



ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ, ЛЕЧЕНИЯ И РЕАБИЛИТАЦИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

© Д.О. Иванов¹, Ю.П. Успенский¹, А.М. Сарана², Ю.А. Фоминых¹, Я.В. Соусова¹, Д.В. Захаров¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Иванов Д.О., Успенский Ю.П., Сарана А.М., Фоминых Ю.А., Соусова Я.В., Захаров Д.В. Особенности течения, лечения и реабилитации новой коронавирусной инфекции у пациентов с метаболическим синдромом // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 5. – С. 5–25. <https://doi.org/10.17816/PED1255-25>

Поступила: 10.08.2021

Одобрена: 21.09.2021

Принята к печати: 27.10.2021

В обзорной статье рассматриваются основные аспекты течения новой коронавирусной инфекции у пациентов с метаболическим синдромом, приводятся актуальные статистические данные о заболеваемости и смертности. Абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, артериальная гипертензия и дислипидемия, формирующие метаболический синдром, являются независимыми факторами тяжелого течения инфекции с высоким риском развития атипичной пневмонии, разнообразных осложнений, преимущественно, развития острого респираторного дистресс-синдрома, внелегочного системного воспаления и, наконец, наступлением летального исхода. В период противоэпидемических мероприятий дети оказываются наиболее уязвимыми в плане утраты важнейших рациональных, здоровых стереотипов питания, регламентирования «экранных» времени, ответственного планирования учебного времени и досуга, регулярных и интенсивных физических нагрузок, что требует повышенного внимания врачей, педагогов и специалистов по реабилитации к проблеме сохранения приверженности детей и родителей здоровому образу жизни. Основываясь на сформированном представлении о наличии общих звеньев в патогенезе развития метаболических нарушений и инфекционного процесса, авторы выделили наиболее значимые вопросы терапии и реабилитации данной категории больных. Учитывая потребность пациентов в психологической адаптации перенесенной болезни и повышении их устойчивости к стрессовым ситуациям, в рамках обеспечения персонализированного подхода в ведении больных может потребоваться своевременная диагностика тревожно-депрессивных расстройств с назначением соответствующих лечебных мероприятий.

Ключевые слова: метаболический синдром; ожирение; артериальная гипертензия; сахарный диабет; дислипидемия; новая коронавирусная инфекция; COVID-19; патогенез; лечение; реабилитация.

CLINICAL FEATURES, TREATMENT AND REHABILITATION OF NEW CORONAVIRUS INFECTION IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

© Dmitry O. Ivanov¹, Yury P. Uspenskiy¹, Andrey M. Sarana², Yulia A. Fominykh¹, Iana V. Sousova¹, Dmitry V. Zakharov¹

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

² Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Ivanov DO, Uspenskiy UP, Sarana AM, Fominykh YuA, Sousova IV, Zakharov DV. Clinical features, treatment and rehabilitation of new coronavirus infection in patients with metabolic syndrome. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(5):5-25. <https://doi.org/10.17816/PED1255-25>

Received: 10.08.2021

Revised: 21.09.2021

Accepted: 27.10.2021

This review examines the main aspects of the course of a new coronavirus infection in patients with metabolic syndrome, provides up-to-date statistics on morbidity and mortality. Abdominal obesity, insulin resistance, arterial hypertension and dyslipidemia, which form the metabolic syndrome, are independent factors of a severe course of infection with a high risk of developing SARS, various complications, mainly the development of acute respiratory distress syndrome, extrapulmonary systemic inflammation and, finally, death. During the period of anti-epidemic measures, children turn out to be the most vulnerable in terms of losing the rational, healthy stereotypes of nutrition,

regulation of “screen time”, responsible planning of study time and leisure, regular and intense physical activity. It requires increased attention of doctors, teachers and rehabilitation specialists to the problem maintaining the commitment of children and parents to a healthy lifestyle. Based on the formed concept of the presence of common links in the pathogenesis of the development of metabolic disorders and the infectious process, the authors identified the most significant issues of therapy and rehabilitation of this category of patients. Taking into account the need of patients for psychological adaptation of the past illness and increasing their resistance to stressful situations, within the framework of providing a personalized approach to the management of patients, may require timely diagnosis of anxiety-depressive disorders with the appointment of appropriate therapeutic measures.

Keywords: metabolic syndrome; obesity; arterial hypertension; diabetes mellitus; dyslipidemia; novel coronavirus infection; COVID-19; pathogenesis; treatment; rehabilitation.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И COVID-19

Согласно данным, собранным специалистами CSSE (The Center for Systems Science and Engineering), основанного на базе Университета Джона Хопкинса, на 2 июля 2021 г. в мире зарегистрировано более 182 млн случаев выявления инфекции SARS-CoV-2, при этом количество летальных исходов составило почти 4 млн человек [24]. Глобальное распространение новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 предопределило смещение направления научно-исследовательской деятельности в сторону изучения условий возникновения, путей и механизмов распространения заболеваемости в целях определения и внедрения наиболее эффективных превентивных и противоэпидемических мероприятий. В условиях текущей пандемии помимо выявленных на данный момент медико-биологических, социально-психологических и экономических проблем не менее важное значение имеет прогнозируемая стагнация эпидемиологического перехода, обусловленная изменением структуры смертности в мировой популяции, что делает вопрос о необходимости пересмотреть сложившиеся представления о ряде изученных патологических состояний весьма актуальным. Результаты метаанализов, проведенных в целях оценки особенностей клинической манифестации и исходов коронавирусной инфекции среди пациентов с коморбидной патологией, показали, что наиболее прогностически неблагоприятное течение заболевания наблюдалось у лиц с нарушением обменных процессов, которые характеризуются общностью патогенетических механизмов и составляют так называемый метаболический синдром (МС).

В качестве основополагающего фактора, запускающего каскад метаболических нарушений, выступает ожирение, патогенез развития которого находится в тесной взаимосвязи с инсулинорезистентностью (ИР). На основании имеющихся статистических данных, в среднем у 20–30 % населения экономически развитых стран диагностировано ожирение, и, согласно наметившейся тенденции, к 2025 г. у каждого пятого индекс массы

тела (ИМТ) будет превышать 30,0 кг/м² [57]. На 2019 г. около 352 млн человек в возрасте от 20 до 64 лет и каждый пятый (около 111 млн) житель планеты старше 65 лет имел установленный диагноз сахарного диабета (СД) 2-го типа. К 2030 г. прогнозируется увеличение данных показателей до 417 и 195 млн человек соответственно [43].

Одним из первых сообщений, которое легло в основу гипотезы о связи ожирения с более тяжелым течением SARS-CoV-2, стал проведенный V.S. Fan и соавт. [28] на базе Управления по вопросам здравоохранения ветеранов (Вашингтон) анализ возможных факторов 2020 г., связанных с риском инфицирования коронавирусной инфекцией. Из 10 131 лица с положительным результатом теста, выполненного методом полимеразной цепной реакции, на наличие РНК-вируса в препаратах нуклеиновых кислот 10,5 % имели избыточную массу тела [28]. Тем не менее полученные данные не представлялось возможным экстраполировать на население США в целом ввиду особенностей формирования выборки. Более информативным стало когортное исследование почти 400 тыс. случаев выявления инфекции SARS-CoV-2 в Великобритании с оценкой условий, повлиявших на необходимость в госпитализации. Среди ведущих факторов, предположительно обуславливающих более выраженное проявление симптомов заболевания с высоким риском развития осложнений и, как следствие, потребность пациента в стационарном лечении, определены низкий объем физической активности и ожирение. Рассчитанный на основании полученных данных относительный риск (RR) по данным показателям составил 1,32 (95 % ДИ 1,10–1,58) и 2,05 (95 % ДИ 1,68–2,49) соответственно [33]. При обследовании 9905 пациентов, обращавшихся за медицинской помощью в амбулаторные и стационарные учреждения Швеции, среди лиц с диагностированным ожирением выявлено 3-кратное увеличение риска развития осложненного течения инфекции SARS-CoV-2 [7]. Результаты испанского когортного исследования, включавшего описание 2226 случаев, свидетельствовали о высокой

вероятности летального исхода (примерно в 50 % случаев) у представителей описываемой категории пациентов [5].

О том, что наличие избыточной массы тела выступает в качестве отягощающего фактора течения коронавирусной инфекции, также свидетельствовали данные, представленные исследователями ряда стран: согласно М. Rottoli и соавт. (Италия) [64] и Е. Steinberg и соавт. [78] (США) частота случаев выявления показаний для стационарного лечения была в 2 раза выше у больных с ожирением. При этом вероятность госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии, возникновения потребности в подключении к аппарату искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и наступления смерти в результате развития серьезных нежелательных явлений у таких больных была в 5–6 раз выше [64].

Анализ результатов статистической обработки данных жителей Нью-Йорка моложе 60 лет с установленным диагнозом новой коронавирусной инфекции, опубликованный С.М. Petrilli и соавт. [59], свидетельствовал, что при ИМТ, равном 30–34,9 и превышающем 35 кг/м², шансы больного попасть в ОРИТ выше в 1,8 раза и в 3,6 раза соответственно. В исследовательской работе А. Simonnet и соавт. (Франция) [74] рассчитанное отношение шансов (OR) на применение ИВЛ составило 7,36 (95 % ДИ 1,63–33,14) при наличии у пациента ожирения II степени (ИМТ > 35 кг/м²).

Важным нюансом, выявленным при детальном рассмотрении данной проблемы, стало повышение шанса развития тяжелого течения инфекции SARS-CoV-2 и летального исхода не только у пациентов с ожирением, но и у имеющих ИМТ > 25 кг/м². Выполненный Q. Cai и соавт. [18] сравнительный анализ показал увеличение вероятности развития тяжелой формы заболевания в 1,84 раза (95 % ДИ 0,99–3,43) у обследованных с избыточной массой тела, а у пациентов с ИМТ, превышающим 30 кг/м², — в 3,40 раза (95 % ДИ 1,40–2,86). Анализ сведений о течении заболевания у 8,29 млн пациентов в Великобритании, предоставленных врачами общей практики, показали, что наличие такого фактора, как избыточная масса тела, увеличивает шансы развития тяжелого течения заболевания с необходимостью в интенсивной терапии на 67 %, а у пациентов с ИМТ > 30 кг/м² — почти в 3 раза [37].

Наконец, в начале 2021 г. на основании собранной информации, полученной в ходе примерно сотни исследований, охватывающих население Китая, США и ряда европейских стран, 40 систематических обзоров и более 20 метаанализов, было

не только окончательно подтверждено предположение о влиянии ожирения на тяжесть течения SARS-CoV-2, вероятность госпитализации в ОРИТ и возникновение потребности в подключении к аппарату ИВЛ, но и проведена глобальная оценка зависимости показателей смертности (на 100 тыс. населения) от числа лиц с избыточной массой тела среди взрослой популяции. Корреляционный анализ данных, представленных более чем 160 странами, выявил заметную прямую связь между указанными переменными — коэффициент корреляции $r = 0,547$ ($p < 0,001$) в странах, где доля населения с ИМТ > 25 кг/м² составляла более 50 %. Для того чтобы экстраполировать данные на остальные страны, было выполнено линейное преобразование, в результате которого обнаруженная связь приобретала более тесный характер ($r = 0,703$). Исходя из этого, увеличение количества лиц с избыточной массой тела до 50 % в составе трудоспособного населения являлось пороговым значением, при котором средневзвешенный показатель смертности возрастал с 4,5 до 66,8 случаев на 100 тыс. человек.

Экономическое благосостояние стран не объясняет данную тенденцию, о чем свидетельствуют расчеты Всемирной федерации по борьбе с ожирением (World Obesity Federation, WOF): при сравнительном анализе трех репрезентативных групп, на которые в зависимости от показателей валового внутреннего продукта на душу населения и паритетной покупательской способности, выраженных в долларах США, были распределены 157 стран, зависимость между распространенностью ожирения и частотой летальных исходов от SARS-CoV-2 сохранялась во всех группах [23].

