

Синдром поликистозных яичников и риски заражения COVID-19 (реферат)

Оригинальная статья: de Medeiros S.F, Yamamoto M.M.W., de Medeiros M.A.S., Yamamoto A.K.L.W., Barbosa B.B. Polycystic ovary syndrome and risks for COVID-19 infection: A comprehensive review: PCOS and COVID-19 relationship. Rev Endocr Metab Disord. 2022; 23 (2): 251–264. DOI: 10.1007/s11154-022-09715-y

Аннотация

Публикуется реферат по статье «Polycystic ovary syndrome and risks for COVID-19 infection: A comprehensive review: PCOS and COVID-19 relationship». Этот всесторонний обзор направлен на оценку взаимосвязи между инфекцией SARS-CoV-2 (причиной коронавирусной инфекции, или COVID-19) и метаболическими и эндокринными характеристиками, часто встречающимися у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ). В общей популяции COVID-19 протекает тяжелее у лиц с дислипидемией, ожирением, сахарным диабетом и артериальной гипертензией. Поскольку эти состояния являются сопутствующими заболеваниями, обычно связанными с СПКЯ. Было высказано предположение, что женщины с СПКЯ будут подвергаться более высокому риску заражения COVID-19 и развитию более тяжелых клинических проявлений. Эта гипотеза была подтверждена в ряде эпидемиологических исследований. Настоящий обзор показывает, что у женщин с СПКЯ риск заражения вирусом SARS-CoV-2 на 28–50% выше в любом возрасте и что у этих женщин COVID-19 связан с повышенным уровнем госпитализации, заболеваемости и смертности. В данном материале авторы суммируют механизмы более высокого риска заражения COVID-19 у женщин с СПКЯ, особенно у женщин с нарушением углеводного и липидного обмена, гиперандрогенией и центральным ожирением.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, COVID-19, ожирение, гиперандрогения, инсулинорезистентность, дислипидемия.

Для цитирования: Синдром поликистозных яичников и риски заражения COVID-19 (реферат). FOCUS Эндокринология. 2022; 1: 74–82. DOI: 10.47407/ef2022.3.1.0061

Polycystic ovary syndrome and risks for COVID-19 infection: A comprehensive review: PCOS and COVID-19 relationship (abstract)

Abstract

The "Polycystic ovary syndrome and risks for COVID-19 infection: A comprehensive review: PCOS and COVID-19 relationship", paper abstract is published. This comprehensive review aimed to evaluate the relationship between SARS-CoV-2 infection (the cause of coronavirus disease 2019, or COVID-19) and the metabolic and endocrine characteristics frequently found in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). In the general population, COVID-19 is more severe in subjects with dyslipidemia, obesity, diabetes mellitus, and arterial hypertension. Because these conditions are comorbidities commonly associated with PCOS, it was hypothesized that women with PCOS would be at higher risk for acquiring COVID-19 and developing more severe clinical presentations. This hypothesis was confirmed in several epidemiological studies. The present review shows that women with PCOS are at 28–50% higher risk of being infected with the SARS-CoV-2 virus at all ages and that, in these women, COVID-19 is associated with increased rates of hospitalization, morbidity, and mortality. In this paper, the authors summarize the mechanisms of the higher risk of COVID-19 infection in women with PCOS, particularly in those with carbohydrate and lipid abnormal metabolism, hyperandrogenism, and central obesity.

Key words: polycystic ovary syndrome, COVID-19, obesity, hyperandrogenism, insulin resistance, dyslipidemia.

For citation: Polycystic ovary syndrome and risks for COVID-19 infection: A comprehensive review: PCOS and COVID-19 relationship (abstract). FOCUS Эндокринология. 2022; 1: 74–82. DOI: 10.47407/ef2022.3.1.0061

Введение

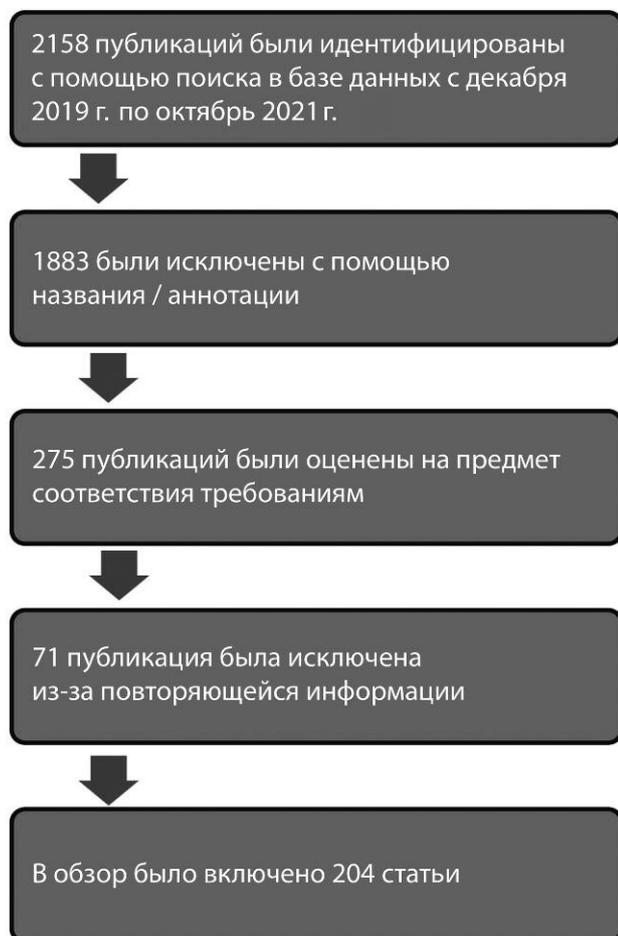
Коронавирусная инфекция (COVID-19) была объявлена пандемией в марте 2020 г. [1]. Известно, что женщины и молодые люди менее подвержены заболеванию [2, 3]. COVID-19 может протекать тяжелее и нести более высокие показатели смертности у пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как гормональные нарушения, сахарный диабет, ожирение, артериальная гипертензия и дислипидемия [4–9]. Среди эндокринных заболеваний гиперандрогенизм, надпочечниковая недостаточность и гипертиреоз могут способствовать заражению инфекцией и быть связаны с более тяжелыми клиническими формами заболевания. Синдром поликистозных яичников (СПКЯ), диагностируемый у 5–20% женщин репродуктивного возраста [7, 10], характеризуется гиперандрогенией (70–80%) и часто сопровождается ожирением (29–70%), нарушением толерантности к глюкозе (30–40%), инсулинорезистентностью – ИР (18–48%), сахарным диабетом (4–26%), дислипидемией (70–75%), артериальной гипертензией (5–25%), неалкоголь-

ной жировой болезнью печени – НАЖБП (34–70%) и вялотекущим хроническим воспалением (20–27%) [11–17]. Этот спектр клинических и лабораторных данных при СПКЯ является основным риском тяжелого течения COVID-19 [4, 18–20]. Поскольку СПКЯ является одним из наиболее распространенных эндокринных заболеваний у женщин репродуктивного возраста и часто связан с более высоким риском тяжелого течения COVID-19, этот обзор обновляет текущие знания по этому вопросу. Также рассматривается необходимость выяснения механизмов этой связи между различными фенотипами СПКЯ.

