

COVID-19 И ПОРАЖЕНИЕ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ

Кулигин А.В.¹, Зеулина Е.Е.¹, Панченко Е.И.¹, Лушников А.В.¹, Букин И.А.¹,
Подрезова Г.В.¹, Смаржиева Н.А.¹, Шустов М.А.¹

¹ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им В.И. Разумовского Минздрава России», Саратов, e-mail: zeulina@list.ru

Ожирение – прогностически неблагоприятный фактор тяжелого течения острой респираторной вирусной инфекции, поскольку патологические процессы, связанные с нарушением липидного обмена, усиливают иммунологическую дисрегуляцию. Ведущими факторами взаимоотношения поражения легких у пациентов с ожирением при острой респираторной вирусной инфекции являются нейрогуморальные, иммунологические и метаболические дисфункции, проявляющиеся нарушением газообмена в легких. Целью обзора явилось формирование представления о частоте и тяжести поражения легких при COVID-19 у пациентов с ожирением. Научный анализ высокоиндексированных международных докладов, статей и клинических протоколов. Критерии включения в анализ: исследования, опубликованные на английском языке; исследования, изучающие связь между поражением легких при ожирении или избыточным весом и COVID-19; когортные исследования с проспективным или ретроспективным дизайном. Критерия исключения из анализа: дублирование исследований; исследования, в которых отсутствовали данные. Выявлены многообразие и неоднозначность данных о частоте и тяжести поражения легких при COVID-19 у пациентов с ожирением. Однако, несмотря на высокий риск поражения легких при COVID-19 у пациентов с ожирением, риск смерти может быть снижен ввиду потенциально уравновешивающих эффектов ожирения и наличия повышенного метаболического резерва. Поскольку изученные данные свидетельствуют о многообразии и противоречивом представлении о частоте и тяжести поражения легких при COVID-19 у пациентов с ожирением, необходима дальнейшая проработка выбранного направления с привлечением авторитетных научных групп для получения окончательных выводов. При этом, учитывая полученные в условиях настоящей пандемии COVID-19 данные, следует уделять особое внимание реализации персонализированного подхода в оказании медицинской помощи пациентам, страдающим ожирением и избыточным весом.

Ключевые слова: COVID-19, ожирение, поражение легких.

COVID-19 AND LUNG DAMAGE IN OBESE PATIENTS

Kuligin A.V.¹, Zeulina E.E.¹, Panchenko E.I.¹, Lushnikov A.V.¹, Bukin I.A.¹, Podrezova G.V.¹,
Smazhchieva N.A.¹, Shustov M.A.¹

¹FGBOU VO «Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky» Ministry of Health of Russia, Saratov, e-mail: zeulina@list.ru

Obesity is a prognostically unfavorable factor in the severe course of acute respiratory viral infection, since pathological processes associated with impaired lipid metabolism enhance immunological dysregulation. The leading factors in the mutual aggravation of lung damage in obese patients with acute respiratory viral infection are neurohumoral, immunological and metabolic dysfunctions, manifested by impaired gas exchange in the lungs. The purpose of this review was to provide an understanding of the frequency and severity of COVID-19 lung damage in obese patients. Scientific analysis of highly indexed international reports, articles and clinical protocols. Inclusion criteria: studies published in English; studies investigating the relationship between obesity or overweight lung damage and COVID-19; cohort studies with prospective or retrospective design. Exclusion criteria from analysis: duplication of studies; studies that lacked data. The diversity and ambiguity of data on the frequency and severity of lung damage in COVID-19 in obese patients was revealed. However, despite the high risk of lung damage from COVID-19 in obese patients, the risk of death may be reduced due to the potentially countervailing effects of obesity and the presence of an increased metabolic reserve. Since the studied data indicate the diversity and contradictory ideas about the frequency and severity of lung damage in COVID-19 in obese patients, further study of the chosen direction is necessary with the involvement of authoritative scientific groups to obtain final conclusions. At the same time, given the data obtained, in the current COVID-19 pandemic, special attention should be paid to the implementation of a personalized approach to providing medical care to obese and overweight patients.

