



Особенности состояния ферментов печени и клинического статуса больных новой коронавирусной инфекцией (COVID 19) на фоне избыточной массы тела и ожирения

Зыкина Е. Ю., Симонова Ж. Г.

ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 610998, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112

Для цитирования: Зыкина Е. Ю., Симонова Ж. Г. Особенности состояния ферментов печени и клинического статуса больных новой коронавирусной инфекцией (COVID 19) на фоне избыточной массы тела и ожирения. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;191(7): 6–11. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-191-7-6-11

✉ Для переписки:

Симонова Жанна Георгиевна
simonova-kirov@rambler.ru

Зыкина Елена Юрьевна, аспирант кафедры госпитальной терапии

Симонова Жанна Георгиевна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии

Резюме

Цель: изучить особенности состояния ферментов печени и клинического статуса больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) легкой и средней степени тяжести на фоне избыточной массы тела и ожирения.

Материалы и методы: в открытое проспективное клиническое исследование были включены 166 больных COVID-19. Группу исследования (I группу) составили 118 больных, средний возраст 57,5 [47; 64] лет с избыточной массой тела и ожирением (индекс массы тела (ИМТ) — 31,2 [28,6; 34,9] кг/м²). Группу сравнения (II) составили 48 пациентов (средний возраст 53 [41; 62] года) с нормальной массой тела (ИМТ 23,9 [22,6; 24,6] кг/м²). Изучали клинико-функциональные, лабораторные показатели, данные инструментальных методов исследования. Всем больным проводилась компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки.

Результаты: У пациентов с избыточной массой тела и ожирением на фоне COVID-19 (n=118) установлено более значимое повышение уровня печеночных трансаминаз по сравнению с группой контроля: уровень АЛТ составил 28,05 [17,9; 45] vs 17,9 [13,6; 24,7] Ед/л (референсный интервал < 35 Ед/л), p=0,000001, АСТ — 32 [24; 43,5] vs 24 [19; 28,9] Ед/л, p=0,000019. Выявлено наличие прямых корреляционных взаимосвязей величины ИМТ у больных COVID 19 с объемом поражения легких по КТ (r=0,26, p<0,05), уровнем АСТ (r=0,25, p<0,05), АЛТ (r=0,31, p<0,05), СРБ (r=0,34, p<0,05), СОЭ (r=0,28, p<0,05), уровнем протеинурии (r=0,19, p<0,05). Объем поражения легких у больных с избыточной массой тела и ожирением оказался значимо выше и составил 15 [10; 22,5]% против 12,5 [6,25; 20]% у больных с нормальной массой тела (p=0,03). Средний уровень СРБ у больных I группы оказался значимо выше по сравнению со II группой (21,7 [7,9; 51,8] vs 8,5 [3,5; 22,7] мг/л; p=0,00049).

Заключение. Для больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) на фоне избыточной массы тела и ожирения по сравнению с пациентами с нормальной массой тела характерны: больший объем поражения легких по КТ, более значимая протеинурия, более высокие показатели СРБ, АЛТ, АСТ, которые положительно коррелируют с величиной ИМТ.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция COVID-19, ожирение, SARS-CoV-2, ферменты печени

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-191-7-6-11>

Peculiarities of liver enzymes and clinical status of patients with new coronoviral infection (COVID 19) against background of excess body weight and obesity

E. Yu. Zykina, Zh. G. Simonova

Kirov state medical university of the Ministry of Health of the Russian Federation, 610998, Kirov, K. Marx Street, 112

For citation: Zykina E. Yu., Simonova Zh. G. Peculiarities of liver enzymes and clinical status of patients with new coronoviral infection (COVID 19) against background of excess body weight and obesity. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;191(7): 6–11. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-191-7-6-11

Elena Yu. Zykina, post-graduate of the Department of hospital therapy; ORCID: 0000-0002-2772-8902

Zhanna G. Simonova, doctor of medical sciences, professor of the Department of hospital therapy; ORCID: 0000-0002-9772-3867

✉ Corresponding author:

Zhanna G. Simonova
simonova-kirov@rambler.ru

Summary

The aim: to study peculiarities of liver enzymes state and clinical status of patients with new coronavirus infection (COVID-19) of mild and moderate severity with background of excess body weight and obesity.

