

Обзор литературы / Review article

## Нарушения метаболизма и риск заболевания COVID-19

А.А. Карасева, А.Д. Худякова, Ю.И. Рагино

*НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН  
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

### Резюме

Целью настоящего обзора является анализ данных научной медицинской мировой литературы, посвященной изучению нарушений метаболизма и риска заболевания COVID-19. Известно, что метаболический синдром является независимым фактором риска тяжелого течения новой коронавирусной инфекции. В обзоре обобщены данные о механизмах метаболической дисфункции при COVID-19, проанализированы результаты исследований, в которых изучены вопросы ассоциаций между течением заболевания и различными метаболическими нарушениями, такими как гипергликемия и сахарный диабет, дислипидемия, ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, степенью их выраженности, рассмотрены потенциальные мишени терапии, предикторы развития тяжелого течения новой коронавирусной инфекции. Данные метаболические нарушения усиливают иммунный дисбаланс и делают пациентов более подверженными развитию инфекционных заболеваний, в частности к инфицированию SARS-CoV-2. Принимая во внимание вышесказанное, становится очевидным необходимость выявления и мониторинга пациентов с ранее существовавшими метаболическими заболеваниями, а также развития их во время и после COVID-19. Используются сведения на основе баз данных PubMed, PubMed Central, Scopus, Google Scholar, Medscape, UpToDate, eLIBRARY.RU.

**Ключевые слова:** COVID-19, новая коронавирусная инфекция, метаболический синдром, ожирение, гипергликемия, сахарный диабет, дислипидемия, неалкогольная жировая болезнь печени, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени.

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

**Автор для переписки:** Худякова А.Д., e-mail: alene.elene@gmail.com

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках бюджетной темы № АААА-А19-119101490005-5 «Формирование когорт детского, подросткового, молодого населения для изучения механизмов и особенностей жизненного цикла человека в российской популяции».

**Для цитирования:** Карасева А.А., Худякова А.Д., Рагино Ю.И. Нарушения метаболизма и риск заболевания COVID-19. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2022;42(1):4–12. doi: 10.18699/SSMJ20220101

## Metabolic disorders and the risk of COVID-19

A.A. Karaseva, A.D. Khudyakova, Yu.I. Ragino

*Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of Russian Academy of Sciences  
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

### Abstract

In the present review the analysis of the world literature devoted to the study of metabolic disorders in the body and the risk of COVID-19 disease. It is known that metabolic syndrome is an independent risk factor for the severe course of new coronavirus infection. This review summarizes data on the mechanisms of metabolic dysfunction in a new coronavirus infection, analyzes the results of studies that investigated the issues of associations between the course of COVID-19 and various metabolic disorders, such as hyperglycemia and diabetes mellitus, dyslipidemia, obesity, non-alcoholic fatty liver disease, their severity, potential targets of therapy, predictors of the development of a severe

course of new coronavirus infection are considered. These metabolic disorders increase the impairment of the immune system and make patients more susceptible to the development of infectious diseases, in particular, to infection with a new coronavirus infection. Taking into account the obtained data, it becomes obvious the need to identify and monitor patients with pre-existing metabolic diseases, as well as their development during and after COVID-19. The information on the topic from publications based on PubMed, PubMed Central, Scopus, Google Scholar, Medscape, UpToDate, eLIBRARY.RU data were used.

**Key words:** COVID-19, new coronavirus infection, metabolic syndrome, obesity, hyperglycemic, diabetes mellitus, dyslipidemia, non-alcoholic fatty liver disease, metabolic dysfunction-associated fatty liver disease.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence author:** Khudyakova A.D., e-mail: alene.elene@gmail.com

**Funding.** This work was carried out within the framework of the budget theme No. AAAA-A19-119101490005-5 “Formation of cohorts of children, adolescents, young people to study the mechanisms and characteristics of the human life cycle in the Russian population”.

**Citation:** Karaseva A.A., Khudyakova A.D., Ragino Yu.I. Metabolic disorders and the risk of COVID-19. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(1):4–12. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220101

## Введение

В настоящее время известно, что новая коронавирусная инфекция (COVID-19) распространилась по всем странам мира. По данным ВОЗ по состоянию на 1 декабря 2021 г. общее количество зарегистрированных случаев заболевания составляет 256 млн, а число смертельных исходов превысило 5 млн человек [1]. В феврале 2020 г. ВОЗ обозначила данное заболевание как COVID-19 (coronavirus disease 2019, коронавирусная болезнь 2019) [2]. Патофизиология и тяжесть заболевания COVID-19 варьируются среди пациентов и зависят от основных факторов риска и хронических заболеваний. Сопутствующие метаболические, сердечно-сосудистые заболевания (ожирение, сахарный диабет (СД), дислипидемия, артериальная гипертензия) связаны с тяжелым течением инфекции (т.е. приводящим к госпитализации в стационар, в отделение интенсивной терапии, к использованию интубации, искусственной вентиляции легких или смертельному исходу) и широко распространены среди пациентов, госпитализированных с COVID-19 [3, 4]. В проспективном когортном исследовании С.М. Petrilli et al. определили, что пациенты с COVID-19 значительно чаще имели сопутствующие заболевания в случае госпитализации в стационар, чем при амбулаторном лечении (соответственно 79,7 и 44,8 %), особенно при наличии сердечно-сосудистых (соответственно 70,6 и 32,2 %), СД (34,7 против 9,7 %) и хронических заболеваний почек (соответственно 21,2 и 2,6 %) [5].