Методы

Этот описательный обзор направлен на выявление возможных связей между тяжестью COVID-19, фенотипами СПКЯ и сопутствующими заболеваниями. Мы изучили самые актуальные публикации на английском языке за последние 2 года, провели поиск в PubMed, Web of Science и Google Scholar, чтобы объединить исследования с декабря 2019 г. по ноябрь 2021 г. Поиск был расши-

Рис. 1. Блок-схема для обзора взаимосвязи между COVID-19 и синдромом поликистозных яичников.
Fig. 1. Flowchart for review of the relationship between COVID-19 and polycystic ovary syndrome.



рен за счет извлечения библиографических ссылок из полученных статей. Были объединены следующие основные предметные рубрики: СПКЯ и SARS-CoV, СПКЯ и COVID-19, ожирение и COVID-19, гиперандрогения и COVID-19, ИР и COVID-19, дислипидемия и COVID-19. Тезисы были проанализированы и использованы наиболее актуальные полные публикации (рис. 1).

Распространенность COVID-19, патофизиология и факторы риска

Распространенность и клинические проявления

Пандемия началась в декабре 2019 г. в Ухане, Китай, в результате зоонозной передачи вируса от животных человеку [2]. Был идентифицирован новый коронавирус, имеющий существенную гомологию с SARS-CoV; новый вирус был назван SARS-CoV-2. Эпидемиологические данные показали, что COVID-19 чаще встречается у мужчин, чем у женщин, и у пожилых людей, чем у детей [21]. Летальность во всем мире колеблется от 2,0 [2] до 7,2% [22–24]. В настоящее время считается, что COVID-19 заразились более 258 млн человек во всем мире, что привело к 5 млн смертей [25]. Дети составляют от 7 до 27% всех

случаев COVID-19, но только от 1,2 до 4,2% госпитализаций [26–29].

Симптомы COVID-19 варьируют от полностью бессимптомных до симптомов обычной простуды, легочной дисфункции и смерти [29]. Бессимптомное носительство привело к плохо определенным показателям распространенности вируса, однако этот показатель оценивается в 35% [30]. Серопозитивность у этих субъектов оценивалась в 4,6% в США (от 1,1 до 14,2%) [31]. В возрасте от 18 до 44 лет на каждый диагностированный случай COVID-19 приходится от 4 до 5 недиагностированных случаев [31, 32]. Общая частота осложнений составляет 0,30–0,43 и 0,52 среди пациентов, нуждающихся в госпитализации [32]. Пожилой возраст связан с умеренно повышенным риском персистирующих симптомов [33], таких как утомляемость, одышка, бессонница, боль в суставах и проблемы с памятью [32].

Патофизиология

Инфекция SARS-CoV-2 вызывает острый респираторный синдром, называемый COVID-19 (позже расширенный за счет включения внелегочных проявлений). Для проникновения в клетки S-белку SARS-CoV-2 требуются два рецептора: рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) и трансмембранная сериновая протеаза 2-го типа (TMPRSS2) [34–36]. SARS-CoV-2 в первую очередь поражает дыхательную систему, почки, сердце, печень, центральную нервную систему и систему свертывания крови. Поражение сердечно-сосудистой системы может быть связано с микрососудистыми обструктивными тромбовоспалительными изменениями [37]. В среднем инкубационный период длится 5–6 дней, а начальные симптомы включают лихорадку, сухой кашель, насморк, боль в горле, головную боль, головокружение, слабость, аносмию, агевзию, рвоту и диарею [25].

Факторы риска

Считается, что многие клинические патологические состояния способствуют заражению SARS-CoV-2. Течение инфекции может быть более тяжелым, с повышенной заболеваемостью и смертностью в зависимости от возраста, пола, метаболических, сердечно-сосудистых и эндокринных заболеваний [5]. Несмотря на более низкую заболеваемость среди молодых людей и женщин, некоторые сопутствующие патологии могут увеличить риск COVID-19 в этих группах населения [3, 4]. COVID-19 протекает более тяжело у пациентов с артериальной гипертензией, заболеваниями сердца, легких, хроническими заболеваниями почек и печени [38–40]. Центр по контролю и профилактике заболеваний перечисляет около 25 патологических состояний, связанных с повышенной распространенностью COVID-19. К ним относятся рак, сахарный диабет, иммунодефицитное состояние, болезни сердца, хроническая болезнь почек, хроническая обструктивная болезнь легких, ожирение, беременность, курение, заболевания печени и артериальная гипертензия [41]. Кроме того, несколько эндокринных состояний было связано с более частым COVID-19. Гиперандрогения

может способствовать заражению SARS-CoV-2. По этой причине СПКЯ (гиперандрогенное состояние) приводит к увеличению риска COVID-19 почти на 30% по сравнению с контрольной группой, даже после поправки на индекс массы тела (ИМТ), возраст и патологию углеводного обмена [20].

Возраст

Несмотря на то что у младенцев и детей младшего возраста повышен риск инфекции дыхательных путей, SARS-CoV-2 протекает в более легкой форме у них и у молодых людей по сравнению с пожилыми пациентами [42, 43]. Причины такой разницы в восприимчивости не ясны [2]. Дети могут нести меньшую вирусную нагрузку. Также возможно, что экспрессия ACE2 в легких и эпителиальных клетках ниже у молодых людей. У молодых людей также наблюдается качественно иная реакция на вирус SARS-CoV-2, чем у взрослых, с меньшим переходом от наивных Т-клеток к эффекторным клеткам памяти [44]. Также возможно, что одновременное присутствие других вирусов в легких и дыхательных путях у детей раннего возраста может конкурировать с SARS-CoV-2, ограничивая его пролиферацию и клеточную инвазию [2, 45]. Наконец, совокупность этих факторов может объяснить, почему у молодых людей риск заражения COVID-19 ниже, чем у пожилых людей.

