

# Избыточная масса тела, метаболический синдром и течение COVID-19

Интервью с Е.А. Трошиной

**Ключевые слова:** избыточная масса тела, метаболический синдром, COVID-19, «цитокиновый шторм».

**Для цитирования:** Избыточная масса тела, метаболический синдром и течение COVID-19. Интервью с Е.А. Трошиной. Consilium Medicum. 2020; 22 (10): 9–11. DOI: 10.26442/20751753.2020.10.200296

Interview

## Overweight, metabolic syndrome and the course of COVID-19

Interview with E.A. Troshina

**Key words:** overweight, metabolic syndrome, COVID-19, cytokine storm.

**For citation:** Overweight, metabolic syndrome and the course of COVID-19. Interview with E.A. Troshina. Consilium Medicum. 2020; 22 (10): 9–11. DOI: 10.26442/20751753.2020.10.200296

Интервью с членом-корреспондентом РАН, доктором медицинских наук, профессором, руководителем отдела терапевтической эндокринологии, заместителем директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России **Екатериной Анатольевной Трошиной**.



– Екатерина Анатольевна, предлагаю начать интервью с темы избыточной массы тела и ожирения. Какие характеристики жировой ткани делают ее потенциально опасной для здоровья? Бывает ли, на Ваш взгляд, здоровое ожирение? Может ли быть ожирение без метаболического синдрома (МС)?

– Эпидемия ожирения представляет собой одну из важнейших проблем здравоохранения в мире, например, в странах Европейского региона 1/2 взрослого населения и каждый 5-й ребенок имеют избыточную массу тела, а 1/3 из них страдают ожирением. Избыточная масса тела и ожирение играют значительную роль в развитии многих неинфекционных болезней, приводят к сокращению ожидаемой продолжительности жизни и оказывают неблагоприятное воздействие на качество жизни. Каждый год заболевания, связанные с избыточной массой тела, становятся причиной более 1 млн случаев смерти в странах Европы.

Ожирение сопряжено с высоким риском развития патологии сердечно-сосудистой системы. В последние годы эта связь рассматривается в рамках МС. Одним из ключевых компонентов МС является абдоминальное ожирение.

Доказано, что при отношении окружности талии к окружности бедер более 1,0 у мужчин и более 0,85 у женщин очень высок риск сахарного диабета (СД), ишемической болезни сердца, инсульта. Да, в литературе описан так называемый феномен «метаболически здорового ожирения», однако все авторы едины во мнении, что «метаболически здоровым» ожирение может быть очень недолгий период времени. Именно «стаж ожирения», длительность присутствия в организме человека большого массива висцерального жира играют ключевую роль в развитии ассоциированных осложнений, в первую очередь нарушений углеводного и липидного обмена, кардиальных расстройств.

Висцеральное ожирение чаще сочетается с такими состояниями, как артериальная гипертензия (АГ), СД 2-го типа, дислипидемия, повышение тромбообразования, причем

такая комбинация является фатальной для ранней сердечно-сосудистой смерти. Доказано, что висцеральное ожирение характеризуется протромбогенными изменениями гемостаза и фибринолиза, а также состоянием хронического системного воспаления, что значительно увеличивает риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний.

С одной стороны, в условиях инсулинорезистентности и гиперинсулинемии имеет место повышение активности симпатoadренальной системы и сосудистого тонуса, что, в свою очередь, способствует росту активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Как результат – стимулируется липогенез, и липиды накапливаются в адипоцитах. Увеличение массы жировой ткани потенцирует системное действие тканевого ангиотензина II, что, в конечном итоге, нарушает микроциркуляцию, эластичность сосудистой стенки и приводит к ее гипертрофии, прогрессированию атеросклероза, росту сосудистого сопротивления, инициации АГ и развитию хронической сердечной недостаточности.

С другой стороны, секретируемые в жировой ткани лептин, адипонектин, цитокины (например, интерлейкин – ИЛ-1, 6), а также компоненты так называемой локальной РААС (лРААС) имеют важное патофизиологическое значение в развитии и течении ожирения, дислипидемии, АГ, инсулинорезистентности и СД 2-го типа. В жировой ткани лРААС представлена ангиотензиногеном, ренином, ангиотензином I и II, альдостероном, а также их рецепторами и дополнительными факторами внутриклеточной сигнализации. В жировой ткани выявлена экспрессия всех компонентов РААС и показано, что снижение массы тела может приводить к уменьшению активности как системной РААС, так и лРААС, что, в свою очередь, позитивно отражается на значениях среднесуточного артериального давления.