## Патогенез инфицирования SARS-CoV-2

Входные ворота новой коронавирусной инфекции, возбудителем которой является вирус SARS-CoV-2, – эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника. Вирус проникает через клетки-мишени, которые имеют рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ2). Данные рецепторы находятся в цитоплазматической мембране альвеолярных клеток II типа в легких и энтероцитах тонкого кишечника, эндотелиальных клетках артерий и вен, клетках гладкой мускулатуры артерий, макрофагов [6].

## Ожирение и COVID-19

Ожирение играет важную роль в патогенезе COVID-19, так как приводит к снижению эффективного иммунного ответа и предрасполагает к возникновению вирусных инфекций и респираторных заболеваний [7, 8]. В свою очередь иммунная система, которая также является ключевым звеном в патогенезе COVID-19, играет важную роль в развитии воспаления жировой ткани. Например, количество рецепторов CD8 и Т-клеток повышается, наблюдается активация макрофагов, в то время как численность противовоспалительных Т-хелперов второго типа (Th2), способствующих дифференцировке макрофагов в фенотип M2, уменьшается [3]. В условиях ожирения провоспалительные Т-хелперы 1 типа (Th1), секретирующие интерферон-гамма (IFN- $\gamma$ ), увеличивают выраженность воспаления, тем самым провоцируя метаболическую дис-

функцию, которая потенцирует развитие дислипидемии, резистентности к инсулину, СД 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний.

Жировая ткань экспрессирует больше АПФ2, чем легкие [9]. Люди с ожирением имеют увеличенный объем жировой ткани и, следовательно, повышенное содержание АПФ2, что приводит к увеличению их восприимчивости к COVID-19. S. Richardson et al. в период с 1 марта по 4 апреля 2020 г. исследовали 5700 пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией, среди которых на долю страдающих ожирением приходилось 41,7 % [10]. По данным Национального центра аудита и исследований интенсивной терапии ICNARC в Великобритании установлено, что 38 % пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии по поводу COVID-19, страдали ожирением [11]. Вероятность госпитализации в отделение интенсивной терапии у данных пациентов повышается по мере увеличения выраженности ожирения [12].

В ретроспективном когортном исследовании ( $n = 6916$ ) выявлена J-образная ассоциация между индексом массы тела (ИМТ) и риском летального исхода у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, даже после корректировки сопутствующих заболеваний, связанных с ожирением [13]. Аналогичные данные получены в проспективном когортном исследовании, проведенном в Италии, где было показано, что из 233 госпитализированных пациентов с COVID-19 умерли 48 человек, страдавших ожирением чаще, чем выжившие (соответственно 27,1 и 13,5 %,  $p = 0,029$ ) [14]. В систематическом обзоре 63 исследований определено, что средняя продолжительность пребывания в больнице больше у пациентов с ИМТ от 25 до 30 кг/м<sup>2</sup>, чем у лиц с нормальной массой тела, та же тенденция наблюдалась и при сравнении людей, имеющих ожирение (ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup> или выше), и людей без ожирения [15].

Ожирение способно вызывать гиперактивацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы: адипоциты потенцируют выработку циркулирующего в крови ангиотензиногена, под действием ренина и АПФ2 превращающегося в ангиотензин II (АТ II), который в свою очередь оказывает свое воздействие через связь с двумя подтипами рецепторов: АТ1 и АТ2. Преимущественно АТ II связывается с АТ1-рецепторами, что приводит к вазоконстрикторному, пролиферативному, провоспалительному эффектам и, в целом, к развитию склеротических изменений тканей и сосудов [16, 17]. В небольшом исследовании, проведенном Y. Liu et al., показано, что у пациентов с COVID-19, страдающих ожирением, повышен уровень АТ II, который коррелирует

с тяжестью повреждения легких, измеренной с помощью индекса оксигенации PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> [18]. Высокий уровень АТ II в легких может вызвать легочную вазоконстрикцию, приводящую к несоответствию вентиляции/перфузии и гипоксемии, а также к воспалению и окислительному стрессу, способствуя острому повреждению легких.

