравнению с пациентами, имеющими ИМТ <25 кг/м^2 [40]. Среди 124 больных COVID-19 французского госпиталя (CHU Lille) 47,6% имели ОЖ, при этом у 28,2% ИМТ превышал 35 кг/м^2. Распространённость ОЖ в группе пациентов, потребовавших ИВЛ, составила 68,6%. При этом во всех случаях необходимость проведения ИВЛ была обусловлена критическим

снижением дыхательной функции с выраженной гипоксией. По мере нарастания степени тяжести ОЖ увеличивалось количество больных, нуждающихся в ИВЛ, достигая максимальных значений при ИМТ ≥35 со значимой ассоциацией с мужским полом. Любопытным является факт, что в представленном исследовании не выявлено связи тяжести инфекционного заболевания с возрастом, наличием СД, АГ [41].

В настоящее время уже накоплены данные, которые свидетельствуют, что ОЖ и связанные с ним состояния (такие как СД, АГ) ассоциированы с более тяжелым течением COVID-19 и смертельным исходом [42, 43]. Известно также, что наличие КВИ ассоциировано с риском гипергликемии, особенно у пожилых старше 60 лет с СД [44].

К механизмам, утяжеляющим течение COVID-19 и ухудшающим прогноз у больных с ОЖ, относят нарушение иммунной регуляции, критический дефицит кардиореспираторного резерва на фоне хронических сердечно-сосудистых заболеваний и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [45]. Все это, в конечном итоге, приводит к полиорганной недостаточности, которая является причиной смерти в данной категории больных [46]. Лица с ожирением относятся к группе повышенного риска заражения и неблагоприятного прогноза COVID-19 [47].

Доказана прямая связь между тяжелым течением COVID-19 и высокой частотой синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома), а также венозной тромбоэмболии. Данные осложнения наиболее часто зарегистрированы у больных с ОЖ, которое является независимым фактором риска тромбозов и тромбоэмболий [48].

Активация экспрессии ACE 2 на фоне КВИ может служить также одним из механизмов острого повреждения миокарда с развитием молниеносного миокардита [49].

Нельзя не отметить, что абдоминальный тип ОЖ сам по себе ассоциирован с ухудшением лёгочной вентиляции, что существенно снижает насыщение крови кислородом [50]. Нарушения лёгочной вентиляции и связанная с этим дыхательная недостаточность нередко являются причиной экстренной госпитализации пациентов с ОЖ. Доказано также, что большинство пациентов с выраженным ОЖ имеют более тяжелые проявления синдрома обструктивного апноэ сна по сравнению с лицами с нормальной массой тела [50]. Таким образом, характерная для пациентов с COVID-19 на фоне ОЖ тяжёлая дыхательная недостаточность является следствием двух взаимоотягощающих факторов: наличием вирусной пневмонии с одной стороны и синдромом гиповентиляции вследствие ОЖ с другой.

Уроки предыдущих эпидемий, обусловленных коронавирусами, демонстрируют развитие острого коронарного синдрома, аритмий, декомпенсации сердечной недостаточности, тромбоэмболических осложнений главным образом из-за сочетания значительного системного воспалительного ответа и локализованного воспаления сосудистой стенки. COVID-19 не является исключением и ухудшает клиническое течение коморбидной патологии при ожирении, приводя к развитию жизнеугрожающих осложнений. Нельзя не отметить, что во время эпидемий, в том числе, COVID-19, большинство пациентов чаще умирает именно от сердечно-сосудистых заболеваний [51].

Заключение

Таким образом, в настоящее время проблема ожирения на фоне пандемии новой коронавирусной инфекции приобретает особое значение. С одной стороны, распространенность ОЖ среди населения неуклонно растет, с другой — доказано, что лица с ожирением относятся к группе риска инфицирования и тяжелого течения COVID-19. Это связано с наличием высокой экспрессии ангиотензинпревращающего фермента 2, вероятностью развития «цитокинового шторма», хроническим воспалительным процессом в жировой ткани, изменением активности дипептидилпептидазы-4, которые приводят к нарушению метаболизма в жировой ткани и иммунных механизмов противовирусной защиты.