Keywords: COVID-19, obesity, lung damage.

В конце 2019 г. в Китайской Народной Республике зафиксирована вспышка новой коронавирусной инфекции с эпицентром в городе Ухань (провинция Хубэй). Всемирная

организация здравоохранения 11 февраля 2020 г. определила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, – Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 г. присвоил официальное название возбудителю инфекции – Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Это заболевание поставило перед здравоохранением задачи, связанные со своевременной диагностикой и оказанием медицинской помощи пациентам. Клинические проявления COVID-19 варьируют от отсутствия симптомов или наличия легких симптомов до жизнеугрожающих дисфункций жизненно важных систем организма – кровообращения, газообмена, гемостаза, детоксикации, иммунной, пищеварения и эндокринной, с высоким риском развития сепсиса и септического шока [1–3]. Поражение легких клинически проявляется тяжелой пневмонией (вирусное диффузное альвеолярное повреждение с микроангиопатией) и острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) [4, 5].

COVID-19 – беспрецедентное событие в современной истории человечества, полностью изменившее общество. С одной стороны, социальная дистанцированность и приостановление экономической деятельности создали финансовое и медицинское бремя [6, 7]. В контексте эпидемиологических и пищевых преобразований эпидемия ожирения, особенно при пандемии COVID-19, является результатом нерентабельного превышения потребления калорий над энергозатратами и снижения физической активности [8–10]. С другой стороны, наличие у человека избыточного веса/ожирения увеличивает риск заражения SARS-CoV-2 и ухудшает исход COVID-19 [11, 12]. В связи с этим потенциально критическая роль ожирения, а также противоречивый характер данных о частоте и тяжести поражения легких при COVID-19 у пациентов с ожирением свидетельствуют о необходимости изучения выбранного направления для предотвращения неблагоприятного исхода и своевременной госпитализации пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) инфекционного стационара [13–15].

Целью обзора явилось формирование представления о частоте и тяжести поражения легких при COVID-19 у пациентов с ожирением.

Материал и методы исследования: научный анализ высокоиндексированных международных докладов, статей и клинических протоколов. Поиск термины включали «COVID-19», «ожирение» и «поражение легких». Критерии включения в анализ: исследования, опубликованные на английском языке; исследования, изучающие связь между поражением легких при ожирении или избыточным весом и COVID-19; когортные исследования с проспективным или ретроспективным дизайном. Критериями исключения являлись: дублирование исследований; исследования, в которых отсутствовали данные.

Результаты исследования и их обсуждение. Пандемия COVID-19 произошла в то время, когда количество людей с избыточным весом/ожирением растет, по сути, во всех странах мира [16, 17]. В настоящее время количество лиц с избыточным весом/ожирением превышает 20%, и ни в одной стране мира не отмечается тенденция к снижению числа указанных лиц [18–20]. Обращает внимание, что наличие сопутствующей патологии (сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний) связано с более тяжелым течением COVID-19, тогда как ожирение до сих пор практически не исследовалось. Однако дислипидемия при ожирении является предрасположением к инсулинорезистентности, сердечно-сосудистым заболеваниям и повышенной восприимчивости организма к инфекции за счет нарушения иммунного ответа [21]. Ожирение – ведущий фактор риска возникновения как вышеперечисленных сопутствующих заболеваний, так и поражения легких, поскольку пациенты с ожирением, как правило, имеют дисфункцию органов дыхания в результате изменения физиологии последних, что приводит к снижению функциональной остаточной емкости легких, объема форсированного выдоха, повышению сопротивления в дыхательных путях, что в конечном итоге вызывает нарушение вентиляционно-перфузионного отношения (ВПО) в легких и гипоксемию [22]. В настоящее время отсутствует четкое объяснение клинической связи между поражением легких, ожирением и COVID-19, хотя известно, что ожирение является причиной ночного апноэ, дисфункции сурфактанта и нарушения ВПО в легких; таким образом, пациенты с ожирением подвержены более высокому риску поражения легких и неблагоприятному исходу при COVID-19 [23]. Кроме того, ожирение связано с высоким риском развития венозной тромбоэмболии, которая часто регистрируется при COVID-19 и коррелирует с неблагоприятным исходом заболевания [21].