Сама по себе жировая ткань способна синтезировать большое количество адипокинов – гормонов, которые оказывают влияние на чувствительность тканей к инсулину, энергетический обмен, системное воспаление, редокс-баланс [19]. В своем исследовании M. Blot et al. изучали связи между адипокинами плазмы (лептин и адипонектин), статусом COVID-19, иммунным ответом и исходами тяжелой пневмонии, связанными с инфицированием SARS-CoV-2 [20]. Авторы смогли подтвердить, что циркулирующий уровень лептина и адипонектина является постоянным биомаркером ожирения и метаболизма глюкозы даже в контексте с тяжелой пневмонией, о чем свидетельствуют полученные сильные корреляции, которые наблюдались с ИМТ, концентрацией глюкозы и инсулина. Однако исследователям не удалось показать связь с большинством медиаторов воспаления, тяжестью или исходами тяжелой пневмонии, связанной с COVID-19. C.J. Rebello et al. определили, что избыточная выработка лептина у лиц с ожирением предрасполагает пациентов к заболеваемости COVID-19 и смертности от него из-за ослабления иммунного ответа [21]. Лептин, который секретируется пропорционально массе адипоцитов, служит регулятором иммунного ответа, усиливая ответ Th1, активацию моноцитов/макрофагов и высвобождение провоспалительных цитокинов, что является отличительными признаками иммунного ответа, связанного с более тяжелым течением COVID-19 [22–24]. Иммунологическая дисрегуляция и другие реакции, связанные с воспалением у пациентов с ожирением, могут усугубить цитокиновый шторм и привести к увеличению вирусного распространения и распространению инфекций, которые ускоряют тяжесть COVID-19 у пациентов с ожирением.

### Нарушение углеводного обмена

Гипергликемия – ключевой признак СД 2 типа, тесно связана с ожирением. В ряде исследований доказано, что повышенный уровень глюкозы в сыворотке крови значительно увеличивает смертность от COVID-19 [25, 26], прямо или косвенно нарушает функцию иммунных клеток через образование прооксидантов и продуктов гликирования [27]. Пациенты с СД 2 типа чаще имеют серьезные осложнения, больше

госпитализаций в отделения интенсивной терапии, более длительный срок пребывания в стационаре и более высокий риск смертности от COVID-19. По данным метаанализа 16 наблюдательных исследований по изучению влияния гипергликемии, выявленной при поступлении у пациентов по поводу новой коронавирусной инфекции, на течение COVID-19 установлено, что гипергликемия ассоциирована с повышенной смертностью у данных пациентов (относительный риск 3,45 при 95%-м доверительном интервале (95 % ДИ) от 2,26 до 5,26) и развитием тяжелых осложнений (относительный риск 2,08 при 95 % ДИ от 1,45 до 2,99) [28].

Исследование 174 пациентов с COVID-19, проведенное в Ухане, показало, что к числу наиболее распространенных сопутствующих заболеваний относились такие, как гипертония (24,7 %) и СД (21,2 %). У лиц с СД чаще встречались сердечно-сосудистые заболевания, чем в его отсутствие (соответственно 32,4 и 14,6 %), у них были повышены значения маркеров воспаления, таких как содержание С-реактивного белка (СРБ), ферритина сыворотки, интерлейкина-6 (IL-6), скорость оседания эритроцитов, а также параметров коагуляции (концентрация D-димера, фибриногена). Таким образом, пациенты с СД, госпитализированные по поводу COVID-19, подвергаются более высокому риску чрезмерных неконтролируемых реакций воспаления и гиперкоагуляционного состояния, что может способствовать ухудшению течения новой коронавирусной инфекции [29].

Известно, что цитокиновый шторм при COVID-19 характеризуется экстремальным ростом продукции воспалительных цитокинов и хемокинов, которые включают интерлейкины 2, 7, 10 (IL-2, IL-7, IL-10), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, моноцитарный хемоаттрактирующий белок, воспалительный белок макрофагов 1 альфа, фактор некроза опухоли (TNF), CXС-хемокин-лиганд 10 (CXCL-10), а также СРБ, ферритина и D-димера [30]. Наиболее выраженная корреляционная связь со смертностью от COVID-19 обнаружена для содержания IL-6 в крови, в меньшей степени – для TNF и IL-1. T. Herold et al. выявили, что повышенный уровень IL-6 связан с необходимостью искусственной вентиляции легких [31]. Кроме того, значительное увеличение концентрации ферритина в сыворотке крови указывает на активацию мононуклеарной фагоцитирующей системы, которая является важнейшей частью цитокинового шторма. Эти результаты свидетельствуют о том, что больные СД подвержены возникновению синдрома

высвобождения цитокинов, который в конечном итоге приводит к быстрому ухудшению состояния пациентов с COVID-19.

В систематическом обзоре и метаанализе девяти ретроспективных исследований показано, что более тяжелое поражение легких и более высокий уровень маркеров коагуляции и воспаления у пациентов с коронавирусной инфекцией наблюдались в группе с повышенным содержанием гликированного гемоглобина, что указывает на возможность использования данного показателя как одного из клинико-лабораторных предикторов неблагоприятного течения и смертности у больных COVID-19 [32]. Известно, что связь между СД и COVID-19 является двунаправленной. Поскольку экспрессия АПФ2 на  $\beta$ -клетках поджелудочной железы может оказывать прямое влияние на их функцию, ученые предполагают, что не только СД может быть фактором риска тяжелой формы COVID-19, но и что инфекция может потенцировать дебют СД [33, 34]. Так, в метаанализе семи эпидемиологических исследований установлено, что 19,7 и 25,23 % пациентов с COVID-19 имели впервые выявленные СД и гипергликемию соответственно, а частота летальных исходов среди таких больных составила 24,96 и 10,59 % соответственно [35].

