УДК: 616.36–003.826; 616–079.1

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-188-4-76-83>

Изменение концентрации аммиака и других биохимических показателей у пациентов с новой коронавирусной инфекцией

Лазебник Л. Б.¹, Тарасова Л. В.², Комарова Е. А.², Цыганова Ю. В.², Бусалаева Е. И.², Барсукова Е. В.², Орешникова С. Ф.², Орешников А. В.²

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127994, ГСП-4, г. Москва, Рахмановский пер, 3.

² ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова», 428015 г. Россия, г. Чебоксары, Московский проспект, 45.

Для цитирования: Лазебник Л. Б., Тарасова Л. В., Комарова Е. А., Цыганова Ю. В., Бусалаева Е. И., Барсукова Е. В., Орешникова С. Ф., Орешников А. В. Изменение концентрации аммиака и других биохимических показателей у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;188(4): 76–83. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-76-83

✉ Для переписки:

Тарасова
Лариса Владимировна
tlarisagast18@mail.ru

Лазебник Леонид Борисович, профессор кафедры поликлинической терапии, профессор, доктор медицинских наук
Тарасова Лариса Владимировна, заведующая кафедрой факультетской и госпитальной терапии, профессор, доктор медицинских наук

Комарова Екатерина Анатольевна, аспирант кафедры факультетской и госпитальной терапии

Цыганова Юлия Вадимовна, ассистент кафедры факультетской и госпитальной терапии

Бусалаева Елена Исааковна, доцент кафедры факультетской и госпитальной терапии

Барсукова Елена Владимировна, доцент кафедры факультетской и госпитальной терапии

Орешникова Светлана Федоровна, доцент кафедры факультетской и госпитальной терапии

Орешников Александр Витальевич, ассистент кафедры факультетской и госпитальной терапии

Резюме

Статья демонстрирует результаты исследования по изучению сравнительной оценки концентрации аммиака в периферической крови пациентов с вирусной инфекцией COVID-19 на фоне ранее имевшейся печёночной патологии и без неё. Отмечена корреляция гипераммониемии периферической крови и повышении концентрации маркёров острого воспаления. Прослежена связь между высокой степенью гипераммониемии и тяжёлым течением/летальным исходом в результате развития новой коронавирусной инфекции исследуемых пациентов. Выделена роль исходной хронической печёночной патологии (в том числе неалкогольной жировой болезни печени) как фактора неблагоприятного течения новой коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: гипераммониемия, аммиак периферической крови, коронавирусная инфекция, COVID-19, тяжёлое течение, летальный исход

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-188-4-76-83>

Change in concentration of ammonia and other biochemical indicators in patients with new coronaviral infection

L. B. Lazebnik¹, L. V. Tarasova², E. A. Komarova², Yu. V. Tsyganova², E. I. Busalaeva², E. V. Barsukova², S. F. Oreshnikova², A. V. Oreshnikov²

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov" Ministry of Health of the Russian Federation, 127994, GSP-4, Moscow, Rakhmanovsky lane, 3.

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Chuvash State University named after I. N. Ulyanov", 428015 Russia, Cheboksary, Moskovsky prospect, 45.

For citation: Lazebnik L. B., Tarasova L. V., Komarova E. A., Tsyganova Yu. V., Busalaeva E. I., Barsukova E. V., Oreshnikova S. F., Oreshnikov A. V. Change in concentration of ammonia and other biochemical indicators in patients with new coronaviral infection. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;188(4): 76–83. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-76-83

Leonid B. Lazebnik, Professor of the Department of Polyclinic Therapy, Professor, Doctor of Medical Sciences; Scopus ID: 7005446863, ORCID: 0000-0001-8736-5851

Larisa V. Tarasova, Head of the department of faculty and hospital therapy, Professor, Doctor of Medical Sciences; Scopus ID: 35777248600, ORCID: 0000-0003-1496-0689

Ekaterina A. Komarova, post-graduate student of the department of faculty and hospital therapy

Yuliya V. Tsyganova, assistant of the department of faculty and hospital therapy; ORCID: 0000-0002-8339-9496