Растущее количество исследований связывает ожирение с COVID-19, и здесь задействован целый ряд механизмов – от ослабления активности иммунной системы до хронического воспаления при ожирении. Жировая ткань – сложный орган, регулирующий метаболизм в целом организме. Она состоит из адипоцитов, преадипоцитов, эндотелиальных клеток, инфильтрирующих ткань клеток крови, перицитов, стромальных клеток и регуляторных Т-лимфоцитов [24], которые регулируют воспалительные процессы в жировой ткани [25]. В организме различают бурую, белую жировую ткань и жировую ткань костного мозга. Белая жировая ткань выполняет преимущественно резервную функцию (аккумуляция энергии), а также контролирует выработку цитокинов, адипокинов, липидов и микроРНК [26]. Бурая жировая ткань состоит из меньших по размеру адипоцитов, имеющих большее количество митохондрий, и выполняет структурную и терморегуляторную функции [27]. Ожирение – состояние низкодифференцированного воспаления и дисфункции врожденного иммунитета, связанное с продукцией адипокинами таких субстратов, как лептин,

адипонектин, висфатин, резистин и иные; воспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α), интерлейкина-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, ИЛ-10, трансформирующего фактора роста β и моноцитарного Chemoattractive белка-1. В целом, здоровая (т.е. не избыточная) жировая ткань выделяет больше адипонектина и меньше лептина, тем самым уменьшая воспаление. При ожирении соотношение адипонектин/лептин находится в обратной зависимости, что способствует запуску и поддержанию воспаления. Ингибирование ИЛ-6 и ФНО- α продукции адипонектина снижает уровень последнего, поддерживая хроническое воспаление при ожирении. Адипонектин оказывает иммуномодулирующее действие, т.е. пациенты с низким уровнем адипонектина при поступлении в ОРИТ с ОРДС имели низкие показатели выживаемости [28, 29]. Следовательно, ОРДС у пациентов с COVID-19 вызван системным гипервоспалением и высвобождением цитокинов в ответ на повышенную активность моноцитов, т.е. на избыточный синтез ИЛ-6. В свою очередь, уровень циркулирующего в плазме крови ИЛ-6 ассоциирован с вирусной нагрузкой, а повышенная концентрация ИЛ-6 коррелирует с тяжестью заболевания.

Таким образом, генез ожирения тесно сочетается с воспалительной теорией COVID-19 и отчетливо проявляется дисфункцией иммуногенеза.

У пациентов с ожирением наблюдается интенсивное выделение вируса SARS-CoV-2, что приводит к риску заражения других людей, поскольку инвазия вируса и патогенез COVID-19 тесно связаны с иммунным ответом организма. Иммунный ответ имеет решающее значение в инактивации вторгающегося вируса, но адекватный противовирусный иммунный ответ, как правило, характеризуется массивной продукцией воспалительных цитокинов и повреждением тканей организма [30]. Гиперпродукция цитокинов, вызванная aberrантной иммунной активацией, известная как «цитокиновый шторм», является ведущей причиной прогрессирования COVID-19 и связанного с ним летального исхода [31]. У пациентов с COVID-19 были обнаружены повышенные концентрации в плазме крови как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов. В частности, пациенты с COVID-19, госпитализированные в ОРИТ, имели более высокие плазменные концентрации ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-10 и ФНО- α по сравнению с пациентами инфекционного отделения. Следовательно, перспективными направлениями в диагностике тяжести COVID-19 у пациентов с ожирением являются исследование адипокинов в качестве биомаркеров системной воспалительной реакции и оценка цитокинового профиля и подмножеств иммунных клеток, что будет способствовать повышению эффективности интенсивной терапии (ИТ) пациентов COVID-19.

Таким образом, можно отметить параллели между ожирением и COVID-19 с точки зрения иммунологических возмущений. Однако механизм, лежащий в основе причинно-

следственной связи избыточного веса или ожирения с поражением легких при COVID-19, еще предстоит выяснить.