Пол

Похоже, что вероятность заражения COVID-19 одинакова для обоих полов или немного выше для мужчин. Тем не менее тяжесть заболевания у женщин менее выражена, чем у мужчин [3, 46–48]. Иммунологические и гормональные различия между мужчинами и женщинами могут объяснить это явление [36, 49–51]. Несмотря на одинаковую восприимчивость, тяжесть и вероятность летального исхода выше у мужчин независимо от возраста [3]. Влияние уровня андрогенов на экспрессию ACE2 и TMPRSS2 может объяснить половые различия в тяжести заболевания [46, 48, 51–58]. Наоборот, эстрадиол (и, возможно, прогестерон) может защитить женщин [53, 59]. Эстрогены способствуют выработке противовоспалительных цитокинов (интерлейкина-10) и увеличивают число Т-хелперов и В-клеток, тем самым увеличивая выработку антител. Эстрогены подавляют выработку провоспалительных цитокинов и миграцию макрофагов и моноцитов в инфицированные ткани [53]. Эстрогены также могут повышать активность витамина D, снижая выработку цитокинов [60, 61]. У женщин вырабатывается более сильный иммунный ответ, чем у мужчин, при борьбе с вирусной инфекцией [62, 63]. После вакцинации у женщин наблюдается гиперреакция, которая может быть в 2 раза сильнее, чем у мужчин [49, 64, 65]. Наконец, наличие двух X-хромосом определяет более сильную иммунную систему, которая более эффективно борется с инфекциями [65, 66].

Метаболические нарушения

Ожирение, дислипидемия, ИР и сахарный диабет также ухудшают течение COVID-19 [67, 68]. Ожирение характе-

ризуется гипоксией жировой ткани, что приводит к хроническому повышению уровня провоспалительных цитокинов. Жировая ткань также является мишенью и резервуаром SARS-CoV-2 [69, 70]. Повышенный риск тяжелого течения COVID-19 при ожирении хорошо известен [71–75] – выше риск госпитализации и смерти [73, 76, 77]. По оценкам, риск в 3 раза выше, чем у людей с нормальной массой тела [78]. Дислипидемия является одним из наиболее распространенных сопутствующих заболеваний, усугубляющих течение COVID-19. Тем не менее вопрос о том, значительно ли влияет дислипидемия на исход COVID-19, остается предметом дискуссий [79]. Два метаанализа показали, что даже с учетом возраста и пола дислипидемия увеличивает тяжесть течения COVID-19 [40, 79]. Кроме того, лечение статинами может снизить тяжесть заболевания и смертность у пациентов с дислипидемией опосредованно через их иммуномодулирующее действие [80–82]. Пациенты с сахарным диабетом имеют повышенную восприимчивость к инфекциям [83, 84] из-за нарушения иммунной функции [85–87]. Несмотря на то что инфекция SARS-CoV-2 у пациентов с диабетом связана с неблагоприятными исходами, похоже, что заразность не увеличивается в контексте самого диабета [88]. Гипергликемическое состояние участвует в патогенезе и исходах респираторных инфекций [88–90]. Таким образом, эти данные свидетельствуют о том, что у пациентов с диабетом вирусная нагрузка может быть выше при инфицировании респираторными вирусами [87, 88].

Эндокринные заболевания

Эндокринные патологические состояния, такие как дисфункция щитовидной железы, дисфункция надпочечников и гиперандрогения, связаны с повышенной восприимчивостью к заражению COVID-19 и тяжестью течения заболевания [9, 91, 92]. Существует прямое воздействие коронавируса на щитовидную железу [8]. Исследования показали, что при инфекциях SARS были обнаружены более низкие уровни трийодтиронина и тироксина, чем в контрольной группе, что связано с разрушением фолликулярных и парафолликулярных клеток щитовидной железы [91, 92]. Данных о взаимосвязи между инфекцией COVID-19 и дисфункцией щитовидной железы мало [91, 93–95]. О клинической дисфункции щитовидной железы сообщалось у 11% пациентов, госпитализированных с COVID-19: тиреотоксикоз – у 94%, явный гипотиреоз – у 6% и субклиническая дисфункция щитовидной железы – у 14% [91]. Основываясь на уровне тиреотропного гормона, гипертиреоз был выявлен у 20% и гипотиреоз у 5% госпитализированных пациентов [91]. Тиреотоксикоз при COVID-19 был связан с высокими уровнями провоспалительного интерлейкина-6 (IL-6) и высокой распространенностью тромбоэмболических осложнений [91]. Тиреоидит сопровождается гиперпродукцией провоспалительных цитокинов [23, 92, 96], подобно тому, как возникает в патологических условиях, таких как COVID-19. Патологические уровни тиреотропного гормона были связаны с бо-

лее длительными госпитализациями и более высокой внутрибольничной смертностью, в первую очередь у женщин с тиреотоксикозом [91]. Что касается пациентов с диагнозом гипертиреоза, которые принимали антитиреоидные препараты, риск агранулоцитоза перекрывается COVID-19, и при подозрении на инфекцию рекомендуется общий анализ крови [92].

Надпочечниковая недостаточность может увеличить риск COVID-19 [97] из-за нарушения иммунной функции и дефектной активности нейтрофилов и естественных киллеров (NK) [97]. Вопрос о том, ухудшается ли исход COVID-19 при надпочечниковой недостаточности, остается спорным [98]. Похоже, что COVID-19 способствует дегенерации и некрозу клеток коры надпочечников за счет цитопатического действия вируса [99]. Также установлено, что при инфекции SARS-CoV-2 специфические аминокислотные последовательности имитируют последовательности адренокортикотропного гормона [98]. В случае подозрения на инфекцию SARS-CoV-2 у пациентов с надпочечниковой недостаточностью дозу гидрокортизона необходимо скорректировать [100]. Следует отметить, что достижение физиологических концентраций кортизола у пациентов с надпочечниковой недостаточностью и COVID-19 является сложной задачей. Пациенты с болезнью Кушинга также могут подвергаться более высокому риску COVID-19 и тяжелых проявлений [9, 101].

Как упоминалось ранее, половые различия при COVID-19 предполагают, что мужчины более восприимчивы и имеют более высокую смертность, чем женщины, во всех возрастных группах [22, 50]. Спайковые белки SARS-CoV-2 активируются ферментами ACE2 и TMPRSS2, которые сами по себе регулируются уровнем тестостерона [50]. Андрогены могут увеличить риск и тяжесть течения COVID-19 [102, 103]. Тем не менее похоже, что более высокая восприимчивость к инфекции SARS-CoV-2 не означает более высокий риск смерти [103]. В целом ослабленный противовирусный иммунный ответ на SARS-CoV-2 у мужчин связывают с уровнем андрогенов [104]. Напротив, у женщин гипоэстрогения вследствие овариэктомии или лечения антиэстрогенами увеличивает заболеваемость и смертность, что свидетельствует о защитном эффекте эстрогена [105]. Таким образом, существуют противоречивые данные о роли тестостерона при COVID-19. Однако тестостерон модулирует транскрипцию гена TMPRSS2, ингибируя экспрессию белка, необходимого для проникновения вируса в клетки [30, 106]. Также есть доказательства того, что низкий уровень тестостерона может ухудшить исходы COVID-19 [107, 108].

