

## КЛИНИЧЕСКАЯ МАНИФЕСТАЦИЯ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТКИ, ПЕРЕНЕСШЕЙ COVID-19

Гавриленко Д. А.<sup>1</sup> Гаус О.В.<sup>1</sup>,

<sup>1</sup> - федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

### Автор, ответственный за переписку:

Гавриленко Дарья Александровна, студентка 505 группы лечебного факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12, [gavrilenko.darigav@yandex.ru](mailto:gavrilenko.darigav@yandex.ru)

**Резюме:** Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), вызванная SARS-Cov-2, отличается многообразием клинических форм и непредсказуемым характером течения. На сегодняшний день установлено, что вирус поражает не только органы дыхания, но и другие системы, в том числе, пищеварительный тракт. Типичные гастроинтестинальные симптомы при COVID-19 включают тошноту, рвоту, потерю аппетита вплоть до развития анорексии, абдоминальную боль и диарею. Наряду с этим при обследовании пациентов часто выявляется изменение биохимических показателей, отражающих функциональное состояние печени. Среди причин, которые могут приводить к повреждению гепатобилиарной системы, выделяют прямое цитопатическое или иммуноопосредованное действие вируса на печень, ишемию органа, лекарственно-индуцированное поражение, обострение имеющегося хронического, а также дебют ранее не диагностированного заболевания печени. Как правило, нарушение функции печени характерно для стадии развернутой клинической картины COVID-19, но у части пациентов может обнаруживаться и в периоде реабилитации, что требует динамического наблюдения даже после выздоровления и полной элиминации вируса. Вместе с тем уточнение механизмов влияния SARS-Cov-2 на организм позволит выделить среди всей когорты пациентов группы высокого риска по развитию тех или иных осложнений инфекции, а также будет способствовать разработке индивидуализированных подходов к курации. В данной статье систематизированы имеющиеся данные о возможных этиологических

факторах повреждения печени при COVID-19 и представлено собственное клиническое наблюдение.

**Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция, синдром цитолиза, синдром холестаза, первичный склерозирующий холангит, лекарственно-индуцированное повреждение печени, ишемический гепатит

В 2019 г. все мировое сообщество столкнулось с такой глобальной проблемой как COVID-19. Новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-Cov-2, отличается многообразием клинических форм и непредсказуемостью течения. 50%-80% пациентов переносят COVID-19 бессимптомно или в легкой форме, у 10-15% отмечается тяжелое течение с развитием прогрессирующей дыхательной недостаточности, острого респираторного дистресс-синдрома и других грозных осложнений [1].

Коварство инфекции заключается в том, что в патологический процесс вовлекаются не только органы дыхания, как считалось первоначально. Накопленный опыт ведения пациентов с COVID-19, говорит о мультисистемном характере поражения. В многоцентровом исследовании Redd W. D. et al., с участием 318 пациентов с COVID-19 показано, что 61,3% из них предъявляли жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта. Наиболее распространенными гастроинтестинальными симптомами были потеря аппетита (34,8%), диарея (33,7%), тошнота (26,4%), рвота (15,4%) и боль в животе (14,5%). Кроме того, 9,4% жаловались на потерю веса, а 0,94% - на запоры [17]. Примечательно, что симптомы со стороны пищеварительного тракта у 20,3% пациентов являются единственными клиническими проявлениями инфекции и именно они становятся причиной обращения за медицинской помощью [12].

По имеющимся в настоящее время данным, изменение показателей, отражающих функциональное состояние печени, регистрируется в 19-76% случаев

COVID-19 [4]. В мета-анализе Wu Y. et al. продемонстрировано, что наиболее часто при новой коронавирусной инфекции выявляется повышенный уровень  $\gamma$ -глутамилтрансферазы (ГТТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и аланинаминотрансферазы (АлАТ) [20]. В большинстве случаев увеличение данных показателей коррелирует с тяжестью течения COVID-19 и является неблагоприятным прогностическим признаком [13].

Спектр причин, приводящих к поражению печени, достаточно широкий. К ним относится прямое цитопатическое действие вируса на паренхиму печени, иммунноопосредованное действие на орган в рамках системного воспалительного ответа. В дополнение к этому синдромы цитолиза и холестаза могут развиваться вследствие ишемического гепатита, токсического действия лекарственных препаратов, используемых при лечении новой коронавирусной инфекции. Также в дифференциальный круг следует включить обострение имеющегося хронического и дебют ранее не диагностированного заболевания печени [9]. Возможные причины поражения печени у лиц с COVID-19 представлены на рисунке 1 [10].

