

© Канорский С.Г., 2021  
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-1-17-24

## COVID-19 И ОЖИРЕНИЕ: ЧТО ИЗВЕСТНО ОБ ОСОБЕННОСТЯХ ПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЯ?

С.Г. Канорский

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
Краснодар, Россия

Увеличение распространенности избыточного веса и ожирения является проблемой общественного здравоохранения во всем мире. Во время пандемии COVID-19 ожирение связано с более высоким риском тяжелого течения и неблагоприятного клинического исхода инфекции SARS-CoV-2. Это может быть обусловлено с хроническим системным воспалением, нарушением иммунного ответа и метаболическими нарушениями у пациентов с ожирением. С целью установления возможных патогенетических связей между ожирением и COVID-19 проведён анализ экспериментальных и клинических исследований, их метаанализов, обзоров литературы из базы данных PubMed / MedLine по ключевым словам «COVID-19» и «obesity». В настоящем обзоре обсуждены потенциальные особенности патогенеза и лечения пациентов с ожирением и COVID-19.

**Ключевые слова:** COVID-19, ожирение, SARS-CoV-2.

**Получено:** 04.01.2021. **Принято к печати:** 15.01.2021.

**Для цитирования:** Канорский С.Г. COVID-19 и ожирение: что известно об особенностях патогенеза и лечения? Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2021;2(1):17-24. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-1-17-24.

**Контактное лицо:** Сергей Г. Канорский, kanorskysg@mail.ru.

## COVID-19 AND OBESITY: WHAT IS KNOWN ABOUT THE FEATURES OF PATHOGENESIS AND TREATMENT?

S.G. Kanorskii

Kuban State Medical University; Krasnodar, Russian Federation

The increasing prevalence of overweight and obesity is a public health problem worldwide. During the COVID-19 pandemic, obesity is associated with a higher risk of severe disease and adverse clinical outcome of SARS-CoV-2 infection. It may be associated with chronic systemic inflammation, impaired immune response and metabolic disturbances in obese patients. In order to establish possible pathogenetic links between obesity and COVID-19, an analysis of experimental, clinical studies, their meta-analyses, literature reviews from the PubMed/MedLine database was carried out using the keywords «COVID-19» and «obesity». This review discusses the potential pathogenesis and treatment features of obese patients with COVID-19.

**Key words:** COVID-19, obesity, SARS-CoV-2.

**Received:** 04.01.2021. **Accepted:** 15.01.2021.

**For citation:** Kanorskii S.G. COVID-19 and obesity: what is known about the features of pathogenesis and treatment? South Russia Journal of Therapeutic Practices. 2021;2(1):17-24. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-1-17-24.

**Corresponding author:** Sergey G. Kanorskii, kanorskysg@mail.ru.

Болезнь, вызываемая новым коронавирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), начавшаяся со вспышки в г. Ухань (Китай), быстро превратилась в глобальную пандемию. По данным Всемирной организации здравоохранения, в начале 2021 г. число зарегистрированных подтверждённых случаев заболевания COVID-19 в мире приближалось к 100 млн, а число умерших из этих пациентов — к 2 млн человек. Весь 2020 г. прошёл в условиях мобилизации медицинской науки и

перенаправления усилий систем здравоохранения большинства стран на обеспечение контроля COVID-19.

Ожирение — широко распространённое во всем мире хроническое нарушение обмена веществ. Примерно 2 млрд человек на нашей планете имеют избыточный вес [1], и их доля стремительно растёт [2]. Необходимость внесения коррективов в поведение людей, самоизоляция в условиях пандемии вызывают снижение фи-

зической активности. Изменение структуры питания с увеличением потребления продуктов с высоким гликемическим индексом в сочетании с малоподвижным образом жизни приводят к увеличению веса, повышая риск развития ожирения [3, 4]. При этом пациенты с ожирением отличаются худшими клиническими исходами COVID-19 и требуют повышенного внимания медицинского персонала.

В настоящей обзорной статье рассмотрены влияние ожирения на патогенез COVID-19 и возможные модификации лечения COVID-19 у пациентов с ожирением.

### Краткая характеристика COVID-19

COVID-19 вызывается заражением коронавирусом SARS-CoV-2 семейства Coronaviridae [5]. Признаётся, что SARS-CoV-2 передаётся от человека к человеку через прямой контакт или через капли слюны. Средний инкубационный период составляет 6 дней, варьируя от 2 до 11 дней [6]. Медицинские работники, тесно контактирующие с пациентами, члены семей заболевших COVID-19 подвергаются высокому риску заражения. Социальное дистанцирование, маски для лица, защитные очки и гигиена рук способны защищать от распространения COVID-19 [7, 8].

