



Патофизиологические аспекты влияния ожирения на течение вирусных заболеваний

Лобанова К.Г., Скуридина Д.В., Баирова В.Э.

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

COVID-19 представляет собой пандемию, создающую чрезвычайные проблемы в системе общественного здравоохранения во всем мире. В связи с этим продолжает активно проводиться поиск состояний, ассоциированных с тяжелым течением и увеличением уровня смертности от COVID-19. Ожирение создает неблагоприятный фон для течения COVID-19, увеличивая риск перевода пациентов в реанимационное отделение, потребность в искусственной вентиляции легких и значительно влияя на уровень смертности. В настоящем обзоре представлены данные о вероятных патогенетических механизмах влияния ожирения на течение COVID-19: рестриктивных нарушениях дыхательной системы, гиперактивации провоспалительного статуса, гиперкоагуляции, роли ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и аминокислотно-чувствительных путей. Прогрессивный рост новых случаев ожирения требуют дальнейшего изучения патогенетических механизмов влияния ожирения на течение COVID-19 и перспектив новых методов лечения данных пациентов.

Ключевые слова: ожирение, COVID-19, SARS-CoV-2, ИМТ, избыточная масса тела, воспаление.

Для цитирования: Лобанова К.Г., Скуридина Д.В., Баирова В.Э. Патофизиологические аспекты влияния ожирения на течение вирусных заболеваний. *FOCUS Эндокринология*. 2024; 2(5): 46–51. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-2-17



Pathophysiological aspects of the effect of obesity on the course of viral diseases

Lobanova K.G., Skuridina D.V., Bairova V.E.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

COVID-19 is a pandemic causing extreme problems in the public health system around the world. In this regard, the search for conditions associated with severe course and an increase in the death rate from COVID-19 continues to be actively conducted. Obesity creates an unfavorable background for the course of COVID-19, increasing the risk of transferring patients to the intensive care unit, the need for artificial lung ventilation and significantly affecting the mortality rate. This review presents data on the probable pathogenetic mechanisms of the effect of obesity on the course of COVID-19: restrictive disorders of the respiratory system, hyperactivation of the proinflammatory status, hypercoagulation, the role of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and amino acid-sensitive pathways. The progressive increase in new cases of obesity requires further study of the pathogenetic mechanisms of the effect of obesity on the course of COVID-19 and the prospects for new treatment methods for these patients.

Keywords: Obesity, Covid-19, SARS-CoV-2, BMI, overweight, inflammation.

For citation: Lobanova K.G., Skuridina D.V., Bairova V.E. Pathophysiological aspects of the effect of obesity on the course of viral diseases. *FOCUS Endocrinology*. 2024; 2(5): 46–51. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-2-17

Введение

Ожирение — это хроническое заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани в организме, представляющее угрозу здоровью и являющееся основным фактором риска развития ряда других хронических заболеваний. Данный диагноз устанавливается при значении индекса массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м² (для европеоидной расы) и ИМТ ≥ 25 кг/м² (для монголоидной расы) [1]. Ожирение давно обрело статус мировой проблемы здравоохранения. Прогрессивный рост случаев выявления ожирения и частая

ассоциация с сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа), сердечно-сосудистыми заболеваниями, неалкогольной жировой болезнью печени привлекают все больше внимания общественности.

Число людей, страдающих ожирением, во всем мире утроилось в сравнении с 1975 г. По данным исследования 2016 г., примерно 1/3 взрослого населения мира имеют избыточную массу тела и 13% населения страдают ожирением [2]. Неудивительно, что ожирение часто рассматривают как эпидемию, но не с типичным для инфекционного заболевания путем передачи, а след-

ствие «эмоционального заражения» путем мимикрии эмоций и поведения других людей. Современный ритм жизни часто приводит к формированию привычек, приводящих к увеличению ИМТ: сидячий образ жизни, чрезмерное потребление высококалорийной пищи, регулярное употребление продуктов быстрого питания, повышенное потребление сахара, гиподинамия и др. [3].

Параллельно с нарастанием темпа эпидемии ожирения в структуре заболеваемости во всем мире ведущую роль продолжают играть инфекционные заболевания, включая зарегистрированную с конца 2019 года коронавирусную инфекцию. Коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2, приобрела характер пандемии, бросившей вызов всему миру и создавшей чрезвычайные проблемы для системы общественного здравоохранения. Быстрое распространение инфекции, высокая контагиозность и частое развитие легочных осложнений с возможным смертельным исходом вызвали потребность в проведении исследований с целью выявления состояний, ассоциированных с более тяжелым течением COVID-19. Исследования показали, что ожирение и СД — одни из наиболее значимых сопутствующих патологий, связанных с неблагоприятным прогнозом для пациентов [4, 5, 6, 7]. Такая связь также свидетельствует в пользу системного характера заболевания и развития воспаления, с вовлечением иммунных аспектов патофизиологии ожирения и СД. Таким образом, понимание патофизиологии влияния ожирения на течение вирусных инфекций, включая COVID-19, подразумевает возможность поиска механизмов потенциального снижения риска тяжелых осложнений и смертности от заболевания.