COVID-19 и СПКЯ

У женщин репродуктивного возраста распространенность СПКЯ колеблется от 5 до 20% [7, 10] в зависимости от возраста, этнической принадлежности и критериев, используемых для постановки диагноза [18]. В настоящее время рекомендуются Роттердамские критерии с подклассификацией фенотипов СПКЯ [109]. Женщины с СПКЯ представлены 4 фенотипами в зависимости от наличия или отсутствия гиперандрогении, олиго/ановуля-

Таблица 1. Сопутствующие заболевания, повышающие риск заболевания COVID-19 у женщин с синдромом поликистозных яичников и без него
Table 1. Concomitant diseases that increase the risk of COVID-19 in women with and without polycystic ovary syndrome

Состояние	Сопутствующие заболевания
Без СПКЯ	Гиперандрогения Ожирение Артериальная гипертензия Инсулинорезистентность Гипергликемия Дислипидемия Заболевания печени Заболевания почек Заболевания легких
СПКЯ	Гиперандрогения Ожирение Артериальная гипертензия Резистентность к инсулину Дисгликемия Дислипидемия Неалкогольная жировая болезнь печени Неалкогольный стеатогепатит Вялотекущий хронический воспалительный процесс

ции, аменореи и морфологии поликистозных яичников по данным УЗИ.

Фенотипы могут быть связаны с различной долей сопутствующих заболеваний, таких как ожирение (38–88%), артериальная гипертензия (5–25%), нарушение толерантности к глюкозе (30–40%), ИР (30–70%), дислипидемия (70–75%), НАЖБП (24–55%) и неалкогольный стеатогепатит (44%). Тем не менее наиболее важными клиническими признаками СПКЯ являются гиперандрогения, висцеральное ожирение и ИР [110–112].

Четкое объяснение патофизиологии СПКЯ отсутствует. У большинства пациентов можно обнаружить повышенную частоту и амплитуду импульсов лютеинизирующего гормона (ЛГ). Высокий уровень ЛГ сопровождается повышенной выработкой тестостерона тека-клетками. Возникающая в результате гиперандрогения может быть связана с ИР и гиперинсулинемией. Кроме того, у некоторых женщин с СПКЯ можно обнаружить мультигенный полиморфизм и дефекты стероидогенных ферментов [113, 114].

Эпидемиологические исследования показывают, что женщины с СПКЯ более восприимчивы к инфекциям, чем женщины без СПКЯ. Общая заболеваемость COVID-19 составила 18,1 на 1000 человеко-лет среди женщин с СПКЯ и 11,9 на 1000 человеко-лет среди здоровых женщин [19, 20]. Популяционное исследование в Великобритании (включающее более 21 000 пациентов с СПКЯ со средним возрастом 39 лет) показало, что у пациентов с СПКЯ риск заражения COVID-19 выше на 51%. Этот риск снизился до 28% после поправки на возраст, ИМТ и другие переменные [19]. Несмотря на то, что пациентки с СПКЯ в основном молодые женщины, они часто имеют сопутствующие заболевания, которые могут увеличить риск тяжелого течения COVID-19 (табл. 1) [115].

ИР, связанная с гиперинсулинемией, увеличением массы тела и ожирением, усиливает стероидогенез и гипер-

Рис. 2. У женщин с СПКЯ уровень ренина в плазме крови повышен, а ренин-ангиотензиновая система гиперактивирована, что приводит к высокому количеству ангиотензина II. Избыток ангиотензина II вызывает диссоциацию ACE2 от рецептора ангиотензина 1 (AT1R) и связывается с AT1R. Связывание ангиотензина II с AT1R приводит к вазоконстрикции, повышению проницаемости сосудов, отеку легких и острому респираторному дистресс-синдрому. Когда ACE2 отсоединяется от AT1R (обозначено красной пунктирной стрелкой), он увеличивает проникновение SARS-CoV-2 в пневмоциты. Вирусной инфекции также может способствовать гиперэкспрессия андроген-индуцированной экспрессии TMPRSS2 при СПКЯ, поскольку уровни андрогенов выше. При связывании с ACE2 комплекс SARS-CoV-2-ACE2 становится интернализированным и подвергается протеасомной деградации ACE2 внутри клетки. Это может вызвать снижение уровня ACE2 в клетках легких. Высокие уровни ангиотензина II также стимулируют надпочечники к повышению уровня альдостерона, что, в свою очередь, снижает уровень калия и повышает уровень натрия, что в конечном итоге вызывает повышение артериального давления. В совокупности эти механизмы могут привести к тяжелым последствиям у женщин, инфицированных COVID-19, с СПКЯ [115–116].

Fig. 2. In women with polycystic ovary syndrome (PCOS), plasma renin levels are high, and the renin-angiotensin system (RAS) is overactivated, leading to high amounts of Ang II. Excess Ang II causes ACE2 to dissociate from the angiotensin receptor 1 AT1R (AT1R) and bind to AT1R. The binding of angiotensin II to AT1R results in vasoconstriction, increased vascular permeability, pulmonary edema, and acute respiratory distress syndrome (ARDS). When ACE2 becomes detached from AT1R (indicated by broken red arrow), it increases the entry point for SARS-CoV-2 into pneumocytes. The viral infection might also be facilitated by overexpression of androgen-induced expression of TMPRSS2 in PCOS, as the androgen levels are higher. Upon binding with ACE2, the SARS-CoV-2-ACE2 complex becomes internalized and undergoes proteasomal degradation of ACE2 inside the cell. This may cause the reduction of ACE2 levels in lung cells. High Ang II levels also stimulate the adrenal gland to increase aldosterone level, which, in turn, decreases potassium and increases sodium levels, ultimately causing increased blood pressure. Taken together, these mechanisms could result in severe outcomes in COVID-19-infected women with PCOS [115–116].