### **Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и COVID-19**

В исследованиях, посвященных заболеваниям печени при новой коронавирусной инфекции, показано, что распространенность НАЖБП составляет от 14,8 до 53 % [36, 37]. В основе патогенеза поражения печени при COVID-19 рассматривается цитотоксическое действие вируса, инициируемое через экспрессирующиеся на холангиоцитах рецепторы АПФ2, которое способствует их дисфункции с развитием системной воспалительной реакции [6]. Определено, что патологические изменения преобладают непосредственно в гепатоцитах, а не в протоках печени. D. Ji et al. выявили ассоциации между наличием НАЖБП и высоким риском тяжелого течения инфекции COVID-19 [38]. У пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, повышена активность ферментов печени (АлАТ, АсАТ, гамма-глутамилтранспептидазы) [39], при этом связь между наличием НАЖБП и увеличением активности АлАТ, АсАТ и гамма-глутамилтранспептидазы является достоверной [40].

НАЖБП часто сопровождается наличием ключевых компонентов метаболического синдрома. K.I. Zheng et al. выявили, что риск тяжелого течения COVID-19 у госпи-

тализованных пациентов, страдающих ожирением и НАЖБП, возрастает примерно в 6 раз [41]. В ряде исследований, проведенных в Великобритании и США, посвященных влиянию стеатоза печени на течение новой коронавирусной инфекции, показано, что избыточное накопление липидов в печени независимо связано с высокой вероятностью положительного теста на SARS-CoV-2 и повышенным риском госпитализации по поводу COVID-19 [42, 43]. В проспективном когортном исследовании, в которое было включено 26896 пациентов, показано, что бариатрическая хирургия и медикаментозное лечение метаболического синдрома, проводимое до инфицирования SARS-CoV-2, ассоциировано со значительным снижением риска госпитализации по поводу COVID-19 (отношение шансов (ОШ) 0,46 при 95 % ДИ от 0,33 до 0,68,  $p < 0,001$  при хирургической операции; ОШ 0,71 при 95 % ДИ от 0,65 до 0,83,  $p < 0,001$  при использовании статинов) [43].

### Нарушения липидного обмена

Метаанализ шести исследований ( $n = 209\ 569$ ) показал, что распространенность дислипидемии среди госпитализированных пациентов с COVID-19 составила 20,5 % случаев (95 % ДИ от 6,7 до 47,8 %,  $p = 0,03$ ) [44]. Доказана роль липидов, являющихся структурной частью вирусных и клеточных мембран, в патогенезе и прогрессировании инфекции на различных стадиях репликации вируса [45, 46]. Например, в исследовании C. Müller et al. показано, что цитозольная фосфолипаза A2 $\alpha$  (сPLA2 $\alpha$ ) влияет на репликацию коронавируса и развитие двумембранных везикул, которые обеспечивают закрепление транскрипционных комплексов вирусной репликации с целью изолирования их компонентов от распознавания клеточными факторами, участвующими в защитном иммунном ответе хозяина [47]. В нескольких исследованиях отражено, что ингибирование сPLA2 $\alpha$  может представлять собой потенциальную мишень для разработки противовирусных препаратов широкого спектра действия [47–49].

В результате вирусной агрессии нарушается липидный обмен [50]. При анализе данных ретроспективных и проспективных исследований, полученных за период с 1 января 2020 г. по 13 января 2021 г., включающих 5690 пациентов, установлено, что у больных с тяжелым течением COVID-19 по сравнению с пациентами с нетяжелой формой COVID-19 снижен уровень общего холестерина, липопротеинов высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности. Для летальных

исходов в сравнении с выжившими пациентами обнаружены те же тенденции, что указывает на связь липидного профиля как с тяжестью течения заболевания, так и со смертностью [51, 52]. Дислипидемия, диагностируемая у больных до инфицирования SARS-CoV-2, в значительной степени связана с более высоким риском раннего летального исхода (ОШ 1,69 при 95 % ДИ от 1,19 до 2,41,  $p = 0,003$ ) [53]. У пациентов, имеющих дислипидемию, избыточное накопление ЛПНП и триглицеридов может потенцировать развитие эндотелиальной дисфункции [54], имеющей особое значение при COVID-19, так как рецептор для SARS-CoV-2 – АПФ2 – также экспрессируется в эндотелиальных клетках [55].

