

CZU:616.36-008.6.616.-056.52:616.98:578.834.1

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ С ОЖИРЕНИЕМ В КОНТЕКСТЕ ИНФЕКЦИИ COVID-19

Гельмич Татьяна¹, Лупашко Юлианна¹, Думбрава Влада-Татьяна¹, Лупашко Даниелла¹, Бурда Татьяна², Оуш-Чеботарь Марианна²

¹ Лаборатория гастроэнтерологии, ГУМиФ “Николае Тестемицану” Кишинэу, Республика Молдова

² Республиканская Клиническая Больница “Тимофей Мошнеага”

Автор корреспонденции: Гельмич Татьяна, эл. адрес: glmtt14@gmail.com

Резюме

Пандемия COVID-19 и ее последствия представляют серьезную угрозу для жизни и здоровья людей, приводит к высокой заболеваемости, инвалидности и смертности. Ожирение и другие компоненты метаболического синдрома могут ухудшать течение инфекции COVID-19 и функциональное состояние гепатобилиарной системы. Цель нашего исследования – изучение биохимических показателей, характеризующих синдром цитолиза и белкового обмена у больных с ожирением с вирусной инфекцией SARS-CoV-2. Нами было обследовано 44 пациента: мужчин 27 (61,62%), женщин 17 (38,6%). Средний возраст составил $55,16 \pm 4,5$ лет. Больные были разделены на 4 группы: 1 группу (9) составили пациенты с индексом массы тела (ИМТ) 30, 2 группу (8) – с ИМТ 35, 3 группу с ИМТ 40, 4 группу сравнения (ГС) составили пациенты (17) без признаков ожирения. У всех больных, исследовали синдром цитолиза (АЛАТ,

АСАТ) и белковый обмен: ферритин (ФТ), сывороточный альбумин и С-реактивный белок (СРБ). В ходе проведенного исследования выявлено повышение уровней АЛАТ, АСАТ, ФТ и СРБ у пациентов с высоким индексом массы тела на фоне снижения сывороточного альбумина. Выводы: У всех пациентов с COVID-19 вирусной инфекцией и ожирением были выявлены изменения показателей синдрома цитоллиза и белкового обмена. Пациенты с COVID-19 вирусной инфекцией и ожирением составляют высокую группу риска и нуждаются в постоянном профилактическом и диагностическом наблюдении врачей гастроэнтерологов и эндокринологов.

Ключевые слова: Вирусная инфекция COVID-19, ожирение, ИМТ, синдром цитоллиза, белковый обмен, альбумин, ферритин, С-реактивный белок

Rezumat

Tulburări metabolice ale funcției hepatice la pacienți cu obezitate în contextul infecției covid-19

Pandemia COVID-19 și consecințele ei reprezintă o amenințare gravă asupra viața și sănătatea oamenilor, ducând la morbiditate, dizabilitate și mortalitate ridicate. Obezitatea și alte componente ale sindromului metabolic pot agrava decursul infecției cu COVID-19 și starea funcțională a sistemului hepatobiliar. Scopul studiului a fost studierea parametrilor biochimici care caracterizează sindromul de citoliză și metabolismul proteic la pacienții obezi cu infecție virală SARS CoV-2. Am examinat 44 de pacienți: 27 bărbați (61,6%), 17 femei (38,6%). Vârsta medie a constituit $55,16 \pm 4,5$ de ani. Pacienții au fost împărțiți în 4 grupe: grupul 1 (9) a fost format din pacienți cu un indice de masă corporală (IMC) de 30, grupul 2 (8) cu un IMC de 35, grupul 3 cu un IMC de 40, grupul 4 de comparație (GC) a constat din pacienți (17) fără semne de obezitate. La toți pacienții au fost studiate sindromul de citoliză (ALAT, ASAT) și metabolismul proteic: feritina (FT), albumina serică și proteina C reactivă (CRP). Studiul a evidențiat o creștere a nivelurilor de ALAT, ASAT, FT și CRP la pacienții cu un indice de masă corporală ridicat pe fondul scăderii albuminei serice. Toți pacienții cu infecție virală COVID-19 și obezitate au prezentat modificări în parametrii sindromului de citoliză și metabolismului proteic. Pacienții cu infecție virală COVID-19 și obezitate constituie un grup cu risc ridicat și necesită monitorizare preventivă și diagnostic constantă de către gastroenterologi și endocrinologi.