Возможные механизмы представлены в исследовании [32], в котором сообщается, что ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2) облегчает клеточное проникновение SARS-CoV-2 в макроорганизм. Более высокие концентрации ACE2 экспрессируются не только на легочной ткани, бронхах, альвеолярном эпителии, но и в жировой ткани, поскольку последняя богата рецепторами ACE2, которые действуют как порт входа SARS-CoV-2 в клетки организма. Кроме того, исследования авторов [33] также подтверждают, что ожирение нарушает иммунную систему, ограничивая ее способность противостоять COVID-19.

Таким образом, более высокое количество адипоцитов при ожирении приводит к большей вирусной нагрузке и длительной виремии, а повышенный уровень циркулирующих провоспалительных цитокинов и сниженный уровень адипонектина в плазме крови нарушают иммунологический ответ на инфекцию, вызванную SARS-CoV-2.

Другим достаточно распространенным фактором ожирения является дефицит в организме витамина D, что увеличивает риск развития системных инфекций и ухудшает иммунный ответ. Напротив, добавление витамина D в ИТ может предотвратить прогрессирование COVID-19, включая снижение продукции провоспалительных цитокинов, при этом снижается риск «цитокинового шторма», приводящего к поражению легких [34]. Доступные данные о роли ожирения при COVID-19 позволяют предположить, что люди с ожирением более подвержены риску госпитализации в ОРИТ, искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и/или смерти независимо от других сопутствующих заболеваний. ОРДС и острое повреждение легких (ОПЛ) являются основными причинами смертности пациентов, инфицированных SARS-CoV-2. ОРДС и ОПЛ характеризуются острой дыхательной недостаточностью (ОДН), что приводит к тяжелому разобщению ВПО и гипоксемической ОДН, требующей протезирования функции внешнего дыхания – респираторной поддержки с положительным давлением конца выдоха и высокой фракцией кислорода во вдыхаемой газовой-воздушной смеси [35]. Следовательно, ожирение повышает риск развития ОРДС и ОПЛ у пациентов COVID-19. Тем не менее, в ретроспективном исследовании [36], посвященном ИТ ОРДС пациентов с ожирением при COVID-19, находившихся на инвазивной вентиляции легких, установлено, что у пациентов с низким индексом массы тела регистрировалась высокая смертность при ОПЛ по сравнению с пациентами с избыточным весом или ожирением. Вероятно, что в случае предвидения ОПЛ и ОРДС у пациентов с ожирением при COVID-19 последние незамедлительно госпитализировались в ОРИТ для осуществления контроля за нарушением легочного газообмена и своевременного проведения инвазивной респираторной поддержки. Указанный парадокс ожирения был также обнаружен

у пациентов с пневмонией согласно метаанализу [37]. Другие исследователи высказали мнение, что ожирение индуцирует некий тип прекондиционирования к воспалению, что делает тучных пациентов более устойчивыми к гиперцитокинемии, приводящей к развитию ОПЛ и ОРДС. Действительно, не все пациенты с ожирением при COVID-19 имеют поражение легких той или иной степени тяжести, и ожирение редко упоминалось в ранних клинических наблюдениях, оценивающих факторы риска развития инфекции SARS-CoV-2. Другие данные [38, 39] свидетельствуют о том, что пациентам с ожирением, госпитализированным в ОРИТ по поводу COVID-19, чаще требовалась ИВЛ из-за тяжести поражения легких, которая коррелировала со степенью ожирения.