Materials and methods: 166 patients with COVID-19 infection were included in an open prospective clinical study. The study group (group I) was 118 patients, average age 57.5 [47; 64] years with overweight and obesity (body mass index (BMI) — 31.2 [28.6; 34.9] kg/m²). The comparison group (II) was 48 patients (mean age 53 [41; 62] years) with normal body weight (BMI 23.9 [22.6; 24.6] kg/m²). Clinical-functional, laboratory indicators, data from instrumental research methods were studied. All patients underwent computed tomography (CT) of the chest organs.

Results: Overweight and obese patients with COVID-19 (n = 118) showed a more significant increase in hepatic transaminases compared to the control group: ALT level was 28.05 [17.9; 45] vs 17.9 [13.6; 24.7] U/L (reference interval < 35U/L), p = 0.000001, ACT — 32 [24; 43.5] vs 24 [19; 28.9] U/l, p = 0.000019. Direct correlation of BMI value in patients with COVID-19 with CT lung lesion volume (r = 0.26, p < 0.05), ACT level (r = 0.25, p < 0.05), ALT (r = 0.31, p < 0.05), CRP (r = 0.34, p < 0.05), ESR (r = 0.28, p < 0.05), the level of proteinuria (r = 0.19, p < 0.05). The volume of lung lesions in overweight and obese patients was significantly higher and amounted to 15 [10; 22.5]% versus 12.5 [6.25; 20]% in patients with normal body weight (p = 0.03). The average level of CRP in patients of group I turned out to be significantly higher compared to group II (21.7 [7.9; 51.8] vs 8.5 [3.5; 22.7] mg/l; p = 0.00049).

Conclusion. Patients with a new coronavirus infection (COVID-19) against the background of excess body weight and obesity compared to patients with normal body weight are characterized by: a larger volume of lung damage by CT, more significant proteinuria, higher rates of CRP, ALT, ACT, which positively correlate with the magnitude of BMI.

Keywords: coronavirus infection COVID-19, obesity, SARS-CoV-2, liver enzymes

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

В декабре 2019 года случаи пневмонии неизвестного происхождения были впервые выявлены в городе Ухань провинции Хубэй, Китай, а затем быстро распространились по всему миру. Пандемия COVID-19 стала огромной мировой проблемой, затронувшей все сферы человеческой жизнедеятельности. Из 2,5 миллионов смертей от COVID-19, зарегистрированных к концу февраля 2021 года, 2,2 миллиона (88%) произошли в странах, где более половины населения имеют избыточный вес и ожирение [1]. А исследование [2] в США подтверждает, что ожирение было фактором риска госпитализации и смерти при COVID-19 среди взрослых в возрасте до 65 лет. Подавляющее большинство

исследователей указывают на неблагоприятное влияние ожирения на течение и прогноз SARS-CoV-2 [3, 4].

Таким образом, связь между метаболическим синдромом и смертностью от COVID-19 становится все более очевидной. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) связана с внепеченочными проявлениями метаболического синдрома и является одним из наиболее распространенных заболеваний печени. COVID-19 отягощает все области здравоохранения, и в настоящее время изучается связь между COVID-19 и поражением печени. Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) наравне с респираторным трактом может служить

«входными воротами инфекции» [5]. Коронавирус проникает в организм через рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), которые находятся не только во II типе альвеолярных клеток. В низких количествах АПФ2 экспрессируются в холангиоцитах и гепатоцитах, и, как было показано, увеличиваются при хроническом повреждении печени в экспериментальных исследованиях по диет-индуцированной НАЖБП. [6]. Таким образом, заболевания печени, лечение ингибиторами АПФ и, возможно, сам метаболический синдром могут

привести к увеличению вирусной нагрузки и более тяжелому течению COVID-19.