Схожая картина наблюдалась при сборе данных об особенностях течения инфекции SARS-CoV-2 у пациентов с ИР. Результаты ретроспективного исследования 451 пациента с установленным СД или впервые выявленной гипергликемией свидетельствовали о том, что неконтролируемое повышение уровня глюкозы в крови ассоциировано с увеличением срока нахождения пациента в стационаре и риска наступления летального исхода, однако два обстоятельства ограничивали возможности использования полученных сведений: в ходе исследования не учитывалась вероятность возникновения неконтролируемой гликемии в связи с SARS-CoV-2, не проводился более детальный сравнительный анализ с выделением СД 1- и 2-го типа [15]. В другом ретроспективном исследовании так же представлены описанные тенденции: среди пациентов с хорошо контролируемой концентрацией глюкозы в крови (от 3,9 до 10,0 ммоль/л) частота случаев

внутрибольничной смертности была значительно ниже, чем у пациентов с уровнем гликемии 10,0 ммоль/л и более, скорректированный показатель отношения рисков (HR) при расчетах составил 0,14 (95 % ДИ 0,04–0,60) [92].

В то же время некоторые опубликованные данные опровергали предположение о связи уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) с вероятностью наступления неблагоприятного исхода заболевания у лиц с СД 2-го типа, наличие которого само по себе влияло на тяжесть течения пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2 [19]. Метаанализ, охвативший 30 исследований с общим числом обследованных 6452 человека, показал, что, в сочетании с возрастом и наличием артериальной гипертензии (АГ), СД 2-го типа способствует увеличению риска развития тяжелой формы заболевания в 2,45 раза (95 % ДИ 1,79–3,35) и наступления летального исхода в 2,12 раза (95 % ДИ 1,44–3,11) [41].

Напротив, крупное популяционное исследование OpenSAFELY, объединившее информацию о первичной медико-санитарной помощи более 17,2 млн больных новой коронавирусной инфекцией с последующей регистрацией, показало, что наличие СД, любого типа, является независимым фактором риска наступления летального исхода: скорректированный HR составил 1,95 (1,87–2,07) для пациентов с HbA1c > 7,5 % и 1,31 (95 % ДИ 1,24–1,37) для тех, у кого HbA1c < 58 ммоль/моль [85].

В когортном исследовании риск смерти пациента с СД 2-го типа в результате развития острого респираторного дистресс-синдрома или других осложнений был значительно выше у больных с HbA1c > 7,6 % и увеличивался прямо пропорционально росту данного показателя. Например, при HbA1c в пределах 7,6–8,9 % коэффициент HR = 1,22 (95 % ДИ 1,15–1,30), в то время как при HbA1c = 9,0–9,9 % он возрос до 1,36 (95 % ДИ 1,24–1,50). Немаловажным аспектом также являлась обнаруженная обратная связь между показателями HbA1c и смертности после достижения порогового значения меньше 48 ммоль/моль (6,5 %), при этом у пациентов с СД 2-го типа молодого и среднего возраста коэффициент отношения рисков был значительно выше, чем у лиц старше 70 лет, в то время как у больных с СД 1-го типа подобной ассоциации с возрастом не наблюдалось [39, 78].

О том, что диабет с высокой долей вероятности можно расценивать как один из детерминантов тяжелого течения коронавирусной инфекции с выраженной клинической манифестацией, атипичной пневмонией, высоким риском развития осложнений и, как следствие, наступления ле-

тального исхода, также свидетельствовали данные китайских исследований [31, 50, 86, 89], при этом впервые выявленная гипергликемия представляла собой более прогностически неблагоприятный фактор, чем длительный анамнез СД [15, 75, 77].

Не менее значимую роль в ухудшении прогнозов у пациента с выявленной SARS-CoV-2 играют АГ и нарушения липидного обмена [44]. Отягощенное течение SARS-CoV-2 у пациентов с АГ было наиболее часто встречающейся коморбидной патологией, о чем свидетельствовали результаты анализа 5700 случаев госпитализации пациентов с выявленной коронавирусной инфекцией в стационары Нью-Йорка, среди которых 56,6 % больных имели повышенные показатели артериального давления (АД) или установленный диагноз АГ. Более редко встречающейся ассоциированной патологией являлись ожирение, на долю которого пришлось 41,7 % случаев, и СД — 33,8 % обследованных [61].

Схожие данные показаны в ретроспективном исследовании, в ходе которого у пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией в 49 % случаев наблюдалась АГ [29], аналогично 50 % умерших, находившихся в ОРИТ и подключенных к аппарату ИВЛ, по сведениям Xie J. и соавт. [87], имели АГ. Сравнительный анализ частоты госпитализации пациентов в отделение интенсивной терапии показал преобладание АГ в качестве наиболее встречающейся коморбидной патологии у данной когорты больных [17, 81]. В упомянутом ранее исследовании OpenSAFELY анализ изменения риска смерти пациентов при наличии гипертонии с учетом возраста пациента свидетельствовал о более высокой смертности у лиц моложе 70 лет, в то время как сопряженное воздействие таких факторов, как СД и ожирение, способствовало снижению коэффициента HR до 0,97 (95 % ДИ 0,92–1,01) [85]. Так или иначе, рассматриваемая связь АГ с тяжелым течением SARS-CoV-2 могла быть обусловлена возрастом или наличием тяжелого патологического состояния, следствием которого является повышение АД, в связи с чем не представлялось возможным расценивать АГ как независимый предиктор возникновения у пациента показаний к проведению интенсивной терапии и увеличения риска наступления летального исхода.

Дислипидемия так же ассоциирована с тяжелым течением коронавирусной инфекции: согласно данным метаанализа, включавшего 9 исследований и 3663 наблюдения, нарушения липидного обмена связаны с практически двукратным увеличением

относительного риска (RR) наступления неблагоприятного исхода — 1,39 (95 % ДИ 1,02–1,88), находясь в зависимости от таких предикторов, как возраст, мужской пол и АГ [11].

Одним из аргументов в пользу значимости дислипидемии также являются результаты оценки состояния 5279 больных SARS-CoV-2 (Нью-Йорк, США). Среди них лица с повышенной концентрацией липопротеидов в крови с большей частотой нуждались в стационарном лечении — 26 % общего числа госпитализированных, в то время как доля пациентов с гиперлипидемией составила 11 % всех случаев легкого течения коронавирусной инфекции. Среди находившихся на стационарном лечении больных наблюдалась аналогичная закономерность: количество выписанных из больницы и переведенных в ОРИТ лиц с высоким уровнем липидов в крови составляло 24 против 27 % соответственно [59].

При детальном рассмотрении каждой фракции холестерина отдельно обнаружены следующие тенденции: низкие концентрации липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и высокие уровни триглицеридов (ТГ) в крови пациента, согласно исследованиям L. Masana и соавт. [53], можно рассматривать как маркер выраженности воспалительного процесса и, как следствие, тяжелого течения заболевания. Напротив, повышение уровня ЛПВП или аполипопротеина А1 в сыворотке на 10 мг/дл связано с примерно 10 % снижением риска заражения SARS-CoV-2 [53]. Концентрации липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в крови больных до инфицирования по различным данным были значительно выше. Так в ретроспективном анализе J. Fan и соавт. [27] уровень ЛПНП снижался в среднем до 2,5 ммоль/л при прогрессировании заболевания и возвращался в диапазон референсных значений к выздоровлению либо необратимо снижался в среднем до 1,1 ммоль/л вплоть до наступления летального исхода. Результаты оценки предикторов 30-дневной летальности в исследовании, включавшем 654 наблюдения, свидетельствовали о сравнительно более низких показателях общего холестерина и ЛПНП в крови умерших на протяжении всего заболевания. Проведенный корреляционный и многофакторный анализ показали наличие сильной обратной связи с маркерами воспаления и прямой связи с уровнем лимфоцитов, а также отношение рисков смерти в течение 30 дней после госпитализации, равное 1,94 (95 % ДИ 1,14–3,31), при снижении концентрации ЛПНП в крови до 69 мг/дл и ниже. Так как подобный курс сохранялся на протяжении первых семи дней, показатели ЛПНП в указанный период можно было

рассчитать как маркер, позволяющий прогнозировать дальнейшее течение заболевания [10].

В исследовании G. Wang и соавт. [82] уровни общего холестерина, ЛПВП, ЛПНП и ТГ в крови пациентов с установленным диагнозом новой коронавирусной инфекции были значительно ниже данных показателей в группе сравнения: в среднем 3,76 против 4,65 ммоль/л ($p = 0,031$), 0,78 против 1,37 ммоль/л ($p < 0,001$), 2,63 против 2,83 ммоль/л ($p < 0,001$) и 1,08 против 1,21 ммоль/л ($p < 0,001$) соответственно. При этом более низкие концентрации липопротеидов в крови наблюдались у больных с осложненным течением заболевания [82].

X. Hu и соавт. [40] в ретроспективном исследовании данных 597 пациентов установили, что уровень ЛПВП начинает снижаться только в случае крайне тяжелого течения инфекции, аналогичные результаты получены и в другой работе [83]. Обнаружено также, что при первичном инфицировании концентрация ЛПВП была ниже, чем у больных вторичной инфекцией, что позволило выдвинуть гипотезу об участии ЛПВП в клеточной регуляции иммунного ответа.

Предположено наличие эффекта воздействия липопротеидов на репликацию вируса SARS-CoV-2, интернализацию и активацию иммунной системы, а потому изменение их уровня в крови больных можно использовать в качестве метода косвенной оценки эффективности проводимой терапии [63]. Аргументом в пользу последнего предположения выступают данные о том, что при сравнении концентрации липопротеидов в крови пациентов на момент госпитализации и через 3–6 мес. после выписки наблюдалась тенденция к нормализации показателей липидного обмена, что соответствовало рентгенологическим признакам частичного разрешения изменений в легких [12, 46]. Таким образом, каждый компонент, формирующий МС, может рассматриваться как независимый фактор тяжелого течения инфекции с высоким риском развития атипичной пневмонии, разнообразных осложнений и наступления летального исхода.

МЕХАНИЗМЫ СВЯЗИ

Заболевание, вызванное SARS-CoV-2, ориентировочно можно рассматривать как процесс, состоящий из 4 фаз, 1-я из которых представляет собой первичную манифестацию симптомов. Наиболее частые клинические проявления на данном этапе — общая слабость, сухой кашель и лихорадка. В зависимости от условий 1-я фаза может перейти как к 4-й — периоду выздоровления и восстановления, так и ко 2-й фазе, характеризующейся развитием воспалительного процесса в легких

и пневмонии. В соответствии с отсутствием или наличием сопряженного с пневмонией гипоксического состояния, во 2-й стадии принято выделять 2 варианта — 2а и 2б. При наступлении фазы 2б пациенту в обязательном порядке показана госпитализация. Данный этап может смениться 3-й стадией или сразу периодом реконвалесценции, минуя ее. Развитие респираторного дистресс-синдрома, синдрома внелегочного системного воспаления, который нередко сопровождается шоком, вазоплегией, дыхательной недостаточностью, сердечно-легочным коллапсом, миокардитом и острым повреждением почек, характеризует 3-ю фазу патологического процесса. Именно она представляется наиболее прогностически неблагоприятным вариантом течения заболевания, ассоциированным с высокими рисками летального исхода. Исходя из вышеизложенного, МС в контексте данной ситуации представляет собой одно из важнейших условий, способствующих наступлению 3-й фазы заболевания [73]. Основываясь на имеющейся в данный момент информации о патогенезе инфекции SARS-CoV-2, можно предположить несколько механизмов, объясняющих описанные особенности течения заболевания у пациентов с МС.

