

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-212-4-64-69>

Особенности течения цирроза печени на фоне инфекции COVID-19

Кривошеев А. Б.¹, Хван Л. А.², Реймер А. Ю.¹, Герасименко О. Н., Дробышева В. П.¹, Реймер А. Ю.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (Красный проспект, д. 52, г. Новосибирск, 630091, Россия)

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница № 1», (ул. Залесского, д. 6, г. Новосибирск 630047, Россия)

Для цитирования: Кривошеев А. Б., Хван Л. А., Реймер А. Ю., Герасименко О. Н., Дробышева В. П., Реймер А. Ю. Особенности течения цирроза печени на фоне инфекции COVID-19. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;212(4): 64–69. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-212-4-64-69

✉ Для переписки:

Кривошеев

Александр

Борисович

krivosheev-ab

@narod.ru

Кривошеев Александр Борисович, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского
Хван Людмила Алексеевна, заведующая отделением гастроэнтерологии, врач высшей категории, заслуженный врач РФ
Реймер Анна Юрьевна, клинический ординатор кафедры факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского
Герасименко Оксана Николаевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского

Дробышева Вера Петровна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии

Реймер Анна Юрьевна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии

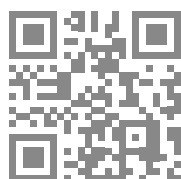
Резюме

Цель исследования. Изучение статистических и клинических особенностей цирроза печени (ЦП) на фоне перенесенной коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

Материалы и методы. Обследовано 98 больных (51 мужчина и 47 женщин) в возрасте от 23 до 69 лет (средний возраст $53,8 \pm 1,9$ года) с верифицированным диагнозом ЦП. Больные были разделены на 2 группы. 1-ю группу составили 49 пациентов, которые перенесли в 2020–2021 гг. коронавирусную инфекцию. Во 2-ю группу включено также 49 больных ЦП, проходивших лечение и обследование в 2017–2018 годах, что позволяло исключить у них инфекцию, вызванную вирусом SARS-CoV-2. Обе группы были разделены на 2 подгруппы: выздоровевшие и умершие. Проведена комплексная статистическая обработка.

Результаты. В подгруппах выздоровевших больных результаты в динамике лечения оказались позитивными. Динамика показателей функции печени у умерших пациентов 1-й и 2-й групп также оказались аналогичными, но отрицательной. Анализ показателей цитолиза установил их достоверное прогрессирование и более значимое в 1-й группе. Щелочная фосфатаза и гаммаглутамилтрансфераза имели такую же динамику, что свидетельствовало о прогрессировании синдрома холестаза. Ухудшились нарушения обмена билирубина и также достоверно значимо в 1-й группе. Ухудшался белковый обмен. Показатели гемостаза ухудшились у пациентов 1-й группы. Ожидаемо был выше уровень С-реактивного белка у пациентов 1-й группы, что было обусловлено специфическим воспалительным процессом органов дыхания.

EDN: NTKCKS



Заключение. Наши наблюдения позволяют констатировать, что больные с ЦП имеют определенные особенности течения заболевания на фоне инфекции COVID-19, а именно более высокие показатели декомпенсации функции печени и смерти при инфицировании вирусом SARS-CoV-2.

Ключевые слова. Цирроз печени, вирус SARS-CoV-2, инфекция COVID-19, результаты обследования, исход заболевания

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Features of the course of liver cirrhosis in the background of infection with COVID-19

A. B. Krivosheev¹, L. A. Khvan², A. Yu. Reimer¹, O. N. Gerasimenko, V. P. Drobisheva¹, A. Yu. Reimer¹

¹ Novosibirsk State Medical University, (52, Krasny prospect, Novosibirsk, 630091, Russia)

² City Clinical Hospital No. 1, (6, st. Zalesky, Novosibirsk, 630047, Russia)

For citation: Krivosheev A. B., Khvan L. A., Reimer A. Yu., Gerasimenko O. N., Drobisheva V. P., Reimer A. Yu. Features of the course of liver cirrhosis in the background of infection with COVID-19. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;212(4): 64–69. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-212-4-64-69

✉ **Corresponding author:**

Alexander B. Krivosheev
krivosheev-ab@narod.ru

Alexander B. Krivosheev, doctor of medical Sciences, Professor of the Department of faculty therapy named after Prof. G. D. Zalesky; ORCID: 0000-0002-4845-8753