Таким образом, ожирение увеличивает риск заражения SARS-Cov2 и усугубляет тяжесть COVID-19. В связи с этим авторы [40] предложили выделять следующие механизмы, объясняющие влияние ожирения на тяжесть поражения легких у пациентов COVID-19: снижение адаптивного кардиореспираторного резерва и нарушение иммунной регуляции, за счет которых заболевание прогрессирует, вплоть до развития критического состояния и множественной органной дисфункции. Пациенты с ожирением имеют более высокую активность ядерного фактора транскрипции и более высокую экспрессию провоспалительных цитокинов, которые являются ключевыми и в патогенезе воспаления при ожирении и метаболическом синдроме. В свою очередь, провоспалительная роль ИЛ-6 часто описывается в патогенезе ОРДС. «Цитокиновый шторм», возникающий при COVID-19, проявляется активацией продукции интерферона, интерлейкинов, хемокинов, ФНО- α и колониестимулирующего фактора. ИЛ-10, продуцируемый макрофагами и Т-лимфоцитами, обладает противовоспалительной активностью, в отличие от ИЛ-6 и его растворимого рецептора, который повышает активность последнего на клетках-мишенях, увеличивая экспрессию и провоспалительное действие ФНО α и ИЛ-1 β [40]. Дисбаланс между про- и противовоспалительными механизмами имеет решающее значение при повреждении структуры легочной ткани. Нарушение одного или нескольких регуляторных механизмов либо их отсутствие могут способствовать возникновению «цитокинового шторма» как в легких, так и в других тканях, в частности жировой, где также существует aberrantная активация цитокинов. Стоит отметить, что по данным [37] у пациентов с ожирением при инфекции COVID-19, осложненной пневмонией, наблюдался парадокс выживания. Несмотря на повышенный риск поражения легких, трудности интубации трахеи и ИВЛ, риск смерти у указанных пациентов был снижен. Потенциально уравновешивающие эффекты ожирения, в частности повышенный метаболический резерв, возможно, способствуют формированию защиты организма от агрессивной ИТ, проводимой этим пациентам. В связи с этим потенциально критическая роль ожирения, а также противоречивый характер данных о

частоте и тяжести поражения легких при COVID-19 у пациентов с ожирением свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения выбранного направления с привлечением авторитетных научных групп. Тем не менее, исходя из анализируемых данных, пациентам, страдающим ожирением и избыточным весом, особенно в условиях пандемии COVID-19, следует уделять особое внимание, т.е. необходимо учитывать приоритет персонализированного подхода при оказании медицинской помощи.

Заключение. Пандемия COVID-19 распространилась по всему земному шару, заразив более 110 млн человек, причем более 2,5 млн человек умерли, около половины инфицированных людей выздоровели. Несмотря на указанный факт, пациенты с ожирением, затронутые COVID-19, подвергаются большему риску развития неблагоприятного исхода заболевания. Данные о причинно-следственной связи поражения легких при ожирении на фоне COVID-19 свидетельствуют о взаимоотношении патологий, что требует своевременной госпитализации пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии и замещения функции внешнего дыхания. В настоящем обзоре предпринята попытка осветить потенциальные механизмы, лежащие в основе поражения легких при COVID-19 у пациентов с избыточным весом и ожирением. Наличие хронических и сопутствующих заболеваний при ожирении, особенно заболеваний органов дыхания, способствует более тяжелому поражению легких при COVID-19. Ожирение в сочетании с дисфункцией иммунной системы при COVID-19 в виде изменения пролиферации Т-клеток и дифференцировки макрофагов, а также избыточной продукции провоспалительных цитокинов адипоцитами, значительно ухудшает состояние пациентов в сторону прогрессирования системной воспалительной реакции. Профилактика COVID-19 у пациентов с избыточным весом и ожирением должна быть достигнута путем сочетания соблюдения социальной дистанции и гигиенических мер с ведением здорового образа жизни. Пациенты с избыточным весом и ожирением нуждаются в первоочередном оказании первичной медико-санитарной помощи и своевременном обеспечении лекарственными средствами для лечения сопутствующих и хронических заболеваний. Врачи первичного звена должны профессионально и оперативно реагировать на жалобы пациентов с избыточным весом и ожирением, особенно на жалобы и клинические эквиваленты дисфункции системы газообмена, поскольку в случае подозрения на тяжелое течение COVID-19 необходимо предотвратить риск развития неблагоприятного исхода в плане усугубления поражения легких и осуществить своевременную госпитализацию пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии инфекционного стационара.