Течение COVID-19 у пациентов с ожирением

Наибольшее внимание в последние годы было уделено изучению вопроса влияния ожирения на течение COVID-19. Исследование Bello-Chavolla и соавт. показало, что пациенты с ПЦР-подтвержденным диагнозом коронавирусной инфекции, страдающие ожирением, имеют более высокий уровень смертности (13.5% против 9.4%). Также эти пациенты имеют более высокий риск перевода в реанимационное отделение (5.0% против 3.3%) и им чаще требуется интубация трахеи (5.2% против 3.3%) [4]. Ретроспективное изучение клинических характеристик 393 пациентов с подтвержденным COVID-19 выявило, что ожирение являлось преобладающим сопутствующим заболеванием у лиц, нуждавшихся в ИВЛ, что явно свидетельствует в пользу оценки ожирения как фактора риска необходимости ИВЛ [5]. Peng и соавт. провели ретроспективный анализ 112 историй болезни пациентов, госпитализированных в городе Ухань (Китай). Исследование продемонстрировало, что пациенты с тяжелым течением заболевания имели более высокий ИМТ в сравнении с общей группой: 25,5 [23,0, 27,5] кг/м² против 22,0 [20,0, 24,0] кг/м². Также пациенты были разделены на группы «выживших» (84.8%) и «не выживших» (15.18%). Среди группы «не выживших» 88.2% пациен-

тов имели ИМТ > 25 кг/м², что достоверно больше, чем в группе «выживших» — 18.9% [6]. Nakeshbandi и соавт. проанализировали течение коронавирусной инфекции у 504 пациентов, среди которых 150 (30%) имели избыточную массу тела, а 215 (43%) страдали ожирением. Результаты показали значительно увеличенный риск интубации трахеи у пациентов с избыточной массой тела (RR 2,0, 95% CI 1,2–3,3) и ожирением (RR 2,4, 95% CI 1,5–4,0) в сравнении с лицами, имеющими нормальную массу тела. Более того, уровень смертности у мужчин с ожирением оказался значительно выше (RR 1.4, 95% CI 1.0–2.0, P = 0.03) в сравнении с группой, имеющей нормальный ИМТ [7].

На основании данных опубликованных исследований не остается сомнений в уязвимости пациентов с ожирением в отношении тяжести течения COVID-19, что требует пристального внимания к данной группе больных со стороны медицинских работников. Вероятно, плохой прогноз у пациентов с ожирением в отношении течения COVID-19 связан не только с трудностями, возникающими при ведении больных в условиях стационара (сложности транспортировки, активизации пациента, затруднения в интубации и др.), но и с развитием хронического метаболического слабовыраженного воспаления, нарушением иммунного ответа, механическим воздействием увеличенного объема жировой ткани на функции дыхания и избыточной активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Влияние ожирения на функции дыхания

Абдоминальное ожирение напрямую связано с нарушением функций дыхательной системы и усугублением имеющихся дыхательных расстройств. В результате избыточного отложения жировой ткани в грудной и брюшной полостях происходит значительное снижение экскурсии грудной клетки [8,9,10]. Это приводит к повышению внутрибрюшного и плеврального давления, что затрудняет поступление воздуха в легкие. Нарушение дыхательной функции по рестриктивному типу отражается в изменении легочных объемов. Исследование Jones и соавт. состояния легочных объемов 373 пациентов показало, что функциональная остаточная емкость (ФОЕ) и резервный объем выдоха (РОВ) уменьшались экспоненциально увеличению ИМТ. Пациенты с избыточным весом демонстрировали снижение ФОЕ до 10%, пациенты, страдающие ожирением 1 степени — до 22%, а группа пациентов 2 и 3 степени — до 33%, соответственно [11].

При ожирении вентиляция легких происходит неравномерно. Исследование Holley и соавт. показало, что у находящихся в вертикальном положении людей, страдающих ожирением, вероятно, нарушается вентиляция нижних отделов легких. Данные изменения происходят в результате затруднения поступления воздуха в альвеолы нижних отделов легких при сниженном резервном объеме выдоха. В то же время нижние отделы легких характеризуются большей степенью перфузии под воздействием гравитации. Гиповентиляция, соче-

тающаяся с увеличенной перфузией, приводит к нарушению вентиляционно-перфузионных отношений в указанных отделах [12].