Больные COVID-19 и ожирением чаще требуют госпитализации в отделения реанимации и интенсивной терапии, и подключения к аппаратам искусственной вентиляции легких.

В настоящее время выявлены многие особенности течения коронавирусной инфекции на фоне ожирения. К их числу относятся: наличие тяжелой дыхательной недостаточности, высокий риск развития респираторного дистресс-синдрома, тромбозов и тромбоэмболических осложнений, а также ухудшение течения хронических сердечно-сосудистых заболеваний. Все это в конечном итоге приводит к развитию тяжелой полиорганной недостаточности, которая является причиной смерти в данной категории больных.

В сложившейся ситуации особую актуальность приобретают вопросы лекарственной терапии, учитывающей механизмы проникновения вируса в клетку, особенности его патофизиологии и взаимодействия с организмом человека.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Панова Е.И. (ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-7220-4745): окончательное утверждение для публикации

Пиманкина М.С. (ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-8280-2669): обоснование и написание рукописи

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Panova E.I. (ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-7220-4745): final approval of the manuscript for publication.

Pimankina M.S. (ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-8280-2669): substantiation and writing of the manuscript.

Список литературы / References:

1. Кузин С.И., Карманов М.В. Ожирение как специфическая преграда устойчивого социально-экономического развития. Вестник университета. 2016; (7–8): 277–282.
Kuzin S.I., Karmanov M.V. Obesity as a specifi c barrier to sustainable socio-economic development. Vestnik Universiteta [University Bulletin]. 2016; (7-8): 277–82. [in Russian]
2. Louie J.K., Acosta M., Winter K., Jean C., et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. JAMA. 2009; 302 (17): 1896–902. DOI: 10.1001/jama.2009.1583
3. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13(6): 4–11. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11
Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V. et al. The prevalence of risk factors for noncommunicable diseases in the Russian population in 2012–2013. ESSE-RF study results. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profi laktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]. 2014; 13 (6): 4–11. [in Russian]
4. Разина А.О., Руненко С.Д., Ачкасов Е.Е. Проблема ожирения: современные тенденции в России и в мире. Вестник РАМН. 2016; 71(2): 154-159. DOI: 10/1569/vramn655
Razina A.O., Runenko S.D., Achkasov E.E. Problems of obesity: modern trends in Russia and in the world. Bulletin of the RAMS. 2016; 71(2): 154-159. DOI: 10/1569/vramn655 [in Russian]
5. Kushner R.F., Kahan S. Introduction: The State of Obesity in 2017. Med Clin North Am. 2018; 102(1): 1-11. DOI: 10.1016/j.mcna.2017.08.003
6. Moser J.A., Galindo-Fraga A., Ortiz-Hernández A.A. et al. Underweight, overweight, and obesity as independent risk factors for hospitalization in adults and children from influenza and other respiratory viruses. Infl u Other Respir Viruses. 2018; 13: 3–9
7. Stokes E.K., Zambrano L.D., Rfela N. et al. Coronavirus disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22–May 30. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2020; 69(24): 729-65
8. Фисун А.Я., Черкашин Д.В., Тыренко В.В. и др. Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы во взаимодействии с коронавирусом SARS-CoV-2 и в развитии стратегий профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции (covid-19). Артериальная гипертензия. 2020; 26(3): 248-262. DOI:10.18705/1607-419X-2020-26-3-248-262
Fisun A.Ya., Chercashin D.V., Tyrenko V.V. et al. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the interaction with coronavirus SARS-CoV-2 and development of prevention strategies and treatment of the new coronavirus infection (COVID-19). Arterial Hypertention. 2020; 26(3): 248-262. DOI:10.18705/1607-419X-2020-26-3-248-262 9 [in Russian]