Elena I. Busalaeva, Associate Professor of the Department of Faculty and Hospital Therapy; Scopus ID: 56657473200, ORCID: 0000-0001-7313-0365

Elena V. Barsukova, Associate Professor of the Department of Faculty and Hospital Therapy; ORCID: 0000-0001-8441-9391

Svetlana F. Oreshnikova, Associate Professor of the Department of Faculty and Hospital Therapy; ORCID: 0000-0003-1056-0725

Aleksandr V. Oreshnikov, Associate Professor of the Department of Faculty and Hospital Therapy; ORCID: 0000-0003-1611-0733

✉ Corresponding author:

Larisa V. Tarasova
tlarisagast18@mail.ru

Summary

The article demonstrates the results of a study to study the comparative assessment of the concentration of ammonia in the peripheral blood of patients with a viral infection of COVID-19 against the background of previously existing hepatic pathology and without it. There was a correlation between peripheral blood hyperammonemia and an increase in the concentration of markers of acute inflammation. The relationship between a high degree of hyperammonemia and a severe course / death as a result of the development of a new coronavirus infection in the studied patients was traced. The role of the initial chronic hepatic pathology (including non-alcoholic fatty liver disease) as a factor in the unfavorable course of the new coronavirus infection is highlighted.

Keywords: hyperammonemia, peripheral blood ammonia, coronavirus infection, COVID-19, severe course, death

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Коронавирусную инфекцию по праву можно считать мультисистемным заболеванием, поражающим не только легкие и иммунную систему, но и печень, билиарный тракт, желудок, кишечник. Кроме того, имеются сведения, подтверждающие наличие специфического поражения эндотелия сосудов, сердечной мышцы, почек и др. [1].

Поражение печени является одним из самых распространенных органных поражений при коронавирусной инфекции. Более чем у половины заболевших отмечается повышение уровня печеночных трансаминаз, ГГТП и билирубина [2, 3]. В исследованиях было показано, что возникновение печеночных патологий прямо пропорционально увеличению тяжести течения COVID-19 [4]. Это, в первую очередь, обусловлено иммунно-опосредованным

повреждением вследствие тяжелой воспалительной реакции при COVID-19 инфекции [5], а также снижением экспрессии транспортеров желчных кислот SLC10A2/ASBT и ABCG7/CFTR, которое приводит к формированию реактивного воспаления холангиоцитов с выработкой ими провоспалительных и профиброгенных веществ и цитокинов [6]. У лиц с хроническими заболеваниями печени возможно прогрессирование имеющихся изменений на фоне коронавирусной инфекции [7].

Печень является основным органом, участвующим в нейтрализации аммиака – конечного продукта обмена азотсодержащих веществ. В норме концентрация аммиака в органах и тканях не превышает 25–40 мкмоль/л. Его стабильный уровень в организме поддерживается при помощи

Рисунок 1.
Распределение пациентов по степени гипераммониемии (на момент поступления)

Таблица 1.
Оценка зависимости степени тяжести течения инфекции COVID-19 от концентрации аммиака в периферической крови

Показатель	Категории исхода / Единицы измерения	тяжелая степень		p
		нет	да	
аммиак, М ± SD (95% ДИ)	мкмоль/л	113,9 ± 39,97 (98,42–129,37)	195,71 ± 29,07 (166,67–224,76)	< 0,001*

Примечание:
*различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

фермента глутаминсинтетазы. В митохондриях в результате обратимой глутаматдегидрогеназной реакции происходит превращение L-глутаминовой кислоты в α-кетоглутаровую с образованием аммиака. В высоких дозах аммиак токсичен, он действует главным образом на центральную нервную систему, проявляясь в виде головной боли, быстрой утомляемости, сонливости. [8]. В орнитинном цикле (Г. Кребс и К. Гензелейт) происходит связывание аммиака с образованием мочевины, которая выводится с мочой. В виде мочевины экскретируется около 85% всего азота, выделяемого из организма [9]. Гипераммониемия самостоятельно способна вызвать активацию и пролиферацию звездчатых клеток печени, усилить их профиброгенное и провоспалительное действие. Концентрация аммиака в крови повышается при хронических заболеваниях печени даже на доцирротической стадии [8, 9, 10].
Актуальным вопросом представляется изучение особенностей течения новой коронавирусной инфекции у пациентов с ранее диагностированными хроническими заболеваниями печени. В связи с этим, нами было проведено исследование с целью