В первую очередь патогенетическим обоснованием формирования подобной зависимости является нарушение пара- и аутокринной функций жировой ткани вследствие изменения ее структуры с преобладанием висцерального компонента. Это проявляется в развитии гипертрофии адипоцитов, которые активно участвуют в продукции фактора некроза опухоли α (ФНО- α), лептина, моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (MPC-1), С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина 6 (IL-6) и 8 (IL-8). Вследствие гипоксии на фоне снижения васкуляризации жировой ткани происходит ишемический некроз и апоптоз гипертрофированных адипоцитов, что способствует повышенной инфильтрации ткани макрофагами провоспалительного фенотипа (M1), которые в свою очередь способствуют выработке IL-1 β , IL-6, IL-17, IL-23 и ФНО- α . Помимо макрофагов в состав структур, образующихся вокруг погибших адипоцитов, входят CD8⁺ Т-лимфоциты и В-лимфоциты, за счет которых количество провоспалительных медиаторов и иммуноглобулина класса G так же возрастает. Следствием активного привлечения Т-лимфоцитов памяти в жировую ткань и снижения пролиферации регуляторных Т-клеток, продуцирующих противовоспалительный IL-10, является истощение их популяции, что ограничивает возможности иммунной системы в борьбе с вирусной инфекцией преимущественно из-за ослабления интерферонового ответа [6, 21, 35, 49].

В то же время ремоделирование жировой ткани приводит к снижению концентрации адипонектина, обладающего противовоспалительным, антиатерогенным и инсулино-сенсibiliзирующим действием, за экспрессию которого преимущественно отвечают адипоциты подкожно-жировой ткани [58, 88]. Итогом нарушения равновесия в сторону преобладания провоспалительных цитокинов становится развитие оксидативного стресса в жировой ткани и, как следствие, хронического системного воспаления низкой степени [51, 52].

Резюмируя вышеизложенное, абдоминальное ожирение служит существенным подспорьем для присоединения инфекционных агентов и высокой вероятности микст-инфекции с дисфункциональной иммунной реакцией, что объясняет высокую частоту заболеваемости новой коронавирусной инфекцией среди данной категории пациентов. Одновременно с этим активная продукция провоспалительных цитокинов выступает в качестве субстрата для развития мультисистемного воспалительного синдрома (так называемого цитокинового шторма), что способствует повышению проницаемости сосудов и пропитыванию нейтрофилами легочной ткани за счет активации процессов инфильтрации этих клеток в легкие вирусом SARS-CoV-2. Образующиеся нейтрофильные внеклеточные ловушки и продукты клеточного апоптоза запускают распознавание рецепторами врожденного иммунитета вирусных паттернов, усугубляя выраженность цитокинового шторма. Это ведет к нарушению функции белков межклеточного контакта, формирующих зоны плотного соединения эпителия респираторного тракта, и обуславливает уязвимость эпителия, что способствует развитию тяжелой дыхательной недостаточности и респираторного дистресс-синдрома, существенно влияя на прогноз [67].

Ожирение играет значимую роль в формировании как гипергликемии, так и гиперинсулинемии, обуславливающих развитие ИР. Повышение содержания ТГ в составе висцерального жира ассоциировано с замедлением процесса транслокации в мышечных клетках транспортеров глюкозы (ГЛЮТ-4) на фоне гиподинамии и нерационального питания и является ключевым фактором, запускающим процесс реструктуризации мембранных фосфолипидов. В итоге на генетическом уровне происходит нарушение механизмов проведения инсулинового сигнала внутрь клетки и увеличение количества липидов в митохондриях мышечных волокон. Последние угнетают гликолиз путем вытеснения субстрата в цикле Рендла, препятствуя утилизации глюкозы миоцитами [9, 13].

Среди многообразия эффектов ФНО- α , чья концентрация в крови повышена у пациентов с ожирением, замедление экспрессии фосфорилирования субстрата глюкозы за счет ингибирования тирозинкиназы инсулинового рецептора и выработки ГЛЮТ-4 в мышечной и жировой ткани также создают условия для гипергликемии.

Неэтерифицированные (свободные) жирные кислоты, полученные в результате активного расщепления липидов в адипоцитах висцеральной жировой ткани, накапливаются в печени, оказывая негативное влияние на способность гепатоцитов к экстракции инсулина. В итоге снижение чувствительности гепатоцитов к нему прогрессирует, что обеспечивает развитие гиперинсулинемии.

Длительное поддержание этого состояния обеспечивается действием лептина, который одновременно стимулирует выработку инсулина и подавляет его утилизацию, ограничивая скорость глюконеогенеза и замедляя гликолиз путем ингибирования фосфофруктокиназы. Одно из свойств инсулина — одномоментная стимуляция экспрессии мРНК лептина, что запускает замкнутый цикл.

В условиях гиперинсулинемии количество действующих рецепторов инсулина неуклонно снижается, закрепляя механизм формирования ИР. Процессы утилизации глюкозы периферическими тканями замедляются, свободные жирные кислоты также ингибируют действие инсулина, при этом выработка гепатоцитами глюкозы сохраняется в том же объеме и впоследствии возрастает. Исходом описанных процессов становится хронизация состояния гипергликемии и постепенное снижение объемов секреции инсулина длительно стимулированными β -клетками с последующим развитием недостаточности инсулина, что лежит в основе СД 2-го типа [8, 30, 76, 80].

В условиях ИР происходит снижение активности серин-треониновой протеинкиназы (mTORC2) в жировой ткани и, соответственно, дерепрессия MPC-1. Так как mTORC2 играет весьма значимую роль в опосредованном пути активации макрофагов иммуномодуляторного и тканевого ремоделирующего типа (M2), подавление его эффектов смещает баланс в сторону повышенного репрограммирования макрофагов в фенотип M1. Таким образом, ИР выступает в качестве независимого фактора развития воспаления в жировой ткани и в совокупности с ожирением взаимно усугубляет выраженность данного процесса [42, 71].

Вдобавок синергизм инфицирования SARS-CoV-2 и ИР, объясняющий повышение риска развития осложнений, может быть обусловлен тропностью

вируса к тем же органам и тканям, которые являются мишенями повреждения при СД 2-го типа. В качестве не менее значимого механизма, оказывающего влияние на выраженность симптоматики и вероятность развития осложнений при заболевании, которое вызвано новой коронавирусной инфекцией, по всей вероятности, можно рассматривать дисфункцию легких. С одной стороны, избыточное накопление висцерального жира приводит к смещению диафрагмы вверх и уменьшению легочного объема, что со временем может вызвать коллапс дыхательных путей в нижних долях легкого. С другой — стимулируя преганглионарные парасимпатические волокна в дорсальном двигательном ядре блуждающего нерва, инсулин способен усиливать реактивность дыхательных путей. Цитокины блокируют пострецепторный путь передачи сигнала от инсулинового рецептора к его субстратам и к фосфоинозитид-3-киназе (PI3K), прерывая таким образом сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR, который обеспечивает анаболическое действие инсулина. В результате наблюдается снижение выработки оксида азота (NO) в эндотелии сосудов. При этом опосредованный путь передачи сигнала через митоген-активируемые протеинкиназы не затрагивается, что влечет за собой потенцирование его действия и, как следствие, повышенную продукцию эндотелина-1.

Итогом системной эндотелиальной дисфункции становится дисбаланс механизмов регуляции системного АД, а также высокая вероятность развития хронической бронхообструкции и бронхоспазма [67].

Следует отметить, что связь между ИР и течением заболевания, вызванного инфекцией SARS-CoV-2, носит двусторонний характер. По всей вероятности, вирус обладает тропностью к β -клеткам поджелудочной железы на поверхности мембран. Данное обстоятельство может объясняться экспрессией ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) на поверхности их мембран. Спайк-белок вируса обладает высоким сродством к рецепторам АПФ2, это облегчает транспорт вируса внутрь клетки и обуславливает его высокую вирулентность, так как помимо клеток поджелудочной железы АПФ2 продуцируется эндотелиальными клетками легочных артерий, а также сердца, нервной системы, почек, кишечника и кровеносных сосудов, что обеспечивает тропность к ним вируса.

Согласно некоторым данным в качестве мишеней для вируса также выступают протоки и панкреатодуоденальные артерии, что вносит свой вклад в отрицательное действие SARS-CoV-2 на поджелудочную железу. Впоследствии наблюдается

дисфункция β -клеток и нарушается процесс секреции инсулина [38, 48].

Вместе с тем результаты исследований на животных моделях демонстрировали значимость дефицита АПФ2 в прогрессировании нарушений пролиферации β -клеток, усилении их окислительного стресса и, как следствие, увеличении выраженности гипергликемии. Это обстоятельство может создавать дополнительные трудности при выборе оптимальной тактики лечения [62, 72]. К спектру эффектов ИР, приводящих к стойкому повышению системного АД, помимо недостаточности NO и эндотелиальной дисфункции, относятся гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а также повышенное содержание ионов натрия и калия внутри клеток. Указанные причины развития АГ являются следствием невозможности в условиях ИР реализовать механизм подавления экспрессии ангиотензиногена в проксимальных канальцах почек под действием инсулина. В конечном счете возрастает склонность сосудов к вазоконстрикции, что усиливает эндотелиальное повреждение, развивается гиперволемиа и происходит перераспределение кровотока в кардиопульмональную область. В то же время свой вклад в нарастание давления в почечных артериях и чрезмерную активацию РААС вносит механический компонент, реализуемый за счет увеличенного количества окологломерулярной жировой клетчатки [16, 26].

АПФ2, связанный с S-белком вируса SARS-CoV-2, утрачивает свои функции, а при гиперактивности РААС выработка свободного фермента подавляется. Последствиями данного процесса становятся избыточная продукция ангиотензина (АТ) II и нарушение секреции инсулина. Последнее обстоятельство приводит к развитию абсолютной недостаточности инсулина и, как итог, к более раннему возникновению потребности в заместительной инсулинотерапии [20, 91].

Особое значение в патогенезе тяжелого течения новой коронавирусной инфекции имеет способность АТ II стимулировать выработку проколлагена через АТ I-рецепторы при поражении легких, потенцировать экспрессию тканевого фактора и тромбоцитарного фактора роста с увеличением агрегации тромбоцитов, индуцировать рост гладкомышечных клеток сосудистой стенки, а также транскрипцию в них IL-6. Таким образом, избыток АТ II способствует прогрессированию провоспалительной активности цитокинов, АГ, атеросклеротического и тромботического поражения сосудов и, как следствие, ухудшению прогноза при инфицировании SARS-CoV-2 [55].

Прогрессирование выраженности метаболических нарушений сопряжено с увеличением содержания атерогенных липопротеинов и ТГ, а также со снижением концентрации ЛПВП в крови. В первую очередь это обусловлено избыточным поступлением незатерифицированных жирных кислот, потенцированием действия триглицеридсинтетазы и 3-гидрокси-3-метил-КоА-редуктазы с последующим повышением выработки и накоплением ТГ в жировой ткани при абдоминально-висцеральном ожирении. За счет резистентности к действию инсулина также снижается активность эндотелиальной липопротеинлипазы (ЛПЛ), что приводит к нарушению утилизации липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и замедлению процесса образования ЛПВП, так как одним из источников их продукции является гидролиз ЛПОНП. Наличие гиперинсулинемии создает условия для ускоренного распада ЛПВП. Закономерным итогом становится дислипидемия [14, 66].

Обнаруженное при инфицировании вирусом SARS-CoV-2 снижение концентрации холестерина и его фракций в крови может быть связанным с негативными эффектами провоспалительных цитокинов, преимущественно ФНО- α , IL-1 и IL-6, на ферментативную активность липопротеинлипазы с образованием к ней антител [32]. Одномоментно повышение количества свободных радикалов в инфицированных клетках способствует перекисному окислению липидов, поэтому для достоверной оценки показателей липидного обмена при обследовании необходимо определение концентрации окисленного ЛПНП в сыворотке крови пациентов. Это обстоятельство не учитывалось в большинстве метаанализов. Другим немаловажным вопросом можно считать нарушение проницаемости сосудистой стенки, что объясняет увеличение объема внутриальвеолярного экссудата и снижение уровня липопротеинов в плазме крови при прогрессировании заболевания. Исходя из имеющейся информации о влиянии вируса на липидный профиль, показатели липидограммы у пациентов с новой коронавирусной инфекцией можно рассматривать как маркер течения заболевания [83].

Итак, патогенез инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, имеет схожие с МС механизмы воздействия, что при сочетании этих двух состояний обеспечивает более выраженную клиническую картину заболевания, высокий риск развития осложнений и наступления неблагоприятного исхода.

