


ВЛИЯНИЕ НА ЗАТЛЪСТЯВАНЕТО ПРИ ПАЦИЕНТИ С COVID-19



ЗАТЛЪСТЯВАНЕТО ПРЕДСТАВЛЯВА АБНОРМНО ИЛИ ПРЕКОМЕРНО ОТЛАГАНЕ НА МАСТНА ТЪКАН В ТЯЛОТО с неблагоприятно влияние, представляващо риск за здравето и благополучието на индивида. Коронавирусно заболяване 2019 (COVID-19) се причинява от новия тежък остър респираторен дистрес синдром коронавирус 2 (SARS-CoV-2). То бе обявено от Световната здравна организация (СЗО) на 11 март 2020 г. за световна пандемия. Във връзка с това нараства броят на проучванията, изучаващи връзката между затлъстяването и протичането на COVID-19. Епидемиологични проучвания в САЩ показват, че сред пациентите с COVID-19 и обезитет 69% са с ИТМ между 30 и 40 kg/m², а 30.1% са с ИТМ ≥40 kg/m².

В тази обзорна статия ние представяме актуални данни за влиянието на обезитета като рисков фактор за тежестта на протичане на COVID-19. В допълнение сме изложили вероятните механизми, по които затлъстяването влошава прогнозата при инфектираните със SARS-CoV-2 пациенти. Представили сме и препоръки за профилактика и проследяване на тази група пациенти във времена на пандемия.

 **д-р Антонина Герганова,**
проф. д-р Здравко Каменов, дм, дмн

Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Александровска“, МУ-София

Затлъстяването представлява абнормно или прекомерно отлагане на мастна тъкан в тялото с неблагоприятно влияние, представляващо риск за здравето и благополучието на индивида. СЗО поставя затлъстяването на едно от челните места сред хроничните болести при възрастните поради пандемичния му характер на разпространение^[1].

В клиничната практика широко застъпен за определение и класификация на затлъстяването е индексът на телесна маса (ИТМ), поради

факта че не се изчислява трудно (ИТМ=kg/m²), корелира добре с количеството мастна тъкан в тялото и с риска от болестност и смъртност. На базата на популяционни проучвания е определена горната граница за нормален ИТМ, която е 25 kg/m², при ИТМ над 30 kg/m² се поставя диагнозата затлъстяване, което се дели на няколко субкатегории: клас 1 – ИТМ над 30 kg/m² и <35 kg/m²; клас 2 – ИТМ ≥35 kg/m² и <40 kg/m²; клас 3 – ИТМ ≥40 kg/m²[2]. Ограниченията при използването на ИТМ са свързани с това, че има

расови/етнически различия, не ни дава информация за разпределението на мастната тъкан в тялото, не може да разграничи мастната от немастната маса, поради което трябва да се използва с повишено внимание при спортисти и хора в напреднала възраст. Съществуват и други антропометрични показатели като измерване дебелина на кожна гънка, обиколка на талията, отношение талия/ханш, отношение талия/ръст, обиколка на шията. Както и изследвания за оценка на телесния състав като двойно-енер-

Ключови думи:
обезитет, мастна тъкан, SARS-CoV-2, пандемия

гийната абсорбциометрия (DXA), биоелектрически импеданс и образни методи (КТ, УЗИ и МРТ), чиято употреба нараства в посока оценка на индивидуалния риск от затлъстяване и асоциираните с него усложнения като захарен диабет тип 2 и сърдечно-съдови заболявания.

Според последните епидемиологични данни през 2016 г. повече от 1.9 млрд. възрастни (над 18-годишна възраст) са били с наднормено тегло (39%), като от тях над 600 млн. – със затлъстяване^[3]. По данни на Европейската асоциация за изучаване на затлъстяването (EASO) ситуацията в България не се различава от световните тенденции – 23.7% от възрастните са със затлъстяване, 34.5% – с наднормено тегло, или 58.2% от пълнолетното българското население е с обезитет или наднормено тегло^[4]. То засяга по-често мъжете отколкото жените (38.8% срещу 28.3%, $p < 0.001$)^[5].

С нарастването на честотата на затлъстяването се увеличава предразположението към инфекциозни заболявания. През 2009 г., в хода на пандемията от инфлуенца А (H1N1), затлъстяването за първи път е идентифицирано като рисков фактор за по-тежко протичане и смъртност сред инфектираните^[6]. В допълнение тогава се натрупват данни, че пациентите с обезитет са по-заразни от пациентите с нормално телесно тегло, като те разпространяват вирусите с 42% по-дълго^[7].