Так как особенности клиники и патогенеза нового инфекционного заболевания недостаточно ясны, изучение аспектов COVID-19 является важным и актуальным в настоящее время.

Цель: изучить особенности состояния ферментов печени и клинического статуса больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) легкой и средней степени тяжести на фоне избыточной массы тела и ожирения.

Материал и методы

В открытое одномоментное клиническое исследование были включены 166 пациентов с COVID-19 легкой и средней степени тяжести, госпитализированные на 2–8 сутки от начала заболевания в отделение для больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 КОГБУЗ «Кировская клиническая больница № 7 им. В. И. Юрловой» в период с декабря 2020г по февраль 2021 г. Диагноз был подтвержден посредством полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обнаружением РНК вируса SARS-CoV-2 в биологическом материале. Затем пациентов с избыточной массой тела и ожирением определили в I группу, II группу составили больные с нормальной массой тела. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Группу исследования (I группу) составили 118 больных, 52 мужчин и 66 женщин с избыточной массой тела и ожирением (индекс массы тела (ИМТ) – 31,2 [28,6; 34,9] кг/м²). В группу сравнения были включены 48 пациентов, 18 мужчин и 30 женщин с нормальной массой тела (ИМТ 23,9 [22,6; 24,6] кг/м²). Критерии включения: инфицирование новой коронавирусной инфекцией COVID-19, подтвержденное ПЦР с обнаружением РНК вируса SARS-CoV-2, возраст от 18 до 80 лет; согласие пациента на участие в исследовании. В исследование не включались больные с сахарным диабетом 1 типа, гепатитом В, С, бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких, сердечной недостаточностью IIБ ст. (ОССН, 2001), онкологическими заболеваниями, с нестабильной стенокардией, стенокардией IV ФК, инфарктом миокарда давностью менее 1 года, с нарушениями ритма сердца, больные злоупотребляющие алкоголем, принимающие гепатотоксичные препараты. В ходе исследования проводился сбор жалоб, анамнеза, определение антропометрических параметров, исследование функциональных, лабораторных и инструментальных показателей. Всем больным проводилась компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК) при поступлении и контрольная рентгенография ОГК на 7–14 день.

Анализы брались до начала лекарственной терапии в стационаре, амбулаторно пациенты получали симптоматическую терапию, менее половины – противовирусную терапию (умифеновир). В стационаре лечение новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, проводили согласно временным рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» версия 9 [7]. Больные обеих групп получали фавипиравир, низкомолекулярные гепарины, при наличии показаний назначались глюкокортикостероиды, антибактериальная терапия – левофлоксацин, цефтриаксон.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи программы SPSS 11.0. Описательная статистика результатов исследования представлена для качественных признаков в виде абсолютных (n) и относительных величин (%). Оценка характеристик распределения количественных данных выполнялась с помощью критерия Шапиро – Уилка. Количественные данные, имеющие близкое к нормальному распределению в совокупности, представлены с помощью средней арифметической, стандартного отклонения ($M \pm \sigma$). Количественные данные, имеющие распределение отличное от нормального, представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха между 25-м и 75-м процентелем (Q1; Q3). Сравнение количественных данных между двумя группами при нормальном распределении выполнялось с помощью параметрического t-критерия Стьюдента, при распределении отличном от нормального – непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Сравнение качественных переменных проводили с использованием критерия χ^2 , при числе наблюдений менее 5 использовался точный критерий Фишера (F). Уровень значимости принят равным $p < 0,05$. Оценка взаимосвязи признаков, подчиняющихся нормальному и отличному от нормального распределению, проводилась с использованием коэффициентов ранговой корреляции Пирсона и Спирмена соответственно.