Ожирение также увеличивает потребность организма в кислороде. Результаты исследования Kress и соавт. показали, что у больных с ожирением потребление кислорода в покое выше, чем у пациентов с нормальной массой тела (354.6 против 221.4 мл/мин; $p=0.0001$) [13]. Это связано с тем, что при ожирении в крови циркулирует большое количество свободных жирных кислот (СЖК), которые образуются в результате гидролиза триглицеридов, содержащихся в жировой ткани. Окисление 1 моля СЖК требует большего количества кислорода, чем окисление 1 моля глюкозы, в связи с чем при избыточной массе тела формируется потребность в высокой вентиляции легких для обеспечения организма кислородом [8]. Более того, абдоминальное ожирение оказывает влияние на изменение газового состава крови. Так Zavorsky и соавт. при исследовании показателей легочных объемов у пациентов с морбидным ожирением обнаружили связь между увеличением значения окружности талии и ухудшением показателей легочного газообмена. Наблюдалось снижение PaO_2 , увеличение $PaCO_2$ и $P[A-a]O_2$ ($p \leq 0.05$). Также показатели газообмена у мужчин были значимо хуже по сравнению с женщинами. Вероятно, это объясняется тем, что в исследовании мужчины имели более высокое соотношение окружности талии и бедер, то есть чаще наблюдалось абдоминальное ожирение по сравнению с женщинами [14].

Таким образом, для пациентов с ожирением характерны преимущественно рестриктивные нарушения дыхательной функции, которые ассоциированы с риском изменений газовых показателей крови и снижением дыхательных резервов. Следовательно, у данной группы пациентов создается неблагоприятный фон для течения инфекций, поражающих дыхательные пути.

Роль гиперцитокинемии и гиперкоагуляции

У пациентов с ожирением гипертрофированные адипоциты продуцируют избыточное количество провоспалительных цитокинов: интерлейкин 6 (ИЛ-6), ИЛ-8, моноцит-хемоаттрактивный протеин-1 (MCP-1/CCL2), ингибитор активатора плазминогена (PAI-1) и др., что приводит к усилению привлечения макрофагов (особенно M1-поляризованных макрофагов) в жировую ткань [15,17]. В свою очередь макрофаги продуцируют огромное количество биоактивных пептидов: ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α (фактор некроза опухоли- α), и МХП-1 (моноцит-хемоаттрактивный протеин 1). Более того, под действием ФНО- α и ИЛ-1 активируется путь NF- κ B (ядерный фактор κ B) сигнального пути, что приводит к увеличению уровня циркулирующих свободных жирных кислот. [16,17]. В результате развивается гиперцитокинемия, приводящая к хроническому метаболическому воспалению. Хроническое воспаление ассоциировано с нарушением функционирования системы врожденного иммунитета и созданием благоприятного фона для гиперовоспалительного ответа за счет синдрома ак-

тивации макрофагов (СМ) в случаях тяжелого течения COVID-19. СМ характеризуется постоянной активацией и пролиферацией Т-лимфоцитов и макрофагов, что приводит к гиперцитокинемии [18]. В настоящее время считается, что именно цитокиновый шторм (неконтролируемая и избыточная продукция провоспалительных цитокинов) обуславливает развитие острого респираторного дистресс синдрома (ОРДС) и полиорганной недостаточности у пациентов с COVID-19 [19]. Лабораторным подтверждением цитокинового шторма являются повышение уровней С-реактивного белка, ИЛ-6 и ФНО-альфа. Однако ИЛ-6 играет главную роль в реализации иммунного воспаления и развитии полиорганной недостаточности [20]. Sindhu и соавт. установили, что уровень ИЛ-6 и экспрессия его рецептора (ИЛ-6R) в подкожной жировой клетчатке были значительно повышены у лиц, страдающих ожирением по сравнению с пациентами с нормальной и избыточной массой тела. Следовательно, жировая ткань является одним из главных источников избыточной продукции ИЛ-6 [21]. В связи со значимостью ИЛ-6 в развитии полиорганной недостаточности (особенно у пациентов с ожирением) было предложено использование блокаторов ИЛ-6R в лечении COVID-19. Однако результаты исследования применения тоцилизумаба у пациентов с COVID-19 показали неоднозначные результаты, что требует дальнейшего изучения [22,23,24]. Также на данный момент недостаточно данных для сравнения эффективности тоцилизумаба между пациентами, страдающими ожирением, и группой пациентов, имеющих нормальную массу тела.