сравнительной оценки концентрации аммиака в периферической крови пациентов с вирусной инфекцией COVID-19 на фоне ранее имевшейся печеночной патологии и без неё.
Исследование проводилось на базе БУ «Больница скорой медицинской помощи» Министерства здравоохранения Чувашской Республики (г. Чебоксары, Россия), специализировавшейся на лечении пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Всего было обследовано 55 пациентов в возрасте от 26 до 85 лет с верифицированными положительными тестами ПЦР и характерными изменениями на компьютерных томограммах диагнозом двусторонняя вирусно-бактериальная пневмония на фоне инфекции COVID-19 (U07.1). Средний возраст обследованных составил 62,53 ± 12,12 года. 35,1% обследованных составили мужчины, 64,9% – женщины. Всем заболевшим экспресс-методом с помощью фотометрического портативного анализатора PocketChemBAPA 4140 проводился анализ уровня аммиака в периферической крови в первый день поступления в стационар, в середине лечения (на 7 день) и при выписке (на 14 день). Статистическая обработка

Рисунок 2.
Оценка зависимости степени тяжести течения инфекции COVID-19 от концентрации аммиака в периферической крови

Показатель	Единица измерения	M ± SD / Me	95% ДИ / Q ₁ –Q ₃	n	min	max
аммиак 1*, M ± SD	мкмоль/л	95,06 ± 49,77	78,22–111,89	36	8	191
аммиак 7**, M ± SD	мкмоль/л	146,08 ± 51,81	128,55–163,61	36	66	256
аммиак 14***, M ± SD	мкмоль/л	129,81 ± 50,02	112,88–146,73	36	59	230

данных проводилась с помощью программы StatTech v. 1.2.0, Statistica 13.5 for Windows. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при неравных дисперсиях выполнялось с помощью t-критерия Уэлча. Различия считали достоверными и статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Учитывались следующие критерии исключения больных из исследования:

- наличие у пациентов аутоиммунных патологий, первичного билиарного цирроза печени, вирусных гепатитов «В» и «С» в анамнезе;
- приём комбинированных пероральных контрацептивов, амиодарона;
- наличие декомпенсированных ассоциированных клинических состояний, декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность, декомпенсированный цирроз печени, декомпенсированная почечная недостаточность;
- пищевые отравления, пищевые токсикоинфекции;
- беременность, кормление грудью;
- диагностированные ранее онкологические заболевания, химиотерапия;
- состояния после бариатрической хирургии, трансплантации органов.

39 из 55 пациентов (71%) с вирусно-бактериальной пневмонией, ассоциированной с COVID-19, при поступлении на стационарное лечение имели повышенный уровень аммиака в периферической крови. Из них, согласно классификации, предложенной консенсусом «Гипераммониемии у взрослых» (2019), у 9 пациентов была диагностирована гипераммониемия легкой степени тяжести (17%), у 25 человек – средней степени тяжести (46%) и 5 исследуемых (9%) имели тяжелую степень повышения указанного показателя [11] (рис. 1).

В процессе стационарного лечения уровень аммиака повышался в динамике (ориентировочно на 7–10 день госпитализации), но далее снижался в случае благоприятного исхода и повышался при ухудшении состояния ($p < 0,001$, t-критерий Стьюдента в модификации Уэлча). Уровень аммиака при тяжелой степени коронавирусной инфекции был достоверно выше, чем у пациентов со средней степенью тяжести ($111,63 \pm 41,19$ против $195,71 \pm 29,07$ мкмоль/л, $p < 0,001$) (табл. 1, рис. 2).

При оценке средних значений концентрации аммиака, наиболее высокие цифры наблюдались на 7 день госпитализации и составили $146,08 \pm 51,81$ мкмоль/л (табл. 2).

При оценке данных исследования отмечена высокая специфичность и чувствительность концентрации аммиака в периферической крови как маркера степени тяжести течения процесса у больных с коронавирусной инфекцией (рис. 3).