Cuvinte cheie: infecție cu virus COVID-19, obezitate, IMC, sindrom de citoliză, metabolism proteic, albumină, feritină, proteină C reactivă

Summary

Metabolic disturbances of liver function in patients with obesity in the context of covid-19 infection

The COVID-19 pandemic and its consequences present a serious threat to the life and health of people, leading to high morbidity, disability and mortality. Obesity and other components of the metabolic syndrome may worsen the course of COVID-19 infection and the functional state of the hepatobiliary system. Purpose of study was the study of biochemical parameters characterizing the syndrome of cytolysis and protein metabolism in obese patients with SARS CoV-2 viral infection. We examined 44 patients: 27 men (61.62%), 17 women (38.6%). The mean age was 55.16 ± 4.5 years. The patients were divided into 4 groups: group 1 (9) consisted of patients with a body mass index (BMI) of 30, group 2 (8) with a BMI of 35, group 3 with a BMI of 40, group 4 of the comparison (CG) consisted of patients (17) with no signs of obesity. In all patients, cytolysis syndrome (ALAT, ASAT) and protein metabolism: ferritin (FT), serum albumin and C-reactive protein (CRP) were studied. The study revealed an increase in the ALAT, ASAT, FT and CRP levels in patients with a high body mass index against the background of a serum albumin decrease. All patients with COVID-19 viral infection and obesity showed changes in the parameters of cytolysis syndrome and protein metabolism. Patients with COVID-19 viral infection and obesity constitute a high-risk group and require constant preventive and diagnostic monitoring by gastroenterologists and endocrinologists.

Keywords: COVID-19 virus infection, obesity, BMI, cytolysis syndrome, protein metabolism, albumin, ferritin, C-reactive protein

Введение. Пандемия COVID-19 и последствия перенесенной вирусной инфекции представляют серьезную угрозу для жизни и здоровья людей, приводит к высокой заболеваемости, инвалидности и смертности [9]. Глобальный уровень смертности от CoVID-19 в среднем составляет - 3%, во Франции и Великобритании - 10%, в Индии, Израиле, России, Молдове - 2%. [28]. Более 75% летальности приходится на пациентов в возрасте 65 лет и старше, с сопутствующими заболеваниями: диабет, сердечно - сосудистые заболевания, гипертония и рак [29]. Проспективное исследование 5279 пациентов, поступивших в больницу в Нью-Йорке, США, показало, что ИМТ > 40 кг/м² повышает риск госпитализации более чем в 2 раза и риск критического заболевания на

50% [26]. Исследования, проведенные в других странах, показали, что ожирение может быть фактором риска в развитии и прогрессировании основного заболевания у пациентов с COVID-19 [33], тогда как высокий индекс массы тела (ИМТ) служить показателем тяжести заболевания у пациентов моложе 60 лет с инфекцией SARS-CoV-2 [43]. Во Франции у 47,6% пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии (ОИТ), ИМТ был > 30 кг/м², а у 28,2% ИМТ > 35 кг/м² [35].

Известно, что вирус SARS-CoV-2 вызывает респираторные симптомы и системное поражение органов. У пациентов с гипертонией, ожирением и хроническими заболеваниями печени может развиваться: тромбоз сосудов, поражение миокарда, острая почечная недостаточность,

желудочно-кишечные симптомы, гипергликемия и кетоз, неврологические заболевания, глазные и дерматологические проявления [2]. Прогрессирование тяжести инфекции COVID-19, способствует массивному выбросу провоспалительных цитокинов с развитием воспалительного шторма [19]. Цитокиновый шторм характеризуется повышенным уровнем С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина 6 (ИЛ-6), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), ферритина (ФТ) и развитием полиорганной недостаточности: остро респираторного синдрома (ОРДС), прогрессирующего поражения печени и печеночной недостаточности [24]. Поражение гепатобилиарной системы у пациентов, инфицированных коронавирусом SARS-CoV, ассоциировалось в основном с тяжестью заболевания [41].