Результаты исследования

Сформированные группы оказались сопоставимы по возрасту и полу. Пациенты в исследуемой группе чаще имели сопутствующую патологию

в сравнении с группой контроля. Преобладали артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа (СД2) (таблица 1).

| Параметры | I группа (n=118) | II группа (n=48) | p | χ ² |
|---|----------------------|----------------------|----------|----------------|
| Возраст, лет Me [Q1; Q3] | 57,5 [47; 64] | 53 [41; 62] | 0,13 | - |
| ИМТ, кг/м ² Me [Q1; Q3] | 31,2 [28,6; 34,9] | 23,9 [22,6; 24,6] | 0,000000 | - |
| Мужчины/женщины, человек (абс.,%) | 52/66 (44/56) | 18/30(37,5;62,5) | 0,44 | 0,6 |
| Артериальная гипертензия, человек (абс.,%) | 70 (59,3) | 15 (31,2) | 0,002 | 10,7 |
| Ишемическая болезнь сердца, человек (абс.,%) | 4 (3,4) | 0 | 0,19 | 1,6 |
| Сердечно-сосудистые события в анамнезе (ИМ, ОНМК), человек (абс.,%) | 7 (5,9) | 0 | 0,09 | 2,9 |
| СД2, человек (абс.,%) | 22 (18,6) | 3 (6,3) | 0,04 | 4,09 |

При анализе клинических проявлений отмечено, что наиболее распространенными жалобами пациентов с COVID-19 в обеих группах были потеря обоняния (30%), кашель (70%), общая слабость (97%), одышка (55%), повышение температуры тела (80%).

У 100% больных новой коронавирусной инфекцией на фоне избыточной массы тела и ожирения по данным КТ определялись изменения в легких по типу “матового стекла”. У 10,4% пациентов II группы заболевание протекало без поражения легких (p<0,001). У большинства пациентов обеих групп течение COVID-19 характеризовалось наличием двусторонней пневмонии. Объем поражения легких по КТ у больных с избыточной массой тела и ожирением оказался значимо выше, чем у больных с нормальной массой тела (таблица 2). При оценке рентгенологического исхода пневмонии, фиброз легочной ткани был выявлен у 62 (52,5%) человек среди лиц с избыточной массой тела и ожирением и 11 (23%) человек с нормальной массой тела.

У пациентов с избыточной массой тела и ожирением на фоне новой коронавирусной инфекцией установлено более значимое повышение печеночных трансаминаз по сравнению с группой контроля (таблица 3). Вместе с этим выявлено статистически значимое различие в соотношении ферментов АСТ/АЛТ (аланинаминотрансфераза / аспаратаминотрансфераза), характеризуемым коэффициентом де Ритиса, который находился в референсном диапазоне у пациентов II группы и был снижен у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, что подтверждало у них поражение печени. Повышение уровня трансаминаз было отмечено у 54,2% больных с избыточной массой тела и ожирением на фоне инфекции COVID-19,

у пациентов с нормальной массой тела гиперферментемия регистрировалась в 10,4% случаев (p<0,001, χ²=26,9). А увеличение АЛТ, АСТ в 1,5 раза и более по сравнению с нормальным значением отмечено у 19,5% больных в I группе, во II группе повышение активности трансаминаз не превышало 1,5 норм от верхней границы нормы, (p=0,001, χ²=10,8). При этом уровень общего билирубина оставался в целевом диапазоне в обеих группах.

У 61,9% человек в I группе при поступлении в общем анализе мочи (ОАМ) выявлена изолированная протеинурия, во II группе протеинурия была у 41,7% пациентов (p=0,01, χ²=5,6). У больных новой коронавирусной инфекцией на фоне избыточной массы тела, ожирения уровень белка в ОАМ оказался значимо выше, чем у пациентов с нормальной массой тела (таблица 3).

Наиболее частые гематологические изменения в общем анализе крови (ОАК) у пациентов обеих групп –лейкопения, зафиксирована у 36,4% человек в I группе и 35,4% человек во II группе (p=0,53) и лимфопения-у 16,9% и 14,6% больных соответственно (p=0,7). Уровни С-реактивного белка (СРБ) и скорости оседания эритроцитов (СОЭ) оказались значимо выше у больных с избыточной массой тела и ожирением по сравнению с пациентами с нормальной массой тела (таблица 3).