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

К настоящему времени не существует унифицированных рекомендаций по лечению коронавирусной инфекции у пациентов с метаболическими

нарушениями. Однако, учитывая общность патофизиологических процессов, можно выделить ряд особенностей.

Назначение лечения, направленного на борьбу с ожирением, может стать хорошим подспорьем для улучшения прогнозов в отношении новой коронавирусной инфекции. Наибольшей эффективностью обладает комплексный подход, направленный на модификацию образа жизни, заключающуюся в формировании адекватных установок в отношении пищевого поведения и изменении пищевого рациона в сочетании с соответствующими нормативам физическими нагрузками.

При медикаментозном лечении ожирения на территории Российской Федерации, как в виде монотерапии, так и в комбинации с метформином, применяют Орлистат, лираглутид и сибутрамин. Будучи селективным ингибитором липазы поджелудочной железы, Орлистат уменьшает всасывание жиров в кишечнике. Лираглутид (аналог глюкагоноподобного пептида 1) стимулирует нейроны вентромедиального ядра, одновременно с этим оказывая подавляющее действие на нейроны латерального ядра гипоталамуса, замедляет моторику желудка, а также увеличивает активность глюкозозависимой секреции инсулина. Сибутрамин, который является ингибитором обратного захвата серотонина, норадреналина и дофамина, способствует более раннему наступлению чувства насыщения и уменьшению объемов потребляемой пищи.

Применение лекарственных средств показано в случаях, если ИМТ пациента с МС превышает 27 кг/м². В таком случае критериями оценки эффективности проводимых мероприятий станет снижение массы тела на 5 % и более при отсутствии установленного диагноза СД 2-го типа или более 3 % исходного веса при наличии диабета после курса приема препарата длительностью 3 мес. В случаях, когда ожидаемый эффект не был достигнут или при ИМТ пациента больше 40 мг/кг², необходимо решение вопроса о выполнении бариатрической операции [4].

Согласно клиническим наблюдениям, назначение инсулинотерапии пациентам с диагностированным СД 2-го типа при среднем и тяжелом течении инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, ухудшало прогноз. Среди ретроспективных исследований данного вопроса отмечалось снижение показателей смертности среди лиц, получавших метформин в качестве основной гипогликемической терапии. С одной стороны, ввиду ограниченного объема информации достоверность полученных результатов может вызывать сомнения, так как зачастую потребность в заместительной терапии ин-

сулином наблюдается при более тяжелом течении СД 2-го типа. Фармакологический эффект метформина, заключающийся в активации сигнального пути PI3K/AKT/mTOR, может негативно сказываться на проникновении вируса в клетки-мишени. Противовоспалительное действие препарата также может сыграть роль в предотвращении развития мультисистемного воспалительного синдрома. Некоторые доклинические исследования показали уменьшение выраженности фиброза легких при лечении метформином, что является аргументом в пользу целесообразности выбора данного препарата для осуществления гликемического контроля на фоне новой коронавирусной инфекции [34, 68–70].

Применение препаратов сульфонилмочевины ассоциировано с риском развития гипогликемических состояний у лиц, находящихся на лечении в условиях ОРИТ и ограниченных в питании. Способность лекарственных средств данной группы блокировать рецепторы КАТФ-канала повышает риск поражения эндотелиальных клеток сердца, тропностью к которым обладает вирус SARS-CoV-2. Принимая во внимание описанные обстоятельства, для больных с легким и среднетяжелым течением коронавирусной инфекции рекомендуется выбирать новые лекарственные формы, которые селективно связываются с рецепторами β -клеток поджелудочной железы. Это позволит нивелировать предполагаемые отрицательные эффекты [36, 90].

Использование ингибиторов натрий-глюкозного контранспортера (SGLT2) сопряжено с высоким риском развития эугликемического кетоацидоза, поэтому их назначение пациентам, нуждающимся в интенсивной терапии, тоже нежелательно. Так как применение SGLT2 позволяет увеличить концентрации лактата и снизить внутриклеточный рН, уменьшая вирусную нагрузку, их назначение теоретически можно рассматривать как дополнение к противовирусной терапии [25].

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) способны подавлять выработку ФНО- α , IL-1 β и IL-6, а также ингибировать образование активных форм кислорода, оказывая противовоспалительное и протективное действие на эндотелий сосудов. Поэтому данная группа препаратов может расцениваться как один из предпочтительных вариантов гипогликемической терапии. Рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом, обладают противовоспалительным эффектом, обусловленным их активной экспрессией в макрофагах, тем самым снижая секрецию ФНО- α , IL-1 β , а также IL-6, и потенцирующим действием на выработку АПФ2. Таким образом, назначение данной группы лекарственных средств,

вероятно, уменьшает поражение легких и снижает риск наступления летального исхода [19].

Большим преимуществом в случаях тяжело протекающей инфекции обладают ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4), в первую очередь за счет возможности их применения при нарушении функции почек и низкого риска развития гипогликемии. Результаты проспективных исследований свидетельствовали о низкой частоте наступления гипогликемических осложнений и достижении более адекватного гликемического контроля при использовании препаратов указанной группы в сочетании с более низкими дозами инсулина, нежели при болюсном введении базального инсулина [38]. Имея сродство с рецептор-связывающим доменом S-белка, ДПП-4 может выступать в роли мишени для SARS-CoV-2, тем самым снижая вирусную нагрузку [47]. Подводя итог, отметим, что в случаях наличия у пациента недостаточности инсулина комбинированное лечение с антигипергликемическими препаратами предположительно позволит соблюсти баланс между клинической пользой в лечении СД 2-го типа и вирусной инфекции и негативными эффектами инсулинотерапии.

Особенности развития инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, диктуют необходимость внимательного выбора оптимальной антигипертензивной терапии, так как ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов АТ II теоретически могут внести свой вклад в отягощенное течение заболевания. Большинство исследований, касающихся данной проблемы, не демонстрировали четкой закономерности между применением указанных лекарственных средств и увеличением шансов возникновения необходимости в стационарном лечении или наступления летального исхода. Несмотря на то что у медицинского сообщества нет четкой позиции относительно этого вопроса, большинство клиницистов при установленном диагнозе новой коронавирусной инфекции предпочитают назначать пациентам с АГ другие группы антигипертензивных препаратов. В противном случае, при отсутствии возможности стабилизировать АД при помощи альтернативных вариантов лечения, пациенты продолжают принимать ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов АТ II [68].

Вопрос применения гиполипидемической терапии при заражении вирусом SARS-CoV-2 остается дискуссионным. Приведенные в предыдущих разделах статьи данные демонстрировали четкую корреляцию между осложненным течением коронавирусной инфекции и уровнем липопротеинов в плазме крови. Большинство аргументов в пользу отмены средств, способствующих нормализации

липидного обмена, основываются на особенностях патогенеза заболевания и статистических показателях. Однако некоторые исследования демонстрировали отсутствие отрицательного влияния на течение и исход инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Напротив, проведенный анализ исследования «случай – контроль» показал сравнительно меньшую частоту госпитализации пациентов, получающих лечение статинами, в ОРИТ [56].

Исходя из оценки большого объема информации, Z. Iqbal и соавт. [44] сформулировали следующие рекомендации:

- 1) пациенты с подтвержденным диагнозом новой коронавирусной инфекции должны продолжать придерживаться рекомендованной диеты и образа жизни, а также принимать гиполипидемическую терапию;
- 2) лечение гиполипидемическими препаратами можно временно приостановить при невозможности перорального приема лекарственных средств ввиду тяжести состояния больного;
- 3) в случаях назначения антикоагулянтной терапии рекомендована оценка лекарственного взаимодействия с принимаемым гипогликемическим средством;
- 4) следует прекратить лечение или снизить дозу лекарственных средств при следующих изменениях лабораторных показателей — повышение уровня креатинкиназы в 10 раз выше верхней границы референсных значений при отсутствии соответствующей симптоматики или в 5 раз при появлении клинических проявлений; как минимум 3-кратное увеличение концентрации АЛТ и АСТ в крови по сравнению с верхней границей нормы;
- 5) при подозрении на выраженное потенцирующее действие принимаемых препаратов рекомендовано рассмотреть возможность снижения дозы или поиска альтернативы;
- 6) при возникновении симптомов миозита на фоне применения статинов рекомендован мониторинг состояния функции почек;
- 7) при наличии клинических или биохимических изменений, свидетельствующих о развитии миопатии, проводимое лечение фибратами следует приостановить;
- 8) при подозрении на развитие острого почечного повреждения со снижением расчетной скорости клубочковой фильтрации на фоне терапии фибратами рекомендовано отменить прием препарата;
- 9) если пациент находится в критическом состоянии, применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот не требует отмены;

- 10) в случаях невозможности оценить риск наступления сердечно-сосудистых осложнений, учитывая возможность вмешательства в абсорбцию лекарственных препаратов, целесообразно прекратить прием секвестрантов желчных кислот;
- 11) ввиду отсутствия доказанной эффективности ниацина в профилактике сердечно-сосудистых осложнений, следует временно прекратить применение препарата;
- 12) аферез липопротеинов является безопасным и должен быть продолжен, при наличии технической возможности его проведения;
- 13) если лечение приостановлено, после стабилизации состояния больного рекомендовано дополнительное проведение персонализированной оценки предполагаемых рисков и пользы возобновления гиполипидемической терапии [10].

Противоречивые результаты демонстрируют данные исследования эффективности и безопасности противовирусной терапии, назначенной пациентам с МС. По всей видимости, хлорохин способен ингибировать репликацию SARS-CoV-2 за счет гликозилирования АПФ2 путем блокады связи между вирусом и рецептором, в том числе и в результате повышения эндосомального рН. Тем не менее данный противовирусный препарат негативно влияет на удлинение интервала QT, развитие ретинопатии и сердечно-сосудистых нарушений, что ограничивает возможности его применения у пациентов с МС.

Гидроксихлорохин (HCQ) так же увеличивает внутриклеточный рН и ингибирует лизосомальную активность в антигенпрезентирующих клетках. Этот процесс снижает активацию Т-клеток, дифференциацию и экспрессию костимулирующих белков и выработку цитокинов. В цитоплазме он препятствует синтезу вирусных нуклеиновых кислот, вероятно, подавляя гиперреактивность иммунной системы, вызванную вирусом. Комбинированная терапия HCQ с азитромицином в течение 6 дней свидетельствовала о высокой эффективности избранной тактики лечения. Тем не менее противоречивая информация о безопасности длительного приема препарата не позволяет расценивать HCQ как препарат для широкого применения в лечении инфекции SARS-CoV-2.

Целесообразность назначения фавипиравира в целях снижения инфицирования вирусом SARS-CoV-2 обусловлена ингибированием активности РНК-полимеразы. Антиретровирусные препараты Лопинавир и Ритонавир продемонстрировали *in vitro* высокую активность против других типов

коронавируса путем ингибирования 3-химотрипсиноподобной протеазы. Однако объем имеющихся данных о клинической эффективности указанных противовирусных препаратов недостаточен для принятия однозначного решения в пользу их выбора. Ремдесивир обладает широким противовирусным спектром против филловирюсов, парамиксовирусюсов, пневмовирусюсов и коронавирусюсов. Исследования *in vitro* показали способность ремдесивира подавлять репликацию SARS-CoV-2 в легких, при этом широкий спектр выявляемых побочных эффектов во время наблюдения за пациентами требует всестороннего клинического обследования пациентов с осложнениями, связанными с метаболическим синдромом.

Потенциальной адьювантной терапией новой коронавирусной инфекции можно считать использование иммуноглобулинов плазмы выздоравливающих или гипериммунных лиц, что обосновывается способностью антител выздоровевших пациентов помочь в иммунном ответе против вируса или стать основным методом профилактики, особенно для пациентов с метаболическими нарушениями. Нитазоксанид (в РФ препарат не зарегистрирован) обладает широкой противовирусной активностью и относительно благоприятным профилем безопасности. Исследования *in vitro* продемонстрировали его противовирусную активность в отношении SARS-CoV-2, однако убедительных доказательств нет, что диктует необходимость дальнейшего изучения препарата в качестве терапевтического варианта COVID-19.