Цель исследования – определить функциональное состояние печени, при поражении инфекцией SARS-CoV-2, у пациентов с ожирением, исследуя синдром цитолиза (аланинаминотрансферазу (АЛАТ), аспартатаминотрансферазу (АСАТ), показатели белкового обмена (ферритин (ФТ), С-реактивного белок (СРБ) и альбумин (АБ) в сыворотке крови.

Материалы и методы. Нами было обследовано 44 пациента: мужчин 27(61,62%), женщин 17(38.6%). Средний возраст составил 55,16±4,5лет. Больные были разделены на 4 группы: 1 группу (9) составили пациенты с индексом массы тела (ИМТ) = 30, 2 группу (8) с ИМТ = 35,3 группу с ИМТ = 40, в 4 группу сравнения (ГС) вошли пациенты (17) без признаков ожирения. Ожирение определяли по значению индекса массы тела. Диагноз COVID-19 оценивался по клинической симптоматике, полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) и компьютерной томографии легких, согласно протоколу [10].

У всех больных, исследовали синдром цитолиза (АЛАТ, АСАТ), показатели белкового обмена: С-реактивный белок (СРБ), и уровень альбумина и ферритина в сыворотке крови.

Методы лабораторных исследований. АЛАТ и АСАТ определяли спектрофотометрическим (колориметрическим ферментативным методом), С-реактивный белок и ферритин исследовали количественным иммуно турбидиметрическим методом, альбумин в сыворотке крови определяли спектрофотометрическим (колориметрия с бромкрезоловым зеленым) методом. Референтные нормативные значения предоставлены лабораторией Synovo, в которой проводились лабораторные анализы.

Наше исследование представляет собой ретроспективную серию случаев 44 последовательно госпитализированных пациентов с

подтвержденным COVID-19, в Республиканской клинической больнице имени Тимофей Мошняга, г. Кишинев, Республика Молдова. Пациенты находились в отделении COVID-19 в период с 2020-по февраль 2022г. Заключение Комитета по этике научных исследований Государственного университета медицины и фармации им. Николае Тестемицану Кишинев, Республика Молдова, № 10 от 28.12.2020. Все больные добровольно согласились участвовать в исследовании и подписали документ информированного согласия. Клинические данные были собраны с использованием стандартизированного протокола.

Данные были извлечены из электронных медицинских карт пациентов с использованием стандартизированного протокола данных. Исследуемые параметры включали эпидемиологические, клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования и пациента. Исследуемая информация включала демографические данные, анамнез, основные сопутствующие заболевания, клинические симптомы, объективные данные и лабораторные данные. Медицинские карты пациентов были проанализированы исследовательской группой гастроэнтерологического профиля [22].

Статистический анализ: Для оценки и анализа переменных использовали проценты и средние значения и ошибку среднего, значимость различий (p) оценивали с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Полученные результаты: В ходе проведенного исследования выявлен выраженный синдром цитолиза у пациентов 3 группы АЛАТ - 64.3 ±10,3 u/l, p≤0.001 по сравнению с пациентами: 2-группы 51,4±8,1 u/l, p≤0.001, 1-группы-44±6u/l, p≤0.001 и 4 группы - 47,3±11 u/l, p≤0.05. Значение АСАТ у пациентов 3 группы составлял 55.2 ±9,4u/l, p≤0.001 во 2группе - 48,3±7,5u/l), p≤0.001, в1 группе -42,6±6.2(u/l), p≤0.001 и в 4 группе - 39,3±7 u/l, p≤0.01.

Отмечается тенденция повышения уровня ферритина - в 1 группе - 455±18.3 ng/ml, p≤0.05 и во 2 группе-468±18ng/ml, p≤0.01. В то же время максимальные значения ферритина были выявлены у пациентов 3 группы -551±11,4 ng/ml, p≤0.001 и в 4группе -4474±184 ng/ml, p≤0.001, тогда как самые значимые показатели С реактивного протеина - в 1 группе - 44,4±9.4 mg/l, p≤0.001, во 2 группе-46,6±3.3 mg/l, p≤0.001, в 3 группе- 48,6±2,6 mg/l, p≤0.001 и в 4 группе - 45,3±8 mg/l, p ≤0.001. Выраженное снижение уровня альбумина выявлено у пациентов в 3 группе- 30.4±2.6 g/l, p≤0.01 и в 4 группе - 31.4±2.6 g/l, p≤0.01 по сравнению с показателями 1 - 35.2±2.3 g/l, p≤0.01 и 2 групп - 33,3±2,3 g/l, p ≤0.01.