Lyudmila A. Khvan, Head of the Department of Gastroenterology, doctor of the highest category, Honored Doctor of the Russian Federation; ORCID: 0000-0002-7141-3385

Anna Yu. Reimer, clinical resident of the Department of Faculty Therapy named after prof. G. D. Zalesky

Oksana N. Gerasimenko, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy named after prof. G. D. Zalesky

Vera P. Drobishva, doctor of medical Sciences, Professor of the Department of hospital therapy

Anna Yu. Reimer, doctor of medical Sciences, Professor of the Department of hospital therapy

Summary

Purpose of research. The study of the statistical and clinical features of liver cirrhosis (LC) against the background of a coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus.

Materials and methods. 98 patients (51 men and 47 women) aged 23 to 69 years (mean age 53.8±1.9 years) with a verified diagnosis of cirrhosis were examined. The patients were divided into 2 groups. Group 1 consisted of 49 patients who underwent surgery in 2020–2021. coronavirus infection. The 2nd group also included 49 patients with cirrhosis who underwent treatment and examination in 2017–2018, which made it possible to exclude infection caused by the SARS-CoV-2 virus in them. Both groups were divided into 2 subgroups: recovered and deceased. A comprehensive statistical processing was carried out.

Results. In the subgroups of recovered patients, the results in the dynamics of treatment were positive. The dynamics of liver function indicators in deceased patients of the 1st and 2nd groups also turned out to be similar, but negative. The analysis of cytology indicators established their significant progression and more significant in the 1st group. Alkaline phosphatase and gamma-glutamyltransferase had the same dynamics, which indicated the progression of cholestasis syndrome. Violations of bilirubin metabolism worsened and also significantly significantly in the 1st group. Worsened protein metabolism. Hemostasis indicators worsened in patients of the 1st group. As expected, the level of C-reactive protein was higher in patients of the 1st group, which was due to a specific inflammatory process of the respiratory organs.

Conclusion. Our observations allow us to state that patients with cirrhosis have certain features of the course of the disease against the background of COVID-19 infection, namely, higher rates of liver function decompensation and death when infected with the SARS-CoV-2 virus.

Keyword. Liver cirrhosis, SARS-CoV-2 virus, COVID-19 infection, examination results, disease outcome

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Манифестация в декабре 2019 года инфекции, обусловленной вирусом SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2), стала причиной пандемии COVID-19 (Corona Virus Disease 2019), которая предвнесла в медицинскую практику многих стран, в том числе и Российской Федерации, существенные проблемы. Это, в первую очередь, высокая летальность, отсутствие у части больных ожидаемой эффективности от проводимой терапии, выявление специфических клинических, лабораторных, инструментальных данных.

Это потребовало срочной разработки отечественных вакцин и организации массовой вакцинации населения. Эти меры позволили стабилизировать распространение инфекции [1, 2].

На фоне инфекции COVID-19 достаточно часто в патологический процесс вовлекаются практически все органы и системы. Нередко изменяется течение хронических заболеваний внутренних органов. Вместе с тем зарегистрировано изменение функции различных систем и органов после перенесенной вирусной инфекции, в том числе

и органов пищеварения [3]. Печень в этом отношении не является исключением [4]. Практически у половины пациентов даже при отсутствии патологии печени может наблюдаться возникновение и прогрессирование цитолитического синдрома, гипопроотеинемия, нарушение показателей гемостаза, в частности увеличение протромбинового времени. В частности, у 60% пациентов на фоне инфекции COVID-19 вирус SARS-CoV-2 был об-

наружен в ткани печени [5, 6]. Также установлено, что коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2 может вызывать прогрессирование хронических заболеваний печени [7, 8]. Целью нашего исследования явилось изучение статистических и клинических особенностей цирроза печени (ЦП) на фоне перенесенной коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

Материалы и методы

Обследовано 98 больных (51 мужчина и 47 женщин) в возрасте от 23 до 69 лет (средний возраст $53,8 \pm 1,9$ года) с верифицированным диагнозом ЦП. Диагноз ЦП был подтвержден в ходе комплексного обследования. Давность заболевания варьировала от 3 до 8 лет (в среднем $4,7 \pm 1,3$ года). Все больные были разделены на 2 группы. 1-ю группу (основная) составили 49 пациентов, которые перенесли в 2020–2021 гг. коронавирусную инфекцию. Во 2-ю группу (контрольная) включено также 49 больных ЦП, проходивших лечение и обследование в 2017–2018 годах, что позволяло исключить у них инфекцию, вызванную вирусом SARS-CoV-2. Обе группы были разделены на 2 подгруппы: выздоровевшие и умершие. Таким образом, дизайн работы соответствовал описательному исследованию в двух клинических группах с ретроспективным анализом.