Дополнительные трудности при определении тактики лечения могут возникнуть при назначении антикоагулянтной терапии и назначении глюкокортикостероидов. Это связано с высокими рисками тромботических осложнений, одновременно имеющих место как при наличии МС, так и при развитии инфекционного процесса, вызванного SARS-CoV-2. Последнее обстоятельство объясняется высоким уровнем медиаторов воспаления и иммуноглобулинов, вследствие чего повышается вязкость крови. При проведении ИВЛ и катетеризации центральной вены пациентов с метаболическими нарушениями следует соблюдать особую осторожность ввиду высокой вероятности дополнительного повреждения эндотелия. В свою очередь, применение глюкокортикостероидов показано в целях уменьшения выраженности воспалительного процесса в легких. Данное преимущество может быть нивелировано из-за побочных эффектов, в частности гипергликемии и присоединения вторичной инфекции, что является значимым ограничением для назначения глюкокортикостероидных препаратов пациентам с МС [22].

По данным Минздрава России, в сравнении со взрослым населением дети болеют новой коронавирусной инфекцией с менее выраженной клинической симптоматикой, реже требуют госпитализации, заболевание у них протекает легче, что, однако, не исключает случаев тяжелого течения. Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют, что дети составляют до 10 % в структуре инфицированных SARS-CoV-2 и до 2 % в структуре пациентов с диагностированными клиническими случаями COVID-19. В Российской Федерации дети составляют 6–7 % зарегистрированных случаев COVID-19 [1]. Схемы лечения детей с инфекцией SARS-CoV-2 определяются тяжестью течения болезни, варьирующей, как и у взрослых, от бессимптомного течения до критической формы с мультисистемным воспалительным синдромом, цитокиновым штормом, Кавасаки-подобным синдромом, септическими осложнениями. Избыточная масса тела, ожирение, сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе, как и у взрослых пациентов, являются факторами риска тяжелого течения заболевания, определяющего состав и объем терапии: применение оксигенотерапии, противовирусных средств, антикоагулянтов, глюкокортикостероидов, иммуноглобулина, антибактериальных препаратов и т. д. [54].

В то же время внимание исследователей привлекает проблема повышения риска развития и прогрессирования избыточной массы тела и ожирения в популяции на фоне длительных противоэпидемических мероприятий, приводящих к снижению уровня физической активности, гиподинамии, нарушению режима дня, деформации структуры досуга и социальных связей [5]. Опасным на этапе формирования личности является замещение в длительном периоде системы позитивной мотивации к успехам в спорте (в том числе в командных видах с преобладанием аэробных нагрузок) общественно одобряемой моделью поведения, акцентированной на выполнении ограничительных требований и избегании рисков.

В период противоэпидемических мероприятий дети оказываются наиболее уязвимыми в плане утраты важнейших компонентов здорового образа жизни, в частности рациональных, здоровых стереотипов питания, регламентирования «экранных» времени, ответственного планирования учебного времени и досуга, регулярных и интенсивных физических нагрузок [65, 79, 84]. Таким образом, длительный период ограничительных мероприятий требует дополнительного внимания врачей, педагогов и специалистов по реабилитации к проблеме сохранения приверженности детей и родителей здоровому образу жизни.

ОСОБЕННОСТИ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ

В первую очередь реабилитация необходима пациентам, перенесшим инфекцию в тяжелой и среднетяжелой форме, с последующим развитием осложнений и органной недостаточности. Реабилитационные мероприятия должны быть персонализированными и фокусироваться на индивидуальных проблемах и потребностях пациента. Восстановительные мероприятия могут проводиться в реабилитационном центре или в домашних условиях, а отсроченное восстановление — в оздоровительных и санаторно-курортных учреждениях. При морбидном ожирении лечение, реабилитация и уход за пациентами в условиях ОРИТ часто осложняются ввиду трудностей при транспортировке, переворачивании, использовании визуализирующих методов исследования [3].

Обобщение данных о реабилитации пациентов с тяжелой формой заболевания в ОРИТ позволило выделить так называемый синдром последствия интенсивной терапии больных COVID-19. Он проявляется комплексом соматических, неврологических и социально-психологических изменений в состоянии больных коронавирусной инфекцией и чаще всего наблюдается при продолжительном пребывании на ИВЛ пожилых людей с сопутствующими заболеваниями, влияющими на выраженность дыхательных, неврологических и опорно-двигательных нарушений. В качестве наиболее частых проявлений синдрома выделяют полинейропатию, трудности отвыкания от ИВЛ, одышку, атрофию мышц, обеспечивающих самостоятельное дыхание, общую слабость, нарушение чувствительности, диафрагмальный дискомфорт, снижение или отсутствие сухожильных рефлексов, дисфагию, тревожность, депрессию, когнитивные и другие нарушения мыслительной деятельности [2].

Синдром последствия интенсивной терапии нередко сочетается с симптомами посттравматического стресса, такими как психоэмоциональная лабильность, неприятные воспоминания, тревожное состояние, приступы страха, нарушение сна, депрессия и замкнутость. По разным оценкам, у 20 % пациентов, переболевших коронавирусной инфекцией, почти в 2 раза повышается риск развития деменции и психических расстройств. Это связано как с непосредственными, так и опосредованными последствиями перенесенного заболевания. Реальность такого прогноза подтверждена анализом электронных медицинских карт свыше 60 тыс. больных, переболевших коронавирусной инфекцией. Уже в первые 3 мес. после выздоровления у каждого пятого выявлялись первые признаки тревоги, депрессии и бессонницы [45].

Выделяют несколько аспектов реабилитации больных COVID-19: медицинский, физический, образовательный и психологический. Медицинский аспект состоит из обследования, оценки клинического состояния больного, выявления и коррекции традиционных кардиоваскулярных факторов риска, соответствующей лекарственной терапии. Психологический аспект реабилитации связан с необходимостью психологической адаптации пациента к перенесенной болезни, повышения его устойчивости к стрессовым ситуациям, проведением при необходимости лечения тревожно-депрессивных расстройств [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с МС считаются одной из наиболее уязвимых к неблагоприятному течению инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, категорий населения. Основной причиной данного обстоятельства выступает общность точек приложения механизмов развития метаболических изменений и новой коронавирусной инфекции. Комбинированное воздействие на органы-мишени наносит ощутимый урон организму и создает трудности при выборе наиболее эффективной и, что не менее значимо в конкретной ситуации, безопасной тактики лечения. Высокая вероятность возникновения осложнений и, как следствие, необходимость назначения интенсивной терапии определяют высокую потребность в осуществлении реабилитационных мероприятий. Согласно результатам исследований, проводимых в рамках изучения поставленных вопросов и реализации связанных с ними задач, предпочтителен персонализированный подход.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрович Ю.С., Алексеева Е.И., Бакрадзе М.Д., и др. Методические рекомендации Минздрава России. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронави-

- русной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 2 (03.07.2020) // Педиатрическая фармакология. 2020. Т. 17, № 3. С. 187–212. DOI: 10.15690/pf.v17i3.2123
2. Белкин А.А. Синдром последствий интенсивной терапии (ПИТ-синдром) // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2018. № 2. С. 12–23. DOI: 10.21320/1818-474X-2018-2-12-23
3. Бубнова М.Г., Персиянова-Дуброва А.Л., Лямина Н.П., Аронов Д.М. Реабилитация после новой коронавирусной инфекции (COVID-19): принципы и подходы // CardioСоматика. 2020. Т. 11, № 4. С. 6–14. DOI: 10.26442/22217185.2020.4.200570
4. Демидова Т.Ю., Волкова Е.И., Грицкевич Е.Ю. Особенности течения и последствия COVID-19 у пациентов с избыточным весом и ожирением. Уроки текущей пандемии // Ожирение и метаболизм. 2020. Т. 17, № 4. С. 375–384. DOI: 10.14341/omet12663
5. Российская ассоциация эндокринологов. Клинические рекомендации. Ожирение у детей. М.: Российская ассоциация эндокринологов, 2021. 77 с.
6. Романцова Т.И., Сыч Ю.П. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении // Ожирение и метаболизм. 2019. Т. 16, № 4. С. 3–17. DOI: 10.14341/omet12218
7. Ahlström B., Frithiof R., Hultström M., et al. The Swedish COVID-19 intensive care cohort: Risk factors of ICU admission and ICU mortality // Acta Anaesthesiol Scand. 2021. Vol. 65, No. 4. P. 525–533. DOI: 10.1111/aas.13781
8. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome – a new worldwide definition // Lancet. 2005. Vol. 366, No. 9491. P. 1059–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67402-8
9. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease // N Engl J Med. 2002. Vol. 346. P. 1221–1231. DOI: 10.1056/NEJMra011775
10. Aparisi Á., Iglesias-Echeverría C., Ybarra-Falcón C., et al. Low-density lipoprotein cholesterol levels are associated with poor clinical outcomes in COVID-19 // medRxiv. 2020. DOI: 10.1101/2020.10.06.20207092
11. Atmosudigdo I.S., Pranata R., Lim M.A., et al. Dyslipidemia Increases the Risk of Severe COVID-19: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression // Clin Med Insights: Endocrinol Diabetes. 2020, Vol. 14. P. 1–7. DOI: 10.1177/1179551421990675
12. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19 // Diabetes Metab Syndr: Clin Res Rev. 2020. Vol. 14, No. 3. P. 247–250. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.03.013
13. Berg C.M., Lappas G., Strandhagen E., et al. Food patterns and cardiovascular disease risk factors: the Swedish INTERGENE research program // Am J Clin Nutr. 2008. Vol. 88, No. 2. P. 289–297. DOI: 10.1093/ajcn/88.2.289
14. Blaton V.H., Korita I., Buló A. How is metabolic syndrome related to dyslipidemia? // Biochem Med. 2008. Vol. 18, No. 2. P. 14–24. DOI: 10.11613/BM.2008.003