Обсуждение полученных результатов.

Полученные нами результаты лабораторных показателей в ходе исследования соответствуют данным литературы [43], подтверждающие статистически значимую связь между ожирением и тяжестью течения COVID-19. Ожирение является фактором риска прогрессирования тяжести течения COVID-19. Исследование OpenSafely выявило высокий риск смертности, связанный с COVID-19, у лиц с ожирением (с коэффициентом риска 1,4 для ИМТ от 35 до 39,9 и 1,92 для ИМТ более 40) [39]. Проспективное исследование 5279 пациентов, поступивших в больницу в Нью-Йорке, США, показало, что ИМТ > 40 кг/м² повышает риск госпитализации более чем в 2 раза и риск критического состояния заболевания на 50% [26]. Следует особо отметить, что в 2016 году более 1,9 миллиарда взрослого населения страдали избыточным весом (ожирением) [38]. Ежегодно летальность из-за ожирения составляет более 300 000 [13].

Жировая ткань представляет собой эндокринный орган, секретирующий адипокины, хемокины и цитокины, которые влияют на метаболизм и иммунную систему всего организма [5]. Нормальная жировая ткань содержит противовоспалительный иммунный фенотип: Т-хелперы (Th2), макрофаги М-2 и регуляторные Т-клетки (Treg) [34].

При избытке жирных кислот (переедание, стресс, алкоголь) нарушаются процессы метаболизма и накопления липидов в жировой ткани, гипертрофируются адипоциты, развивается стресс в эндоплазматическом ретикулуме, гипоксия и митохондриальная дисфункция, повышается уровень провоспалительного фенотипа: макрофагов М1, клеток CD+4, CD+8, Т и В лимфоцитов, тучных клеток, и снижается уровень противовоспалительного фенотипа: макрофагов М2, Treg и Th2 клеток. В то же время увеличивается синтез провоспалительных адипокинов: лептина, MCP-1 (монокитарного хемоаттрактантного белка-1), TNF α , IL-6 на фоне снижения противовоспалительных адипокинов: (адинопектина, IL-4, IL-10, TGF β) [20]. Развивается локальное (жировая ткань) и системное (легкие, сосуды, сердце и почки) хроническое латентное или вялотекущее воспаление [14].

Дополнительное «наслоение» острого воспаления, обусловленного COVID-19, у больных с ожирением, приводит к критическому состоянию и к неблагоприятным исходам [30]. В процессе увеличения жировой ткани, при ожирении, преадипоциты дифференцируются в зрелые адипоциты, с усилением экспрессии гена ACE2 [15]. Повышенная экспрессия ACE2 в жировой ткани

создает из нее мишень для проникновения и репликации вируса SARS-CoV2 и дополнительное депо, для выделения и распространения инфекции [30]. Рецептор ACE2, является составной частью ренин-ангиотензиновой системы (РАС), контролирует баланс гормонов и активирует РАС, играет центральную роль в патогенезе и прогрессировании инфекции SARS-CoV2/COVID-19 [3].

Рецепторы ACE2 экспрессируются на апикальной поверхности реснитчатых клеток, в эндотелиальных клетках, почках, поджелудочной железе, надпочечниках и адипоцитах. Внутриклеточная инвазия COVID-19 опосредуется рецептором ACE2: шиповидный белок вируса «S» расщепляется на домены S1 и S2. Фрагмент S1 внедряется в клетку-хозяина через рецептор ACE2. Домен S2 дополнительно расщепляется клеткой-хозяином (трансмембранная сериновая протеаза) (TMPRSS2) [12].

Совсем недавно было установлено, что печень тоже экспрессирует ACE2 и его первичную протеазу TMPRSS2. У пациентов с ожирением и неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) наблюдается повышенная печеночная экспрессия этих генов [37], что способствует развитию симптоматического, тяжелого течения COVID-19 и прогрессированию поражения паренхимы печени, возникновению постковидного синдрома [31].