COVID-19 е инфекциозна болест, която се причинява от SARS-CoV-2 и бе обявена от СЗО на 11 март 2020 г. за световна пандемия^[8]. Във връзка с това и нараства броят на проучванията, които се опитват да свържат затлъстяването с по-тежкото протичане и по-високата смъртност от COVID-19^[9-11]. Епидемиологични проучвания в САЩ показват, че сред

пациентите с COVID-19 и обезитет, 69% са с ИТМ между 30 и 40 kg/m², а 30.1% са с ИТМ ≥ 40 kg/m²^[12].

Влияние на затлъстяването върху тежестта на COVID-19

Възстановяването на пациентите с COVID-19 представлява постепенно отзвучаване на клиничните симптоми и белезите на заболяване. От една страна, то зависи до голяма степен от тежестта на клиничното протичане, а от друга – от разпространението на вируса, върху което затлъстяването може да оказва влияние^[13,14]. Едно мексиканско изследване при 212 802 пациенти с COVID-19 установява, че затлъстяването увеличава риска за хоспитализация с 1.29 пъти^[15]. Някои автори сочат, че при пациентите с обезитет се наблюдава по-дълъг болничен престой и по-тежко протичане спрямо пациентите с нормално телесно тегло^[16]. В допълнение, китайско изследване докладва, че 22.1% от пациентите, приети в интензивно отделение (ICU), са били с обезитет (при критерий за затлъстяване за китайската популация – ИТМ > 25 kg/m²)^[17]. В клинична серия от Ню Йорк, САЩ, при 3615 пациенти с COVID-19 под 60-годишна възраст и ИТМ от 30 до 34 kg/m², се наблюдава увеличаване на риска за постъпване в ICU с 1.8 пъти спрямо пациентите с ИТМ < 30 kg/m²^[18]. Този риск нараства 3.6 пъти при пациентите с ИТМ ≥ 35 kg/m²^[18]. Прави също така впечатление, че делът на пациенти, насочени към ICU в различните държави, варира между 5.4-39.8%, което учените отдават и на разликите в разпространението на затлъстяването между отделните държави^[19]. Резултати от друго проучване показват, че честотата на остър респираторен дистрес синдром при пациенти с обезитет е значително по-висока спрямо тези с нормално телесно те-

гло (5.00% vs 0%, $p=0.024$)^[20].

Някои проучвания също така доказват и значителна асоциация между обезитета и нуждата от инвазивна механична вентилация (ИМВ)^[21,22]. При 393 пациенти *Goyal и сътр.* (2020) докладват, че делът на пациентите с обезитет е по-голям при пациентите на механична вентилация спрямо такива, които не са имали нужда от ИМВ – 43.4% срещу 31.9%^[23]. В допълнение, ИТМ ≥ 35 kg/m² може да увеличи риска от ИМВ 7 пъти и се свързва с понижени шансове за преживяемост^[21,22,24].

Същевременно ретроспективно проучване в Ню Йорк, САЩ включващо 3406 хоспитализирани пациенти с COVID-19 установява, че рискът за смъртност при младите индивиди с ИТМ ≥ 40 kg/m² е 5 пъти по-висок^[25]. Тези данни се потвърждават и от други автори и са валидни и за индивидите с ИТМ > 30 kg/m² в сходен порядък^[24,26,27].

Трябва обаче да се отбележи, че по-голяма част от проучванията са провеждали мултивариационни анализи с корекция на влиянието на обезитет-асоциираните заболявания, напр. захарен диабет тип 2 (ЗДТ2), артериална хипертония и сърдечно-съдови заболявания (ССЗ), за да се оцени самостоятелният ефект на затлъстяването спрямо различните крайни точки на изследванията^[19]. Когато се отчете ефектът и на свързаните със затлъстяването заболявания, рискът за ICU, ИМВ, ARDS, тежест на протичането и смъртност експоненциално се увеличава^[19].

Механизми, свързващи затлъстяването и тежестта на COVID-19

Какви всъщност са механизмите, по които затлъстяването влошава прогнозата при пациентите със

SARS-CoV-2 инфекция? От една страна, обезитетът вероятно води до увеличаване тежестта на COVID-19, тъй като SARS-CoV-2 се разпространява по въздушно-капков път или при контакт. Затлъстяването оказва негативно влияние върху дихателната функция чрез промяна във физиологията и анатомията на горните дихателни пътища, дихателните движения и механизмите на дишането^[28]. То води до повишена резистентност в дихателните пътища, влошена газова обмяна и намален белодробен обем.

Тъй като затлъстяването се асоциира с обструктивната сънна апнея (OSA), се влошават и проинфламаторните процеси в белите дробове. Негативният ефект на повишеното телесно тегло върху дихателната система вероятно е една от причините за повишен риск от дихателна недостатъчност и нужда от механична вентилация при пациенти със затлъстяване и COVID-19^[19].