Согласно опубликованным данным, средний возраст пациентов с COVID-19 составлял 52 года, 56% из них являлись лицами мужского пола [9]. Среди наиболее распространенных клинически значимых симптомов COVID-19 упоминались лихорадка (89%), кашель (58%) и одышка (46%), часто отмечались выраженная усталость, головная боль, выделение мокроты, кровохаркание, диарея [9]. Примерно у 1/3 госпитализированных пациентов с COVID-19 имелся острый респираторный дистресс-синдром, а 1/5 требовалось лечение в отделении интенсивной терапии. Лабораторные анализы крови выявляли лимфопению (43% случаев), повышение уровней С-реактивного белка (58%) и лактатдегидрогеназы (57%), увеличение скорости оседания эритроцитов (42%) и снижение уровня альбумина (76% случаев). Компьютерная томография грудной клетки у больных с COVID-19 позволяла диагностировать пневмонию, преимущественно двустороннюю, с обнаружением картины «матового стекла» [10].

Мазок из носоглотки или ротоглотки с последующим тестом на амплификацию нуклеиновых кислот является стандартной методикой диагностики COVID-19. Пациенты с лабораторным подтверждением инфекции SARS-CoV-2, независимо от клинических признаков и симптомов, считаются подтвержденными случаями. Однако из-за ограниченности ресурсов и потенциальных ложноотрицательных результатов у пациентов с острым респираторным заболеванием и недавним контактом с подтвержденным или вероятным случаем также предполагают COVID-19.

В настоящее время лекарства непосредственно от COVID-19 нет. В зависимости от тяжести заболевания и сопутствующей патологии могут оказывать полезные эффекты кортикостероиды, иммуноглобулин, оксигенотерапия с высокой скоростью потока через носовой катетер, инвазивная искусственная вентиляция легких, заместительная почечная терапия и экстракорпоральная мембранная оксигенация [11–14]. Однако ни один из доступных в настоящее время противовирусных препаратов не доказал свою эффективность в лечении COVID-19. Предполагается, что терапия с использованием антител и иммуноглобулинов перенёсших COVID-19 пациентов потенциально полезна, но убедительных доказательств этого всё ещё не получено.

### Ожирение влияет на тяжесть течения и клинические исходы COVID-19

У людей с определёнными факторами риска или сопутствующими заболеваниями (например, сахарным диабетом) закономерно больше вероятность развития тяжёлых осложнений COVID-19 [15]. Более 2/3 пациентов с COVID-19 имели минимум одно сопутствующее заболевание [16], из которых ожирение занимало второе место по распространенности (48%) среди госпитализированных [17]. Общеизвестно сочетание ожирения с артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2 типа, дислипидемией, хроническими болезнями почек и печени. Несмотря на отсутствие доказательств того, что ожирение увеличивает восприимчивость к вирусной инфекции, несколько сообщений, включая метаанализы и систематические обзоры, подтверждали корреляцию между ожирением и ухудшением исходов COVID-19 [18–20]. Частота ожирения среди пациентов с COVID-19, госпитализированных в отделение интенсивной терапии или получавших искусственную вентиляцию легких, оказалась намного выше [21, 22]. При ожирении чаще наблюдались кашель и лихорадка [23, 24], оно увеличивало риск тяжелого течения COVID-19 после корректировки с целью устранения влияния других факторов [25]. Когортное исследование в Англии, в котором приняли участие 489 769 человек, показало, что более высокий индекс массы тела связан с повышенным риском тяжелой формы COVID-19 (скорректированный относительный риск (ОР)—1,40 для величины показателя 25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup>, 1,73 для 30,0–34,9 кг/м<sup>2</sup>, 2,82 для 35,0–39,9 кг/м<sup>2</sup> и 3,30 для ≥40,0 кг/м<sup>2</sup>) [26]. Аналогичный результат был зарегистрирован в исследовании, проведенном в Испании [27], в метаанализе 33 исследований с участием 45 650 человек с ожирением [28]. Особенно важно, что индекс массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup> был связан с повышенным риском смерти [24]. В целом, эти данные подтверждают, что ожирение является фактором риска тяжелого течения и неблагоприятного клинического исхода COVID-19.