При ожирении воспалительная активность в печеночной паренхиме обусловлена липотоксичностью. Печень имеет самый большой резервуар макрофагов в организме (клетки Купфера). Макрофаги жировой ткани при ожирении (дифференцируются в провоспалительные М1), стимулируя клетки Купфера продуцировать воспалительные хемокины и цитокины, вызывая воспаление и резистентность печени к инсулину [18]. По мере прогрессирования тяжести клинического течения вируса COVID-19 у пациентов с ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБ), развивается гепатоцеллюлярная гипоксия, которая приводит к сверхэкспрессии ACE2 [6]. Гиперэкспрессия ACE2 в эндотелиальных клетках увеличивает продукцию активных форм кислорода, активирует воспалительные пути в клетках Купфера и подавляет активность рецептора-альфа, активируемого пролифератором пероксисом, с проэкспрессией липогенных генов в паренхиме печени [6]. На этом фоне прогрессирует тяжесть течения инфекции COVID-19, (липотоксичность активирует клетки Купфера и поддерживает развитие фиброза печени), что способствует массивному выбросу провоспалительных цитокинов с развитием воспалительного шторма [19].

Воспалительный цитокиновый шторм, в свою очередь, характеризуется повышенным уровнем С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина 6 (ИЛ-6), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), ферритина и полиорганной недостаточностью: острый респираторный синдром (ОРДС), прогрессирующее поражение печени и печеночной недостаточностью [24].

В одноцентровом исследовании, проведенном в США, изменение уровня ферритина и других энзимов было выявлено у пациентов с поражением печени, связанным с COVID-19 [11]. Сывороточный ферритин в основном известен, как биомаркер метаболизма железа [32]. Тогда как белок острой фазы воспаления, он проявился в контексте развития COVID-19, повышением уровня при воспалительных реакциях [8]. Ферритин способен модулировать фенотип макрофагов М1 или М2, реагируя на различные иммунные стимулы цитокинов и профилировать воспалительный статус организма. Во время воспалительного шторма при COVID-19 провоспалительные цитокины: ИЛ-6, TNF- α , ИЛ-1 β , ИЛ-12 и IFN- γ , стимулируют гепатоциты, клетки Купфера и макрофаги. секретируют ферритин с повреждением клеток печени [23].

Известный ранее С-реактивный белок острой фазы воспаления, синтезируется преимущественно в печени, на транскрипцию которого влияют цитокины ИЛ-6 и ИЛ-1. Он хорошо известен как индикатор воспаления [4]. Группа ученых выявила, что уровень СРБ в группе с тяжелым течением COVID-19 был выше, чем в группе со средней тяжестью [7]. В то же время известно, что уровень С-реактивного белка повышен, в плазме у пациентов при ожирении [36] и тяжелом течении COVID-19 [25].

Альбумин является реагентом острой фазы. Помимо терапевтической роли, показатели уровня альбумина в сыворотке использовались в качестве прогностического критерия воспалительного процесса у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2.

Например, большой когортный анализ 2623 пациентов с инфекцией SARS-CoV-2, выявил гипоальбуминемию, у пациентов при поступлении в стационар: в некритическом состоянии 38,2%, в критическом - 71,2% и у умерших 82,4% [17]. По всей видимости, вирус SARS-CoV-2 нарушает процессы синтеза белков в печени, что может быть одной из причин гипоальбуминемии у пациентов с COVID-19. Гипоальбуминемия может быть также обусловлена недостаточностью питания, повышенным катаболизмом белков и экстравазацией альбумина из-за повышенной проницаемости капилляров [42]. Так как гипоальбуминемия чаще

встречается у пациентов с тяжелым течением заболевания, определение уровня сывороточного альбумина можно использовать как индикатор тяжести заболевания COVID-19 [40].