15. Bode B., Garrett V., Messler J., et al. Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States // *J Diabetes Sci Technol*. 2020. Vol. 14, No. 4. P. 813–821. DOI: 10.1177/1932296820924469
16. Borghi F., Seva-Pessoa B., Grassi-Kassisse D.M. The adipose tissue and the involvement of the renin-angiotensin-aldosterone system in cardiometabolic syndrome // *Cell Tissue Res*. 2016. Vol. 366, No. 3. P. 543–548. DOI: 10.1007/s00441-016-2515-6
17. Borobia A.M., Carcas A.J., Arnalich F., et al. A Cohort of Patients with COVID-19 in a Major Teaching Hospital in Europe // *J Clin Med*. 2020. Vol. 9, No. 6. ID 1733. DOI: 10.3390/jcm9061733
18. Cai Q., Chen F., Wang T., et al. Obesity and COVID-19 Severity in a Designated Hospital in Shenzhen, China // *Diabetes Care*. 2020. Vol. 43, No. 7. P. 1392–1398. DOI: 10.2337/dc20-0576
19. Cariou B., Hadjadj S., Wargny M., et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study // *Diabetologia*. 2020. Vol. 63. P. 1500–1515. DOI: 10.1007/s00125-020-05180-x
20. Chee Y.J., Ng S.J.H., Yeoh E. Diabetic ketoacidosis precipitated by COVID-19 in a patient with newly diagnosed diabetes mellitus // *Diabetes Res Clin Pract*. 2020. Vol. 164. ID 108166. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108166
21. Cinti S., Mitchell G., Barbatelli G., et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans // *J Lipid Res*. 2005. Vol. 46, No. 11. P. 2347–2355. DOI: 10.1194/jlr.M500294-JLR200
22. Costa F.F., Rosario W.R., Ribeiro Farias A.C., et al. Metabolic syndrome and COVID-19: An update on the associated comorbidities and proposed therapies // *Diabetes & metabolic syndrome*. 2020. Vol. 14, No. 5. P. 809–814. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.06.016
23. COVID-19 and Obesity: The 2021 Atlas. World Obesity Federation. 2021 [Internet]. Дата обращения: 05.07.2021. Доступ по ссылке: <https://www.worldobesityday.org/assets/downloads/COVID-19-and-Obesity-The-2021-Atlas.pdf>
24. COVID-19 Map. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [Internet]. Дата обращения: 02.07.2021. Доступ по ссылке: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
25. Cure E., Cure M.C. Can dapagliflozin have a protective effect against COVID-19 infection? A hypothesis // *Diabetes Metab Syndr: Clin Res Rev*. 2020. Vol. 14, No. 4. P. 405–406. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.04.024
26. Das U.N. Renin–angiotensin–aldosterone system in insulin resistance and metabolic syndrome // *J Transl Int Med*. 2016. Vol. 4, No. 2. P. 66–72. DOI: 10.1515/jtim-2016-0022
27. Fan J., Wang H., Ye G., et al. Letter to the Editor: Low-density lipoprotein is a potential predictor of poor prognosis in patients with coronavirus disease 2019 // *Metabolism*. 2020. Vol. 107. ID 154243. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154243
28. Fan V.S., Dominitz J.A., Eastment M.C., et al. Risk factors for testing positive for SARS-CoV-2 in a national US healthcare system // *Clin Infect Dis*. 2020. Vol. 73, No. 9. P. e3085–e3094. DOI: 10.1093/cid/ciaa1624
29. Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A., et al.; COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected with SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy // *JAMA*. 2020. Vol. 323, No. 16. P. 1574–1581. DOI: 10.1001/jama.2020.5394
30. Grundy S.M. Metabolic syndrome pandemic // *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology*. 2008. Vol. 28, No. 4. P. 629–636. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.151092
31. Guan W.J. China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // *N Engl J Med*. 2020. Vol. 382. P. 1859–1862. DOI: 10.1056/NEJMc2005203
32. Hahn B.H., Grossman J., Chen W., McMahon M. The pathogenesis of atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases: Roles of inflammation and dyslipidemia // *J Autoimmun*. 2007. Vol. 28, No. 2–3. P. 69–75. DOI: 10.1016/j.jaut.2007.02.004
33. Hamer M., Kivimaki M., Gale C.R., Batty G.D. Lifestyle risk factors, inflammatory mechanisms, and COVID-19 hospitalization: A community-based cohort study of 387,109 adults in UK // *Brain, Behavior, and Immunity*. 2020. Vol. 87. P. 184–187. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.05.059
34. Hariyanto T.I., Kurniawan A. Metformin use is associated with reduced mortality rate from coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection // *Obes Med*. 2020. Vol. 19. ID 100290. DOI: 10.1016/j.obmed.2020.100290
35. Hersoug L.G., Linneberg A. The link between the epidemics of obesity and allergic diseases: does obesity induce decreased immune tolerance? // *Allergy*. 2007. Vol. 62, No. 10. P. 1205–1213. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01506.x
36. Hilsner J.R., Han Y., Biswas S., et al. Association of serum HDL-cholesterol and apolipoprotein A1 levels with risk of severe SARS-CoV-2 infection // *J Lipid Res*. 2021. Vol. 62. ID100061. DOI: 10.1016/j.jlr.2021.100061
37. Hippisley-Cox J., Young D., Coupland C., et al. Risk of severe COVID-19 disease with ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers: cohort study including 8.3 million people // *Heart*. 2020. Vol. 106, No. 19. P. 1503–1511. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-317393
38. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease in-

- hibitor // *Cell*. 2020. Vol. 181, No. 2. P. 271–280. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052
39. Holman N., Knighton P., Kar P., et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study // *Lancet Diabetes Endocrinology*. 2020. Vol. 8, No. 10. P. 823–833. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30271-0
 40. Hu X., Chen D., Wu L., et al. Declined serum high density lipoprotein cholesterol is associated with the severity of COVID-19 infection // *Clinica Chimica Acta*. 2020. Vol. 510. P. 105–110. DOI: 10.1016/j.cca.2020.07.015
 41. Huang I., Lim M.A., Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia – a systematic review, meta-analysis, and meta-regression // *Diabetes Metab Syndr: Clin Res Rev*. 2020. Vol. 14, No. 4. P. 395–403. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.04.018
 42. Huang S.C., Smith A.M., Everts B., et al. Metabolic reprogramming mediated by the mTORC2-IRF4 signaling axis is essential for macrophage alternative activation // *Immunity*. 2016. Vol. 45, No. 4. P. 817–830. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.09.016
 43. IDF Diabetes Atlas (9th edition 2019). Demographic and geographic outline [Internet]. Дата обращения: 03.07.2021. Доступ по ссылке: <https://www.diabetesatlas.org/en/sections/demographic-and-geographic-outline.html>
 44. Iqbal Z., Ho J.H., Adam S., et al. Managing hyperlipidaemia in patients with COVID-19 and during its pandemic: An expert panel position statement from HEART UK // *Atherosclerosis*. 2020. Vol. 313. P. 126–136. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.008
 45. Kim S.Y., Kumble S., Patel B., et al. Managing the Rehabilitation Wave: Rehabilitation Services for COVID-19 Survivors // *Arch Phys Med Rehabil*. 2020. Vol. 101, No. 12. P. 2243–2249. DOI: 10.1016/j.apmr.2020.09.372
 46. Li G., Du L., Cao X., et al. Follow-up study on serum cholesterol profiles and potential sequelae in recovered COVID-19 patients // *BMC Infect Dis*. 2021. Vol. 21. ID 299. DOI: 10.1186/s12879-021-05984-1
 47. Li Y., Zhang Z., Yang L., et al. The MERS-CoV receptor DPP4 as a candidate binding target of the SARS-CoV-2 spike // *iScience*. 2020. Vol. 23, No. 8. ID 101400. DOI: 10.1016/j.isci.2020.101400
 48. Liu F., Long X., Zhang B., et al. ACE2 expression in pancreas may cause pancreatic damage after SARS-CoV-2 infection // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020. Vol. 18, No. 9. P. 2128–2130. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.04.040
 49. Liu R., Nikolajczyk B.S. Tissue Immune Cells Fuel Obesity-Associated Inflammation in Adipose Tissue and Beyond // *Front Immunol*. 2019. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01587
 50. Lorenzo-González C., Atienza-Sánchez E., Reyes-Umpierrez D., et al. Safety and efficacy of DPP4-inhibitors for management of hospitalized general medicine and surgery patients with type 2 diabetes // *Endocr Pract*. 2020. Vol. 26, No. 7. P. 722–728. DOI: 10.4158/EP-2019-0481
 51. Manna P., Jain S.K. Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health Risks: Causes and Therapeutic Strategies // *Metabolic syndrome and related disorders*. 2015. Vol. 13, No. 10. P. 423–444. DOI: 10.1089/met.2015.0095
 52. Marseglia L., Manti S., D'Angelo G., et al. Oxidative stress in obesity: a critical component in human diseases // *Int J Mol Sci*. 2014. Vol. 16, No. 1. P. 378–400. DOI: 10.3390/ijms16010378
 53. Masana L., Correig E., Ibarretxe D., et al.; STACOV-XULA research group. Low HDL and high triglycerides predict COVID-19 severity // *Sci Rep*. 2021. Vol. 11. No. 1. ID 7217. DOI: 10.1038/s41598-021-86747-5
 54. Medrano M., Cadenas-Sanchez C., Osés M., et al. Changes in lifestyle behaviours during the COVID-19 confinement in Spanish children: A longitudinal analysis from the MUGI project // *Pediatr Obes*. 2021. Vol. 16. No. 4. ID e12731. DOI: 10.1111/ijpo.12731
 55. Miesbach W. Pathological Role of Angiotensin II in Severe COVID-19 // *TH open*. 2020. Vol. 4, No. 2. P. e138–e144. DOI: 10.1055/s-0040-1713678
 56. Mirzaei F., Khodadadi I., Vafaei S.A., et al. Importance of hyperglycemia in COVID-19 intensive-care patients: Mechanism and treatment strategy // *Prim Care Diabetes*. 2021. Vol. 15, No. 3. P. 409–416. DOI: 10.1016/j.pcd.2021.01.002
 57. Obesity: missing the 2025 global targets. World Obesity Federation. 2020 [Internet]. Дата обращения: 09.07.2021. Доступ по ссылке: <https://data.worldobesity.org/publications/WOF-Missing-the-2025-Global-Targets-Report-FINAL-WEB.pdf>
 58. Okada-Iwabu M., Iwabu M., Ueki K., et al. Perspective of Small-Molecule AdipoR Agonist for Type 2 Diabetes and Short Life in Obesity // *Diabetes Metab J*. 2015. Vol. 39, No. 5. P. 363–372. DOI: 10.4093/dmj.2015.39.5.363
 59. Petrilli C.M., Jones S.A., Yang J. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study // *The BMJ*. 2020. Vol. 369. ID m1966. DOI: 10.1136/bmj.m1966
 60. Petrilli C.M., Jones S.A., Yang J., et al. Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with COVID-19 disease in New York City // *medRxiv*. 2020. DOI: 10.1101/2020.04.08.20057794
 61. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area // *JAMA*. 2020. Vol. 323, No. 20. P. 2052–2059. DOI: 10.1001/jama.2020.6775
 62. Roca-Ho H., Palau V., Gimeno J., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 influences pancreatic and renal func-