### Возможные механизмы влияния ожирения на патогенез COVID-19

Ожирение, характеризующееся экспансией жировой ткани, влияет на воспалительную реакцию. Адипоциты секретируют провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкины-1, -6 и -10 [29], что приводит к повышению уровней циркулирующих цитокинов и хемокинов в плазме крови пациентов с ожирением [30]. Макрофаги являются наиболее распространёнными воспалительными клетками в жировой ткани и имеют тенденцию переключаться с противовоспалительного M2-поляризованного состояния в провоспалительное M1-состояние [31], что приводит к слабо выраженному системному воспалению в организме человека с ожирением [32]. «Цитокиновый шторм», который представляет собой гиперактивацию воспалительного ответа с повышением уровней интерферона-гамма, интерлейкина-6 и других провоспалительных цитокинов, резко усугубляет тяжесть COVID-19 [33, 34]. Кроме того, у тяжелых пациентов обнаружено увеличение доли воспалительных моноцитов CD14<sup>+</sup>/CD16<sup>+</sup> по сравнению с пациентами, имеющими легкую форму болезни [35], что также предполагает повышенный уровень воспаления у пациентов с тяжелой формой COVID-19.

У людей с ожирением изменяется функция различных иммунных клеток, что существенно влияет на иммунную систему в целом. Лабораторные данные показали, что у пациентов с COVID-19 резко снижается количество лимфоцитов, включая CD4<sup>+</sup> Т-клетки, CD8<sup>+</sup> Т-клетки, В-клетки и естественные киллеры [36]. К сожалению, ожирение ухудшает как Т-, так и В-клеточный ответы, поэтому замедляет адаптивный иммунный ответ на инфекцию [37]. Ослабление иммунной системы у пациентов с ожирением может приводить к более высокой вирусной нагрузке, быстрой репликации и распространению вируса.

Существует значительная взаимосвязь между иммунитетом и воспалением. В нескольких исследованиях показано, что фенотипы провоспалительных Т- и В-клеток участвуют в воспалении жировой ткани [38]. Например, CD8<sup>+</sup> Т-клетки повышают рекрутирование макрофагов [39] в то время как противовоспалительные клетки Th2, способствующие дифференцировке макрофагов в M2, редуцируют. Провоспалительные Т-хелперы 1 секретируют интерферон-гамма и повышают уровень воспаления. Более того, слабо выраженное системное воспаление при ожирении также может приводить к дисфункции иммунной системы в случае заболевания.

Наиболее частым признаком COVID-19 является тяжелый острый респираторный синдром, вызванный прогрессирующим уплотнением легкого, главным образом вследствие обширного фиброза, чрезмерного развития компонентов внеклеточно-

го матрикса, продуцируемых активированными миофибробластами. Данный процесс создаёт препятствие для нормального газообмена в легких. Обнаружена положительная корреляция между продолжительностью инфекции SARS-CoV-2 и степенью интерстициального фиброза [40].

Легочные липофибробласты — это особый тип адипоцитов, которые содержат типичные липидные капли. Они расположены рядом с альвеолярными эпителиальными клетками 2 типа в альвеолярном интерстиции [41]. Липофибробласты нередко являются результатом эктопического отложения жира, могут играть важную роль в развитии COVID-19 у пациентов с ожирением. Под воздействием различных стимулов, таких как гипероксия и инфекция [42], лёгочные липофибробласты способны трансдифференцироваться в миогенный фенотип, так называемые «миофибробласты», индуцирующие фиброз легких [43]. Хотя прямых доказательств того, как липофибробласты влияют на фиброз легких после инфекции SARS-CoV-2 ещё нет, можно предположить, что количество липофибробластов положительно коррелирует с тяжестью лёгочного фиброза.

У значительной доли пациентов с ожирением наблюдается нарушение метаболизма глюкозы, которое считается фактором риска неблагоприятных исходов COVID-19. Сообщалось о том, что инфекция SARS вызывает у некоторых пациентов гипергликемию из-за временного нарушения функции островковых клеток поджелудочной железы в результате вирусной атаки [44]. Подобный эффект также может возникать после заражения SARS-CoV-2, частично объясняя, почему у половины больных с COVID-19 выявлялась гипергликемия [45]. Частота нарушения метаболизма глюкозы у пациентов с ожирением и COVID-19 вероятно способна оказаться ещё выше.

Гипергликемия приводит к ряду осложнений, включая осмотический диурез, дисбаланс жидкости и электролитов, гиперосмолярную кому, ухудшение катаболизма скелетных мышц, нарушение заживления ран, изменение свертываемости и повышенную восприимчивость к инфекциям. Кроме того, гипергликемия нарушает иммунную функцию. Эти эффекты в совокупности ухудшают клинический исход COVID-19. Известно, что надлежащий контроль уровня глюкозы в крови снижает уровень смертности у пациентов в критическом состоянии [46], что подчеркивает важность контроля гликемии при лечении пациентов с COVID-19, страдающих ожирением. При этом некоторые противодиабетические препараты имеют потенциал положительного влияния на выздоровление от COVID-19 [47-50].