Более того, известно, что при ожирении отмечается повышение уровня лептина в крови. Важно, что лептин обладает провоспалительным потенциалом [25]. В свою очередь Т-клетки и натуральные киллеры постепенно приобретают устойчивость к лептину по мере увеличения ИМТ, что приводит к дисрегуляции иммунного ответа и большей восприимчивости к легочным инфекциям. Лептин играет важную роль в регуляции метаболизма Treg-клеток. Эти клетки производят большое количество как лептина, так и его рецептора (LepR), за счет чего осуществляется аутокринная тормозная петля, которая сдерживает пролиферацию Treg-клеток. Лептин, продуцируемый Treg-клетками, приводит к запуску пути мишени рапамицина млекопитающих (mTOR), что приводит к гипореактивности этих клеток и снижению их пролиферации. Следовательно, высокий уровень лептина может способствовать развитию гипореактивности Treg-клеток [26]. При изучении патогенеза вируса гриппа А(H1N1) на моделях мышей с ожирением гиперлептинемия оказалась ассоциирована с повышением уровня смертности, распространением вируса, более тяжелым течением пневмонии и значительно высоким уровнем провоспалительных цитокинов в отличие от мышей без ожирения. В свою очередь введение антител к лептину привело к снижению провоспалительного ответа, уменьшению тяжести легочной патологии и повышению выживаемости [27].

Гиперпродукция цитокинов вызывает состояние внутрисосудистой гиперкоагуляции за счет инициации продукции тканевого фактора свертывания и фибриногена (роль ФНО- α и ИЛ-1) и увеличения продукции ингибитора активатора плазминогена PAI (роль ИЛ-6, ИЛ-1) [28]. Также важную роль в развитии гиперкоагуляции играет эндотелиальная дисфункция, возникающая в результате гиперактивации РААС на фоне хронического воспаления [35]. То, что гиперактивация провоспалительного статуса и гиперкоагуляция действительно сопутствуют пациентам с коронавирусной инфекцией и ожирением подтверждают многие исследования [29,30]. Так, например, исследование Campello и соавт. показало, что по мере увеличения ИМТ возрастает уровень гиперкоагуляции и провоспалительных цитокинов у пациентов с коронавирусной инфекцией [29]. Полученные данные свидетельствуют о том, что ожирение, вероятно, обостряет состояние гиперкоагуляции и повышает риск тромбозов при COVID-19. Вследствие чего рекомендуется ранее проведение скрининга показателей свертывающей системы крови пациентам с ожирением, страдающим COVID-19.

Таким образом, состояние хронического воспаления у пациентов с ожирением увеличивает риск развития цитокинового шторма, следствием которого может стать ОРДС и полиорганная недостаточность. Гиперлептинемия, помимо провоспалительного действия, может вести к дисрегуляции иммунного ответа и, следовательно, характеризуется большей восприимчивостью к легочным инфекциям. Также избыточная продукция цитокинов и эндотелиальная дисфункция при ожирении ведут к усугублению состояния гиперкоагуляции на фоне COVID-19, что требует проявлять настороженность у данной группы пациентов в отношении риска тромбообразования.

Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Установлено, что ожирение, ассоциированное с воспалением жировой ткани, ведет к усиленной продукции ангиотензиногена, катепсина (протеазы, обуславливающей превращение ангиотензина 1 (AT1) в ангиотензин 2 (AT2)) и лептина, что приводит к активации РААС. Как известно, повышение активности ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) оказывает патологическое ремоделирующее влияние на сердечно-сосудистую систему и другие органы и ткани за счет действия AT2. В свою очередь, АПФ-2 играет значимую роль в контррегуляции данных негативных влияний, осуществляя деградацию AT2 (с образованием AT 1–7) и гидролиз AT1 (с образованием AT 1–9). Именно AT 1–7 работает в качестве основного контр-агента AT-2, реализуя противоположные его действию протективные эффекты посредством взаимодействия с Mas-рецептором. К этим эффектам относят вазодилатацию, снижение выраженности системного воспаления и предупреждение развития и прогрессирования атерогенеза. В свою очередь, предполагается, что AT 1–9 (малоизученный пептид) стимулирует высвобождение брадикинина в эндотелии сосудов, также вызы-

вая вазодилатацию, и обладает антигипертрофическим действием по отношению к миокарду [31].