У пациентов с дислипидемией зачастую снижен уровень ЛПВП, которые участвуют в регуляции врожденного иммунного ответа через взаимодействие с транспортером ABCA1 или ABCG1, оказывая негативную регуляцию на активацию Т-клеток и экспрессию воспалительных медиаторов в макрофагах и дендритных клетках. По данным некоторых исследований, между содержанием СРБ и ЛПВП существует обратная корреляция [56]. Таким образом, уменьшение концентрации ЛПВП потенцирует развитие дисрегуляции врожденного иммунного ответа [57]. G. Wang et al. показали, что у пациентов с тяжелой формой коронавирусной инфекции снижен уровень ЛПВП, при этом повышены содержание СРБ и риск развития тяжелых событий в сравнении с пациентами с высоким уровнем ЛПВП (относительный риск 2,827, 95 % ДИ 1,190–6,714,  $p = 0,019$ ) [58]. Среди предикторов неблагоприятного прогноза у пациентов с коронавирусной инфекцией может рассматриваться и содержание ЛПНП [46]. В ряде исследований степень уменьшения концентрации ЛПНП была связана с тяжестью течения и смертностью от COVID-19 [59–61]. Также установлено, что индекс АИР (соотношение содержания триглицеридов и холестерина ЛПВП), связанный с сердечно-сосудистыми заболеваниями, атеросклерозом, сахарным диабетом, гипертонией [62–66], увеличен у пациентов с COVID-19 с пневмонией, а также нуждающихся в интенсивной терапии, с проводимой интубацией и среди лиц с летальным исходом [66].

### Заключение

Наличие метаболических нарушений в организме, таких как ожирение, гипергликемия, СД, дислипидемия, НАЖБП, по данным многочисленных исследований последних двух

лет делает организм более подверженным к заражению новой коронавирусной инфекцией и способствуют развитию осложнений и неблагоприятных исходов у пациентов с COVID-19.

### Список литературы / References

1. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 23 November 2021. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---23-november-2021>
2. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. Available from: <http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
3. Guan W.J., Liang W.H., Zhao Y., Liang H.R., Chen Z.S., Li Y.M., Liu X.Q., Chen R.C., Tang C.L., Wang T., ... China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur. Respir. J.* 2020;5(5):2000547. doi: 10.1183/13993003.00547-2020
4. Gao F., Zheng K.I., Wang X.B., Yan H.D., Sun Q.F., Pan K.H., Wang T.Y., Chen Y.P., George J., Zheng M.H. Metabolic associated fatty liver disease increases coronavirus disease 2019 disease severity in nondiabetic patients. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2021;36(1):204–207. doi: 10.1111/jgh.15112
5. Petrilli C.M., Jones S.A., Yang J., Rajagopalan H., O'Donnell L., Chernyak Y., Tobin K.A., Cerfolio R.J., Francois F., Horwitz L.I. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ.* 2020; 369:m1966. doi: 10.1136/bmj.m1966
6. Chai X., Hu L., Zhang Y., Han W., Lu Z., Ke A., Zhou J., Shi G., Fang N., Fan J., Cai J., Fan J., Lan F. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *bioRxiv.* 2020.02.03.931766. doi: 10.1101/2020.02.03.931766
7. Portincasa P., Krawczyk M., Smyk W., Lamert F., di Ciaula A. COVID-19 and non-alcoholic fatty liver disease: Two intersecting pandemics. *Eur. J. Clin. Invest.* 2020;50(10):e13338. doi: 10.1111/eci.13338
8. Moser J.S., Galindo-Fraga A., Ortiz-Hernández A.A., Gu W., Hunsberger S., Galán-Herrera J.F., Guerrero M.L., Ruiz-Palacios G.M., Beigel J.H.; La Red ILI 002 Study Group. Underweight, overweight, and obesity as independent risk factors for hospitalization in adults and children from influenza and other respiratory viruses. *Influenza Other Respir. Viruses.* 2019;13(1):3–9. doi: 10.1111/irv.12618
9. Jia X., Yin C., Lu S., Chen Y., Liu Q., Bai J., Lu Y. Two things about COVID-19 might need attention. *Preprints.* 2020:2020020315. doi: 10.20944/preprints202002.0315.v1
10. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., Crawford J.M., McGinn T., Davidson K.W.; the Northwell COVID-19 Research Consortium, Barnaby D.P., Becker L.B., Chelico J.D., ... Zanos T.P. 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
11. ICNARC Report on COVID-19 in Critical Care. 2020. Available from: [www.icnarc.org](http://www.icnarc.org).
12. Lighter J., Phillips M., Hochman S., Sterling S., Johnson D., Francois F., Stachel A. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for COVID-19 hospital admission. *Clin. Infect. Dis.* 2020;71(15):896–897. doi: 10.1093/cid/ciaa415
13. Tartof S.Y., Qian L., Hong V., Wei R., Najafi R.F., Fischer H., Li Z., Shaw S.F., Caparosa S.L., Nau C.L., ... Murali S.B. Obesity and mortality among patients diagnosed with COVID-19: results from an Integrated Health Care Organization. *Ann. Intern. Med.* 2020;173(10):773–781. doi: 10.7326/M20-3742
14. Giacomelli A., Ridolfo A.L., Milazzo L., Oreni L., Bernacchia D., Siano M., Bonazzetti C., Covizzi A., Schiuma M., Passerini M., ... Galli M. 30-day mortality in patients hospitalized with COVID-19 during the first wave of the Italian epidemic: A prospective cohort study. *Pharmacol. Res.* 2020;158:104931. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104931
15. Yu W., Rohli K.E., Yang S., Jia P. Impact of obesity on COVID-19 patients. *Diabetes Complications.* 2021;35(3):107817. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107817
16. Cabandugama P.K., Gardner M.J., Sowers J.R. The renin angiotensin aldosterone system in obesity and hypertension: roles in the cardiorenal metabolic syndrome. *Med. Clin. North. Am.* 2017;101(1):129–137. doi: 10.1016/j.mcna.2016.08.009
17. Шестакова М.В. Роль тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии метаболического синдрома, сахарного диабета и его сосудистых осложнений. *Сax. диабет.* 2010;13(3):14–19. doi: 10.14341/2072-0351-5481
18. Shestakova M.V. The role of the tissue renin-angiotensin-aldosterone system in the development of metabolic syndrome, diabetes mellitus and its vascular complications. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus.* [In Russian]. 2010;13(3):14–19. doi: 10.14341/2072-0351-5481
19. Liu Y., Yang Y., Zhang C., Huang F., Wang F., Yuan J., Wang Z., Li J., Li J., Feng C., ... Liu L. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci. China. Life Sci.* 2020;63(3):364–374. doi: 10.1007/s11427-020-1643-8
20. Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z. The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005;365(16-22):1415–1428. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66378-7