Для воспаления жировой ткани характерны клеточная инфильтрация, фиброз, нарушения микроциркуляции и секреции адипокинов, повышение в крови уровня различных неспецифических маркеров воспаления (С-реактивный белок, фибриноген, лейкоциты и др.). Микроскопически определяется инфильтрация жировой ткани макрофагами, буквально окружающими гипертрофированные адипоциты. Процесс более выражен в висцеральной жировой ткани, нежели в подкожной, причем макрофаги могут составлять до 30–40% всех клеток жировой ткани.

– Чем объясняется ассоциация системного воспаления и ожирения?

– Несмотря на накопленные знания о патогенезе ассоциированных с ожирением метаболических расстройств, механизмы развития провоспалительного и прокоагулянтного

состояний при увеличении массы жировой ткани изучены недостаточно. Феномен воспаления, как сказано выше, протекает с инфильтрацией жировой ткани иммунокомпетентными клетками – лейкоцитами и макрофагами. Следует отметить, что макрофаги – это важнейшие элементы иммунитета. Функциями макрофагов являются фагоцитоз и микробицидное действие посредством кислород-зависимых и кислород-независимых механизмов; презентация антигенов и активация лимфоцитов; высвобождение и стимуляция секреции цитокинов и др. В зависимости от биологической функции различают 2 типа макрофагов: макрофаги 1-го типа активации, или классически активированные макрофаги, и макрофаги 2-го типа активации, или альтернативно активированные макрофаги. Макрофаги 1-го типа активации стимулируются интерфероном  $\gamma$  или фактором некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$  в комбинации с компонентами микробов и, скорее всего, являются эффекторными клетками при Th1-иммунном ответе. После активации эти макрофаги усиливают экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости (Major Histocompatibility Complex – MHC) II класса, продукцию NO, активных форм кислорода, провоспалительных цитокинов и хемокинов. Альтернативно активированные макрофаги стимулируются преимущественно ИЛ-4 и глюкокортикоидами, не синтезируют NO и, таким образом, не могут уничтожить микроорганизмы, а их основная функция – индукция клеточного роста и формирование коллагена. Макрофаги 2-го типа активации стимулируются после распознавания комплекса иммуноглобулина G и лигандов TLR и продуцируют ИЛ-10, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6. Они обеспечивают синтез T-клетками ИЛ-4.

Цитокины и хемокины продуцируются, помимо макрофагов, адипоцитами, более того, в адипоцитах присутствуют собственные рецепторы, характерные для клеток иммунной системы, которые способны распознавать структуры различных микроорганизмов. Таким образом, жировая ткань, бесспорно, участвует, и участвует активно в иммунных реакциях организма.

Выделяют врожденный (или неспецифический) и приобретенный (или специфический) иммунитет. При первом контакте с патогеном защита организма вначале обеспечивается врожденной иммунной системой, включающей в себя, наряду с анатомическими барьерами (кожа и слизистые оболочки), эффекторными клетками, антимикробные пептиды, растворимые медиаторы и клеточные рецепторы, в том числе рецепторы семейства TLR (TLRs). В адипоцитах присутствуют практически все известные TLRs, причем TLR-4 представлен в жировой ткани в существенно больших количествах в сравнении с другими TLRs. TLRs состоят из домена с лейцин-богатыми повторами (LRR), который обеспечивает связывание лиганда и цитоплазматического домена – Toll/ИЛ-1-рецептор (TIR). После связывания с лигандами посредством сигнального пути TIR-содержащих протеинов инициируется процесс активации транскрипционных факторов, которые, в свою очередь, опять-таки индуцируют экспрессию генов воспалительных и противовоспалительных цитокинов и хемокинов. В экспериментальных исследованиях было показано, что стимуляция TLR-4 изолированных адипоцитов повышала секрецию ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ .

– Есть ли статистические данные о том, что избыточная масса тела, МС способствуют инфицированию SARS-CoV-2? Если да, как это можно объяснить? Можно ли говорить о том, что МС негативно сказывается на противомикробном иммунитете?

– Всемирная федерация ожирения (World Obesity Federation – WOF) считает, что ожирение является как самостоятельным заболеванием, так и фактором риска для многих неинфекционных заболеваний (НИЗ). Люди с ранее существовавшими НИЗ оказываются более уязвимыми для зара-

жения COVID-19 и развития серьезных осложнений. Хотя люди с избыточной массой тела или ожирением не входят в группу повышенного риска заражения SARS-CoV-2 и развития COVID-19, однако ожирение является одним из наиболее распространенных сопутствующих заболеваний у госпитализированных по поводу COVID-19 пациентов. Кроме того, люди с ожирением подвергаются гораздо более высокому риску осложнений и неблагоприятных исходов COVID-19, чем те, кто имеет нормальную массу тела. Практически все клиники мира, работающие с пациентами с коронавирусной инфекцией (в том числе и мы) подтверждают этот факт.