В настоящее время выделяют две формы АПФ2: мембраносвязанную форму и растворимую форму АПФ2. Мембраносвязанная форма АПФ2 содержит транс-мембранный и внеклеточный домены, последний из которых, является рецептором SARS-CoV-2. В свою очередь, растворимая форма АПФ представляет собой отщепленный фрагмент фермента, циркулирующий в крови [32]. Основным регулятором тканевой и циркулирующей форм АПФ2 — металлопротеиназа ADAM17 (дизинегрин и металлопротеиназа 17), которая отщепляет от тканевой мембраносвязанной формы АПФ2 растворимую форму АПФ2, высвобождая ее в системный кровоток. Важно отметить, что оставшаяся на мембране часть становится каталитически неактивной [33]. Это имеет принципиальное значение, поскольку именно тканевая форма АПФ2 преобразует повреждающий AT-II в защитный AT 1–7 [31]. Было установлено, что рецептор АПФ-2 (мембраносвязанная форма АПФ2) является необходимым для проникновения SARS-CoV-2 в клетки организма. Исследование Гренингенской университетской больницы в Нидерландах показало, что рецепторы АПФ-2 были найдены в эндотелиальных клетках артерий и вен в образцах всех 15 изучаемых органов. Примечательно обнаружение рецепторов АПФ-2 в альвеолярном эпителии, эпителии тонкой кишки и на мембранах жировых клеток [34]. Важно, что по мере увеличения жировой ткани возрастает экспрессия рецепторов ACE-2 (АПФ-2) в адипоцитах. Это способствует усиленному проникновению SARS-CoV-2 в клетки-мишени. Соответственно, при ожирении вирусная нагрузка на организм существенно увеличивается. Это может привести к серьезным осложнениям заболевания [35]. В свою очередь вирус SARS-CoV-2 использует АПФ2 не только в качестве рецептора. SARS-CoV-2 также способен модулировать активность АПФ2, усиливая расщепление мембраносвязанной формы, что приводит к изменению баланса в пользу преобладания плазменной формы АПФ2. Это ведет к тому, что начинают превалировать негативные эффекты накапливающегося AT2, а протективные эффекты, связанные с тканевым АПФ2 и ангиотензином 1–7, в свою очередь, блокируются, что отягощает течение COVID-19 [31].

В итоге усиленная активация РААС за счет воспаления жировой ткани и дисбаланса между формами АПФ приводит к повышению уровня AT2 и реализации его негативных влияний. Происходит увеличение проницаемости легочных альвеолярных клеток, активируются фиброз и воспаление легочной ткани. Данные патогенетические механизмы усиливают тяжесть отека легких и ОРДС. Более того, воздействуя на AT-1-рецепторы сердечно-сосудистой системы, AT-2 ведет к ремоделированию миокарда, приводя к снижению его сократительной способности. Также известно, что под действием AT2 развивается эндотелиальная дисфункция и сосудистое ремоделирование, что играет существенную роль в развитии неблагоприятных исходов COVID-19 [36]. Исследование Liu и соавт. показало, что у лиц

с установленным COVID-19 АТ2 был значимо выше по сравнению со здоровой группой пациентов. Важно, что по результатам данного исследования более высокие уровни АТ2 были ассоциированы с более высокой вирусной нагрузкой и более выраженным поражением легочной ткани по данным компьютерной томографии [37]. Следовательно, с целью предупреждения риска развития неблагоприятных событий всем пациентам с ожирением и сопутствующей артериальной гипертензией целесообразно назначения ингибиторов АПФ (иАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина-2 (БРА). Так Braude и соавт. установили, что у пациентов с COVID-19, принимавших иАПФ, длительность госпитализации была существенно короче, чем у пациентов, не принимавших иАПФ: $aHR = 1.25$, $95\%CI 1.02-1.54$, $p = 0.03$. Стоит отметить, что более низкая продолжительность госпитализации отмечалась среди пациентов, принимающих иАПФ по поводу АГ: $aHR = 1.39$, $95\%CI 1.09-1.77$, $p = 0.007$. Тем не менее каких-либо влияний на уровень смертности прием иАПФ не оказывал ($aHR = 0.85$, $95\%CI 0.65-1.11$) [38].

Роль аминокислотно-чувствительных путей

Переизбыток является одной из главных причин развития ожирения. При этом отмечается избыточное потребление не только жиров и углеводов, но и белков. Некоторые исследования установили наличие сильной корреляционной связи между ожирением и изменениями в аминокислотном профиле (повышение их уровня в плазме) [39,40]. Дело в том, что вирусы используют для осуществления трансляции (с целью построения собственных белков) аминокислоты и различные белки хозяина (ферменты, факторы транскрипции и трансляции). Таким образом, увеличение содержания аминокислот в плазме крови на фоне ожирения является одним из значимых триггерных факторов развития вирусемии. В эукариотических клетках следы вируса выявляются за счет аминокислотно-чувствительных путей, способных определять доступное содержание аминокислот вне- и внутриклеточного пула. Существуют два основных аминокислотно-чувствительных пути: mTOR и путь киназы общего контроля с постоянной регрессией (GCN). mTORC1 (часть комплекса mTOR) реагирует на присутствие аминокислот облегчением запуска анаболических процессов [41]. Так, активация mTORC1 приводит к его транслокации на лизосомальную поверхность, приводя к фосфорилированию фактора 4EBP1 и высвобождению фактора инициации трансляции eIF4E, что приводит к запуску белкового синтеза. В свою очередь, GCN2 активируется в условиях дефицита аминокислот, запуская катаболические процессы. GCN2 присоединяется к транспортной РНК, не образовавшей связи с аминокислотой (в условиях их истощения), что

запускает фосфорилирование факторов транскрипции и трансляции, приводящие к снижению синтеза белка [42]. Исследование Berlanga и соавт. установило, что инфицирование мышей РНК вирусом Скидби приводит к активации GCN2 пути. При этом у мышей, имеющих дефицит GCN2, отмечалось значительное увеличение восприимчивости к репликации вируса в сравнении с контрольной группой, что доказывает значимость GCN2 в реализации противовирусного ответа посредством нарушения синтеза белковых частиц вируса [43].