Всемирная гастроэнтерологическая организация опубликовала свои рекомендации по ведению пациентов с НАЖБ в эпоху COVID-19, в которых рекомендуется [16]: (1) необходимо выявлять наличие НАЖБ у пациентов с основным метаболическим заболеванием, определяя его стадию и степень; (2) ожирение и сахарный диабет повышают риск смертности от респираторных заболеваний, включая COVID-19; (3) у пациентов с НАЖБ повышен риск прогрессирования респираторной патологии; (4) пациентам с НАЖБ необходимы изменения в образе жизни для уменьшения факторов риска - ожирение, которые могут ухудшить прогноз COVID-19.

В результате проведенной нами работы выявлено, что пациенты с ожирением подвержены высокому риску заболевания тяжелой стадии инфекции COVID-19 и дополнительного повреждения печени с проявлением синдрома цитолиза. Механизм поражения печеночной паренхимы является многофакторным, [21] обусловленный иммуноопосредованным и цитопатическим действием вируса SARS-CoV-2, что еще больше нарушает липидный и белковый обмены на фоне метаболических нарушений, которые могут усугублять патологию печени от стеатоза до стеатогепатита и фиброза печени. Такие пациенты составляют высокую группу риска и нуждаются в постоянном профилактическом (образ жизни, диета) и диагностическом (лабораторном и инструментальном) мониторинге.

Выводы:

1. У всех исследуемых пациентов было выявлено повышение уровней биохимических параметров АЛАТ, АСАТ, ферритина, С-реактивного белка в зависимости от степени ожирения.
2. Показатели синдрома цитолиза АЛАТ и АСАТ равнозначно были повышены у пациентов с высоким индексом массы тела по сравнению с другими группами.
3. Уровни остро фазовых белков ферритина и С-реактивного белка нарастали по мере увеличения индекса массы тела, а синтез сывороточного альбумина наоборот имел тенденцию к снижению.
4. Пациенты с ожирением и с COVID-19 вирусной инфекцией составляют высокую группу риска и нуждаются в постоянном наблюдении семейных врачей, эндокринологов и гастроэнтерологов.

Заявление о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Заявление о финансировании. Работа выполнена в рамках проекта 20.80009.8007.37 «Хронические заболевания печени и поджелудочной железы: нутритивные и хирургические аспекты».