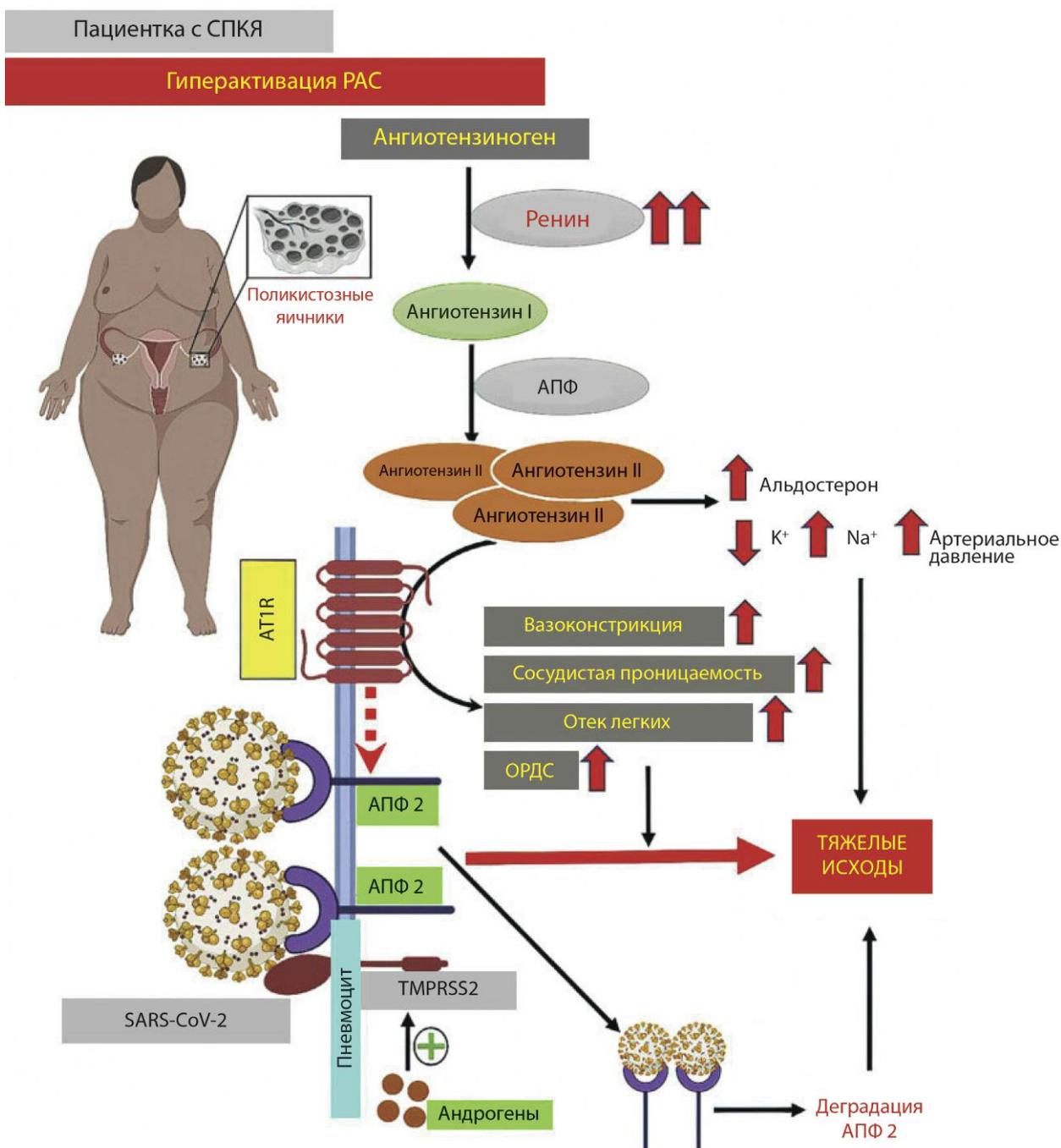
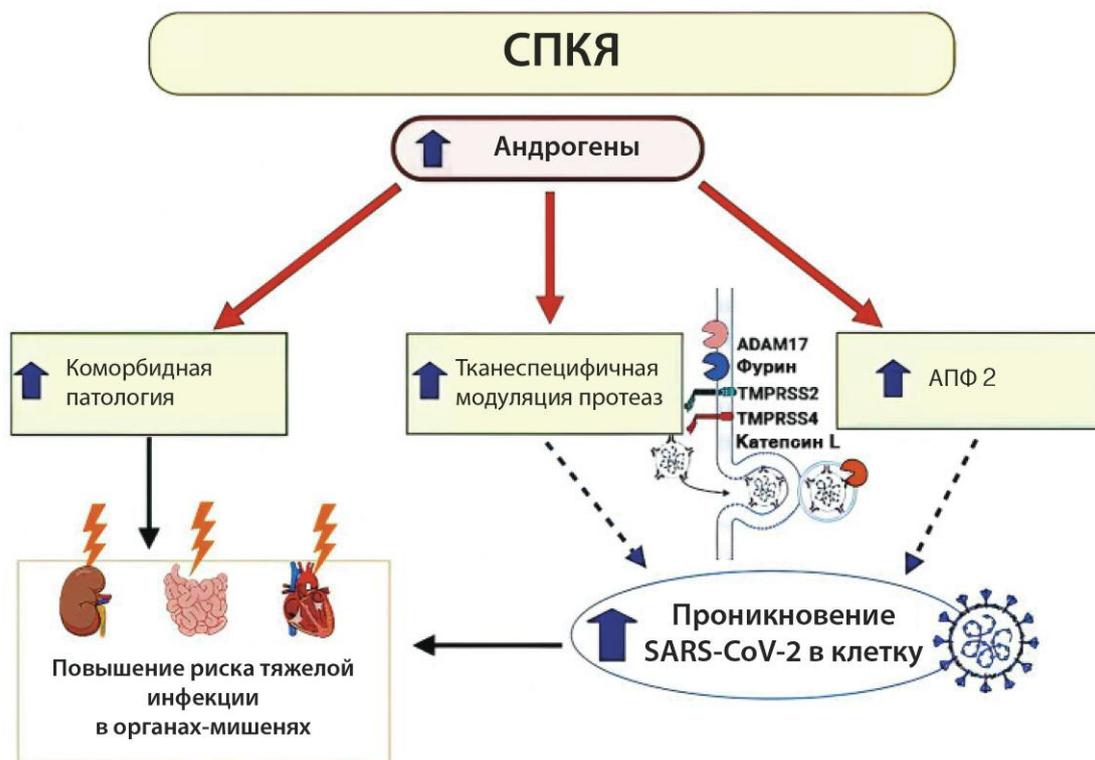


Рис. 3. Предполагаемый механизм усиления инфицирования SARS-CoV-2 и ухудшения клинических исходов при СПКЯ. При СПКЯ повышенный уровень андрогенов активирует рецептор SARS-CoV-2 ACE2 и модифицирует протеазы хозяина, увеличивая проникновение вируса SARS-CoV-2 в ткани [122, 123].