Таким образом, избыток аминокислот плазмы при ожирении ассоциирован с хронической гиперактивацией mTOR, что приводит к усилению репликации вируса и развитию воспаления. Путь GCN2, в свою очередь, имеет обратный эффект. Способность mTOR и GCN2 вызывать или ингибировать вирусную репликацию может быть использована в качестве потенциального подхода к лечению, в том числе, COVID-19 [42].

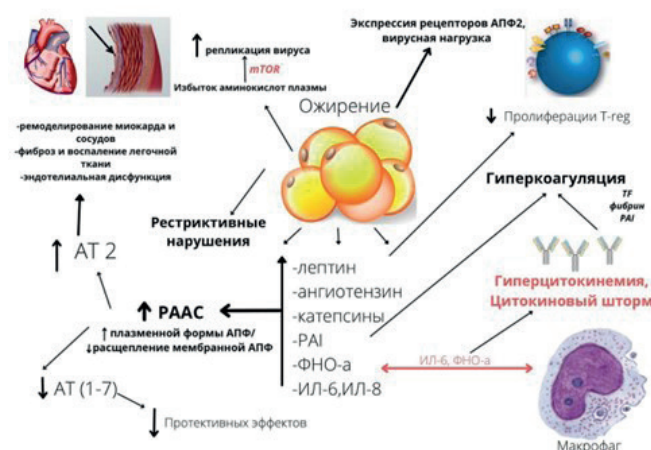


Рисунок 1. Основные патогенетические механизмы влияния ожирения на течение COVID-19

Заключение

Ожирение негативно влияет на состояние иммунной системы, системы гемостаза и РААС, а также приводит к нарушению аминокислотного профиля, легочных объемов и газового состава крови. Приведенные механизмы патогенеза частично объясняют ассоциацию ожирения, тяжелого течения респираторных вирусных заболеваний на примере COVID-19 и развития смертельных исходов. Являясь уязвимой группой в отношении развития осложнений, пациенты с ожирением требуют пристального внимания со стороны медицинских работников. Более того, прогрессивный рост новых случаев ожирения создает необходимость дальнейшего изучения патогенетических механизмов влияния ожирения на течение COVID-19 и других инфекционных заболеваний и перспектив новых методов лечения данных пациентов.

Литература/References

- Дедов И. И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А., и др. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний» // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18. – № 1. – С. 5–99. doi: 10.14341/omet12714. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Melchenko G.A., et al. Interdisciplinary medical recommendations "Treatment of obesity and comorbid diseases" // Obesity and metabolism. – 2021. – Т. 18. – № 1. – pp. 5–99. doi: 10.14341/omet12714.]
- Michalakis K, Goulis DG, Vazaiou A, Mintzioti G, Polymeris A, Abrahamian-Michalakis A. Obesity in the ageing man. Metabolism. 2013;62(10):1341–1349. doi: 10.1016/j.metabol.2013.05.019