У всех пациентов изучали анамнестические сведения, включая данные семейного анамнеза. Всем пациентам проводили комплексное клинко-лабораторное обследование. Оценивали стандартные функции печени в динамике (показатели цитолиза, холестаза, гемостаза, белкового обмена, провоспалительные маркеры). Эти исследования проводили в динамике: при поступлении

и по окончании курса стационарного лечения. Инструментальное обследование включало проведение рентгенологического исследования органов грудной клетки, включая компьютерную томографию грудной клетки (в 1-й группе), ЭКГ, ФГЭФГС, ЭхоКГ, ультрасонографию органов брюшной полости.

Результаты клинических и лабораторных исследований обрабатывали методом вариационной статистики. Сравнения уровня непрерывных показателей проводили после проверки нормальности их распределения по тесту Колмогорова–Смирнова. Если показатель отвечал критериям нормального распределения, то использовали однофакторный дисперсионный анализ. Если показатель не соответствовал критериям нормального распределения, то применяли тест Манна–Уитни для двух независимых выборок. Различия между средними величинами считали достоверными по критерию Стьюдента при $p < 0,05$. Различия частотных характеристик качественных переменных оценивали с помощью критерия соответствия (метод χ^2) или коэффициент Пирсона. При установлении достоверности связей пользовались таблицей χ^2 , считая результаты достоверными, если $p < 0,05$ при соответствующих степенях свободы (n^1).

Результаты исследования и их обсуждение

Для исследований сравнительного плана одним из обязательных условий их проведения, согласно рекомендациям доказательной медицины [9], является подтверждение сходства сравниваемых групп больных по клинко-статистическим признакам. Поэтому, прежде чем приступить к анализу полученных данных, мы провели предварительную оценку пациентов, включенных в группы на сравнительную характеристику по клинко-статистическим показателям. Распределение больных по полу и возрасту оказалось идентичным (табл. 1). Сравнение пациентов ЦП по классу Чайлд–Пью не выявило различий. Закономерно существенно чаще в обеих группах регистрировался класс С ($p < 0,01$). При оценке этиологии ЦП также между группами не выявлено различий. Вирусная, токсическая, метаболическая причина заболевания наблюдалась с одинаковой частотой. У части пациентов регистрировалась сочетанная причина. Исход заболевания в целом по обеим группам обследованных, а также с учетом пола больных статистически оказался одинаковым.

Однако, летальный исход, как в целом по группе, так и между мужчинами и женщинами, заметно чаще регистрировался у пациентов 1-й группы. Сопутствующая патология различий не имела за исключением двусторонней пневмонии, которая закономерно и достоверно ($p < 0,01$) чаще регистрировалась у больных основной группы (табл. 1). Таким образом, 1-я группа (основная) и 2-я группа (контрольная) по основным клинко-статистическим показателям оказались практически идентичными.

При анализе, полученных данных, будут детально анализироваться результаты преимущественно у пациентов, у которых зарегистрирован летальный исход. В подгруппах больных выздоровевшие результаты в динамике лечения оказались идентичными, позитивными, заметно улучшались в процессе разрешения инфекции. По ряду показателей (аминотрансферазы, гаммаглутамилтрансфераза, общий и прямой билирубин, щелочная фосфатаза, альбумин, С-реактивный белок) наблюдалась достоверная или значимая тенденция к их стабилизации, но отмечалось превышение