Для определения оптимального порога отсечения был выбран критерий максимального значения индекса Юдена. Точкой отсечения, разделяющей больных в соответствии с выбранным критерием,

Таблица 2.
Сравнительный анализ динамики значений концентрации аммиака в течение госпитализации

Примечание:

* «Аммиак 1» – измерение концентрации аммиака в периферической крови на 1 день госпитализации;

** «Аммиак 7» – измерение концентрации аммиака в периферической крови на 7 день госпитализации («разгар» воспалительного процесса);

*** «Аммиак 14» – измерение концентрации аммиака в периферической крови на 14 день госпитализации

Рисунок 3.
Оценка зависимости степени тяжести инфекционного процесса при COVID-19 от концентрации аммиака в периферической крови (ROC-анализ)

Рисунок 4.
Определение порогового значения концентрации аммиака, характерного для тяжёлого течения COVID-19

стало значение концентрации аммиака 156 мкмоль/л с чувствительностью 100% и специфичностью 82,4% (рис. 4). Было замечено, что при дальнейшем повышении показателя (выше точки отсечения) заболевание переходит в тяжелую форму с ухудшением клинического состояния, требующего специализированной респираторной поддержки и перевода в отделение анестезиологии и реанимации (ОАР). В отделении ОАР у пациентов с гипераммониемией средней и высокой степеней в 43% случаев наблюдался летальный исход. Факторами, ассоциированными с неблагоприятным течением и исходом коронавирусной инфекции, стали: возраст, ожирение, полиморбидность, снижение общего

белка и альбумина. При оценке влияния уровня аммиака в периферической крови на летальный исход были выявлены статистически достоверные различия ($p=0,032$) (табл. 3, рис. 5).

При оценке лабораторных показателей у всех пациентов наблюдалось повышение таких маркеров воспаления как СОЭ, СРБ. У 13,5% обследованных было повышение ферритина – белка острой фазы с максимально зарегистрированными цифрами до 2053 мкг/л (при норме до 200 мкг/л). Корреляционный анализ выявил умеренную связь уровня аммиака периферической крови с концентрацией ферритина ($p=0,017$) (табл. 4, рис. 6) и лейкоцитов ($p=0,007$) (табл. 5, рис. 7).

Таблица 3.
Оценка зависимости летального исхода в результате COVID-19 от концентрации аммиака в периферической крови

Показатель	Категории исхода / Единицы измерения	летальный исход		p
		нет	да	
аммиак, Ме [Q ₁ –Q ₃]	мкмоль/л	112 [84–160]	203 [179,5–211]	0,032*

Примечание:
* различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Рисунок 5.
Оценка зависимости летального исхода в результате COVID-19 от концентрации аммиака в периферической крови

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	r^{xy}/p	Теснота связи по шкале Чеддока	p
аммиак – ферритин (r^{xy})	0,396	Умеренная	0,017*

Таблица 4.
Оценка зависимости уровня сывороточного ферритина от концентрации аммиака в периферической крови

Примечание:
* связь показателей статистически значима ($p < 0,05$)

Рисунок 6.
График регрессионной функции, характеризующий зависимость уровня сывороточного ферритина от концентрации аммиака в периферической крови

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	r_{xy}/p	Теснота связи по шкале Чеддока	p
аммиак – лейкоциты (p)	0,441	Умеренная	0,007*

Таблица 5.
Оценка зависимости числа лейкоцитов от концентрации аммиака в периферической крови

Примечание:
* – связь показателей статистически значима ($p < 0,05$)

Рисунок 7.
График регрессионной функции, характеризующий зависимость числа лейкоцитов от концентрации аммиака в периферической крови

Таблица 6.
Результаты корреляционного анализа концентраций аммиака в периферической крови пациентов с НАЖБП и без поражения печени

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	r_{xy}/ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
аммиак (здоровые) – аммиак (нажбп) (r_{xy})	0,497	Умеренная	0,002*

Примечание:
* связь показателей статистически значима ($p < 0,05$)

При поступлении у 46% пациентов были выявлены отклонения в результатах функциональных проб печени, в основном наблюдалось повышение АСТ до 2–3 норм. Максимальные изменения в биохимическом анализе крови наблюдались через 1–2 недели после начала лечения, что проявлялось повышением печеночных трансаминаз, в основном АЛТ (до 3 норм у 91% пациентов при исходных нормальных показателях). У 47% лиц с гепатологическими заболеваниями в анамнезе наблюдалось повышение печеночных показателей при поступлении, после начала лечения ферменты повышались более значительно (АЛТ до 535 Ед/л, т.е. более 10 норм, АСТ до 187 Ед/л).