Выявлено наличие прямых корреляционных взаимосвязей величины ИМТ у больных COVID 19 с объемом поражения легких по КТ (r=0,26, p<0,05), уровнем АСТ (r=0,25, p<0,05), АЛТ (r=0,31, p<0,05), СРБ (r=0,34, p<0,05), СОЭ (r=0,28, p<0,05), уровнем протеинурии (r=0,19, p<0,05). Уровень АСТ положительно коррелировал с объемом поражения легких по КТ (r=0,21, p<0,05), уровнем протеинурии (r=0,25, p<0,05).

Таблица 1
Клиническая характеристика больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) на фоне нормальной и избыточной массы тела, ожирения
Примечание:
уровень значимости различий между группами p<0,05
ИМ-инфаркт миокарда, ОНМК-острое нарушение мозгового кровообращения

Table 1
Clinical characteristics of patients with new coronavirus infection (COVID-19) against the background of normal and overweight, obesity

Note:
level of significance of differences between groups p<0,05

| Параметры | I группа (n=118) | II группа (n=48) | p | χ ² |
|---|------------------|--------------------|--------|----------------|
| Объем поражения легких,% Me [Q1; Q3] | 15 [10; 22,5] | 12,5 [6,25; 20] | 0,03 | - |
| Двусторонняя пневмония, человек (абс.,%) | 112 (94,9) | 38 (79,2) | 0,002 | 9,7 |
| Односторонняя пневмония, человек (абс.,%) | 6 (5,1) | 5 (10,4) | 1,6 | 0,2 |
| Отсутствие пневмонии, человек (абс.,%) | 0 | 5 (10,4) | <0,001 | 12,7 |

Таблица 2
Характер поражения легких по данным КТ у больных COVID-19 на фоне нормальной и избыточной массы тела, ожирения

Примечание:
уровень значимости различий между группами p<0,05

Table 2
The nature of lung damage according to computed tomography in patients with COVID-19 against a background of normal and overweight, obesity

Note:
level of significance of differences between groups p<0,05

Таблица 3

Лабораторные показатели больных COVID-19 на фоне нормальной и избыточной массы тела, ожирения Me [Q1; Q3]

Примечание:

уровень значимости различий между группами $p < 0,05$ СКФ-скорость клубочковой фильтрации, МНО-международное нормализованное отношение, СОЭ-скорость оседания эритроцитов, СРБ- С-реактивный белок, ОАМ- общий анализ крови

Table 3

Laboratory indicators of patients with COVID-19 against the background of normal and overweight, obesity Me [Q1; Q3]

Note:

level of significance of differences between groups $p < 0,05$

| Параметры (референсный интервал) | I группа (n=118) | II группа (n=48) | p |
|---|-------------------|--------------------|----------|
| АЛТ (< 35 Ед/л) | 28,05 [17,9; 45] | 17,9 [13,6; 24,7] | 0,000001 |
| АСТ (< 35 Ед/л) | 32 [24; 43,5] | 24 [19; 28,9] | 0,00002 |
| АСТ/АЛТ (коэффициент де Ритиса) | 1,14 [0,86; 1,45] | 1,32 [1,17; 1,6] | 0,002 |
| Общий билирубин (< 21мкмоль/л) | 9,15 [7,3; 12,4] | 8,35 [6,9; 11,6] | 0,11 |
| СКФ мл/мин/1,73м ² , | 89 [72; 96] | 95 [84; 98] | 0,06 |
| Глюкоза (< 6,1 ммоль/л) | 6,04 [5,4; 7,1] | 5,52 [5,09; 6,6] | 0,08 |
| МНО (0,8–1,2) | 1,05 [1,01; 1,12] | 1,05 [1,02; 1,1] | 0,98 |
| Протромбиновое время (70–140%) | 89,6 [79; 97,2] | 88,5 [78,1; 96,3] | 0,71 |
| гематокрит (36–42) | 43,5 [40,3; 46,1] | 42,05 [39,9; 44,9] | 0,13 |
| гемоглобин (120–152 г/л) | 143,5 [134; 154] | 138,5 [132; 147] | 0,07 |
| Лейкоциты (4,37–9,68* 10 ⁹) | 4,97 [3,97; 6,8] | 4,83 [4; 6,37] | 0,86 |
| Лимфоциты (18,2–47,4%) | 30 [20,3; 39,1] | 29,5 [21,9; 39,8] | 0,84 |
| Тромбоциты (150–400*10 ⁹) | 201,5 [168; 256] | 215,5 [191,5; 275] | 0,07 |
| Эритроциты (3,5–5,2*10 ¹²) | 4,8 [4,5; 5,2] | 4,75 [4,5; 5,1] | 0,69 |
| СОЭ (< 30 мм/ч) | 36,5 [25; 48] | 24 [16; 35,5] | 0,00008 |
| СРБ (< 5 мг/л) | 21,7 [7,9; 51,8] | 8,5 [3,5; 22,7] | 0,0004 |
| ОАМ белок (0–0,12 г/л) | 0,116 [0; 0,26] | 0 [0; 0,175] | 0,045 |