Почему же это так? Одна из причин заключается в том, что ожирение само по себе приводит к нарушениям функции дыхательной системы, а именно: снижению объема легких, уменьшению диаметра бронхов и развитию резистентности их гладкой мускулатуры, гиперреактивности дыхательных путей. Бесспорно, лица с ожирением находятся в группе риска тяжелого и труднокурабельного течения COVID-19 и в силу коморбидности, и в силу сложности организации оказания помощи (маршрутизация, интубация, прочие реанимационные мероприятия, визуализирующие технологии – могут иметь ограничения). Простейшая (но крайне эффективная!) процедура – размещение пациента в положение «лежа на животе» на продолжительное время – может быть труднодостижимой при ожирении.

– Екатерина Анатольевна, как взаимосвязаны хронический воспалительный процесс при ожирении и «цитокиновый шторм», способствующий тяжелому течению COVID-19?

– Ожирение нарушает сбалансированную работу иммунной системы организма и запускает каскад воспалительных реакций, что негативно сказывается на возможности организма бороться с вирусом. Что происходит при «цитокиновом шторме»? Наблюдается активация процессов иммунного воспаления, приводящая к нарушению регуляции образования цитокинов, и, вслед за этим, – нарушению функциональной активности иммунокомпетентных клеток. Цитокинов так много, что возрастает угроза развития крайне опасного и характерного для COVID-19 состояния – «шторма». Сам этот термин отражает внезапность и интенсивность процесса, последствия которого могут быть необратимы и привести к смерти.

С учетом того, что адипоциты способны вырабатывать цитокины, крайне важным является обсуждение концепции более тяжелого течения коронавирусной инфекции у лиц с ожирением. Напомним, что цитокины – это молекулы, обеспечивающие взаимодействие клеток между собой посредством системного действия цитокинов, поступающих в кровотоки:

- интракринного действия (внутриклеточное воздействие путем регулирования процессов в цитоплазме и/или ядре);
- аутокринного действия (воздействие на клетку через рецептор на поверхности клетки);
- интеркринного действия (межклеточное взаимодействие – паракринное, матрикринное, юкстакринное и эндокринное).

Цитокины имеют ограниченный период жизни, но широкий спектр функций: гемопоэз, клеточный рост и дифференцировка, ангиогенез, ремоделирование тканей, заживление ран, регуляция активности эффекторных клеток иммунной системы, что может стать причиной катастрофических последствий «цитокинового шторма» у пациента с ожирением.

Различают провоспалительные (например, ИЛ-1, 8, 12, интерферон  $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ ) и противовоспалительные цитокины (ИЛ-2, ИЛ-10, семейство TGF- $\beta$ , ИЛ-27, ИЛ-35 и ИЛ-37), а также обладающие двойными свойствами, например, ИЛ-6, который индуцирует острофазный ответ

совместно с ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$ , участвует в дифференцировке В-клеток в плазмциты и в усилении активности плазмцитов, а также в процессах дифференцировки моноцитов и Т-клеток. Именно ИЛ-6 за счет реализации своего системного действия является ключевым игроком «цитокинового шторма» у пациентов с коронавирусной инфекцией. При ожирении, с учетом наличия депо жировой ткани, потенциально ответственной за синтез цитокинов, риск данного феномена усугубляется.

– Можно ли сказать, что основной причиной гибели пациентов с COVID-19 является «цитокиновый шторм»?

– Основной причиной гибели пациентов с COVID-19 является респираторный дистресс-синдром, в основе которого лежит «цитокиновый шторм». В ходе развертывания этого воспалительного феномена уровень цитокинов в периферической крови превышает их нормальную концентрацию в десятки, сотни и более раз, что сопровождается развитием своеобразной клинической картины: сильная головная боль, боли в поясничной области, мышечные боли. Подобные симптомы следует расценивать как предвестники «цитокинового шторма». Главная задача, стоящая перед врачами, – не позволить ему реализоваться и предотвратить повреждающее действие цитокинов на органы и системы. Для этого используется биологическая терапия (блокаторы ИЛ-6, ингибиторы янус-киназ и др.). Она, в свою очередь, может вызывать побочные эффекты, которые могут быть усугублены возрастом больного, другими лекарствами, сопутствующими заболеваниями, в том числе ожирением и его осложнениями. Обязательно после введения биологических препаратов назначается антибиотикотерапия в разных комбинациях, проводится профилактика тромбообразования, выполняются в динамике электрокардиография, тщательный мониторинг лабораторных показателей.