20. Blot M., Masson D., Nguyen M., Bourredjem A.; LYMPHONIE Study Group, Binquet C., Piroth L. Are adipokines the missing link between obesity, immune response, and outcomes in severe COVID-19? *Int. J. Obes. (Lond)*. 2021;45(9):2126–2131. doi: 10.1038/s41366-021-00868-5
21. Rebello C.J., Kirwan J.P., Greenway F.L. Obesity, the most common comorbidity in SARS-CoV-2: is leptin the link? *Int. J. Obes. (Lond)*. 2020;44(9):1810–1817. doi: 10.1038/s41366-020-0640-5
22. Popkin B.M., Du S., Green W.D., Beck M.A., Algaith T., Herbst C.H., Alsukait R.F., Alluhidan M., Alazemi N., Shekar M. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obes. Rev*. 2020; 21(11):e13128. doi: 10.1111/obr.13128
23. Weisberg S.P., McCann D., Desai M., Rosenbaum M., Leibel R.L., Ferrante A.W.Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J. Clin. Invest*. 2003;112(12):1796–1808. doi: 10.1172/JCI19246
24. Francisco V., Pino J., Campos-Cabaleiro V., Ruiz-Fernández C., Mera A., Gonzalez-Gay M.A., Gómez R., Gualillo O. Obesity, fat mass and immune system: role for leptin. *Front. Physiol*. 2018;9:640. doi: 10.3389/fphys.2018.00640
25. Zhu L., She Z.G., Cheng X., Qin J.J., Zhang X.J., Cai J., Lei F., Wang H., Xie J., Wang W., ... Li H. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell Metab*. 2020;31(6):1068–1077.e3. doi: 10.1016/j.cmet.2020.04.021
26. Bornstein S.R., Rubino F., Khunti K., Mingrone G., Hopkins D., Birkenfeld A.L., Boehm B., Amiel S., Holt R.I., Skyler J.S., ... Ludwig B. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(6):546–550. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30152-2
27. Sheetz M.J., King G.L. Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications. *JAMA*. 2002;288(20):2579–2588. doi: 10.1001/jama.288.20.2579
28. Yang Y., Cai Z., Zhang J. Hyperglycemia at admission is a strong predictor of mortality and severe/critical complications in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Biosci. Rep*. 2021;41(2):BSR20203584. doi: 10.1042/BSR20203584
29. Guo W., Li M., Dong Y., Zhou H., Zhang Z., Tian C., Qin R., Wang H., Shen Y., Du K., Zhao L., Fan H., Luo S., Hu D. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab. Res. Rev*. 2020;36(7):e3319. doi: 10.1002/dmrr.3319
30. Hojyo S., Uchida M., Tanaka K., Hasebe R., Tanaka Y., Murakami M., Hirano T. How COVID-19 induces cytokine storm with high mortality. *Inflamm. Regen*. 2020;40:37. doi: 10.1186/s41232-020-00146-3
31. Herold T., Jurinovic V., Arnreich C., Lipworth B.J., Hellmuth J.C., von Bergwelt-Baildon M., Klein M., Weinberger T. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2020;146(1):128–136.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.008
32. Zhu Z., Mao Y., Chen G. Predictive value of HbA1c for in-hospital adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Prim. Care Diabetes*. 2021;15(6):910–917. doi: 10.1016/j.pcd.2021.07.013
33. Yang J.K., Lin S.S., Ji X.J., Guo L.M. 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
34. Bindom S.M., Lazartigues E. The sweeter side of ACE2: physiological evidence for a role in diabetes. *Mol. Cell. Endocrinol*. 2009;302(2):193–202. doi: 10.1016/j.mce.2008.09.020
35. Shrestha D.B., Budhathoki P., Raut S., Adhikari S., Ghimire P., Thapaliya S., Rabaan A.A., Karaki B.J. New-onset diabetes in COVID-19 and clinical outcomes: A systematic review and meta-analysis. *World J. Virol*. 2021;10(5):275–287. doi: 10.5501/wjv.v10.i5.275
36. Xu L., Liu J., Lu M., Yang D., Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver. Int*. 2020;40(5):998–1004. doi: 10.1111/liv.14435
37. Huang R., Zhu L., Wang J., Xue L., Liu L., Yan X., Huang S., Li Y., Yan X., Zhang B., ... Wu C. Clinical features of COVID-19 patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol. Commun*. 2020;4(12):1758–1768. doi: 10.1002/hep4.1592
38. Ji D., Qin E., Xu J., Zhang D., Cheng G., Wang Y., Lau G. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: A retrospective study. *J. Hepatol*. 2020;73(2):451–453. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.044
39. Cai Q., Huang D., Yu H., Zhu Z., Xia Z., Su Y., Li Z., Zhou G., Gou J., Qu J., ... Xu L. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J. Hepatol*. 2020;73(3):566–574. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.006
40. Карасева А.А., Евдокимова Н.Е., Худякова А.Д., Стрюкова Е.В., Волкова М.В., Логвиненко И.И. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболические нарушения печени при новой коронавирусной инфекции. *Сиб. науч. мед. ж.* 2021;41(6):68–75. doi: 10.18699/SSMJ20210608
- Karaseva A.A., Evdokimova N.E., Khudyakova A.D., Striukova E.V., Volkova M.V., Logvinenko I.I. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic liver dysfunction in the new coronavirus infection COVID-19. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021;41(6):68–75. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210608
41. Zheng K.I., Gao F., Wang X.B., Sun Q.F., Pan K.H., Wang T.Y., Ma H.L., Chen Y.P., Liu W.Y., George J., Zheng M.H. Letter to the editor: 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
42. Roca-Fernández A., Dennis A., Nicholls R., McGonigle J., Kelly M., Banerjee R., Banerjee A., Sanjal A.J. Hepatic steatosis, rather than underlying obesity, increases the risk of infection and hospitalization for COVID-19. *Front. Med. (Lausanne)*. 2021;8:636637. doi: 10.3389/fmed.2021.636637