Одна из причин ожирения — чрезмерное отложение липидов в жировой ткани из-за избыточного потребления энергии. Липиды выполняют множество функций при вирусной инфекции. Кроме того, что липидные капли являются источником

энергии, они могут использоваться в качестве мест скопления вирусов, например, гепатита С [51]. Разумно предположить, что липиды, накапливающиеся в адипоцитах у пациентов с ожирением, могут способствовать репликации SARS-CoV-2, а эктопическое отложение жира — приводить к усилению повреждения органов во время вирусной инфекции.

Липидные рафты, обогащенные гликофинголипидами, холестерином и белками, являются микродоменами клеточной мембраны, влияющими на её проницаемость. Примечательно, что липидные рафты были обнаружены совместно с ангиотензинпревращающим ферментом 2 — функциональным рецептором для проникновения SARS-CoV в клетки организма человека. В эксперименте показано, что липидные рафты способствуют связыванию вируса с ангиотензинпревращающим ферментом 2, облегчая его продвижение внутрь клетки [52]. Более того, сообщалось, что липидные рафты активизируют репликацию вируса [53]. Истощение холестерина, одного из основных компонентов липидных рафтов, значительно подавляет продукцию коронавируса [54]. Все эти данные указывают на важную роль липидов в развитии вирусной инфекции и COVID-19.

#### **Предположительные особенности лечения COVID-19 у пациентов с ожирением**

Хлорохин широко используется при лечении малярии. Он подавляет вирусную инфекцию за счёт увеличения pH в эндосомах, нарушая слияние мембран и препятствуя рецепторной функции ангиотензинпревращающего фермента 2 в отношении SARS-CoV [55]. Сообщалось, что хлорохин подавляет репликацию SARS-CoV-2 *in vitro* [56], но концентрация, обеспечивающая сильный противовирусный эффект препарата при ограниченном побочном действии, всё ещё не определена. У пациентов с ожирением наблюдается повышение клиренса хлорохина, что указывает на необходимость применения более высокой его дозы, которая способна приводить к угрожающему желудочковой тахикардией удлинению интервала QT [57]. До настоящего времени профилактическое и терапевтическое действие хлорохина и гидроксихлорохина у больных с COVID-19 не удалось доказать [58, 59].

Цинк является незаменимым металлом для поддержания нормального функционирования иммунной системы [60]. Дефицит цинка сопровождается увеличением выработки провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6, фактор некроза опухоли-альфа), снижает эффективность иммунного ответа [61]. Значительный дефицит цинка обнаруживался у пациентов с ожирением [62, 63]. Показано, что добавление цинка улучшает метаболизм глюкозы, уменьшает инсулинорезистентность у людей с предиабетом [64] и значи-

тельно снижает уровни С-реактивного белка, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли-альфа в сыворотке крови.

Важно, что в сочетании со своими ионофорами  $Zn^{2+}$  эффективно снижает репликацию SARS-CoV, подавляя активность РНК-зависимой РНК-полимеразы [65]. Примечательно, что хлорохин может действовать как ионофор цинка, увеличивая поглощение цинка клетками [66]. Вызванное дисульфирамом высвобождение цинка дестабилизирует папаин-подобную протеазу MERS-CoV и SARS-CoV [67]. Разумно предположить, что цинк будет полезен для пациентов с ожирением и инфекцией SARS-CoV-2. Для подтверждения этой гипотезы необходимы дополнительные исследования.

Кортикостероиды часто используются при лечении вирусной пневмонии, поскольку они модулируют иммунный и воспалительный ответ за счёт подавления экспрессии провоспалительных генов и взаимодействия с противовоспалительными белками [68]. Пациенты с критически тяжёлым течением инфекции с большей вероятностью будут получать кортикостероиды, но уровень смертности в этой группе остается особенно высоким по разным причинам [69]. В крупном рандомизированном исследовании RECOVERY (n=6 425) показано, что 28-дневная смертность от всех причин среди пациентов с COVID-19, получавших дексаметазон по 6 мг в сутки до 10 дней, была ниже по сравнению с группой обычного лечения (22,9% против 25,7%; скорректированный по возрасту ОР 0,83 при 95% доверительном интервале от 0,75 до 0,93;  $p < 0,001$ ). Этот эффект оказался более выраженным у пациентов, получавших инвазивную искусственную вентиляцию легких (29,3% против 41,4%; ОР 0,64 при 95% доверительном интервале от 0,51 до 0,81;  $p < 0,001$ ) [14]. Кортикостероиды также могут оказаться полезными при тяжёлых формах COVID-19 у больных с ожирением. Частым побочным эффектом кортикостероидов является повышение уровня глюкозы в крови из-за увеличения глюконеогенеза в печени и снижения чувствительности к инсулину. Поэтому необходим тщательный контроль гликемии при лечении пациентов с ожирением.