Библиография

- Banchini, F., Cattaneo, G.M., Capelli, P. Serum ferritin levels in inflammation: a retrospective comparative analysis between COVID-19 and emergency surgical non-COVID-19 patients. In: *World J Emerg Surg.* 2021; 16:9.
- Baral, R., Ali, O., Brett, I., Reinhold, J., Vassiliou, V.S. COVID-19: a pan-organ pandemic. In: *Oxf Med Case Reports.* 2020.
- Beyerstedt, S., Casaro, E.B., Rangel, É.B. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. In: *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021; 40, pp. 905–919.
- Black, S., Kushner, I., Samols, D. C-reactive protein. In: *JBiol Chem.* 2004; 279(47), pp. 48487–48490.
- Booth, A., Magnuson, A., Fouts, J., Foster, M.T. Adipose tissue: an endocrine organ playing a role in metabolic regulation. In: *Horm Mol Biol Clin Invest.* 2016; 26(1), pp. 25–42.
- Chen, J., Chen, J., Fu, H., Li, Y., Wang, L., Luo, S., Lu, H. Hypoxia exacerbates nonalcoholic fatty liver disease via the HIF-2 α /PPAR α pathway. In: *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2019; 317, pp. E710–E722.
- Chen, L., Liu, H.G., Liu, W., Liu, J., Liu, K., Shang, J. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. In: *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2020; 43(3), pp. 203–208.
- Cheung, K.S., Hung, I.F.N., Chan, P.P.Y., Lung, K.C., et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from the Hong Kong cohort and systematic review and meta-analysis. In: *Gastroenterology.* 2020; 159(1), pp. 81–95.
- Chinazzi, M., Davis, J.T., Ajelli, M., Gioannini, C., Litvinova, M., Merler, S., et al. The effect of travel restrictions on the spread of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) outbreak. In: *Science.* 2020; 368(6489), pp. 395–400.
- Curocichin, Gh., Șalaru, V., Gițu, L. Protocolul clinic standardizat pentru medicii de familie. Infecția cu coronavirus de tip nou COVID-19. Pentru aplicare în cazul de sfășurării Scenariului 3 din Planul de pregătire și răspuns, la infecția cu coronavirus de tip nou COVID-19. Chișinău, 2020; 6 p.
- Da, B.L., Mitchell, R.A., Lee, B.T., et al. Kinetic patterns of liver enzyme elevation with COVID-19 in the USA. In: *Eur. Gastroenterol Hepatol.* 2020; 32(11), pp. 1466–1469.
- Dalan, R., Bornstein, S.R., El-Armouche, A., Rodionov, R.N., Markov, A., Wielockx, B. The ACE-2 in COVID-19: foe or friend? In: *Horm Metab Res.* 2020; 52(5), pp. 257–263.
- Di Angelantonio, E., Bhupathiraju, Sh. N., Wormser, D., Gao, P., Kaptoge, S., et al. Global BMIMC, Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. In: *Lancet.* 2016; 388, pp. 776–786.
- Garcia, L.F. Immune response, inflammation, and the clinical Spectrum of COVID-19. In: *Front Immunol.* 2020; 11, pp. 1441.
- Gupte, M., Thatcher, S.E., Boustany-Kari, C.M. et al. Angiotensin converting enzyme 2 contributes to sex differences in the development of obesity hypertension in C57BL/6 mice. In: *ArteriosclerThrombVascBiol.* 2012 32, pp. 1392–1399.
- Hamid, S., Alvares da Silva, M.R., Burak, K.W., Chen, T., Drenth, J.P.H., Esmat, G., Gaspar, R., La Brecque, D., Lee, A., Macedo, G., McMahon, B., Ning, Q., Reau, N., Sonderup, M., van Leeuwen, D.J., Armstrong, D., Yurdaydin, C. WGO guidance for the care of patients with covid-19 and liver disease. In: *J Clin Gastroenterol.* 2021; 55, pp.1–11.
- Huang, W., Li, C., Wang, Z., et al. Decreased serum albumin level indicates poor prognosis of Covid-19 patients: hepatic injury analysis from 2623 hospitalized cases. In: *Sci China Life Sci.* 2020; 63(11), pp. 1678–1687.
- Lefere, S., Tacke, F. Macrophages in obesity and non-alcoholic fatty liver disease: Crosstalk with metabolism. In: *JHEP Rep.* 2019; 1, pp. 30–43.
- Li, R., Liangm M., Diang, J. Liver injury in COVID-19 patients with metabolic syndrome a narrative review. In: *Ann Palliat Med* 2021; 10(7), pp. 8264–8270.
- Liu, R., Nikolajczyk, B.S. Tissue immune cells fuel obesity-associated inflammation in adipose tissue and beyond. In: *Front Immunol.* 2019; 10, pp. 1587.
- Lupasco I., Ghelmici T., Berezovscaia E., Golovatiuc L., Bugor K., Burda T. Assessment of Liver Function in SARS-CoV-2 Viral Infection. In: report during the Conference 3 Eurasian Conference The Coronavirus Pandemic; Diagnosis, Treatment 27-28 April. 2022 Bacu.
- Lupașco, I., Tcaciuc, E., Dumbrava, V.-T., Vengher, I., Taran, N., Berezovscaia, E. Ghid de conduită a pacienților cu boli cronice difuze hepatice în condiții de pandemie cu Covid-19. Ediția II-a. Chișinău: CEP Medicina, 2022; 130 p. ISBN 978-9975-82-243-5.
- Mehta, P., Cron, R.Q., Hartwell, J., Manson, J.J., Tattersall, R.S. Silencing the cytokine storm: the use of intravenous anakinra in haemophagocytic lymphohistiocytosis or macrophage activation syndrome. In: *Lancet Rheumatol.* 2020; 2, pp. e358–367.
- Mehta, P., McAuley, D.F., Brown, M., et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. In: *Lancet.* 2020; Mar.28, 395(10229), pp. 1033–1034.
- Mostaghim, A., Sinha, P., Bielick, C. et al. Clinical outcomes and inflammatory marker levels in patients with COVID-19 and obesity at an inner-city safety net hospital. In: *PLoS ONE*, 2020; nr. 15, e0243888.
- Petrilli, C.M., Jones, S.A., Yang, J., Rajagopalan, H., O'Donnell, L., Chernyak, Y., Tobin, K.A., Cerfolio, R.J., Francois, F., Horwitz, L.I. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. In: *BMJ.* 2020; 369, m1966.
- Plays, M., Müller, S., Rodriguez, R. Chemistry and biology of ferritin. In: *Metallomics.* 2021.
- Rajgor, D.D., Lee, M.H., Archuleta, S., Bagdasarian, N., Quek, S.C. The many estimates of the COVID-19 case fatality rate. In: *Lancet Infect Dis.* 2020; 20(7), pp. 776–777.
- Richardson, S., Hirsch, J.S., Narasimhan, M., Crawford, J.M., McGinn, T., Davidson, K.W., et al. Present-