Список литературы

1. Finer N., Garnett S.P., Bruun J.M. COVID-19 and obesity. *Clin Obes.* 2020. vol. 10 no. 3. P. 12365. DOI: 10.1111/cob.12365.
2. Sanchis-Gomar F., Lavi K.J., Mehra M.R., Henry B.M., Lippi G. Obesity and Outcomes in COVID-19: When an Epidemic and Pandemic Collide. *Mayo Clinic Proceedings.* 2020. vol. 95 (7). P. 1445-1453. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.05.006.
3. Petrakis D., Margină D., Tsarouhas K., Tekos F., Stan M., Nikitovic D., Kouretas D., Spandidos D.A., Tsatsakis A. Obesity - a risk factor for increased COVID-19 prevalence, severity and lethality (Review). *Molecular Medicine Reports.* 2020. vol. 22 (1). P. 9-19. DOI: 10.3892/mmr.2020.11127.
4. Popkin B.M., Du S., Green W.D., Beck M.A., Algaith T., Herbst C.H., Alsukait R.F., Alluhidan M., Alazemi N., Shekar M. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obesity Reviews.* 2020. vol. 21 (11). P. 13128. DOI: 10.1111/obr.13128.
5. Ryan D.H., Ravussin E., Heymsfield S. COVID19 and the Patient with Obesity - The Editors Speak Out. *Obesity (Silver Spring).* 2020. vol. 28 (5). P. 847. DOI: 10.1002/oby.22808.
6. Petrova D., Salamanca-Fernández E., Rodríguez Barranco M., Navarro Pérez P., Jiménez Moleón J.J., Sánchez M.J. Obesity as a risk factor in COVID-19: Possible mechanisms and implications. *Atención Primaria.* 2020. vol. 52 (7). P. 496-500. DOI: 10.1016/j.aprim.2020.05.003.
7. Huang Y., Lu Y., Huang Y.M., Wang M., Ling W., Sui Y., Zhao H.L. Obesity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism.* 2020. vol. 113. P. 154378. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154378.
8. de Siqueira J.V.V., Almeida L.G., Zica B.O., Brum I.B., Barceló A., de Siqueira Galil A.G. Impact of obesity on hospitalizations and mortality, due to COVID-19: A systematic review. *Obesity Research & Clinical Practice.* 2020. vol. 14 (5). P. 398-403. DOI: 10.1016/j.orcp.2020.07.005.
9. Albashir A.A.D. The potential impacts of obesity on COVID-19. *London Clinic medical journal.* 2020. vol. 20 (4). P. 109-113. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0239.
10. Goossens G.H., Dicker D., Farpour-Lambert N.J., Frühbeck G., Mullerova D., Woodward E., Holm J.C. Obesity and COVID-19: A Perspective from the European Association for the Study of Obesity on Immunological Perturbations, Therapeutic Challenges, and Opportunities in Obesity. *Obesity Facts.* 2020. vol. 13 (4). P. 439-452. DOI: 10.1159/000510719.
11. Soeroto A.Y., Soetedjo N.N., Purwiga A., Santoso P., Kulsum I.D., Suryadinata H., Ferdian F. Effect of increased BMI and obesity on the outcome of COVID-19 adult patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy.* 2020. vol. 14 (6). P. 1897-1904. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.09.029.