43. Tignanelli C.J., Bramante C.T., Dutta N., Tamarriz L., Usher M.G., Ikramuddin S. Metabolic surgery may protect against admission for COVID-19 in persons with nonalcoholic fatty liver disease. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2021;17(10):1780–1786. doi: 10.1016/j.soard.2021.05.029
44. Zuin M., Rigatelli G., Bilato C., Cervellati C., Zuliani G., Roncon L. Prognostic role of metabolic syndrome in COVID-19 patients: a systematic review meta-analysis. *Viruses*. 2021;13(10):1938. doi: 10.3390/v13101938
45. Lorizate M., Kräusslich H.G. Role of lipids in virus replication. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2011;3(10):a004820. doi: 10.1101/cshperspect.a004820
46. Cirstea M., Walley K.R., Russell J.A., Brunham L.R., Genga K.R., Boyd J.H. Decreased high-density lipoprotein cholesterol level is an early prognostic marker for organ dysfunction and death in patients with suspected sepsis. *J. Crit. Care*. 2017;38:289–294. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.11.041
47. Hardt M., Schwudke D., Neuman B.W., Pleschka S., Ziebuhr J. Inhibition of cytosolic phospholipase A2 $\alpha$  impairs an early step of coronavirus replication in cell culture. *J. Virol.* 2018;92(4):e01463–17. doi: 10.1128/JVI.01463-17
48. Barberis E., Timo S., Amede E., Vanella V.V., Puricelli C., Cappellano G., Raineri D., Cittone M.G., Rizzi E., Pedrinelli A.R., ... Manfredi M. Large-scale plasma analysis revealed new mechanisms and molecules associated with the host response to SARS-CoV-2. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(22):8623. doi: 10.3390/ijms21228623
49. Bock J.O., Ortea I. Re-analysis of SARS-CoV-2-infected host cell proteomics time-course data by impact pathway analysis and network analysis: a potential link with inflammatory response. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(12):11277–11286. doi: 10.18632/aging.103524
50. Abu-Farha M., Thanaraj T.A., Qaddoumi M.G., Hashem A., Abubaker J., Al-Mulla F. The role of lipid metabolism in COVID-19 virus infection and as a drug target. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(10):3544. doi: 10.3390/ijms21103544
51. Mahat R.K., Rathore V., Singh N., Singh N., Singh S.K., Shah R.K., Garg C. Lipid profile as an indicator of COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Nutr. ESPEN*. 2021;45:91–101. doi: 10.1016/j.clnesp.2021.07.023
52. Hu X., Chen D., Wu L., He G., Ye W. Declined serum high density lipoprotein cholesterol is associated with the severity of COVID-19 infection. *Clin. Chim. Acta*. 2020;510:105–110. doi: 10.1016/j.cca.2020.07.015
53. Zuin M., Rigatelli G., Bilato C., Cervellati C., Zuliani G., Roncon L. Dyslipidaemia and mortality in COVID-19 patients: a meta-analysis. *QJM*. 2021;114(6):390–397. doi: 10.1093/qjmed/hcab071
54. Kim J.A., Montagnani M., Chandrasekran S., Quon M.J. Role of lipotoxicity in endothelial dysfunction. *Heart Fail. Clin.* 2012;8(4):589–607. doi: 10.1016/j.hfc.2012.06.012
55. Frolidi G., Dorigo P. Endothelial dysfunction in Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Gender and age influences. *Med. Hypotheses*. 2020;144:110015. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110015
56. Kaji H. High-density lipoproteins and the immune system. *J. Lipids*. 2013;2013:684903. doi: 10.1155/2013/684903
57. McKechnie J.L., Blish C.A. The innate immune system: fighting on the front lines or fanning the flames of COVID-19? *Cell Host Microbe*. 2020;27(6):863–869. doi: 10.1016/j.chom.2020.05.009
58. Wang G., Zhang Q., Zhao X., Dong H., Wu C., Wu F., Yu B., Lv J., Zhang S., Wu G., Wu S., Wang X., Wu Y., Zhong Y. Low high-density lipoprotein level is correlated with the severity of COVID-19 patients: an observational study. *Lipids Health Dis.* 2020;19(1):204. doi: 10.1186/s12944-020-01382-9
59. Wei X., Zeng W., Su J., Wan H., Yu X., Cao X., Tan W., Wang H. Hypolipidemia is associated with the severity of COVID-19. *J. Clin. Lipidol.* 2020;14(3):297–304. doi: 10.1016/j.jacl.2020.04.008
60. Fan J., Wang H., Ye G., Cao X., Xu X., Tan W., Zhang Y. Letter to the editor: Low-density lipoprotein is a potential predictor of poor prognosis in patients with coronavirus disease 2019. *Metabolism*. 2020;107:154243. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154243
61. Aparisi Á., Iglesias-Echeverría C., Ybarra-Falcón C., Cusáovich I., Uribarri A., García-Gómez M., Ladrón R., Fuertes R., Candela J., Tobar J., ... Andalu-Ojeda D. Low-density lipoprotein cholesterol levels are associated with poor clinical outcomes in COVID-19. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2021;31(9):2619–2627. doi: 10.1016/j.numecd.2021.06.016
62. Dobiasova M., Frohlich J., Sedova M., Cheung M.C., Brown B.G. Cholesterol esterification and atherogenic index of plasma correlate with lipoprotein size and findings on coronary angiography. *J. Lipid Res.* 2011;52(3):566–571. doi: 10.1194/jlr.P011668
63. Onat A., Can G., Kaya H., Hergenç G. «Atherogenic index of plasma» (log<sub>10</sub> triglyceride/high-density lipoprotein-cholesterol) predicts high blood pressure, diabetes, and vascular events. *J. Clin. Lipidol.* 2010;4(2):89–98. doi: 10.1016/j.jacl.2010.02.005