Отсутствуют убедительные доказательства того, что существующие противовирусные препараты эффективны при инфекции SARS-CoV-2. Рибавирин часто используется для лечения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции или вирусного гепатита С. Сообщалось, что рибавирин в комбинации с интерфероном альфа-2b подавлял прогрессирование и улучшал клинические исходы MERS у макаков-резусов [70]. В клиническом исследовании у пациентов с COVID-19, получавших комбинацию интерферона бета-1b, лопинавира-ритонавира и рибавирина, наблюдалось сокращение среднего времени от начала лечения до выздоровления (7 дней) по сравнению с применением

только лопинавира-ритонавира (12 дней) [71]. Это предполагает пользу применения комбинации интерферона бета-1b и рибавирина при лечении COVID-19. Ремдесивир, который снижает активность РНК-зависимых РНК-полимераз, показал высокую эффективность против SARS-CoV-2 в эксперименте [56]. Но результаты клинических исследований ремдесивира не подтвердили оптимистических ожиданий [72, 73]. В настоящее время отсутствуют доказательства различий действия противовирусных средств у пациентов с ожирением и с нормальной массой тела. Необходимы дополнительные исследования, чтобы выяснить эффективность и безопасность противовирусных препаратов у пациентов с COVID-19, страдающих ожирением.

Важно отметить, что наличие ожирения ухудшает развитие иммунологической памяти. Вакцинация против гриппа у взрослых с ожирением и без него приводит к эквивалентным титрам специфических для гриппа антител через 30 дней после вакцинации, но через 1 год после вакцинации титры антител значительно уменьшаются у взрослых с ожирением по сравнению со взрослыми без него [74]. Обнаружены опосредованные Т-клетками иммунные ответы на SARS-CoV-2, есть предположение, что создание популяций Т-клеток памяти имеет решающее значение для любой вакцины против COVID-19 [75]. Учитывая нарушение Т-клеточного ответа, выявленное у людей с ожирением, можно ожидать меньшей эффективности вакцины против COVID-19 в популяции с высокой

распространенностью ожирения. Следовательно, имеются теоретические предпосылки того, что успешная борьба с ожирением способна оказывать позитивное влияние на профилактические и лечебные мероприятия с целью контроля пандемии COVID-19.

### Заключение

Пандемия COVID-19 создала беспрецедентную угрозу для здоровья населения. Ожирение увеличивает уязвимость к инфекции SARS-CoV-2 и связано с неблагоприятным прогнозом COVID-19. Молекулярные механизмы этого влияния окончательно не установлены, что требует дополнительных исследований, особенно у людей с абдоминальным ожирением. Важно установить, как ожирение влияет на иммунотерапию, выраженность реакции на вакцинацию и ее возможные осложнения. Несомненно, следует уделять больше внимания пациентам с COVID-19 и ожирением, чтобы уменьшить негативное действие сопутствующей патологии и улучшить клинические исходы.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Financing.** The study did not have sponsorship.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** Authors declares no conflict of interest.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(5):288-298. doi: 10.1038/s41574-019-0176-8.
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet.* 2017;390(10113):2627-2642. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3.
- Zupo R, Castellana F, Sardone R, Sila A, Giagulli VA, Triggiani V, et al. Preliminary trajectories in dietary behaviors during the COVID-19 pandemic: a public health call to action to face obesity. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(19):7073. doi: 10.3390/ijerph17197073.
- Barrea L, Pugliese G, Framondi L, Di Matteo R, Laudisio D, Savastano S, et al. Does Sars-Cov-2 threaten our dreams? Effect of quarantine on sleep quality and body mass index. *J Transl Med.* 2020;18(1):318. doi: 10.1186/s12967-020-02465-y.
- Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol.* 2016;24(6):490-502. doi: 10.1016/j.tim.2016.03.003/.
- Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(5):200062. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.5.2000062.
- Liang M, Gao L, Cheng C, Zhou Q, Uy JP, Heiner K, et al. Efficacy of face mask in preventing respiratory virus transmission: a systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020;36:101751. doi: 10.1101/2020.04.03.20051649.
- Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ; COVID-19 Systematic Urgent Review Group Effort (SURGE) study authors. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2020;395(10242):1973-1987. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31142-9.
- Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020;34:101623. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101623.
- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. Chest CT findings in 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections from Wuhan, China: key points for the radiologist. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
- Xu XW, Wu XX, Jiang XG, Xu KJ, Ying LJ, Ma CL, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ.* 2020;368:m606. doi: 10.1136/bmj.m606.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, 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. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

13. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA*. 2020;323(20):2052-2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775.
14. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
15. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020. Mar 31:e3319. doi: 10.1002/dmrr.3319. Online ahead of print.
16. Piva S, Filippini M, Turla F, Cattaneo S, Margola A, De Fulviis S, et al. Clinical presentation and initial management critically ill patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in Brescia, Italy. *J Crit Care*. 2020;58:29-33. doi: 10.1016/j.jccr.2020.04.004.
17. Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Cummings C, Holstein R, 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. doi: 10.15585/mmwr.mm6915e3.
18. de Siqueira JVV, Almeida LG, Zica BO, Brum IB, Barceló A, de Siqueira Galil AG. Impact of obesity on hospitalizations and mortality, due to COVID-19: a systematic review. *Obes Res Clin Pract*. 2020;14(5):398-403. doi: 10.1016/j.orcp.2020.07.005.
19. Tamara A, Tahapary DL. Obesity as a predictor for a poor prognosis of COVID-19: a systematic review. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020;14(4):655-659. doi: 10.1016/j.dsx.2020.05.020.
20. Hussain A, Mahawar K, Xia Z, Yang W, El-Hasani S. Obesity and mortality of COVID-19. Meta-analysis. *Obes Res Clin Pract*. 2020;14(4):295-300. doi: 10.1016/j.orcp.2020.07.002.
21. Barrasa H, Rello J, Tejada S, Martín A, Balziskueta G, Vinuesa C, et al. SARS-CoV-2 in Spanish intensive care: early experience with 15-day survival in Vitoria. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2020;39(5):553-561. doi: 10.1016/j.accpm.2020.04.001.
22. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(7):1195-1199. doi: 10.1002/oby.22831.
23. Cai Q, Chen F, Wang T, Luo F, Liu X, Wu Q, et al. Obesity and COVID-19 severity in a designated hospital in Shenzhen, China. *Diabetes Care*. 2020;43(7):1392-1398. doi: 10.2337/dc20-0576.
24. Hajifathalian K, Kumar S, Newberry C, Shah S, Fortune B, Krisako T, et al. Obesity is associated with worse outcomes in COVID-19: analysis of early data from New York City. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(9):1606-1612. doi: 10.1002/oby.22923.
25. Zheng KI, Gao F, Wang X-B, Sun QF, Pan KH, Wang TY, et al. Obesity as a risk factor for greater severity of COVID-19 in patients with metabolic associated fatty liver disease. *Metabolism*. 2020;108:154244. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154244.
26. Zhu Z, Hasegawa K, Ma B, Fujiogi M, Camargo CA, Liang L. Association of obesity and its genetic predisposition with the risk of severe COVID-19: analysis of population-based cohort data. *Metabolism*. 2020;112:154345. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154345.
27. Fresán U, Guevara M, Elía F, Albéniz E, Burgui C, Castilla J. Independent role of morbid obesity as a risk factor for COVID-19 hospitalization: a Spanish population-based cohort study. *Obesity*. 2021;29(1):29-37. doi: 10.1002/oby.23029.
28. Huang Y, Lu Y, Huang YM, Wang M, Ling W, Sui Y, et al. Obesity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2020;113:154378. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154378.