Има множество доказателства, които сочат, че излишъкът на мастна тъкан при пациенти със затлъстяване влошава имунния отговор. Мастната тъкан е динамичен, метаболитно активен орган, който играе централна роля в много физиологични процеси, включително тези на имунния отговор и възпалението^[29]. В здрави индивиди мастната тъкан произвежда и секретира множество про- и антиинфламаторни фактори, за да поддържа тъканната хомеостаза^[30]. Добре установено е, че хипертрофичните адипоцити в увеличената мастна маса при пациенти с обезитет се характеризират с проинфламаторен фенотип, който се асоциира с обезитет-асоцираните усложнения като ЗДТ2, ССЗ и някои видове рак.

В допълнение към паракринните и автокринните ефекти на проинфламаторната микросреда в мастната

тъкан при пациентите със затлъстяване, повишената секреция на множество проинфламаторни цитокини (напр. IL-6), заедно с хронично по-високите нива на лептин и ниските на адипонектин, допринасят за поддържане на нискостепенното възпаление и развитието за обезитет-асоцираните заболявания^[29-32]. Важно е да се отбележи, че възпалението на мастната тъкан не се дължи само на секрецията на проинфламаторни фактори от адипоцитите, но и инфилтрация от различни популации специализирани, проинфламаторни имунни клетки^[32,33].

Посоченото по-горе нефизиологично състояние може да доведе до нарушаване в имунитета^[34]. Затлъстяването доказано значително повлиява имунните реакции и защитата срещу патогени, отслабвайки и забавяйки адаптивния имунен отговор към инфекция, съпроводено с редукция на ефикасността на Т- и В-клетъчния имунен отговор^[33,35,36]. Има данни от проспективни обсервационни проучвания, че тривалентните грипни ваксини при възрастни с обезитет са с по-малка ефикасност в сравнение с техни връстници с нормално телесно тегло^[37].

Въпреки това до момента данните от проучванията за COVID-19 ваксините са обещаващи^[38]. При субгрупов анализ на 13 218 участника ≥ 16 години със затлъстяване (BMI ≥ 30 ; 31.5% от кохортата), ефикасността на ваксината на Pfizer/BioNTech BNT162b2 е била 95.4% (95% CI: 86.0-99.1%) при пациентите със затлъстяване в сравнение с 94.8% (95% CI: 87.4%-98.3%) при тези с нормален ИТМ^[39]. От друга страна, при субгрупов анализ сред участници, ваксинирани с Moderna mRNA - 1273 с болестно затлъстяване (ИТМ ≥ 40 kg/m², 6.5% от кохортата) се демонстрира 91.2% ефикасност (95% CI:

32.0-98.9%)^[40]. Същевременно post hoc анализ доказва ефикасност, възлизаща на 95.8% (95% CI: 82.6-99.0%) при всички пациенти с обезитет (BMI ≥ 30 ; 34.5% от кохортата)^[40].

При ваксината на Janssen/Johnson & Johnson Ad26.CoV2.S ефективността при пациенти с обезитет (ИТМ ≥ 30) възлиза на 65.9% (95% CI: 47.8-78.3%) 28 дни след поставянето на ваксината^[41]. За разлика от тях обаче първоначалните данни за AstraZeneca AZD-1222 не представят информация за ефикасността ѝ при пациенти с обезитет^[42].

От друга страна, цитокиновата буря е важна причина за смърт при пациенти с COVID-19^[43]. Тя представлява феномен на имунна хиперактивност и се характеризира с повишени нива на IL-6, интерферон (IFN)- γ , и други цитокини. Въпреки това някои проучвания установяват, че високите нива на проинфламаторни фактори при пациентите с тежък COVID-19 отразяват по-голям вирусен товар отколкото неадекватен отговор от страна на гостоприемника^[44]. Проинфламаторната среда при индивидите със затлъстяване може да влоши допълнително възпалителния процес, излагайки тези пациенти на по-високи нива циркулиращи възпалителни молекули^[45]. Пациентите със затлъстяване, както споменахме по-горе, имат нискостепенно хронично възпаление, като повишените нива на TNF- α , IL-6 и С-реактивният протеин (CRP) вследствие на SARS-CoV-2 инфекцията го задълбочават^[46].

Повишената мастна маса също така води и до свръхактивация на системата на комплемента, която е важен медиатор при вирусни заболявания и води до екзацербация на възпалението^[47]. Нещо повече, нивата на витамин Д дефицит са дори по-високи при пациенти с повишено телесно тегло, което от своя страна предразполага

към инфекции, белогробни болести, увеличава риска от системни заболявания и намалява имунния отговор. Всичко изброено по-горе прави безизтектън рисков фактор за развитие на цитокинова буря.