Таблица 1.
Сравнительная
характеристика
больных циррозом
печени

Группы обследованных	В целом по группе		1-я группа с SARS-CoV-2		1-я группа без SARS-CoV-2		P
	n	%	n	%	n	%	
Клинико статистические данные							
Общее количество больных	98	100	49	50	49	50	>0,5
Мужчины	51	52	22	22,4	29	29,6	>0,5
женщины	47	48	27	27,6	20	20,4	>0,5
Класс цирроза печени по Чайлд-Пью							
Класс А	17	17,3	7	7,1	10	10,2	>0,5
Класс В	18	18,4	11	11,2	7	7,1	>0,5
Класс С	63	64,3	31	31,6	32	32,7	>0,5
Этиология цирроза печени							
Вирусная	39	39,8	17	17,3	22	22,4	>0,5
HCV-инфекция	30	30,6	14	14,3	16	16,3	>0,5
HBV-инфекция	7	7,1	2	2,0	5	5,1	>0,5
Микст-инфекция (HBV+HCV)	2	2,0	1	1,0	1	1,0	>0,5
Токсическая	37	37,8	23	23,5	14	14,3	>0,5
Метаболическая	22	22,4	9	9,2	13	13,3	>0,5
Исход заболевания							
Выздоровевшие	58	59,2	26	26,5	32	32,7	>0,5
Мужчины	33	33,7	12	12,2	21	21,4	>0,5
Женщины	25	25,5	14	14,3	11	11,2	>0,5
Умершие	40	40,8	23	23,5	17	17,3	>0,5
Мужчины	18	18,4	10	10,2	8	8,2	>0,5
Женщины	22	22,4	13	13,3	9	9,2	>0,5
Сопутствующая патология внутренних органов							
Заболевания сердечно-сосудистой системы	57	58,2	29	29,6	28	28,6	>0,5
Заболевания органов пищеварения	82	83,7	40	40,8	42	42,9	>0,5
Преддиабет	13	13,3	8	8,2	5	5,1	>0,5
Сахарный диабет 2 типа	33	33,6	21	21,4	12	12,2	>0,5
ИМТ до 25 м²/кг	38	38,8	19	19,4	19	19,4	>0,5
ИМТ от 25,1 до 30 м²/кг	25	25,5	12	12,2	13	13,3	>0,5
ИМТ более 30 м²/кг	35	35,7	18	18,4	17	17,3	>0,5
Пневмония односторонняя	9	9,2	8	8,2	1	1,0	>0,5
Пневмония двусторонняя	39	39,8	35	35,7	4	4,1	<0,01
Заболевания органов дыхания	15	15,3	5	5,1	10	10,2	>0,5
Другие заболевания	60	61,2	31	31,6	29	29,6	>0,5
Возраст пациентов (M±m)							
Группы обследованных	В целом по группе		1-я группа с SARS-CoV-2		1-я группа без SARS-CoV-2		P
	n	M±m	n	M±m	n	M±m	
Мужчины	51	53,2±1,8	22	53,1±2,0	29	53,3±1,6	>0,5
Женщины	47	54,5±2,0	27	58,0±2,2	20	51,0±1,8	>0,5
Выздоровевшие	58	54,0±2,1	26	56,1±2,5	32	51,9±1,7	>0,5
Умершие	40	55,7±2,5	23	55,4±1,9	17	56,0±3,1	>0,5

контрольных значений, что свидетельствовало о сохранении нарушении функции печени, что характерно для ЦП (табл. 2). Динамика показателей функции печени у умерших пациентов 1-й и 2-й групп также оказались аналогичными, но отрицательной (табл. 2). Анализ показателей цитолиза (аспартат- и аланин-трансаминазы) установил их достоверное прогрессирование, особенно аспартатаминотрансферазы и более значимое в 1-й группе. Причем заключительные результаты достоверно превышали значения пациентов из 2-й группы (табл. 2). Щелочная фосфатаза и гамма-глутамил-трансфераза имели такую же динамику, что свидетельствовало о прогрессировании синдрома холестаза (табл. 2). Ухудшались

нарушения обмена билирубина и также достоверно значимо в 1-й группе (табл. 2). Ухудшался белковый обмен. Наблюдалась тенденция к снижению уровня общего белка в обеих группах. Значения альбумина достоверно снижались только у больных 1-й группы (табл. 2). Показатели гемостаза (протромбиновый индекс, протромбиновое время) в динамике наблюдения достоверно ухудшались более значимо у пациентов 1-й группы. Значения фибриногена оставались у всех больных в пределах контрольных значений. Ожидаемо был выше уровень С-реактивного белка у пациентов 1-й группы, обусловлено специфическим воспалительным процессом органов дыхания. В динамике наблюдения данный показатель достоверно нарастал (табл. 2).