Fig. 3. Postulated mechanism of increased SARS-CoV-2 infection and worsened clinical outcomes in PCOS. In PCOS, elevated androgens upregulate the SARS-CoV-2 receptor ACE2 and modify host proteases to increase SARS-CoV-2 viral entry into tissues. The Up arrow signifies increase(s); the lightning bolt represents injury [122, 123].



андрогению. В совокупности эти особенности, часто встречающиеся при СПКЯ, объясняют связь между СПКЯ и большей распространенностью SARS-CoV-2 у этих пациентов (рис. 2) [116]. Кроме того, эндокринные и иммунные особенности СПКЯ приводят к иммунной дисфункции и вялотекущему хроническому воспалению [117]. Уровень витамина D снижается и отрицательно связан с различными сопутствующими заболеваниями при СПКЯ. Низкий уровень также связан с COVID-19 [118–121].

COVID-19 при различных фенотипах СПКЯ и сопутствующих заболеваниях

Клинические проявления различных фенотипов СПКЯ основаны на ановуляции, гиперандрогении, ожирении, гиперинсулинемии и слабовыраженном хроническом воспалении с различным повышенным риском сахарного диабета 2-го типа, дислипидемии и сердечно-сосудистых заболеваний. Распространенность этих состояний варьирует в разных популяциях [18, 122]. Другими словами, клиническая картина COVID-19 у женщин с СПКЯ может быть связана с фенотипами.

Гиперандрогения

Уровень тестостерона, часто повышенный у пациенток с СПКЯ, подавляет иммунитет и контролирует экспрессию TMPRSS2 и ACE2, способствуя проникновению вируса в клетки различных тканей (рис. 3) [50, 56, 58, 104, 108, 123, 124]. У женщин с СПКЯ и гиперандрогенией метабо-

лический профиль хуже, чем у женщин с СПКЯ и нормальным уровнем андрогенов в крови [15, 16, 125]. Как отмечалось ранее, андрогены способствуют заражению SARS-CoV-2 [52, 56–58, 126–130]. Исследования этих явлений у людей подтверждаются моделями животных [123]. Помимо более высокой восприимчивости к вирусу SARS-CoV-2 женщины с гиперандрогенным фенотипом СПКЯ имеют более выраженные симптомы, чем женщины с СПКЯ и нормальным уровнем андрогенов [131]. Роль гиперандрогении в тяжести течения COVID-19 подтверждается преимуществом антиандрогенов в отношении тяжелых проявлений COVID-19 [4, 50].

Ожирение

Основными факторами, способствующими более тяжелому клиническому течению COVID-19 при ожирении, являются сопутствующая респираторная дисфункция [132, 133], гиперэкспрессия ACE2 в адипоцитах, хроническое системное воспаление и гиперактивация иммунной системы [62, 134, 135]. Пациенты с ИМТ более 30 кг/м² имеют больший риск летального исхода от COVID-19 [72, 75, 136], даже с учетом возраста и пола [71, 137]. Кроме того, ожирение связано с ИР, что приводит к иммунной дисрегуляции, характеризующейся усиленными иммунными реакциями [138, 139], что делает иммунную систему более уязвимой к инфекциям [140]. Повышенные уровни провоспалительных цитокинов, NK-клеток и инвариантных Т-клеток, ассоциированных со слизистой

оболочкой при ожирении, также вовлечены в патогенез COVID-19 [73, 141, 142]. Кроме того, более высокий уровень провоспалительной дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) и последующая гиперинсулинемия независимо друг от друга увеличивают риск развития COVID-19 при ожирении [143]. ДПП-4 может взаимодействовать с доменом S1 вирусного спайкового гликопротеина SARS-CoV-2, позволяя вирусу проникать в клетки [144]. Ожирение также связано с более высоким риском тромбоза при коронавирусной инфекции [145–147].

Одновременная гиповентиляция и обструктивное апноэ сна, связанные с ожирением, могут поставить под угрозу дыхательную функцию [146, 147]. В целом ожирение может увеличить риск сопутствующих заболеваний, таких как диабет, сердечно-сосудистые заболевания и риск тромбоза при COVID-19 [148, 149]. Следовательно, ожирение (общая клиническая особенность женщин с СПКЯ) часто связано с большей тяжестью, плохим исходом и повышенными показателями смертности от COVID-19 у этих женщин [22, 146, 150]. Экспрессия ACE2 также выше в подкожной и висцеральной жировой клетчатке при СПКЯ, что способствует клеточному проникновению SARS-CoV-2 [149, 151, 152]. Висцеральная жировая ткань при СПКЯ также усиленно экспрессирует провоспалительные цитокины, ухудшая исход COVID-19 [117, 153, 154].

ИР/сахарный диабет

Смертность от COVID-19 при сахарном диабете в 7 раз выше, чем у лиц без сахарного диабета [85, 86, 89, 138].

В целом ИР и сахарный диабет 1 и 2-го типа являются факторами риска заражения SARS-CoV-2 [86, 155–157]. Ранее более высокая экспрессия ACE2 в островках поджелудочной железы была связана с сахарным диабетом [158]. Хотя распространенность COVID-19 у женщин с диабетом, по-видимому, не отличается от распространенности среди населения в целом, заболеваемость и смертность у этой группы пациентов имеют большее значение [22, 159–163].

Существует несколько механизмов, с помощью которых дисгликемия повышает восприимчивость к тяжелой форме COVID-19. К ним относятся более высокое сродство или более легкое клеточное связывание SARS-CoV-2 с рецепторами ACE2, облегчающее проникновение SARS-CoV-2 в клетку за счет увеличения экспрессии ACE2, в результате снижения активности ADAMTS17 как следствие гиперинсулинемии [164]. Отмечаются также снижение вирусного клиренса, повышение регуляции ACE2 через блокаду ренин-ангиотензиновой системы и снижение функции Т-клеток через дефектный фагоцитоз нейтрофилами, моноцитами и макрофагами [26, 85, 86, 165–167]. Отмечаются также повышенная восприимчивость к активному воспалительному процессу [138, 168] и повышение уровня ДПП-4, что приводит к снижению уровня глюкагоноподобного пептида 1 [144]. Дисгликемия также активирует плазмин и тромбин, приводя к гиперкоагуляционному состоянию [169, 170]. Наконец, связывание SARS-CoV-2 с рецептором ACE2 может повредить

β-клетки поджелудочной железы, подавляя защитный эффект ренин-ангиотензиновой системы, вызывая ИР и повышенную интернализацию SARS-CoV-2 [158, 171]. Иммунный ответ изменяется в гипергликемических состояниях, опосредованных ингибированием пролиферации лимфоцитов и нарушением функций макрофагов и нейтрофилов [172, 173].