У 23% обследованных пациентов имелись жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта в виде диареи, тошноты, рвоты, снижения аппетита, среди этой группы у 75% в процессе лечения наблюдались отклонения в функциональных пробах печени. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями при инфекции COVID-19 были артериальная гипертензия (54,3%), неалкогольная жировая болезнь печени (37,1%), ИБС (28,6%), ожирение (25,7%), сахарный диабет (11,4%).

В группе пациентов с коронавирусной инфекцией на фоне имеющейся неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у 61,5% развилось повреждение печени, 30,7% нуждались в лечении в палатах интенсивной терапии, у 15,4% наблюдался летальный исход. При сравнении концентрации аммиака у пациентов с НАЖБП и группой пациентов без неалкогольной жировой болезни печени, была обнаружена положительная корреляционная связь умеренной силы ($p=0,002$) (табл. 6, рис. 8). Соответственно, хроническая

печёночная патология (НАЖБП) может являться независимым фактором риска неблагоприятного течения COVID-19.

Поскольку количество случаев коронавирусной инфекции растет во всем мире, как за счет улучшения диагностики, так и за счет быстрого распространения вируса, важно своевременно выявлять группы людей, наиболее подверженных тяжелому течению COVID-19. Можно предположить, что раннее существовавший фиброз печени представляет собой дополнительный и независимый фактор риска для тяжелого течения COVID-19. Наличие воспалительного процесса, протекающего хронически при НАЖБП, может усугубить вирус-индуцированный цитокиновый «шторм», тем самым способствуя развитию тяжелой коронавирусной инфекции [15]. Кроме того, повышенное образование и высвобождение множества провоспалительных цитокинов при COVID-19 может ускорить прогрессирование НАЖБП [16]. Непоследнюю роль в патогенезе тяжелой коронавирусной инфекции может играть гипераммониемия, имеющаяся при хронических заболеваниях печени и усиливающаяся на фоне COVID-19.

Исследование связи гипераммониемии при коронавирусной инфекции с ранее имевшейся НАЖБП и с вновь возникшим повреждением печени на фоне COVID-19, представляет большой научный интерес и обширное поле для изучения. Однако, многие пациенты с неалкогольной жировой болезнью печени остаются недиагностированными, поскольку ранние стадии заболевания не сопровождаются симптомами. Отсутствие указания на патологию печени в анамнезе может вносить существенные ограничения в проводи-

Рисунок 8.
График регрессионной функции, характеризующий зависимость концентрации аммиака в периферической крови пациентов с НАЖБП и без поражения печени

мое исследование. Лица с неалкогольной жировой болезнью печени и исходной гипераммониемией могут быть особенно уязвимы к коронавирусной инфекции и её осложнениям, при этом COVID-19 может также усилить прогрессирование НАЖБП до неалкогольного стеатогепатита в долгосрочной перспективе.

Настоящие наблюдения подчеркивают важность выявления и мониторинга пациентов с ранее существовавшим заболеванием печени, особенно в сочетании с метаболическими нарушениями. В перспективе, необходимо долгосрочное исследование с большим количеством участников для более точной оценки полученных данных.