Таблица 2.

Показатели
функции печени
у больных цирро-
зом (M±m)

Примечание.

В числителе ре-
зультаты первого
обследования,
в знаменателе
результаты заклю-
чительного обсле-
дования. Различия
статистически
достоверны:

*) $p < 0,05-0,001$
в группах обследо-
ванных;

^*) $p < 0,05-0,001$
между группами
обследованных.

Показатели	1-я группа с SARS-CoV-2 (n=49)		2-я группа без SARS-CoV-2 (n=49)	
	Умершие (n=23)	Выздоровевшие (n=26)	Умершие (17)	Выздоровевшие (n=32)
Аланинаминотрансфераза, мкмоль/л	0,46±0,06*	0,51±0,08	0,56±0,09	0,63±0,09
	0,65±0,07*	0,44±0,05	0,64±0,03	0,54±0,08
Аспартатаминотрансфераза, мкмоль/л	1,76±0,02*^	1,04±0,02*	1,16±0,02*^	0,94±0,01*
	1,82±0,01*^	0,87±0,01*	1,38±0,02*^	0,84±0,01*
Билирубин общий, мкмоль/л	185,6±9,2^	92,9±11,2	145,4±8,9*^	69,3±4,1*
	196,9±9,4^	62,8±10,3	115,8±8,3*^	45,4±6,1*
Билирубин прямой, мкмоль/л	93,6±5,9^	48,4±8,1	62,8±10,2^	31,4±6,1
	99,9±5,2^	30,5±5,4	81,5±4,8^	18,2±4,7
Щелочная фосфатаза, г/л	180,8±12,3*	204,1±13,9	166,3±7,5*	221,8±5,4*
	223,9±16,3*	177,8±15,2	210,8±6,2*	196,6±6,5*
Альбумин, г/л	26,1±1,2*	28,7±1,4	25,0±1,4	29,0±1,4
	23,1±0,8*	28,0±1,3	22,9±1,3	32,5±1,9
Общий белок, г/л	63,4±2,1	70,6±1,6	58,3±2,4	69,2±1,6
	59,5±2,3	67,9±1,8	57,7±2,2	71,5±1,5
Гаммаглутамилтранспептидаза, ЕД/л	124,2±14,6*	212,0±29,7	95,1±9,4*	110,3±5,2
	188,0±18,4*^	167,1±27,4	145,1±7,4*^	124,5±9,2
Протромбиновый индекс, %	50,3±3,8*	61,9±3,8*	42,5±3,4*	69,5±2,9*
Протромбиновое время, сек	26,8±2,9*^	25,8±2,8*	19,3±1,5*^	18,7±0,9*
Фибриноген, г/л	3,1±0,3	3,1±0,2	2,6±0,4	3,0±0,2
С-реактивный белок, г/л	53,4±4,4*	32,9±6,8	65,5±7,7*	32,7±4,9
	70,9±6,1*^	21,7±6,7	35,1±5,9*^	22,4±5,3

Проведенное исследование позволило констатировать, что пациенты с ЦП, которые перенесли коронавирусную инфекцию в клинической картине имели следующие закономерности:

1. Согласно литературным данным у значительной части пациентов, перенесших инфекцию, вызванную вирусом SARS-CoV-2 могут возникнуть нарушения функции органов пищеварения, которые могут быть очень вариабельными. Эти данные совпадают с нашими исследованиями и наших коллег [3, 10].
2. Установлено, что коронавирусная инфекция может вызывать значительные нарушения функции печени, которые сопровождаются заметным

повышением активности показателей цитолиза, нарушением белкового обмена, расстройством показателей гемостаза.

3. Летальный исход заболевания закономерно чаще наблюдался у пациентов, перенесших COVID-19, как у мужчин, так и у женщин.

Таким образом, наши наблюдения позволяют констатировать, что больные с ЦП имеют определенные особенности течения заболевания на фоне инфекции COVID-19, а именно более высокие показатели декомпенсации функции печени и смерти при инфицировании вирусом SARS-CoV-2.