Обсуждение

Очевидно, что новая коронавирусная инфекция, вызываемая SARS-Cov-2, не просто острая респираторная вирусная инфекция и не просто вирусная пневмония, а системное заболевание с полиорганным поражением.

Наши данные согласуются с ранее проведенными исследованиями, которые демонстрировали, что частота гематологических изменений при COVID 19 в виде лейкопении и лимфопении встречается в 25–33% и 63–82% случаев соответственно [8, 9].

Недавние исследования COVID-19 показали, что частота повреждения печени колеблется от 14,8% до 53% и проявляется повышенным уровнем АЛТ, АСТ, а доля развития повреждений печени у тяжелых пациентов с COVID-19 была значительно выше, чем у пациентов с легкой степенью тяжести [8, 9, 10]. В случаях смерти от COVID-19 частота повреждений печени достигала 58% [11] и 78% [12]. В одном исследовании сообщалось, что уровень АЛТ и АСТ в сыворотке крови повышался до 7590 Ед/л и 1445 Ед/л соответственно у тяжелого пациента с COVID-19 [13].

Работы Xu et al и Xie et al хорошо описывают повреждение печени, вызванное COVID-19 [14,15] как и во многих работах, основное внимание уделяется

пациентам без ранее существовавших заболеваний печени, хотя было высказано предположение, что хронические заболевания печени утяжеляют течение COVID-19.

С клинической точки зрения, помимо активной борьбы с первичным заболеванием, вызванным коронавирусной инфекцией, следует также уделять внимание мониторингу пациентов с уже существующими заболеваниями печени, метаболическим синдромом вовремя и после кризиса COVID-19. Этот вопрос приобретает большую актуальность еще и в связи с тем фактом, что статистики прогнозируют увеличение распространенности ожирения в течение последующих двух десятилетий минимум на 33% [16]. А НАЖБП-не только печеночное проявление метаболического синдрома (МС), но, по данным последних исследований, является предшественником и фактором риска развития МС [17].

Действительно, текущая пандемия подчеркнула, что больше мер должно быть предпринято для борьбы с ожирением в нашем обществе для предотвращения хронических заболеваний и более серьезных последствий пандемии вирусной инфекции.

Выводы

1. Для больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) на фоне избыточной массы тела и ожирения по сравнению с пациентами с нормальной массой тела характерны: больший объем поражения легких по КТ, более значимая протеинурия, более высокие показатели системной воспалительной реакции (СОЭ, СРБ), АЛТ, АСТ, которые положительно коррелируют с величиной ИМТ.
2. Наиболее распространенные клинические проявления COVID-19 – потеря обоняния, кашель, общая слабость, одышка, повышение температуры тела.