Литература | References

1. Temporary guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)". Version 10 (08.02.2021) (In Russ.)
Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10 (08.02.2021).
2. Xu L., Liu J., Lu M., et al. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int.* 2020;40(5):998–1004. doi: 10.1111/liv.14435
3. Young B.E., Ong S.W. X., Kalimuddin S., et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA.* 2020; 323(15): 1488–94. doi: 10.1001/jama.2020.3204. Erratum in: *JAMA.* 2020 Apr 21;323(15):1510. PMID: 32125362; PMCID: PMC7054855.
4. Richardson, S., Hirsch, J. S., Narasimhan, M., Crawford, J. M., McGinn, T., Davidson, K. W. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* doi:10.1001/jama.2020.6775
5. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission. *Gastroenterology.* 2020 May;158(6):1518–1519. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.054. Epub 2020 Mar 3. PMID: 32142785; PMCID: PMC7130192.
6. F Del Zompo I, M De Siena, G Ianaro, A Gasbarrini, M Pompili, F R Ponziani Prevalence of liver injury and correlation with clinical outcomes in patients with COVID-19: systematic review with meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020 Dec;24(24):13072–13088. doi: 10.26355/eurrev_202012_24215
7. Boggs W. Liver Injury Common With COVID-19. March 13, 2020 Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/926628>; Sun J., Aghemo A., Forner A., Valenti L. COVID-19 and liver disease. doi: 10.111
8. Jia B., Yu Z. J., Duan Z. F., et al. Hyperammonaemia induces hepatic injury with alteration of gene expression profiles. *Liver Int.* 2014 May;34(5):748–58. doi: 10.1111/liv.12365. Epub 2013 Nov 20. PMID: 24134218.
9. Ageyeva Ye.A., Alekseyenko S.A. Use of Oral L-Ornithine-L-Aspartate (LOLA) in the Treatment of Hyperammonemia in Patients with Chronic Liver Disease in the Pre-Cirrhotic Stage. *Effective Pharmacotherapy.* 2017. Issue 16. Gastroenterology, pp. 6–8. (in Russ.)
Агеева Е. А., Алексеенко С. А. Применение пероральной формы L-орнитин-L-аспартата (LOLA) при гипераммониемии у пациентов с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии //
- Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2017. № 16. С. 6–8.
10. Bogomolov P.O., Bueverov A. O., Uvarova O. V., Matsievich M. V. Hyperammonemia in patients with pre-cirrhotic liver disease: is it possible? *Clinical perspectives of gastroenterology, hepatology.* 2013. No. 5, pp. 3–8. (in Russ.)
Богомолов П. О., Буеверов А. О., Уварова О. В., Мациевич М. В. Гипераммониемия у пациентов с заболеваниями печени на доцирротической стадии: возможно ли это? // Клини. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2013. № 5. С. 3–8.
11. Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Alekseenko S. A., et al. Russian Consensus "Hyperammonemia in Adults". *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2019;(12):4–23. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-172–12–4–23
Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Алексеенко С. А., и соавт. Российский консенсус «Гипераммониемия у взрослых». Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;(12):4–23. doi:10.31146/1682–8658-ecg-172–12–4–23
12. Guan W.J. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China / W.J. Guan, Z. Y. Ni, Hu Y., et al. *New England journal of medicine.* 2020; 382: 18: 1708–1720.
13. Han H. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. H. Han, L. Yang, R. Liu., et al. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM).* 2020; 1–5.ahead-of-print (Accessed: 15.11.2020).
14. Murkamilov I.T. the relationship between markers of inflammation and the morphofunctional state of erythrocytes and platelets in the new coronavirus disease 2019 (covid-19). *Journal "Herald of KRSU", 2021 year, Tom 21, no 1, p. 43–52. (In Russ.)*
Муркамилов И. Т. Взаимосвязь маркеров воспаления и морфофункционального состояния эритроцитов и тромбоцитов при новой коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) / И. Т. Муркамилов // Вестник КРСУ. 2021. Т. 21. № 1. С. 43–52.
15. Targher G., Mantovani A., Byrne C. D. et al. Risk of severe illness from COVID-19 in patients with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and increased fibrosis scores. *Gut.* 2020 Aug;69(8):1545–1547. doi: 10.1136/gutjnl-2020–321611. Epub 2020 May 15. PMID: 32414813.
16. Prins G.H., Olinga P. Potential implications of COVID-19 in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2020 Oct;40(10):2568. doi: 10.1111/liv.14484. Epub 2020 May 25. PMID: 32306495; PMCID: PMC7264616.