Друг потенциален механизъм, свързващ затлъстяването и COVID-19, е рецепторът за ангиотензин-конвертиращия ензим 2 (ACE-2), който е свързващият рецептор на SARS-CoV-2. След първоначалното свързване на спайк-протеина с ACE-2 рецептора се наблюдава даунрегулация на мембранно-свързания ACE-2. Това, от своя страна, в белия гроб води до натрупване на ангиотензин II (субстрат за ACE-2), хемотаксис на неутрофили, промяна в пермеабилитета на съдовете и белогробен оток, който причинява ARDS.

В мастната тъкан се наблюдава много висока на експресия на ACE-2 рецептора, като е застъпено повече във висцералната адипозна тъкан, отколкото в подкожната^[48]. Подобно на грипен вирус А, HIV, човешки аденовирус Ad-36, цитомегаловирус, за които мастната тъкан е депо, SARS-CoV-2 вероятно също използва мастната тъкан като резервоар^[49]. Експресията на ACE-2 рецептора в адипозната тъкан е по-висока дори от тази в белия гроб и прави пациентите със затлъстяване по-податливи на SARS-CoV-2 инфекция^[50].

Същевременно хроничното активиране на ренин-ангиотензин алдостероновата система (РААС) при пациенти с обезитет се благоприятства от високата експресия на ACE-2 и ниските нива на ангиотензин 1-7, което редуцира антивирусния имунитет и предразполага към SARS-CoV-2^[51]. Въпреки това до момента няма данни от големи лонгитудинални проучвания, изучаващи детайлно връзката между затлъстяването и SARS-CoV-2.

Профилактични мерки за пациенти със затлъстяване по време на COVID-19 пандемията

Освен общите препоръки за социална дистанция и повишаване на хигиенните мероприятия, за всички индивиди се препоръчва и мониториране на телесното тегло, тъй като периодите на карантина и пандемията сама по себе си имат негативен ефект върху него.

Европейската асоциация за изучаване на затлъстяването препоръчва да се обръща сериозно внимание на калорийния прием (напр. протеини), на разхода на енергия (напр. умерено интензивни упражнения в зони с редуциран брой хора дори и по време на карантина), на съня (напр. продължителност и качество), както и на психическото здраве (напр. консултации с психотерапевт)^[52]. При пациентите с обезитет и захарен диабет и/или артериална хипертония се препоръчва редовно проследяване на артериалното налягане и кръвната захар. За пациентите след проведена бариатрична хирургия, при които има забавяне в постоперативното проследяване, се препоръчва мониториране на телесното тегло, придържане към здравословен начин на живот и в условията на епидемия и оценка на постоперативните усложнения^[53]. Допълнително се обръща сериозно внимание и на масовата ваксинация при пациентите с обезитет поради данните за сравнима ефикасност в сравнение с индивиди с нормално телесно тегло.

Пациентите със затлъстяване, които са били изложени на експозиция на SARS-CoV-2 или са били в региони с висок риск за инфекция, следва да бъдат с повишено внимание за последващото развитие на симптоми (напр. кашлица, хрема, повишена температура) и е необходимо да се местват незабавно при появата на

такива. При тези от тях с леко протичане следва да се карантинират за период от 14 дни, да се самонаблюдават и да поддържат връзка със своя личен лекар при влошаване на състоянието за допълнителни насоки^[54]. При тези от пациентите, които са над 60-годишна възраст, се препоръчва насочване за оценка на състоянието в болнични условия. Индивидите с придружаващи, свързани с обезитета заболявания (напр. захарен диабет, артериална хипертония, сърдечно-съдови заболявания), е необходимо да проследяват кръвна захар, артериално налягане и да продължат антидиабетната, антихипертензивната и антигликемичната си терапия по време на COVID-19 лечението^[55].

Заклучение

Обезитетът е добре известна причина за влошаване на функцията на дихателната система, което излага на риск за тежко протичане на COVID-19 тази група пациенти. Наличните литературни данни сочат, че тези индивиди са по-податливи на инфекция и са по-заразни, тъй като често пъти при тях е удължен периода на разпространение на вируса. Затлъстяването е силен независим рисков фактор за тежко протичане, хоспитализация, превеждане към ICU, нужда от ИМВ, както и за летален изход от заболяването. Препоръчва се пациентите със затлъстяване да мониторира телесното си тегло и да се придържат към здравословен начин на живот по време на пандемия, а при заболяване – с повишено внимание да се самонаблюдават и своевременно да търсят медицинска помощ в доболнични и болнични звена. ■

Книгопис:

Книгописът е на разположение в редакцията.