64. Yildiz G., Duman A., Aydin H., Yilmaz A., Hür E., Mağden K., Cetin G., Candan F. Evaluation of association between atherogenic index of plasma and intima-media thickness of the carotid artery for subclinic atherosclerosis in patients on maintenance hemodialysis. *Hemodial. Int.* 2013;7(3):397–405. doi: 10.1111/hdi.12041
65. Niroumand S., Khajedaluae M., Khadem-Rezaiyan M., Abrishami M., Juya M., Khodae G., Dadgar-moghaddam M. Atherogenic index of plasma (AIP): A marker of cardiovascular disease. *Med. J. Islam. Repub. Iran.* 2015;29:240.
66. Turgay Yıldırım Ö., Kaya Ş. The atherogenic index of plasma as a predictor of mortality in patients with COVID-19. *Heart Lung.* 2021;50(2):329–333. doi: 10.1016/j.hrtlng.2021.01.016

#### **Сведения об авторах:**

**Александра Александровна Карасева**, ORCID: 0000-0002-0423-5021, e-mail: sas96@bk.ru  
**Алена Дмитриевна Худякова**, к.м.н., ORCID: 0000-0001-7875-1566, e-mail: alene.elene@gmail.com  
**Юлия Игоревна Рагино**, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, ORCID: 0000-0002-4936-8362, e-mail: ragino@mail.ru

#### **Information about the authors:**

**Aleksandra A. Karaseva**, ORCID: 0000-0002-0423-5021, e-mail: sas96@bk.ru  
**Alena D. Khudyakova**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-7875-1566, e-mail: alene.elene@gmail.com  
**Yuliya I. Ragino**, doctor of medical sciences, professor, corresponding member RAS, ORCID: 0000-0002-4936-8362, e-mail: ragino@mail.ru

*Поступила в редакцию 17.12.2021*  
*Принята к публикации 09.01.2022*

*Received 17.12.2021*  
*Accepted 09.01.2022*