Поскольку ИР, сахарный диабет встречаются у 30–70% женщин с СПКЯ, они являются клиническими биомаркерами более тяжелого течения COVID-19 у этих женщин [174]. При СПКЯ ИР связана с увеличением провоспалительных цитокинов и более высокими уровнями экспрессии ACE2 [175–177]. По-видимому, метформин, часто используемый у женщин с СПКЯ и с ИР, обладает противовирусными эффектами, опосредованными активацией аденозинмонофосфат-активированного протеинкиназного пути, модифицируя рецептор ACE2 и блокируя проникновение SARS-CoV-2 в клетки [177, 178]. Необходимо отметить, что при наличии выраженного обезвоживания и почечной недостаточности при тяжелом течении COVID-19 прием метформина необходимо прекратить [95, 165]. При сочетании СПКЯ с сахарным диабетом 2-го типа и COVID-19 могут использоваться ингибиторы ДПП-4; однако инсулин является препаратом выбора [163, 179]. Следует отметить, что лечение глюкокортикоидами не рекомендовано, поскольку оно может ухудшить течение сахарного диабета и метаболический гомеостаз [95, 165].

Дислипидемия

Дислипидемия ухудшает течение и увеличивает смертность от COVID-19 [40, 180]. Низкий уровень липопротеинов высокой плотности препятствует стимуляции обратного транспорта холестерина из периферических отделов в печень, модуляции иммунной системы. Исследования показали, что низкие уровни общего холестерина и липопротеинов низкой плотности были связаны с тяжелым течением COVID-19 [181, 182]. Сообщается, что гиперхолестеринемия стимулирует воспалительные реакции и увеличивает смертность от COVID-19 [83, 84]. Необходимы более надежные исследования, несмотря на несколько публикаций, подтверждающих более высокий риск COVID-19 у пациентов с дислипидемией [180].

У женщин с СПКЯ повышен риск развития гиперлипидемии, НАЖБП и центрального ожирения, тесно связанного с гиперандрогенией [18, 40, 153, 181, 182]. Эти состояния связаны с частой госпитализацией по поводу COVID-19 [183]. Примерно у 5% пациентов с COVID-19 имела место гиперлипидемия [184]. Предыдущие отчеты связывали различные инфекции SARS с дислипидемией [12]. Интересно, что статины (используемые для лечения дислипидемии) оказывают плейотропное воздействие на воспаление и модулируют иммунный ответ [183]. Имеются данные об эффективности лечения статинами при некоторых вирусных инфекциях [185–187]. Могут ли статины лечить инфекцию COVID-19 у женщин с дислипидемией и СПКЯ, остается гипотезой, подлежащей проверке.

Артериальная гипертензия

Несмотря на ограниченные данные, гипертензия считается одним из наиболее критических факторов риска при COVID-19. Потеря ACE2 через связывание SARS-CoV-2 может сместить систему к высокой экспрессии ангиотензина II и низкой экспрессии ангиотензина (1–7), активируя ренин-ангиотензин-альдостероновую систему с вазоконстрикцией, задержкой натрия, окислительным стрессом, фиброзом и повышенным исходным уровнем ангиотензина (1–7) [50, 188, 189]. Уровень гипертензии у пациентов с COVID-19 колеблется от 10 до 34% [190]. У женщин с СПКЯ отмечается более высокое артериальное давление, особенно в репродуктивном возрасте, а также у женщин с повышенным уровнем андрогенов в сыворотке крови [18, 191–194] и активацией ренин-ангиотензиновой системы [128, 190, 191].

У пациентов с артериальной гипертензией с/без СПКЯ риск смерти от COVID-19 в 3–4 раза выше [15, 192, 193]. Следует отметить, что препараты из группы ингибиторов АПФ уменьшают риски при COVID-19 у гипертоников [194, 195].

Хроническое воспаление

Риск COVID-19 очень высок у лиц с сопутствующими хроническими заболеваниями, которые ухудшают иммунный ответ и усиливают провоспалительные реакции. Поэтому любое состояние, связанное с хроническим воспалительным процессом, может предрасполагать пациента к заражению SARS-CoV-2 и приводить к тяжелому течению инфекционного процесса [196]. Воспаление может сочетаться с повышенным ИМТ, ожирением, гипертензией, диабетом [197]. Наличие у пациента хронического патологического процесса при СПКЯ делает пациентов более восприимчивыми к активации провоспалительных путей в ответ на инфекции [198], независимо от общей жировой массы [199]. Центральное ожирение при СПКЯ коррелирует с выраженной гиперпродукцией цитокинов жировой тканью [17] и хроническим воспалительным процессом [18], способствуя COVID-19 у женщин с СПКЯ [200].

Дефицит витамина D

Витамин D влияет на врожденные и адаптационные иммунные реакции, которые регулирует IL-6, и он ингибирует высвобождение провоспалительных цитокинов из макрофагов в ответ на различные вирусы [118, 119, 201]. Низкий уровень витамина D связан с ослаблением иммунной системы и высоким риском развития COVID-19 [202]. Около 60% женщин с СПКЯ имеют дефицит ви-

тамина D [203], это обуславливает высокий риск тяжелого течения COVID-19 [201]. При СПКЯ снижение уровня витамина D ассоциировано с факторами, связанными с системными цитокиновыми панелями, полученными из макрофагов [117, 118, 204]. Кроме того, прием витамина D снижает риск развития COVID-19 за счет нарушения созревания макрофагов и снижения уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови [118, 119].

Заключение

Течение COVID-19 при наличии сопутствующих заболеваний является более тяжелым и смертельным. Молодой возраст и женский пол являются защитными факторами. Ожирение, сахарный диабет 2-го типа и артериальная гипертензия выступают как значительные предрасполагающие факторы. Хронический воспалительный процесс является основным компонентом, связывающим эти предрасполагающие состояния с тяжелым течением COVID-19. Некоторые эндокринные патологии также способствуют заражению SARS-CoV-2 и тяжелому течению COVID-19, особенно гиперандрогения и тиреотоксикоз. Гиперандрогения, выявляемая у 80% пациентов с СПКЯ, подавляет иммунитет и регулирует экспрессию TMPRSS2 и ACE2, облегчая проникновение вируса в клетки. Назначение антиандрогенов благоприятно влияет на течение COVID-19.