- tion in diabetic mice // *Lab Invest.* 2020. Vol. 100, No. 9. P. 1169–1183. DOI: 10.1038/s41374-020-0440-5
63. Roccaforte V., Daves M., Lippi G., et al. Altered lipid profile in patients with COVID-19 infection // *JLPM.* 2021. Vol. 6. DOI: 10.21037/jlpm-20-98
 64. Rottoli M., Bernante P., Belvedere A., et al. How important is obesity as a risk factor for respiratory failure, intensive care admission and death in hospitalised COVID-19 patients? Results from a single Italian centre // *Eur J Endocrinol.* 2020. Vol. 183, No. 4. P. 389–397. DOI: 10.1530/EJE-20-0541
 65. Rundle A.G., Park Y., Herbstman J.B., et al. COVID-19-related school closings and risk of weight gain among children // *Obesity (Silver Spring).* 2020. Vol. 28, No. 6. P. 1008–1009. DOI: 10.1002/oby.22813
 66. Ruotolo G., Howard B.V. Dyslipidemia of the metabolic syndrome // *Curr Cardiol Rep.* 2002. Vol. 4. P. 494–500. DOI: 10.1007/s11886-002-0113-6
 67. Santos A., Magro D.O., Evangelista-Poderoso R., Saad M.J.A. Diabetes, obesity, and insulin resistance in COVID-19: molecular interrelationship and therapeutic implications // *Diabetol Metab Syndr.* 2021. Vol. 13, No. 23. P. 1–14. DOI: 10.1186/s13098-021-00639-2
 68. Savoia A., Volpe M., Kreutz R. Hypertension, a Moving Target in COVID-19 // *Circ Res.* 2021. Vol. 128, No. 7. P. 1062–1079. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318054
 69. Scheen A.J. Metformin and COVID-19: from cellular mechanisms to reduced mortality // *Diabetol Metab J.* 2020. Vol. 46. No. 6. P. 423–426. DOI: 10.1016/j.diabet.2020.07.006
 70. Sharma S., Ray A., Sadasivam B. Metformin in COVID-19: a possible role beyond diabetes // *Diabetes Res Clin Pract.* 2020. Vol. 164. ID 108183. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108183
 71. Shimobayashi M., Albert V., Woelnerhanssen B., et al. Insulin resistance causes inflammation in adipose tissue // *J Clin Investig.* 2018. Vol. 128, No. 4. P. 1538–1550. DOI: 10.1172/JCI96139
 72. Shoemaker R., Yiannikouris F., Thatcher S., Cassis L. ACE2 deficiency reduces β -cell mass and impairs β -cell proliferation in obese C57BL/6 mice // *Am J Physiol – Endocrinol Metab.* 2015. Vol. 309, No. 7. P. E621–E631. DOI: 10.1152/ajpendo.00054.2015
 73. Siddiqi H.K., Mehra M.R. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal // *J Heart Lung Transplant.* 2020. Vol. 39, No. 5. P. 405–407. DOI: 10.1016/j.healun.2020.03.012
 74. Simonnet A., Chetboun M., Poissy J., et al. LICORN and the Lille COVID-19 and Obesity study group. High prevalence of obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation // *Obesity (Silver Spring).* 2020. Vol. 28, No. 7. P. 1195–1199. DOI: 10.1002/oby.23006
 75. Singh A.K., Singh R. Hyperglycemia without diabetes and new-onset diabetes are both associated with poorer outcomes in COVID-19 // *Diabetes Res Clin Pract.* 2020. Vol. 167. ID108382. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108382
 76. Srikanthan K., Feyh A., Visweshwar H., et al. Systematic Review of Metabolic Syndrome Biomarkers: A Panel for Early Detection, Management, and Risk Stratification in the West Virginian Population // *Int J Med Sci.* 2016. Vol. 13, No. 1. P. 25–38. DOI: 10.7150/ijms.13800
 77. Stefan N., Birkenfeld A.L., Schulze M.B., Ludwig D.S. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. *Nature Review//Endocrinology.* 2020. Vol. 16. P. 341–342. DOI: 10.1038/s41574-020-0364-6
 78. Steinberg E., Wright E., Kushner B. In Young Adults with COVID-19, Obesity Is Associated with Adverse Outcomes // *West JEM: Integrating Emergency Care with Population Health.* 2020. Vol. 21, No. 4. P. 752–755. DOI: 10.5811/westjem.2020.5.47972
 79. Styne D.M., Arslanian S.A., Connor E.L., et al. Pediatric Obesity-Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *Journal Clin Endocrinol Metabol.* 2017. Vol. 102, No. 3. P. 709–757. DOI: 10.1210/jc.2016-2573
 80. Tsubai T., Noda Y., Ito K., et al. Insulin elevates leptin secretion and mRNA levels via cyclicAMP in 3T3-L1 adipocytes deprived of glucose // *Heliyon.* 2016. Vol. 2, No. 11. ID e00194. DOI: 10.1016/j.heliyon.2016.e00194
 81. Wang D., Hu B., Hu C., et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // *JAMA.* 2020. Vol. 323, No. 11. P. 1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585
 82. Wang G., Zhang Q., Zhao X., et al. Low high-density lipoprotein level is correlated with the severity of COVID-19 patients: an observational study // *Lipids Health Dis.* 2020. Vol. 19. ID 204. DOI: 10.1186/s12944-020-01382-9
 83. Wei X., Zeng W., Su J., et al. Hypolipidemia is associated with the severity of COVID-19 // *J Clin Lipidol.* 2020. Vol. 14. No. 3. P. 297–304. DOI: 10.1016/j.jacl.2020.04.008
 84. WHO guidelines on physical activity, sedentary behavior and sleep for children under 5 years of age. 2019 [Internet]. Дата обращения: 28.07.2021. Доступ по ссылке: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311664>
 85. Williamson E.J., Walker A.J., Bhaskaran K., et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY // *Nature.* 2020. Vol. 584. P. 430–436. DOI: 10.1038/s41586-020-2521-4
 86. Wu C., Chen X., Cai Y., et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan //

- China JAMA Internal Medicine. 2020. Vol. 180, No. 7. P. 934–943. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994
87. Xie J., Tong Z., Guan X., et al. Clinical Characteristics of Patients Who Died of Coronavirus Disease 2019 in China // JAMA Network Open. 2020. Vol. 3, No. 4. ID e205619. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.5619
 88. Yamauchi T., Kamon J., Waki H., et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity // Nat Med. 2001. Vol. 7, No. 8. P. 941–946. DOI: 10.1038/90984
 89. Yang X., Yu Y., Xu J., et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study // Lancet Respir Med. 2020. Vol. 8, No. 5. P. 475–481. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5
 90. Zeller M., Danchin N., Simon D., et al. French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction investigators. Impact of type of preadmission sulfonylureas on mortality and cardiovascular outcomes in diabetic patients with acute myocardial infarction // J Clin Endocrinol Metab. 2010. Vol. 95, No. 11. P. 4993–5002. DOI: 10.1210/jc.2010-0449
 91. Zhang W., Xu Y.Z., Liu B., et al. Pioglitazone up-regulates angiotensin converting enzyme 2 expression in insulin-sensitive tissues in rats with high-fat diet-induced nonalcoholic steatohepatitis // The Scientific World Journal. 2014. ID 603409. DOI: 10.1155/2014/603409
 92. Zhu L., She Z.G., Cheng X., et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes // Cell Metab. 2020. Vol. 31, No. 6. P. 1068–1077. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.04.021
 5. Rossiiskaya assotsiatsiya ehndokrinologov. *Klinicheskie rekomendatsii. Ozhirenie u detei*. Moscow: Rossiiskaya assotsiatsiya ehndokrinologov, 2021. 77 p. (In Russ.)
 6. Romantsova TR, Sych YuP. Immunometabolism and meta-inflammation in obesity. *Obesity and Metabolism*. 2019;16(4):3–17. (In Russ.) DOI: 10.14341/omet12218
 7. Ahlström B, Frithiof R, Hultström M, et al. The Swedish COVID-19 intensive care cohort: Risk factors of ICU admission and ICU mortality. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2021;65(4):525–533. DOI: 10.1111/aas.13781
 8. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67402-8
 9. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2002;346:1221–1231. DOI: 10.1056/NEJMra011775
 10. Aparisi Á, Iglesias-Echeverría C, Ybarra-Falcón C, et al. Low-density lipoprotein cholesterol levels are associated with poor clinical outcomes in COVID-19. *medRxiv*. 2020. DOI: 10.1101/2020.10.06.20207092
 11. Atmosudigdo IS, Pranata R, Lim MA, et al. Dyslipidemia Increases the Risk of Severe COVID-19: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *Clin Med Insights: Endocrinol Diabetes*. 2020;14:1–7. DOI: 10.1177/1179551421990675
 12. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr: Clin Res Rev*. 2020;14(3):247–250. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.03.013
 13. Berg CM, Lappas G, Strandhagen E, et al. Food patterns and cardiovascular disease risk factors: the Swedish INTERGENE research program. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(2):289–297. DOI: 10.1093/ajcn/88.2.289
 14. Blaton VH, Korita I, Buló A. How is metabolic syndrome related to dyslipidemia? *Biochem Med*. 2008;18(2):14–24. DOI: 10.11613/BM.2008.003
 15. Bode B, Garrett V, Messler J, et al. Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol*. 2020;14(4):813–821. DOI: 10.1177/1932296820924469
 16. Borghi F, Sevá-Pessôa B, Grassi-Kassisse DM. The adipose tissue and the involvement of the renin-angiotensin-aldosterone system in cardiometabolic syndrome. *Cell Tissue Res*. 2016;366(3):543–548. DOI: 10.1007/s00441-016-2515-6
 17. Borobia AM, Carcas AJ, Arnalich F, et al. A Cohort of Patients with COVID-19 in a Major Teaching Hospital in Europe. *J Clin Med*. 2020;9(6):1733. DOI: 10.3390/jcm9061733
 18. Cai Q, Chen F, Wang T, 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
 19. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19

REFERENCES

1. Alexandrovich YuS, Alekseeva EI, Bakradze MD, et al. Clinical Features and Management of the Disease Caused by New Coronaviral Infection (COVID-19) in Children. Version 2. *Pediatric Pharmacology*. 2020;17(3):187–212. (In Russ.) DOI: 10.15690/pf.v17i3.2123
2. Belkin AA. Syndrome effects of intensive therapy – post intensive care syndrome (PICS). *Annals of Critical Care*. 2018;(2):12–23. (In Russ.) DOI: 10.21320/1818-474X-2018-2-12-23
3. Bubnova MG, Persiyanova-Dubrova AL, Lyamina NP, Aronov DM. Rehabilitation after new coronavirus infection (COVID-19): principles and approaches. *CardioSomatics*. 2020;11(4):6–14. (In Russ.) DOI: 10.26442/22217185.2020.4.200570
4. Demidova TYu, Volkova EI, Gritskevich EYu. Peculiarities of the COVID-19 course and consequences in overweight and obese patients. Lessons from the current pandemic. *Obesity and metabolism*. 2020;17(4):375–384. (In Russ.) DOI: 10.14341/omet12663

- and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia*. 2020; 63:1500–1515. DOI: 10.1007/s00125-020-05180-x
20. Chee YJ, Ng SJH, Yeoh E. Diabetic ketoacidosis precipitated by COVID-19 in a patient with newly diagnosed diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;164:108166. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108166
 21. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res*. 2005;46(11):2347–2355. DOI: 10.1194/jlr.M500294-JLR200
 22. Costa FF, Rosário WR, Ribeiro Farias AC, et al. Metabolic syndrome and COVID-19: An update on the associated comorbidities and proposed therapies. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2020;14(5):809–814. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.06.016
 23. COVID-19 and Obesity: The 2021 Atlas. World Obesity Federation. 2021. [Internet]. [cited 2021 Jul 5]. Available from: <https://www.worldobesityday.org/assets/downloads/COVID-19-and-Obesity-The-2021-Atlas.pdf>
 24. COVID-19 Map. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [Internet]. [cited 2021 Jul 7]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
 25. Cure E, Cure MC. Can dapagliflozin have a protective effect against COVID-19 infection? A hypothesis. *Diabetes Metab Syndr: Clin Res Rev*. 2020;14(4):405–406. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.04.024
 26. Das UN. Renin–angiotensin–aldosterone system in insulin resistance and metabolic syndrome. *J Transl Int Med*. 2016;4(2):66–72. DOI: 10.1515/jtim-2016-0022
 27. Fan J, Wang H, Ye G, et al. 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
 28. Fan VS, Dominitz JA, Eastment MC, et al. Risk factors for testing positive for SARS-CoV-2 in a national US health-care system. *Clin Infect Dis*. 2020;73(9):e3085–e3094. DOI: 10.1093/cid/ciaa1624
 29. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al.: COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected with SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574–1581. DOI: 10.1001/jama.2020.5394
 30. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology*. 2008;28(4): 629–636. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.151092
 31. Guan WJ. China Medical Treatment Expert Group for COVID-19 Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382: 1859–1862. DOI: 10.1056/NEJMc2005203
 32. Hahn BH, Grossman J, Chen W, McMahon M. The pathogenesis of atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases: Roles of inflammation and dyslipidemia. *J Autoimmun*. 2007;28(2–3):69–75. DOI: 10.1016/j.jaut.2007.02.004
 33. Hamer M, Kivimäki M, Gale CR, Batty GD. Lifestyle risk factors, inflammatory mechanisms, and COVID-19 hospitalization: A community-based cohort study of 387,109 adults in UK. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2020;87:184–187. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.05.059
 34. Hariyanto TI, Kurniawan A. Metformin use is associated with reduced mortality rate from coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Obes Med*. 2020;19:100290. DOI: 10.1016/j.obmed.2020.100290
 35. Hersoug LG, Linneberg A. The link between the epidemics of obesity and allergic diseases: does obesity induce decreased immune tolerance? *Allergy*. 2007;62(10): 1205–1213. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01506.x
 36. Hilser JR, Han Y, Biswas S, et al. Association of serum HDL-cholesterol and apolipoprotein A1 levels with risk of severe SARS-CoV-2 infection. *J Lipid Res*. 2021;62:100061. DOI: 10.1016/j.jlr.2021.100061
 37. Hippisley-Cox J, Young D, Coupland C, et al. Risk of severe COVID-19 disease with ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers: cohort study including 8.3 million people. *Heart*. 2020;106(19):1503–1511. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-317393
 38. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271–280. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052
 39. Holman N, Knighton P, Kar P, et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinology*. 2020;8(10): 823–833. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30271-0
 40. Hu X, Chen D, Wu L, et al. Declined serum high density lipoprotein cholesterol is associated with the severity of COVID-19 infection. *Clinica Chimica Acta*. 2020;510:105–110. DOI: 10.1016/j.cca.2020.07.015
 41. Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia – a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr: Clin Res Rev*. 2020;14(4):395–403. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.04.018
 42. Huang SC, Smith AM, Everts B, et al. Metabolic reprogramming mediated by the mTORC2-IRF4 signaling axis is essential for macrophage alternative activation. *Immunity*. 2016;45(4):817–830. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.09.016
 43. IDF Diabetes Atlas (9th edition 2019). Demographic and geographic outline [Internet]. [cited 2021 Jul 3]. Available from: <https://www.diabetesatlas.org/en/sections/demographic-and-geographic-outline.html>