3. Huang H, Yan Z, Chen Y, Liu F. A social contagious model of the obesity epidemic. *Sci Rep*. 2016;6:37961. Published 2016 Nov 28. doi: 10.1038/srep37961
4. Bello-Chavolla OY, Bahena-López JP, Antonio-Villa NE, et al. Predicting Mortality Due to SARS-CoV-2: A Mechanistic Score Relating Obesity and Diabetes to COVID-19 Outcomes in Mexico. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(8):dgaa346. doi: 10.1210/clinem/dgaa346
5. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med*. 2020 Jun 11;382(24):2372–2374. doi: 10.1056/NEJMc2010419
6. Peng YD, Meng K, Guan HQ, et al. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. 2020;48(6):450–455. doi: 10.3760/cma.j.cn112148-20200220-00105
7. Nakeshbandi M, Maini R, Daniel P, et al. The impact of obesity on COVID-19 complications: a retrospective cohort study. *Int J Obes (Lond)*. 2020 Sep;44(9):1832–1837. doi: 10.1038/s41366-020-0648-x.
8. Яшина Л. А. Избыточная масса тела, ожирение и патология легких: взгляд пульмонолога // Здоров'я України. Квітень, 2011. С. 14–15. [Yashina L.A. Overweight, obesity and lung pathology: a pulmonologist's point of view// Healthy Ukraine, Kvitin, 2011. pp. 14–15.]
9. Watson RA, Pride NB, Thomas EL, et al. Reduction of total lung capacity in obese men: comparison of total intrathoracic and gas volumes. *J Appl Physiol* (1985). 2010 Jun;108(6):1605–12. doi: 10.1152/jappphysiol.01267.2009.
10. SHARP JT, HENRY JP, SWEANY SK. THE TOTAL WORK OF BREATHING IN NORMAL AND OBSESE MEN. *J Clin Invest*. 1964 Apr;43(4):728–39. doi: 10.1172/JCI104957.
11. Jones RL, Nzekwu MM. The effects of body mass index on lung volumes. *Chest*. 2006 Sep;130(3):827–33. doi: 10.1378/chest.130.3.827.
12. Holley HS, Milic-Emili J, Becklake MR, et al. Regional distribution of pulmonary ventilation and perfusion in obesity. *J Clin Invest*. 1967 Apr;46(4):475–81. doi: 10.1172/JCI105549.
13. Kress JP, Pohlman AS, Alverdy J, et al. The impact of morbid obesity on oxygen cost of breathing (VO₂RESP) at rest. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Sep;160(3):883–6. doi: 10.1164/ajrccm.160.3.9902058.
14. Zavorsky GS, Muriyas JM, Kim DJ, et al. Waist-to-hip ratio is associated with pulmonary gas exchange in the morbidly obese. *Chest*. 2007 Feb;131(2):362–7. doi: 10.1378/chest.06-1513.
15. Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, et al. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol* 9: 367–377, 2008. doi: 10.1038/nrm2391.
16. Wang C, Ha X, Li W, et al. Correlation of TLR4 and KLF7 in Inflammation Induced by Obesity. *Inflammation*. 2017 Feb;40(1):42–51. doi: 10.1007/s10753-016-0450-z.
17. Dhanraj P, Pitere R, Pepper MS. The impact of obesity on the cellular and molecular pathophysiology of COVID-19. *S Afr Med J*. 2020;0(0):13184. Published 2020 Dec 14.
18. Otsuka, R., Seino, Ki. Macrophage activation syndrome and COVID-19. *Inflamm Regen* 40, 19 (2020). doi: 10.1186/s41232-020-00131-w.
19. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, et al. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020 Jun;53:25–32. doi: 10.1016/j.cytogr.2020.05.003.
20. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T, et al. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy*. 2016 Jul;8(8):959–70. doi: 10.2217/imt-2016-0020.
21. 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 Jul 22;10(7):e0133494. doi: 10.1371/journal.pone.0133494.
22. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. BACC Bay Tocilizumab Trial Investigators. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Dec 10;383(24):2333–2344. doi: 10.1056/NEJMoa2028836.
23. Moiseev S, Avdeev S, Tao E, et al. Efficacy of tocilizumab in the intensive care unit patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Klinicheskiye farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2020;29(4):17–25 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2020-4-17-25.
24. Al-Baadani A, Eltayeb N, Alsufyani E, et al. Efficacy of tocilizumab in patients with severe COVID-19: Survival and clinical outcomes. *J Infect Public Health*. 2021 Aug;14(8):1021–1027. doi: 10.1016/j.jiph.2021.05.015.
25. Беспалова И.Д. Лептин как индуктор воспаления и окислительного стресса при метаболическом синдроме // Бюллетень сибирской медицины. 2014;13(1):20–26. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2014-1-20-26>. [Bespalova I.D. Leptin as an inducer of inflammation and oxidative stress by metabolic syndrome Bulletin // of Siberian Medicine. 2014;13(1):20–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2014-1-20-26>
26. De Rosa V, Procaccini C, Calli G, et al. A key role of leptin in the control of regulatory T cell proliferation. *Immunity*. 2007 Feb;26(2):241–55. doi: 10.1016/j.immuni.2007.01.011.
27. Zhang AJ, To KK, Li C, et al. Leptin mediates the pathogenesis of severe 2009 pandemic influenza A(H1N1) infection associated with cytokine dysregulation in mice with diet-induced obesity. *J Infect Dis*. 2013 Apr 15;207(8):1270–80. doi: 10.1093/infdis/jit031.
28. Кузник Б. И. Цитокины и система гемостаза II. Цитокины и коагуляционный гемостаз / Б. И. Кузник // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2012. – № 3(51). – С. 9–29. [Kuznik B.I. Cytokines and hemostasis II. Cytokines and coagulation hemostasis/ B. I. Kuznik //Thrombosis, hemostasis and rheology. – 2012. – № 3(51). – pp. 9–29.]
29. Campello E, Zabeo E, Radu CM, et al. Hypercoagulability in overweight and obese subjects who are asymptomatic for thrombotic events. *Thromb Haemost*. 2015 Jan;113(1):85–96. doi: 10.1160/TH14-02-0156.
30. Dragon-Durey M-A, Chen X, Kirilovsky A, et al. (2021) Differential association between inflammatory cytokines and multiorgan dysfunction in COVID-19 patients with obesity. *PLoS ONE* 16(5): e0252026. Doi: 10.1371/journal.pone.0252026.
31. Видулова О. К., Зураева З. Т., Никанкина Л. В., Шестакова М. В. Роль ренин-ангиотензиновой системы и ангиотензинпревращающего фермента 2 типа в развитии и течении вирусной инфекции COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2020;23(3):242–249. doi:10.14341/DM12501. [Vidulova O.K., Zuraeva Z., Nikankina L.V., et al. The role of renin-angiotensin system and angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in the development and course of viral infection COVID-19 in patients with diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2020;23(3):242–249. (In Russ.) doi:10.14341/DM12501]
32. Peci S, et al. "The Role of Soluble Recombinant ACE2 in SARS-COV-2 Patients". *EC Pulmonology and Respiratory Medicine* 9.7 (2020): 17–22
33. Xiao L, Sakagami H, Miwa N, et al. ACE2: The key molecule for understanding the Pathophysiology of Severe and Critical Conditions of COVID-19: Demon or Angel? *Viruses*. 2020 Apr 28;12(5):491. doi: 10.3390/v12050491.
34. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004 Jun;203(2):631–7. doi: 10.1002/path.1570.
35. Iannelli A, Favre G, Frey S, et al. Obesity and COVID-19: ACE 2, the Missing Tile. *Obes Surg*. 2020 Nov;30(11):4615–4617. doi: 10.1007/s11695-020-04734-7.
36. Akoumianakis I, Filippatos T. The renin-angiotensin-aldosterone system as a link between obesity and coronavirus disease 2019 severity. *Obes Rev*. 2020 Sep;21(9):e13077. doi: 10.1111/obr.13077.
37. Liu Y, Yang Y, Zhang C, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci*. 2020 Mar;63(3):364–374. doi: 10.1007/s11427-020-1643-8.
38. Braude P, Carter B, Short R, et al. The influence of ACE inhibitors and ARBs on hospital length of stay and survival in people with COVID-19. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2020 Dec; 31:100660. doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100660.
39. Takashina C, Tsujino I, Watanabe T, et al. Associations among the plasma amino acid profile, obesity, and glucose metabolism in Japanese adults with normal glucose tolerance. *Nutr Metab (Lond)*. 2016 Jan 19; 13:5. doi: 10.1186/s12986-015-0059-5.
40. Okekunle AP, Li Y, Liu L, et al. Abnormal circulating amino acid profiles in multiple metabolic disorders. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017 Oct;132:45–58. doi: 10.1016/j.diabres.2017.07.023.
41. Lushchak O, Strilbytska OM, Yurkevych I, et al. Implications of amino acid sensing and dietary protein to the aging process. *Exp Gerontol*. 2019 Jan;115:69–78. doi: 10.1016/j.exger.2018.11.021.
42. Phillips AM, Khan N. Amino acid sensing pathway: A major check point in the pathogenesis of obesity and COVID-19. *Obesity Reviews*. 2021;22: e13221. doi:10.1111/obr.13221of8.
43. Berlanda JJ, Ventoso I, Harding HP, et al. Antiviral effect of the mammalian translation initiation factor 2alpha kinase GCN2 against RNA viruses. *EMBO J*. 2006 Apr 19;25(8):1730–40. doi: 10.1038/sj.emboj.7601073.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