12. Tamara A., Tahapary D.L. Obesity as a predictor for a poor prognosis of COVID-19: A systematic review. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2020. vol. 14 (4). P. 655-659. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.05.020.
13. Sattar N., McInnes I.B., McMurray J.J.V. Obesity Is a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection: Multiple Potential Mechanisms. *Circulation*. 2020. vol. 7. no. 142 (1). P. 4-6. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047659.
14. Kwok S., Adam S., Ho J.H., Iqbal Z., Turkington P., Razvi S., Le Roux C.W., Soran H., Syed A.A. Obesity: A critical risk factor in the COVID-19 pandemic. *Clin Obes*. 2020. vol. 10 (6). P. 12403. DOI: 10.1111/cob.12403.
15. Katzmarzyk P.T., Salbaum J.M., Heymsfield S.B. Obesity, noncommunicable diseases, and COVID-19: A perfect storm. *American Journal of Human Biology*. 2020. vol. 32 (5). P. 23484. DOI: 10.1002/ajhb.23484.
16. Valerio A., Nisoli E., Rossi A.P., Pellegrini M., Todesco T., El Ghoch M. Obesity and Higher Risk for Severe Complications of Covid-19: What to do when the two pandemics meet. *Journal of Population Therapeutics & Clinical Pharmacology*. 2020. vol. 29. no. 27 (S Pt 1). P. 31-36. DOI: 10.15586/jptcp.v27iSP1.708.
17. Syed A.A., Soran H., Adam S. Obesity and COVID-19: the unseen risks. *British Medical Journal*. 2020. vol. 16. no. 370. P. 2823. DOI: 10.1136/bmj.m2823.
18. Ho J.S.Y., Fernando D.I., Chan M.Y., Sia C.H. Obesity in COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals, Academy of Medicine, Singapore*. 2020. vol. 49 (12). P. 996-1008. DOI: 10.47102/annals-acadmedsg.2020299.
19. Yang J., Ma Z., Lei Y. A meta-analysis of the association between obesity and COVID-19. *Epidemiology and Infection*. 2020. vol. 22. no. 149. P. 11. DOI: 10.1017/S0950268820 003027.
20. Muscogiuri G., Pugliese G., Barrea L., Savastano S., Colao A. Commentary: Obesity: The "Achilles heel" for COVID-19? *Metabolism*. 2020. vol. 108. P. 154251. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154251.
21. Sharma A., Garg A., Rout A., Lavie C.J. Association of Obesity With More Critical Illness in COVID-19. *Mayo Clinic Proceedings*. 2020. vol. 95 (9). P. 2040-2042. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.06.046.
22. AbdelMassih A., Yacoub E., Husseiny R.J., Kamel A., Hozaien R., El Shershaby M., Rajab M., Yacoub S., Eid M.A., Elahmady M., Gadalla M., Mokhtar S., Hassan A.A., Abou-Zeid A.S., Hussein M., Aboushadi N., Emad N., Zahra N., Hassan A., Hussein E., Ibrahim N., El Nahhas N., Elahmady T., Khallaf M., Mustafa H., Anis N., Albehairy M., Hanna F., Moris L., Ye J. Hypoxia-inducible factor (HIF): The link between obesity and COVID-19. *Obes Med*. 2020. vol. 30. P. 100317. DOI: 10.1016/j.obmed.2020.100317.