44. Iqbal Z, Ho JH, Adam S, et al. Managing hyperlipidaemia in patients with COVID-19 and during its pandemic: An expert panel position statement from HEART UK. *Atherosclerosis*. 2020;313:126–136. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.008
45. Kim SY, Kumble S, Patel B, et al. Managing the Rehabilitation Wave: Rehabilitation Services for COVID-19 Survivors. *Arch Phys Med Rehabil*. 2020;101(12):2243–2249. DOI: 10.1016/j.apmr.2020.09.372
46. Li G, Du L, Cao X, et al. Follow-up study on serum cholesterol profiles and potential sequelae in recovered COVID-19 patients. *BMC Infect Dis*. 2021;21:299. DOI: 10.1186/s12879-021-05984-1
47. Li Y, Zhang Z, Yang L, et al. The MERS-CoV receptor DPP4 as a candidate binding target of the SARS-CoV-2 spike. *iScience*. 2020;23(8):101400. DOI: 10.1016/j.isci.2020.101400
48. Liu F, Long X, Zhang B, et al. ACE2 expression in pancreas may cause pancreatic damage after SARS-CoV-2 infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(9):2128–2130. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.04.040
49. Liu R, Nikolajczyk BS. Tissue Immune Cells Fuel Obesity-Associated Inflammation in Adipose Tissue and Beyond. *Front Immunol*. 2019. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01587
50. Lorenzo-González C, Atienza-Sánchez E, Reyes-Umpierrez D, et al. Safety and efficacy of DPP4-inhibitors for management of hospitalized general medicine and surgery patients with type 2 diabetes. *Endocr Pract*. 2020;26(7):722–728. DOI: 10.4158/EP-2019-0481
51. Manna P, Jain SK. Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health Risks: Causes and Therapeutic Strategies. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2015;13(10):423–444. DOI: 10.1089/met.2015.0095
52. Marseglia L, Manti S, D'Angelo G, et al. Oxidative stress in obesity: a critical component in human diseases. *Int J Mol Sci*. 2014;16(1):378–400. DOI: 10.3390/ijms16010378
53. Masana L, Correig E, Ibarretxe D, et al. STACOV-XULA research group. Low HDL and high triglycerides predict COVID-19 severity. *Sci Rep*. 2021;11(1):7217. DOI: 10.1038/s41598-021-86747-5
54. Medrano M, Cadenas-Sanchez C, Osés M, et al. Changes in lifestyle behaviours during the COVID-19 confinement in Spanish children: A longitudinal analysis from the MUGI project. *Pediatr Obes*. 2021;16(4):e12731. DOI: 10.1111/ijpo.12731
55. Miesbach W. Pathological Role of Angiotensin II in Severe COVID-19. *TH open*. 2020;4(2):e138–e144. DOI: 10.1055/s-0040-1713678
56. Mirzaei F, Khodadadi I, Vafaei SA, et al. Importance of hyperglycemia in COVID-19 intensive-care patients: Mechanism and treatment strategy. *Prim Care Diabetes*. 2021;15(3):409–416. DOI: 10.1016/j.pcd.2021.01.002
57. Obesity: missing the 2025 global targets. World Obesity Federation. 2020 [Internet]. [cited 2021 Jul 9]. Available from: <https://data.worldobesity.org/publications/WOF-Missing-the-2025-Global-Targets-Report-FINAL-WEB.pdf>
58. Okada-Iwabu M, Iwabu M, Ueki K, et al. Perspective of Small-Molecule AdipoR Agonist for Type 2 Diabetes and Short Life in Obesity. *Diabetes Metab J*. 2015;39(5):363–372. DOI: 10.4093/dmj.2015.39.5.363
59. Petrilli CM, Jones SA, Yang J. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *The BMJ*. 2020;369:m1966. DOI: 10.1136/bmj.m1966
60. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with COVID-19 disease in New York City. *medRxiv*. 2020. DOI: 10.1101/2020.04.08.20057794
61. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, 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
62. Roca-Ho H, Palau V, Gimeno J, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 influences pancreatic and renal function in diabetic mice. *Lab Invest*. 2020;100(9):1169–1183. DOI: 10.1038/s41374-020-0440-5
63. Roccaforte V, Daves M, Lippi G, et al. Altered lipid profile in patients with COVID-19 infection. *JLPM*. 2021;6. DOI: 10.21037/jlpm-20-98
64. Rottoli M, Bernante P, Belvedere A, et al. How important is obesity as a risk factor for respiratory failure, intensive care admission and death in hospitalised COVID-19 patients? Results from a single Italian centre. *Eur J Endocrinol*. 2020;183(4):389–397. DOI: 10.1530/EJE-20-0541
65. Rundle AG, Park Y, Herbstman JB, et al. COVID-19-related school closings and risk of weight gain among children. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(6):1008–1009. DOI: 10.1002/oby.22813
66. Ruotolo G, Howard BV. Dyslipidemia of the metabolic syndrome. *Curr Cardiol Rep*. 2002;4:494–500. DOI: 10.1007/s11886-002-0113-6
67. Santos A, Magro DO, Evangelista-Poderoso R, Saad MJA. Diabetes, obesity, and insulin resistance in COVID-19: molecular interrelationship and therapeutic implications. *Diabetol Metab Syndr*. 2021;13(23):1–14. DOI: 10.1186/s13098-021-00639-2
68. Savoia A, Volpe M, Kreutz R. Hypertension, a Moving Target in COVID-19. *Circ Res*. 2021;128(7):1062–1079. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318054
69. Scheen AJ. Metformin and COVID-19: from cellular mechanisms to reduced mortality. *Diabetol Metab J*. 2020;46(6):423–426. DOI: 10.1016/j.diabet.2020.07.006

70. Sharma S, Ray A, Sadasivam B. Metformin in COVID-19: a possible role beyond diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;164:108183. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108183
71. Shimobayashi M, Albert V, Woelnerhanssen B, et al. Insulin resistance causes inflammation in adipose tissue. *J Clin Investig.* 2018;128(4):1538–1550. DOI: 10.1172/JCI96139
72. Shoemaker R, Yiannikouris F, Thatcher S, Cassis L. ACE2 deficiency reduces β -cell mass and impairs β -cell proliferation in obese C57BL/6 mice. *Am J Physiol – Endocrinol Metab.* 2015;309(7):E621–E631. DOI: 10.1152/ajpendo.00054.2015
73. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant.* 2020;39(5):405–407. DOI: 10.1016/j.healun.2020.03.012
74. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, et al. LICORN and the Lille COVID-19 and Obesity study group. 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.23006
75. Singh AK, Singh R. Hyperglycemia without diabetes and new-onset diabetes are both associated with poorer outcomes in COVID-19. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;167:108382. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108382
76. Srikanthan K, Feyh A, Visweshwar H, et al. Systematic Review of Metabolic Syndrome Biomarkers: A Panel for Early Detection, Management, and Risk Stratification in the West Virginian Population. *Int J Med Sci.* 2016;13(1):25–38. DOI: 10.7150/ijms.13800
77. Stefan N, Birkenfeld AL, Schulze MB, Ludwig DS. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. *Nature Review. Endocrinology.* 2020;16:341–342. DOI: 10.1038/s41574-020-0364-6
78. Steinberg E, Wright E, Kushner B. In Young Adults with COVID-19, Obesity Is Associated with Adverse Outcomes. *West JEM: Integrating Emergency Care with Population Health.* 2020;21(4):752–755. DOI: 10.5811/westjem.2020.5.47972
79. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, et al. Pediatric Obesity-Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal Clin Endocrinol Metabol.* 2017;102(3):709–757. DOI: 10.1210/jc.2016-2573
80. Tsubai T, Noda Y, Ito K, et al. Insulin elevates leptin secretion and mRNA levels via cyclicAMP in 3T3-L1 adipocytes deprived of glucose. *Heliyon.* 2016;2(11):e00194. DOI: 10.1016/j.heliyon.2016.e00194
81. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585
82. Wang G, Zhang Q, Zhao X, et al. Low high-density lipoprotein level is correlated with the severity of COVID-19 patients: an observational study. *Lipids Health Dis.* 2020;19:204. DOI: 10.1186/s12944-020-01382-9
83. Wei X, Zeng W, Su J, et al. 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
84. WHO guidelines on physical activity, sedentary behavior and sleep for children under 5 years of age. 2019 [Internet]. [cited 2021 Jul 7]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311664>
85. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* 2020;584:430–436. DOI: 10.1038/s41586-020-2521-4
86. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan. *China JAMA Internal Medicine.* 2020;180(7):934–943. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994
87. Xie J, Tong Z, Guan X, et al. Clinical Characteristics of Patients Who Died of Coronavirus Disease 2019 in China. *JAMA Network Open.* 2020;3(4):e205619. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.5619
88. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med.* 2001;7(8):941–946. DOI: 10.1038/90984
89. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):475–481. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5
90. Zeller M, Danchin N, Simon D, et al. French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction investigators. Impact of type of preadmission sulfonyleureas on mortality and cardiovascular outcomes in diabetic patients with acute myocardial infarction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(11):4993–5002. DOI: 10.1210/jc.2010-0449
91. Zhang W, Xu YZ, Liu B, et al. Pioglitazone upregulates angiotensin converting enzyme 2 expression in insulin-sensitive tissues in rats with high-fat diet-induced non-alcoholic steatohepatitis. *The Scientific World Journal.* 2014;603409. DOI: 10.1155/2014/603409
92. Zhu L, She ZG, Cheng X, et al. 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. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.04.021

◆ Информация об авторах

Дмитрий Олегович Иванов – д-р мед. наук, профессор, главный внештатный специалист-неонатолог Минздрава России, заведующий кафедрой неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО, ректор. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: doivanov@yandex.ru

Юрий Павлович Успенский – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии имени проф. В.А. Вальдмана. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: uspenskiy65@mail.ru

Андрей Михайлович Сарана – канд. мед. наук, доцент кафедры последипломого медицинского образования, медицинский факультет. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», первый заместитель председателя Комитета по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: asarana@mail.ru

Юлия Александровна Фоминых – д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии имени проф. В.А. Вальдмана. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: jaf@mail.ru

Яна Вячеславовна Соусова – ассистент кафедры факультетской терапии имени проф. В.А. Вальдмана. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: i.v.sousova@yandex.ru

Дмитрий Владимирович Захаров – канд. мед. наук, заместитель директора НМИЦ по профилю «педиатрия», доцент кафедры факультетской терапии имени проф. В.А. Вальдмана. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: dmitryzakharov@mail.ru

◆ Information about the authors

Dmitry O. Ivanov – MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Neonatology with Courses in Neurology and Obstetrics-Gynecology, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Rector. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: doivanov@yandex.ru.

Yury P. Uspenskiy – MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Valdman. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: uspenskiy65@mail.ru.

Andrey M. Sarana – MD, PhD, Associate Professor, Department of Postgraduate Medical Education. Saint Petersburg State University, First Deputy Chief of the Healthcare Committee of the St. Petersburg Administration, Saint Petersburg, Russia. E-mail: asarana@mail.ru

Yulia A. Fominykh – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Valdman. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: jaf@mail.ru

Iana V. Sousova – Assistant, Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Valdman. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: i.v.sousova@yandex.ru

Dmitry V. Zakharov – MD, PhD, Deputy Director of the National Medical Research Center for specialty "Pediatrics", Associate Professor, Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Valdman. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: dmitryzakharov@mail.ru