Литература | References

- COVID-19 and Obesity: The 2021 Atlas. (access: 21.03.2021). URL: <https://www.worldobesityday.org/assets/downloads/COVID-19-and-Obesity-The-2021-Atlas.pdf>
- Kompaniyets L., Goodman A. B., Belay B., et al. Body Mass Index and Risk for COVID-19–Related Hospitalization, Intensive Care Unit Admission, Invasive Mechanical Ventilation, and Death. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021 Mar 12;70(10):355–361. Doi: 10.15585/mmwr.mm7010e4.
- Stefan N, Birkenfeld AL, Schulze MB, Ludwig DS. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. *Natur Rev Endocrinol.* 2020;1–2. Doi: 10.1038/s41574–020–0364–6.
- 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 preprint.* 2020. Doi: 10.1101/2020.04.08.20057794
- Gu J., Han, B., Wang J. COVID-19: gastrointestinal manifestations and potential fecal–oral transmission. *Gastroenterology.* 2020;158(6):1518–19. Doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.054.
- Paizis G, Tikellis C, Cooper ME, et al. Chronic liver injury in rats and humans upregulates the novel enzyme angiotensin converting enzyme 2. *Gut.* 2005;54:1790–1796. Doi:10.1136/gut.2004.062398
- Temporary guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection COVID-19» (access date: 19.03.2021 (in Russ.)). https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/550/original/MP_COVID-19_%28v9%29.pdf?1603788097
Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9». 2020 г. (Электронный ресурс) URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/550/original/MP_COVID-19_%28v9%29.pdf?1603788097 (дата обращения: 19.03.2021).
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. Doi: 10.1016/S0140–6736(20)30183–5
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *New England Journal of Medicine.* 2020;382:1708–1720 Doi: 10.1056/NEJMoa2002032
- Cai Q, Huang D, Ou P, et al. COVID-19 in a Designated Infectious Diseases Hospital Outside Hubei Province, China. *Allergy.* 2020;75(7):1742–1752. Doi: 10.1111/all.14309.
- Huang Y, Zhou H, Yang R, et al. Clinical characteristics of 36 non-survivors with COVID-19 in Wuhan, China. *medRxiv.* 2020; in press. Doi: 10.1101/2020.02.27.20029009
- Zhang B, Zhou X, Qiu Y, Song Y, Feng F, Feng J, et al. Clinical characteristics of 82 cases of death from COVID-19. *PLoS ONE.* 2020; 15(7): e0235458. Doi: 10.1371/journal.pone.0235458
- 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):507–513. Doi: 10.1016/S0140–6736(20)30211–7
- Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int.* 2020;1–7. Doi: 10.1111/liv.14435.
- Xie H, Zhao J, Lian N, et al. Clinical characteristics of Non-ICU hospitalized patients with coronavirus disease 2019 and liver injury: a retrospective study. *Liver Int.* 2020. Doi: 10.1111/liv.14449.
- Spitsin A. P., Zheleznova A. D., Kolodkina E. V. Overweight as a risk factor for development of cardiovascular diseases in young people. *Medical newsletter of vyatka.* 2020; 67(3): 85–91. (In Russ.) Doi 10.24411/2220–7880–2020–10113.
Спицин А. П., Железнова А. Д., Колодкина Е. В. Избыточная масса тела как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц молодого возраста // Вятский медицинский вестник. 2020.–Т. 67.–№ 3.–С. 85–91. Doi 10.24411/2220–7880–2020–10113.
- Zykina E. Yu., Simonova Zh. G. The severity of biomarkers of non-alcoholic hepatic steatosis in patients with obesity, stable exertional angina and stenosing atherosclerosis of the carotid arteries. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2020;180(8): 39–44. (In Russ.) Doi: 10.31146/1682–8658-ecg-180–8–39–44
Зыкина Е. Ю., Симонова Ж. Г. Выраженность биомаркеров неалкогольного стеатоза печени у больных с ожирением, стабильной стенокардией напряжения и стенозирующим атеросклерозом сонных артерий // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020.Т.180.–№ 8. – С 39–44. Doi: 10.31146/1682–8658-ecg-180–8–39–44