– Екатерина Анатольевна, какие проявления МС способствуют утяжелению течения COVID-инфекции?

– Существует определенная доля пациентов, которые «ухудшаются», несмотря на своевременное лечение, таких около 5–10%. Безусловно, наличие эндокринной патологии не может не влиять на течение COVID-19, в первую очередь тогда, когда эндокринное заболевание не компенсировано или имеет осложнения. Очень наглядно это прослеживается у людей с ожирением, СД и его осложнениями – синдромом диабетической стопы, «диабетическим сердцем», патологией почек и печени. Практически все компоненты МС будут утяжелять течение COVID-19 и утяжеляться на его фоне. Коморбидность, так свойственная лицам с ожирением, будет ведущим фактором риска смерти у этих больных.

– Екатерина Анатольевна, под нужды больных COVID-19 в период пандемии был отдан корпус из состава НМИЦ эндокринологии, и Вы работали в «красной» зоне. Как себя ведут хронические заболевания на фоне COVID-инфекции?

– Я возглавляла линейное отделение Центра COVID-19 для пациентов со средней тяжестью заболевания. Могу сказать о том, что наличие хронических сопутствующих заболеваний (АГ, СД, дислипидемия, неалкогольная жировая болезнь печени, синдром альвеолярной гиповентиляции и апноэ, заболевания вен нижних конечностей и т.д.) практически всегда сопровождает ожирение. Именно поэтому у коморбидных пациентов имеют место повышенные риски развития острого респираторного дистресс-синдрома, тромбоэмболических осложнений на фоне повышенного

уровня D-димера, иммунного воспаления (ИЛ-6) и +/--гипоальбуминемии. Как, собственно, COVID-19, так и ожирение способствуют развитию легочной эмболии. Риски же пролежней и присоединения вторичной инфекции у людей с ожирением очевидны и, бесспорно, в случае их реализации утяжеляют течение COVID-19.

По нашим наблюдениям, вероятность более тяжелого течения отмечена у лиц с СД, и именно к этим больным в основном привлечено внимание эндокринологов всего мира в пандемию. До 20% всех погибших от коронавирусной инфекции – пациенты с СД 2-го типа. До 75% всех пациентов с СД 2-го типа – это люди с ожирением. Вывод прост: профилактика диабета 2-го типа, а такой профилактикой является лечение ожирения. Если человечеству предстоит жить с коронавирусом, то в интересах человечества – проводить профилактику ожирения, как на индивидуальном, так и на популяционном уровнях.

– Что, по Вашему наблюдению и по литературным данным, способствует выздоровлению пациентов с COVID-19?

– Выздоровление пациентов с COVID-19 на 50% зависит от своевременности начала лечения, существует правило «дня болезни». Если начать терапию не позднее 5-го дня заболевания, можно избежать серьезных осложнений. Тем не менее даже при своевременном назначении лечения нужно понимать, что чем больше коморбидность, чем старше пациент, чем больше его масса тела – тем вероятнее переход в более тяжелую фазу заболевания.

В связи с темой выздоровления пациентов COVID-19 нельзя не упомянуть тему остаточных явлений. Нам до настоящего момента не вполне понятно, какие остаточные явления ожидают пациентов, перенесших процесс в той или иной форме, в том числе как скажется на состоянии эндокринной системы и сама инфекция, и те терапевтические шаги, которые предпринимались для спасения больных. В контексте же обсуждаемой проблемы – ожирения – очевидно, что отсроченные негативные последствия коронавирусной инфекции не заставят себя ждать, вопрос лишь во времени их возникновения. Например, до 15% госпитализированных пациентов с COVID-19 демонстрировали впервые в жизни выявленное повышение гликированного гемоглобина. Как это явление можно интерпретировать? Предлагаются разные теории, высказываются мысли о повышенном риске развития стойких нарушений углеводного обмена у таких пациентов, связанных с некими альтернативными механизмами, которые реализуются вследствие непосредственно эффектов вируса. Очевидно, что если у этих людей присутствует еще и ожирение – то «наслоение» механизмов, ответственных за развитие СД, неизбежно. Таким образом, лечение ожирения вновь выходит на первый план в качестве профилактики нарушений углеводного обмена. Напрашивается вывод о том, что лечение ожирения в принципе должно стать более агрессивным, с ранним назначением медикаментозных препаратов на фоне диетотерапии и расширения физической активности.

– На Ваш взгляд, после создания SARS-CoV-2-вакцины должны ли вакцинироваться все пациенты, составляющие группу риска по тяжелому течению COVID-19?

– Безусловно. Я уверена, что создание эффективной и безопасной вакцины станет спасением многих жизней.

– Екатерина Анатольевна, благодарим Вас за интервью.