9. Sun P., Lu H., Xu C. et al. Understanding of COVID-19 based on current evidence. J. Med. Virol. 2020; 10: 1002/jmv 52722 doi:10.1002/jmv 25722
10. Загидуллин Н.Ш., Гареева Д.Ф., Ишметов В.Ш. и др. Артериальная гипертензия. 2020; 26(3): 240-247. DOI:10.18705/1607-419X-2020-26-3-240-247
Zagidullin N.S., Gareeva D.F., Ishmetov V.S. et al. Renin-angiotensin-aldosterone system in new coronavirus infection 2019. Arterial Hypertention. 2020; 26(3): 240-247. DOI:10.18705/1607-419X-2020-26-3-240-247 [in Russian]
11. Zhang H, Penninger JM, Li Y. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE 2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. Intensive Care Med. 2020; 46(4): 586–590. DOI:10.1007/s00134-020-05985-9
12. Hanff TC, Harhay M.O., Brown T.S. et al. Is there an association between COVID-19 mortality and the renin-angiotensin system-a Call foe Epidemiologic Investigations. Clin. Infect. Dis. 2020; ciaa 329. DOI:10.1093/cid/ciaa329
13. Trim W., Turner J.E., Thompson D. Parallels in immunometabolic adipose tissue dysfunction with ageing and obesity. Front Immunol. 2018; 9: 169. DOI: 10.3389/ fi mmu.2018.00169
14. Ryan P.M., Caplice N.M. Is adipose tissue a reservoir for viral spread, immune activation and cytokine amplifi cation in COVID-19. Obesity. 2020; 28 (7): 1191–4. DOI: 10.1002/oby.22843 doi:10.1002/oby.22843
15. Drucker D.J. Coronavirus infections and type 2 diabetes-shared pathways with therapeutic implications. Endocrine Reviews. 2020; 41 (3): bnaa011. DOI: https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa011
16. Misumi I., Starmer J., Uchimura T. et al. Obesity expands a distinct population of T cells in adipose tissue and increases vulnerability to infection. Cell Rep. 2019; 27: 514–24e515. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.03.030
17. Juyi Li, Wang X, Chen J, et al. Association of Renin-Angiotensin System Inhibitors With Severity or Risk of Death in Patients With Hypertension Hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection in Wuhan, China. JAMA Cardiol. 2020. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1624
18. Демидова Т.Ю., Волкова Е.В., Грицкевич Е.Ю. Ожирение и COVID-19: фатальная связь. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020; 9(3), Приложение: 25–32. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-3S-25-32
Demidova T.Yu., Volkova E.V., Grickevich E.Yu. Obesity and COVID-19: a fatal link. Infectious Diseases: News, Opinions, Training. 2020; 9 (3). Supplement. 25–32. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-3S-25-32 [in Russian]
19. Sattar N., McInnes I.B., McMurray J.J. V. Obesity a risk factor for severe COVID-19 infection: multiple potential mechanisms. Circulation. 2020. 142(1):4-6. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047659
20. Caussy C., Pattou F., Walletet F. et al. Prevalence of obesity among adult inpatients with COVID-19 in France, Lancet Diabetes Endocrinol. 2020. 8(7):562-564. DOI: 10.1016/ S2213-8587(20)30160-1
21. Zhou F., Yu T., Du R., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020; 395(10229):1054-1062 95. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
22. Романцова Т.И., Сыч И.П. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении. Ожирение и метаболизм. 2019; 16(4): 3-17 DOI: 10/14341/omet12218
Romantsova T.I., Sych Yu.P. Immunometabolism and metainflammation in obesity. Obesity and metabolism. 2019; 16(4):3-17 DOI:10/14341/omet12218 [in Russian]
23. McLaughlin T., Ascerman S.E., Shen L., et al. Role of innate and adaptive immunity in obesity-associated metabolic disease. J Clin. Invest. 2017; 127(1): 5-13. DOI:10.1172/JCI8887622.
24. David C. Fajgenbaum, Carl H.June. Cytokine Storm. N Engl J Med. 2020; 383: 2255-2273 DOI:10.1056/NEJMra2026131
25. Chinese Clinical Trial Registry. ChiCTR2000029765 — A multicenter, randomized controlled trial for the efficacy and safety of tocilizumab in the treatment of new coronavirus pneumonia (COVID-19). 2020. [Electronic resource]. URL: http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49409. (date of application 31.01.2021).