- ing characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. In: *JAMA*. 2020; 323(20), pp. 2052–2059.
30. Ryan, P.M., Caplice, N.M. Is adipose tissue a reservoir for viral spread, immune activation, and cytokine amplification in Coronavirus disease 2019; In: *Obesity*. 2020; nr. 28, pp. 1191–1194.
 31. Sachdeva, S., Khandait, H., Kopel, J., Aloysius, M.M., Desai, R., Goyal, H. NAFLD and COVID-19: a Pooled Analysis. In: *Compr Clin Med*. 2020; pp.1–4.
 32. Sajjad, V-S., Jalil, AT., Abdelbasset, WK., Yumashev, A.V, Karpishev, V., Jalali, P., Adibfar, S., Ahmadi, M., Feizi, A.A.H., Jadidi-Niaragh, F. Targeting Wee1 kinase as a therapeutic approach in Hematological Malignancies. In: *DNA Repair*. 2021.
 33. Sattar, N., McInnes, I.B., McMurray, J.J.V. Obesity a risk factor for severe COVID-19 infection: multiple potential mechanisms. In: *Circulation*. 2020; 142(1), pp. 4–6.
 34. Schipper, H.S., Prakken, B., Kalkhoven, E., Boes, M. Adipose tissue-resident immune cells: key players in immunometabolism. In: *Trends EndocrinolMetab*. 2012; nr. 23(8), pp. 407–415.
 35. Simonnet, A., Chetboun, M., Poissy, J., Raverdy, V., Noulette, J., Duhamel, A. et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. In: *Obesity*. 2020; nr. 28, pp.1195–1199.
 36. Sudhakar, M., Silambanan, S., Chandran, A.S., et al. C - Reactive Protein (CRP) and leptin receptor in obesity: binding of monomeric CRP to leptin receptor. In: *Front Immunol*. 2018; nr.9, pp. 1167.
 37. Vaughan, C.J., Cronin, H., Ryan, P.M., Caplice, N.M. Obesity and COVID-19: a Virchow's triad for the 21st century. In: *ThrombHaemost*. 2020; nr. 120(11), pp.1590–1593.
 38. WHO. Obesity and Overweight. 2018.
 39. Williamson, E.J., Walker, A.J., Bhaskaran, K., et al Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. In: *Nature*. 2020; 584, pp. 430–436.
 40. Xu, Y., Yang, H., Wang, J., Li, X, Xue, C., Niu, C. and Liao, P. Serum albumin levels are a predictor of COVID-19 patient prognosis: evidence from a single cohort in Chongqing, China. In: *International Journal of General Medicine*. 2021; nr. 14, pp. 2785–2797.
 41. Xu, L., Liu, J., Lu, M., Yang, D., Zheng, X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. In: *Liver Int*. 2020; nr. 40, pp. 998–1004.
 42. Zhang, Y., Zheng, L., Liu, L., Zhao, M., Xiao, J., Zhao, Q. Liver impairment in COVID-19 patients: A retrospective analysis of 115 cases from a single centre in Wuhan city, China. In: *Liver Int*. 2020; nr. 40, pp. 2095–2103.
 43. Zheng, K.I., Gao, F., Wang X.B., Sun, Q.F., Pan K.H., Wang, T.Y., et al. Letter to the Editor: Obesity as a risk factor for greater severity of COVID-19 in patients with metabolic associated fatty liver disease. In: *Metabolism*. 2020; nr. 108, 154244.