Литература | References

1. Some aspects of the treatment of patients with a severe form of coronavirus infection COVID-19. Ed. A. N. Kondratiev. SPb.: Association of Anesthesiologists-Resuscitators of the North-West. 2021. (in Russ.)
Некоторые аспекты лечения больных тяжелой формой коронавирусной инфекции COVID-19. Под ред. А. Н. Кондратьева. СПб.: Ассоциация анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада. 2021.
2. Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (Covid-19). Version 15 (02/22/2022). Ministry of Health of the Russian Federation. (in Russ.)
Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (Covid-19). Версия 15 (22.02.2022). Министерство здравоохранения РФ.
3. Krivosheev A.B., Khvan L. A. Post-COVID syndrome: Gastrointestinal function disorders. Medical Alphbet. 2022; 18: 41–45. (in Russ.) doi: 10.33667/2078–5631–2022–18–41–45.
Кривошеев А. Б., Хван Л. А. Постковидный синдром. Расстройство функции желудочно-кишечного тракта. Медицинский алфавит. 2022; 18: 41–45. doi: 10.33667/2078–5631–2022–18–41–45.
4. Bakulin I.G., Bakulina N. V., Tikhonov S. V., Vinchuk S. A., Dekanova V. D., Prokofieva N. A. Pathogenetic links of liver damage, obesity and COVID-19. Medical Alphabet, 2020; 1(30):5–10. (in Russ.) doi: 10.33667/2078–5631–2020–30–5–10.
Бакулин И. Г., Бакулина Н. В., Тихонов С. В., Винчук С. А., Деканова В. Д., Прокофьева Н. А. Патогенетические связи повреждения печени, ожирения и COVID-19. Медицинский алфавит, 2020; 1 (30): 5–10. doi: 10.33667/2078–5631–2020–30–5–10.
5. Features of the new coronavirus infection COVID-19 in patients with diseases of the gastrointestinal tract. Temporary guidelines No. 69. Version 1.0 dated 03/30/2020. Moscow. 2020. (in Russ.)
Особенности новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Временные методические рекомендации № 69. Версия 1.0 от 30.03.2020. М., 2020.

6. Fomina L.A., Melnikova P.S., Gormatyuk D.S. Liver pathology in COVID-19. *Medical alphabet*. 2022;1(18):25–28. (In Russ.) doi: 10.3366/2078–2022–18–25–28.
 Фомина Л. А., Мельникова П. С., Горматюк А. С. Поражение печени при COVID-19. Медицинский алфавит. 2022; 18: 25–28. doi: 10.3366/2078–2022–18–25–28.
7. Mekhtiyev S.N., Mekhtieva O. A., Berko O. M. Liver damage in COVID-19: epidemiology, pathogenesis, treatment. effective pharmacotherapy. *Gastroenterology*. 2022; 18(22):86–92. (in Russ.) doi: 10.33978/23.7–3586–2022–18–22–86–92.
 Мехтиев С. Н., Мехтиева О. А., Берко О. М. Поражение печени при COVID-19: эпидемиология, патогенез, лечение. Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2022; 18(22):86–92. doi: 10.33978/23.7–3586–2022–18–22–86–92.
8. Lyalyukova E.A., Dolgalev I. V., Chemysheva E. N., Druk I. V., Konovalova G. M., Lyalyukov A. V. Liver damage while Covid-19: problems of pathogenesis and treatment. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021; 187 (3):178–185. (in Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-187–3–178–185.
 Лялюкова Е. А., Долгалева И. В., Чернышева Е. Н., Друк И. В., Коновалова Г. М., Лялюков А. В. Поражение печени при COVID-19: патогенез и лечение. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; 187(3): 178–185. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-187–3–178–185.
9. Yakhontov D. A. Evidence-based medicine in questions and answers. Novosibirsk. LLC «Printing House». 2012 (in Russ.)
 Яхонтов Д. А. Доказательная медицина в вопросах и ответах. Новосибирск. ООО «Печатный дом». 2012.
10. Drapkina O.M., Maev I. V., Bakulin I. G. Temporary guidelines: Diseases of the digestive system in the context of a pandemic of a new coronavirus infection (COVID-19). *Profilakticheskaya Meditsina*. 2020;23(3):2120–2152. (In Russ.) doi: 10.17116/profmed202023032120.
 Драпкина О. М., Маев И. В., Бакулин И. Г. и др. Временные методические рекомендации: Болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Профилактическая медицина. 2020;23(3):2120–2152. doi: 10.17116/profmed202023032120.