26. Груздева О.В., Бородкина Д.А., Акбашева О.Е. и др. Адипокино-цитокиновый профиль адипоцитов эпикардиальной жировой ткани при ишемической болезни сердца на фоне висцерального ожирения. Ожирение и метаболизм. 2017; 14 (4): 38-45. DOI:10.14341/OMET2017438-45
Gruzdeva O.V., Borodkina A.D., Akbasheva O.E. et al. Adipokine-cytokine profile of adipocytes of epicardial adipose tissue in ischemic heart disease complicated by visceral obesity. Obesity and metabolism. 2017; 14(4): 38-45 DOI:10.14341/OMET2017438-45 [in Russian]
27. Zhang X., Zheng J. Zhang L. et al. Systemic inflammation mediates the detrimental effects of obesity and asthma control. Allergy Asthma Proc. 2018; 39(1): 43-50. DOI:10.2500/aap.2018.39.4096. PMID:29279059
28. Учасова Е.Г., Груздева О.В., Дылева Ю.А. и др. Роль иммунных клеток в развитии дисфункции жировой ткани при сердечно-сосудистых заболеваниях 2019. Российский кардиологический журнал. 2019; 24(4): 92-98 DOI:10/15829/1560-4071-2019-4-92-98
Uchasova E.G., Gruzdeva O.V., Dyleva Yu.A. et al. The role of immune cells in the development of adipose tissue dysfunction in cardiovascular diseases. Russian Journal of Cardiology. 2019; 24(4): 92-98 DOI:10/15829/1560-4071-2019-4-92-98 [in Russan]
29. Синицкий М.Ю. Понасенко А.В. Груздева О.В. Генетический профиль и секретом адипоцитов висцеральной и подкожной жировой ткани у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017; (3): 155-165 DOI:10/17802/2306-1278-2017-6-3-155-165
M.Y. Sinitsky, A.V. Ponasenko, O.V. Gruzdeva, Genetic profile and secretome of adipocytes from visceral and subcutaneous adipose tissue in patients with cardiovascular diseases. Complex problems of cardiovascular diseases. 2017; (3): 155-165 DOI:10/17802/2306-1278-2017-6-3-155-165 [in Russian]
30. Кузнецова Т.Ю., Дружилов М.А., Чумакова Г.А. и др. Стратегии и методы коррекции ожирения и ассоциированного сердечно-сосудистого риска. Российский кардиологический журнал 2019; 24(4): 61-67 DOI:10/15829/1560-4071-2019-4-61-67
Kuznetsova T.Yu., Druzhilov M.A., Chumakova G.A. et al. Strategies and methods of the correction of obesity and associated cardiovascular risk. Russian Journal of Cardiology. 2019; 24(4) :61-67 DOI:10/15829/1560-4071-2019-4-61-67 [in Russian]
31. Sindhu S., Thomas R., Shihab P. et al. Obesity is a positive modulator of IL-6R and IL-6 expression in the subcutaneous adipose tissue: significance for metabolic inflammation. PLoS One. 2015; 10(7): e0133494. DOI: 10.1371/journal.pone.0133494
32. Green W.D., Beck M.A. Obesity impairs the adaptive immune response to influenza virus. Ann Am Thorac Soc. 2017; 14(Suppl. 5): 406–409 DOI: 10.1513/AnnalsATS.201706-447AW.
33. Iacobellis G. COVID-19 and diabetes: Can DPP4 inhibition play a role? Diabetes Res Clin Pract. 2020; 26(162): 108–125. DOI:10.1016/j.diabres.2020.108125
34. Canton J., Fehr A.R., Fernandez-Delgado R.et al. MERSCoV 4b protein interferes with the NF-κB-dependent innate immune response during infection. PLoS Pathog. 2018; 14(1): e1006838. DOI:10.1371/journal.ppat.1006838
35. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. Nat Microbiol. 2020; 5(4): 562–569. DOI:10.1038/s41564-020-0688-y