29. Divella R, De Luca R, Abbate I, Naglieri E, Daniele A. Obesity and cancer: the role of adipose tissue and adipo-cytokines-induced chronic inflammation. *J Cancer*. 2016;7(15):2346-2359. doi: 10.7150/jca.16884.
30. Park HS, Park JY, Yu R. Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF- $\alpha$  and IL-6. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005;69(1):29-35. doi: 10.1016/j.diabres.2004.11.007.
31. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest*. 2007;117(1):175-184. doi: 10.1172/JCI29881.
32. Zatterale F, Longo M, Naderi J, Raciti GA, Desiderio A, Miele C, et al. Chronic adipose tissue inflammation linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Front Physiol*. 2020;10:1607. doi: 10.3389/fphys.2019.01607.
33. Muscogiuri G, Pugliese G, Barrea L, Savastano S, Colao A. Obesity: the "Achilles heel" for COVID-19? *Metabolism*. 2020;108:8-10. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154251.
34. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ*. 2020;27(5):1451-1454. doi: 10.1038/s41418-020-0530-3.
35. Payen D, Cravat M, Maadadi H, Didelot C, Prosic L, Dupuis C, et al. A Longitudinal Study of Immune Cells in Severe COVID-19 Patients. *Front Immunol*. 2020;11:580250. doi: 10.3389/fimmu.2020.580250.
36. Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, Deng L, et al. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia. *J Infect Dis*. 2020;221(11):1762-1769. doi: 10.1093/infdis/jiaa150.
37. Green WD, Beck MA. Obesity altered T cell metabolism and the response to infection. *Curr Opin Immunol*. 2017;46:1-7. doi: 10.1016/j.coi.2017.03.008.
38. McLaughlin T, Ackerman SE, Shen L, Engleman E. Role of innate and adaptive immunity in obesity-associated metabolic disease. *J Clin Invest*. 2017;127(1):5-13. doi: 10.1172/JCI88876.
39. Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Eto K, Yamashita H, Ohsumi M, et al. CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat Med*. 2009;15(8):914-920. doi: 10.1038/nm.1964.
40. Tse GM, To KF, Chan PK, Lo AW, Ng KC, Wu A, et al. Pulmonary pathological features in coronavirus associated severe acute respiratory syndrome (SARS). *J Clin Pathol*. 2004;57(3):260-265. doi: 10.1136/jcp.2003.013276.
41. Kruglikov IL, Scherer PE. The role of adipocytes and adipocyte-like cells in the severity of COVID-19 infections. *Obesity*. 2020;28(7):1187-1190. doi: 10.1002/oby.22856.
42. Rehan VK, Torday JS. The lung alveolar lipofibroblast: an evolutionary strategy against neonatal hyperoxic lung injury. *Antioxidants Redox Signal*. 2014;21(13):1893-1904. doi: 10.1089/ars.2013.5793.
43. El Agha E, Moiseenko A, Kheirollahi V, De Langhe S, Crnkovic S, Kwapiszewska G, et al. Two-way conversion between lipogenic and myogenic fibroblastic phenotypes marks the progression and resolution of lung fibrosis. *Cell Stem Cell*. 2017;20(2):261-273.e3. doi: 10.1016/j.stem.2016.10.004.
44. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol*. 2010;47(3):193-199. doi: 10.1007/s00592-009-0109-4.
45. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
46. Butler SO, Btaiche IF, Alaniz C. Relationship between hyperglycemia and infection in critically ill patients. *Pharmacotherapy*. 2005;25(7):963-976. doi: 10.1592/phco.2005.25.7.963.
47. Mirabelli M, Chiefari E, Puccio L, Foti DP, Brunetti A. Potential benefits and harms of novel antidiabetic drugs during COV-