Ожирение (основной фактор, способствующий тяжелому течению COVID-19) связано с усиленными иммунными реакциями, повышенным уровнем провоспалительных цитокинов, более высоким уровнем ДПП-4 и гиперинсулинемией. Поскольку ожирение встречается у 30–70% женщин с СПКЯ, инфекция SARS-CoV-2 при СПКЯ требует специфического лечения одновременно с ИР. Назначение метформина этим пациентам модифицирует рецептор ACE2 и блокирует проникновение SARS-CoV-2 в клетки. Гиперхолестеринемия ухудшает тяжесть течения COVID-19, а также дислипидемия, которая встречается у 2/3 женщин с СПКЯ и тесно связана с гиперандрогенией, НАЖБП и центральным ожирением (состояния, часто ассоциированные с СПКЯ). Гиперхолестеринемия стимулирует воспалительную реакцию и увеличивает смертность от COVID-19. Статины могут модулировать воспаление и иммунные реакции, их применение при COVID-19 у женщин с СПКЯ необходимо исследовать. Можно сделать вывод, что связь между инфекцией COVID-19 и синдромом СПКЯ приводит к более тяжелым клиническим проявлениям. Необходима разработка методов лечения данной группы пациентов.

Литература / References

1. World Health Organization. Statement on the second meeting of the International Health Regulations. Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). 2005. Available at: [https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)). Assessed: 12 Jul 2021.
2. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol* 2020; 215: 108427. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108427
3. Jin JM, Bai P, He W et al. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Front Public Health*. 2020; 8: 152. DOI: 10.3389/fpubh.2020.00152
4. Kyrou I, Karteris E, Robbins T et al. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and COVID-19: an overlooked female patient population at potentially higher risk during the

- COVID-19 pandemic. *BMC Med.* 2020; 18 (1): 220. DOI: 10.1186/s12916-020-01697-5
5. Klonoff DC, Umpierrez GE. Letter to the Editor: COVID-19 in patients with diabetes: Risk factors that increase morbidity. *Metabolism.* 2020; 108: 154224. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154224
 6. Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G et al. Arterial hypertension and risk of death in patients with COVID-19 infection: Systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020; 81 (1): e84–6. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.059
 7. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89 (2): 453–62. DOI: 10.1210/jc.2003-031122
 8. Scappaticcio L, Pitoia F, Esposito K et al. Impact of COVID-19 on the thyroid gland: an update. *Rev Endocr Metab Disord* 2021; 22 (4): 803–15. DOI: 10.1007/s11154-020-09615-z
 9. Guarotta V, Ferrigno R, Martino M et al. Glucocorticoid excess and COVID-19 disease. *Rev Endocr Metab Disord* 2021; 22 (4): 703–14. DOI: 10.1007/s11154-020-09598-x
 10. March WA, Moore VM, Willson KJ et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod* 2010; 25 (2): 544–51. DOI: 0.1093/humrep/dep399
 11. Legro RS, Kunselman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med* 2001; 111 (8): 607–13. DOI: 10.1016/s0002-9343(01)00948-2
 12. De Leo V, Musacchio MC, Palermo V et al. Polycystic ovary syndrome and metabolic comorbidities: Therapeutic options. *Drugs of Today* 2009; 45 (10): 763–77. DOI: 10.1358/dot.2009.45.10.1429463
 13. Ruan X, Dai Y. Study on chronic low-grade inflammation and influential factors of polycystic ovary syndrome. *Med Princ Pract* 2009; 18 (2): 118–22. DOI: 10.1159/000189809
 14. Wu Q, Zhou L, Sun X et al. Altered Lipid Metabolism in Recovered SARS Patients Twelve Years after Infection. *Sci Rep* 2017; 7 (1): 9110. DOI: 10.1038/s41598-017-09536-z
 15. Glinborg D, Rubin KH, Nybo M et al. Cardiovascular disease in a nationwide population of Danish women with polycystic ovary syndrome. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17 (1): 37. DOI: 10.1186/s12933-018-0680-5
 16. Ganie MA, Vasudevan V, Wani IA et al. Epidemiology, pathogenesis, genetics & management of polycystic ovary syndrome in India. *Indian J Med Res* 2019; 150 (4): 333–44. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_1937_17
 17. de Medeiros SF, Rodgers RJ, Norman RJ. Adipocyte and steroidogenic cell cross-talk in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2021; 27 (4): 771–96. DOI: 10.1093/humupd/dmab004
 18. de Medeiros SF, Yamamoto MMW, Souto de Medeiros MA et al. Changes in clinical and biochemical characteristics of polycystic ovary syndrome with advancing age. *Endocr Connect* 2020; 9 (2): 74–89. DOI: 10.1530/EC-19-0496
 19. Alahmadi AA. The Common Pathological Factors Between Polycystic Ovary Syndrome and COVID-19 Infection: A Review. *Biosci Biotechnol Res Commun* 2020; 13 (4): 1708–16. DOI: 10.21786/bbrc/13.4/12
 20. Subramanian A, Anand A, Adderley NJ et al. Increased COVID-19 infections in women with polycystic ovary syndrome: a population-based study. *Eur J Endocrinol* 2021; 184 (5): 637–45. DOI: 10.1530/EJE-20-1163
 21. Ballering AV, Oertelt-Prigione S, Olde Hartman TC, Rosmalen JGM. Lifelines Corona Research Initiative. Sex and Gender-Related Differences in COVID-19 Diagnoses and SARS-CoV-2 Testing Practices During the First Wave of the Pandemic: The Dutch Lifelines COVID-19 Cohort Study. *J Womens Health (Larchmt)* 2021; 30 (12): 1686–92. DOI: 10.1089/jwh.2021.0226
 22. Chen N, Zhou M, Dong X et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395 (10223): 507–13. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
 23. Wu D, Yang XO. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib. *J Microbiol Immunol Infect* 2020; 53 (3): 368–70. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.03.005
 24. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020; 323 (18): 1775–6. DOI: 10.1001/jama.2020.4683
 25. World Health Organization. WHO, coronavirus (COVID-19) dashboard vaccination date. 2021.
 26. Leeb RT, Price S, Sliwa S et al. COVID-19 Trends Among School-Aged Children - United States, March 1-September 19, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69 (39): 1410–5. DOI: 10.15585/mmwr.mm6939e2
 27. Ding Y, Yan H, Guo W. Clinical Characteristics of Children With COVID-19: A Meta-Analysis. *Front Pediatr* 2020; 8: 431. DOI: 10.3389/fped.2020.00431
 28. Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H et al. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population. *N Engl J Med.* 2020; 382 (24): 2302–15. DOI: 10.1056/NEJMoa2006100
 29. Badal S, Thapa Bajgain K, Badal S et al. Prevalence, clinical characteristics, and outcomes of pediatric COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol* 2021; 135: 104715. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104715
 30. Sah P, Fitzpatrick MC, Zimmer CF et al. Asymptomatic SARS-CoV-2 infection: A systematic review and meta-analysis. *Proc Natl Acad Sci* 2021; 118 (34). DOI: 10.1073/pnas.2109229118

Полный список литературы доступен на сайте endo-club.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.03.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.03.2022