23. van Zelst C.M., Janssen M.L., Pouw N., Birnie E., Castro Cabezas M., Braunstahl G.J. Analyses of abdominal adiposity and metabolic syndrome as risk factors for respiratory distress in COVID-19. *B.M.J. Open Respir Res.* 2020. vol. 7 (1). P. 000792. DOI: 10.1136/bmjresp-2020-000792.
24. Dyett J. Possible link between obesity and severe COVID-19. *The American Journal of Medicine.* 2020. vol. 213 (8). P. 380-381. DOI: 10.5694/mja2.50793.
25. Honce R., Schultz-Cherry S. A tale of two pandemics: obesity and COVID-19. *Journal of Travel Medicine.* 2020. vol. 20. no. 27 (5). P. 097. DOI: 10.1093/jtm/taaa097.
26. Stefan N., Birkenfeld A.L., Schulze M.B., Ludwig D.S. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. *Nature Reviews Endocrinology.* 2020. vol. 16. no. 7. P. 341-342. DOI: 10.1038/s41574-020-0364-6.
27. Korakas E., Ikonomidis I., Kousathana F., Balampanis K., Kountouri A., Raptis A., Palaiodimou L., Kokkinos A., Lambadiari V. Obesity and COVID-19: immune and metabolic derangement as a possible link to adverse clinical outcomes. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism.* 2020. vol. 1 no. 319 (1). P. 105-109. DOI: 10.1152/ajpendo.00198.2020.
28. Dhanraj P., Pitere R., Pepper M.S. The impact of obesity on the cellular and molecular pathophysiology of COVID-19. *South African Medical Journal.* 2020. vol. 14. P. 13184.
29. Chiappetta S., Sharma A.M., Bottino V., Stier C. COVID-19 and the role of chronic inflammation in patients with obesity. *The International Journal of Obesity.* 2020. vol. 44(8). P. 1790-1792. DOI: 10.1038/s41366-020-0597-4.
30. Michalakis K., Ilias I. SARS-CoV-2 infection and obesity: Common inflammatory and metabolic aspects. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy.* 2020. vol. 14 (4). P. 469-471. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.04.033.
31. Kruglikov I.L., Scherer P.E. The Role of Adipocytes and Adipocyte-Like Cells in the Severity of COVID-19 Infections. *Obesity (Silver Spring).* 2020. vol. 28 (7). P. 1187-1190. DOI: 10.1002/oby.22856.
32. Iannelli A., Favre G., Frey S., Esnault V., Gugenheim J., Bouam S., Schiavo L., Tran A., Alifano M. Obesity and COVID-19: ACE 2, the Missing Tile. *Obesity Surgery.* 2020. vol. 30 (11). P. 4615-4617. DOI: 10.1007/s11695-020-04734-7.
33. Flint S.W., Tahrani A.A. COVID-19 and obesity-lack of clarity, guidance, and implications for care. *Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2020 vol. 8 (6). P. 474-475. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30156-X.
34. Földi M., Farkas N., Kiss S., Zádori N., Vánca S., Szakó L., Dembrowszky F., Solymár M., Bartalis E., Szakács Z., Hartmann P., Pár G., Eróss B., Molnár Z., Hegyi P., Szentesi A.; KETLAK Study Group. Obesity is a risk factor for developing critical condition in COVID-19 patients: A

systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*. 2020. vol. 21 (10). P. 13095. DOI: 10.1111/obr.13095.

35. Costa H., Jacob M., Pereira R., Calças R., Nuñez D. COVID-19 Ventilatory Phenotypes and Obesity: Is There a Relationship? *Obesity (Silver Spring)*. 2020. vol. 28 (8). P. 1370. DOI: 10.1002/oby.22877.

36. Huang J.F., Wang X.B., Zheng K.I., Liu W.Y., Chen J.J., George J., Zheng M.H. Letter to the Editor: Obesity hypoventilation syndrome and severe COVID-19. *Metabolism*. 2020. vol. 108. P. 154249. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154249.

37. Chu Y., Yang J., Shi J., Zhang P., Wang X. Obesity is associated with increased severity of disease in COVID-19 pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Medical Research*. 2020. vol. 2. no. 25 (1). P. 64. DOI: 10.1186/s40001-020-00464-9.

38. Rottoli M., Bernante P., Belvedere A., Balsamo F., Garelli S., Giannella M., Cascavilla A., Tedeschi S., Ianniruberto S., Rosselli Del Turco E., Tonetti T., Ranieri V.M., Poggioli G., Manzoli L., Pagotto U., Viale P., Bartoletti M. How important is obesity as a risk factor for respiratory failure, intensive care admission and death in hospitalised COVID-19 patients? *The European Journal of Endocrinology*. 2020. vol. 183(4). P. 389-397. DOI: 10.1530/EJE-20-0541.

39. Sacco V., Rauch B., Gar C., Haschka S., Potzel A.L., Kern-Matschilles S., Banning F., Benz I., Meisel M., Seissler J., Lechner A. Overweight/obesity as the potentially most important lifestyle factor associated with signs of pneumonia in COVID-19. *PLoS One*. 2020. vol. 18. no. 15 (11). P. 0237799. DOI: 10.1371/journal.pone.0237799.

40. Simonnet A., Chetboun M., Poissy J., Raverdy V., Noulette J., Duhamel A., Labreuche J., Mathieu D., Pattou F., Jourdain M.; LICORN and the Lille COVID-19 and Obesity study group. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity (Silver Spring)*. 2020. vol. 28 (7). P. 1195-1199. DOI: 10.1002/oby.22831.