- ID-19 crisis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(10):3664. doi: 10.3390/ijerph17103664.
48. Qu H, Zheng Y, Wang Y, Li H, Liu X, Xiong X, et al. The potential effects of clinical antidiabetic agents on SARS-CoV-2. *J Diabetes*. 2021;13(3):243-252. doi: 10.1111/1753-0407.13135. Chen X, Guo H, Qiu L, Zhang C, Deng Q, Leng Q. Immunomodulatory and Antiviral Activity of Metformin and Its Potential Implications in Treating Coronavirus Disease 2019 and Lung Injury. *Front Immunol*. 2020;11:2056. doi: 10.3389/fimmu.2020.02056.
  49. Katsiki N, Ferrannini E. Anti-inflammatory properties of antidiabetic drugs: A “promised land” in the COVID-19 era? *J Diabetes Complications*. 2020;34(12):107-723. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107723.
  50. Heaton NS, Randall G. Multifaceted roles for lipids in viral infection. *Trends Microbiol*. 2011;19(7):368-375. doi: 10.1016/j.tim.2011.03.007.
  51. Lu Y, Liu DX, Tam JP. Lipid rafts are involved in SARS-CoV entry into Vero E6 cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008;369(2):344-349. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.02.023.
  52. Lu JC, Chiang YT, Lin YC, Chang YT, Lu CY, Chen TY, et al. Disruption of lipid raft function increases expression and secretion of monocyte chemoattractant protein-1 in 3T3-L1 adipocytes. *PLoS One*. 2016;11(12): e0169005. doi: 10.1371/journal.pone.0169005.
  53. Li GM, Li YG, Yamate M, Li SM, Ikuta K. Lipid rafts play an important role in the early stage of severe acute respiratory syndrome-coronavirus life cycle. *Microbes Infect*. 2007;9(1):96-102. doi: 10.1016/j.micinf.2006.10.015.
  54. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology*. 2005;2:69. doi: 10.1186/1743-422X-2-69.
  55. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30(3):269-271. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0.
  56. Smit C, Peeters MYM, van den Anker JN, Knibbe CAJ. Chloroquine for SARS-CoV-2: implications of its unique pharmacokinetic and safety properties. *Clin Pharmacokinet*. 2020;59(6):659-669. doi: 10.1007/s40262-020-00891-1.
  57. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(6):517-525. doi: 10.1056/NEJMoa2016638.
  58. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(21):2041-2052. doi: 10.1056/NEJMoa2019014.
  59. Wessels I, Maywald M, Rink L. Zinc as a gatekeeper of immune function. *Nutrients*. 2017;9(12):1286. doi: 10.3390/nu9121286.
  60. Gammoh NZ, Rink L. Zinc in infection and inflammation. *Nutrients*. 2017;9(6):624. doi: 10.3390/nu9060624.
  61. De Luis DA, Pacheco D, Izaola O, Terroba MC, Cuellar L, Cabezas G. Micronutrient status in morbidly obese women before bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2013;9(2):323-327. doi: 10.1016/j.soard.2011.09.015.
  62. Suliburska J, Cofta S, Gajewska E, Kalmus G, Sobieska M, Samborski W, et al. The evaluation of selected serum mineral concentrations and their association with insulin resistance in obese adolescents. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(17):2396-2400. PMID: 24065235.
  63. Islam MR, Attia J, Ali L, McEvoy M, Selim S, Sibbritt D, et al. Zinc supplementation for improving glucose handling in pre-diabetes: a double blind randomized placebo controlled pilot study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;115:39-46. doi: 10.1016/j.diabres.2016.03.010.
  64. Te Velthuis AJW, van den Worml SHE, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, van Hemert MJ. Zn<sup>2+</sup> inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog*. 2010;6(11):e1001176. doi: 10.1371/journal.ppat.1001176.
  65. Xue J, Moyer A, Peng B, Wu J, Hannafon BN, Ding WQ. Chloroquine is a zinc ionophore. *PLoS One*. 2014;9(10):e109180. doi: 10.1371/journal.pone.0109180.
  66. Lin MH, Moses DC, Hsieh CH, Cheng SC, Chen YH, Sun CY, et al. Disulfiram can inhibit MERS and SARS coronavirus papain-like proteases via different modes. *Antiviral Res*. 2018;150:155-163. doi: 10.1016/j.antiviral.2017.12.015.
  67. Sierra H, Cordova M, Chen CSJ, Rajadhyaksha M. One hormone two actions: anti- and pro-inflammatory effects of glucocorticoids diana. *J Invest Dermatol*. 2015;135(2):612-615. doi: 10.1038/jid.2014.371.
  68. Yang Z, Liu J, Zhou Y, Zhao X, Zhao Q, Liu J. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(1):e13-e20. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.062.
  69. Falzarano D, De Wit E, Rasmussen AL, Feldmann F, Okumura A, Scott DP, et al. Treatment with interferon- $\alpha$ 2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques. *Nat Med*. 2013;19(10):1313-1317. doi: 10.1038/nm.3362.
  70. Hung IF, Lung KC, Tso EY, Liu R, Chung TW, Chu MY, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2020;395(10238):1695-1704. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31042-4.
  71. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020;395(10236):1569-1578. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9.
  72. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 - final report. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1813-1826. doi: 10.1056/nejmoa2007764.
  73. Sheridan PA, Paich HA, Handy J, Karlsson EA, Hudgens MG, Sammon AB, et al. Obesity is associated with impaired immune response to influenza vaccination in humans. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36(8):1072-1077. doi: 10.1038/ijo.2011.208.
  74. Altmann DM, Boyton RJ. SARS-CoV-2 T cell immunity: Specificity, function, durability, and role in protection. *Sci Immunol*. 2020;5(49):eabd6160. doi: 10.1126/sciimmunol.abd6160.

### Информация об авторе

**Канорский Сергей Григорьевич** — д.м.н., проф., заведующий кафедрой терапии № 2 ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия, kanorskysg@mail.ru.

### Information about the author

**Sergej G. Kanorskij** — MD, Professor, head of chair of therapy № 2 Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban state medical University, Krasnodar, Russia, kanorskysg@mail.ru.