36. Yang J., Zheng Y., Gou X. et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARSCoV-2: a systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis. 2020; 94: 91–95. DOI:10.1016/j.ijid.2020.03
37. 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(15): 458–464 [Electronic resource]. URL: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6915e3.htm?s_cid=mm6915e3_w (date of application 28.01.2021).
38. Guan W.G., Ni Z.Y., Hu Y. et al. China Medical Treatment Expert Group for CoVID-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020. 382:1708-1720 DOI:10.1056/NeJMoa 2002032
39. Katsoulis, M. Laura Pasea, Alvina G. Lai, et al. Obesity During The COVID-19 Pandemic: Cause of High Risk or An Effect of Lockdown? A Population-Based Electronic Health Record Analysis In 1 958 184 Individuals. medRxiv 2020.06.22.20137182; DOI: 10.1101/2020.06.22.20137182
40. Petrilli C.M., Jones S.A., Yang J., et al. Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with COVID-19 disease in New York City. Br Med J. 2020; 369: m1966. DOI: 10.1136/bmj.m1966
41. Simonett A., Chetboun M., Poissy J., et al. High prevalence of obesity in Severe Acure Respiratory Syndrome Coronavirus- 2 (SARS CoV-2) requiring mechanical ventilation. Obesity. 2020; 28 (7): 1195-1199 DOI: 10.1002/oby.22831.
42. Lighter J., Phillips M., Hochman S., et al. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission. Clin Infect Dis. 2020; 71(15):896-897. DOI: 10.1093/cid/ciaa415
43. Xue T., Li Q., Zhang Q., et al. Blood glucose levels in elderly subjects with type 2 diabetes during COVID-19 outbreak: a retrospective study in a single center. medRxiv 2020.03.31.20048579; DOI: 10.1101/2020.03.31.20048579
44. Qin C., Zhou L., Hu Z. et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. Clin Infect Dis. 2020; 71 (15): 762–8. DOI: 10.1093/cid/ciaa248
45. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan. China. Lancet. 2020; 395(10223): 497-506. DOI: 10.1016/SO140-673620/30183-5
46. Ryan H.D., Ravussin E., Heymsfield S. COVID- 19 and the patient with obesity-the editors speak out. Obesity (Silver Spring) 2020; 28 (5): 847. DOI: 10/1002/oby/22808/Epub2020Apr1.
47. Badawi A., Ryoo C.G. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS Co-V): a systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis. 2016; 49: 129-33. DOI: 10.1016/j.ijid.20016.06.015
48. Hanff T.C., Harhay M.O., Brown T.S., et al. Is there an association between COVID-19 mortality and the renin-angiotensin system-a Call foe Epidemiologic Investigations. Clin. Infect. Dis. 2020; 71(15): 870-874.DOI: 10.1093/cid/ciaa329
49. Chen C., Zhou Y., Wang DW. Et al. SARS CoV2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. Herz. 2020; 45(3): 230-232. DOI: 10.1007s00059-020-04909-z
50. Dacal Quintas R., Tumbeiro Novoa, Alves Peterz M.T., et al. Obstructive sleep apnea in normal weight patients: characteristics and comparison with overweight and obese patients. Arch Bronconeumol. 2013; 49(12): 513-7. DOI: 10.1016/j.arbres.2013.05.005.
51. Kwong J.C., Schwartz K.L., Carrpitelli M.A., et al. Acute myocardial infarction after laboratory-controlled influenza infection. N Engl J Med. 2018; 378(4): 345-53. DOI: 10.1056/NEJMoa 1702090