*Лобанова Кристина Геннадьевна — к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-3656-0312; eLIBRARY.RU SPIN: 6044–1684; e-mail: miss.sapog@mail.ru

Скуридина Дарья Викторовна — ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000–0002–6899–4457. E-mail shurpesha@mail.ru

Байрова Валерия Эдуардовна — студентка лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-7675-4496; e-mail: bairova.lera@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку с редакцией e-mail: miss.sapog@mail.ru.

Рукопись получена 19.01.2024. Рецензия получена 18.02.2024. Принята к публикации 18.03.2024.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

*Kristina G. Lobanova — Can. Sci. (Med.), assistant of the department of endocrinology medical faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow Russia. ORCID: 0000-0002-3656-0312; eLIBRARY.RU SPIN: 6044–1684; e-mail: miss.sapog@mail.ru.

Daria V. Skuridina — assistant of the department of endocrinology medical faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow Russia. ORCID iD 0000–0001–6385–540X. E-mail shurpesha@mail.ru

Valeriya E. Bairova — student of general medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow Russia. ORCID: 0000-0002-7675-4496; e-mail: bairova.lera@mail.ru

*Corresponding author e-mail: miss.sapog@mail.ru.

Received: 19.01.2024. Revision Received: 18.02.2024. Accepted: 18.03.2024.