Непосредственное влияние SARS-Cov-2 на гепатобилиарную систему обусловлено наличием на поверхности гепатоцитов и холангиоцитов рецепторов к ангиотензинпревращающему ферменту 2 типа (АПФ-2). Данные рецепторы обеспечивают проникновение вирусного агента внутрь клетки. Интересен тот

факт, что уровень экспрессии рецепторов к АПФ-2 печени и желчных протоков сопоставим с таковым в альвеолах [23, 24].

Иммуноопосредованное действие вируса на печень и развитие сепсис-индуцированной дисфункции печени наблюдается при так называемом цитокиновом шторме, характерном для тяжелого течения COVID-19. Показано, что такие цитокины как фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6) могут вызвать некроз гепатоцитов и гепатоцеллюлярный холестаз [8, 15].

Поражение сосудов микроциркуляторного русла легких при COVID-19 обуславливает снижение сатурации и, как следствие, системную гипоксию, выраженность которой коррелирует с тяжестью течения инфекции. Являясь

высокоэнергетическим органом со сложной системой кровоснабжения, печень становится очень уязвимой к кислородному голоданию и нарушению кровообращения [19]. Снижение перфузии печени может также происходить на фоне пассивного застоя крови при хронической дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, которые нередко переходят в стадию декомпенсации при COVID-19 [14]. Кроме того, гепатоцеллюлярная гипоксия развивается при критических состояниях, сопровождающихся централизацией кровообращения и снижением периферического кровотока [5]. На фоне ишемии печени происходит накопление липидов, активных форм кислорода в результате их перикисного окисления с последующим развитием стеатоза и гибели гепатоцитов. Кроме того, в условиях ишемии клетки Купфера начинают продуцировать целый ряд провоспалительных цитокинов, усиливая активность воспаления [18]. Лабораторными признаками ишемического гепатита является подъем уровня аминотрансфераз до 20 норм в сочетании с умеренным повышением

лактатдегидрогеназы (ЛДГ), нормализация которых отмечается по мере коррекции гипоксии [19].

Лечение COVID-19 - долгий и трудоемкий процесс. В схемы терапии включено огромное разнообразие лекарственных средств, большинство из которых обладают гепатотоксичностью, что в итоге может привести острой печеночной недостаточности [3]. Поскольку лихорадка является одним из самых частых симптомов COVID-19, многие пациенты начинают самостоятельно принимать парацетомол-содержащие жаропонижающие препараты, обладающие прямым токсическим действием в отношении гепатоцитов, без соблюдения имеющихся инструкций по рекомендованным дозам и кратности приема лекарственных средств [7]. Еще одной проблемой является повсеместное назначение противовирусных препаратов несмотря на то, что их эффективность не доказана в отношении элиминации SARS-Cov-2 [22]. При этом практически у всех представителей, в том числе умефиновира, озельтамивира, ритонавира, рибавирина, фавипиравира описана гепатотоксичность. Также повышение уровня печеночных ферментов отмечается на фоне приема антибактериальных средств, глюкокортикостероидов, моноклональных антител и комбинации данных препаратов [6, 16]. Стоит отметить, что биологически активные добавки, включая традиционные лечебные травы и сборы из них, потенциально могут приводить к печеночной дисфункции [16]. Наиболее внимательно к назначению данных групп препаратов необходимо подходить у пациентов, относящихся к группе высокого риска по развитию лекарственно-индуцированного поражения печени. К ним относятся пожилые люди, пациенты с коморбидной патологией и лица, уже имеющие хронические заболевания печени. В данном случае лекарственные

средства следует применять с осторожностью, только в случаях, когда ожидаемая польза терапии для пациента превышает потенциальный риск возникновения побочных эффектов, ограничить прием высоких доз препарата, назначать их на непродолжительное время и по возможности избегать их комбинаций [2, 21]. Стоит отметить, что лекарственно-индуцированное поражение печени обратимое состояние. Регресс наступает при своевременной отмене

гепатотоксичного препарата и назначении гепатотропной терапии. Остается дискуссионным вопрос о роли COVID-19 в развитии поражения печени аутоиммунного генеза. Появляется все больше научных публикаций, в которых говорится о росте различных аутоиммунных заболеваний у пациентов, перенесших COVID-19 [24]. Перспективным становится установление причинно-следственных связей данного феномена.

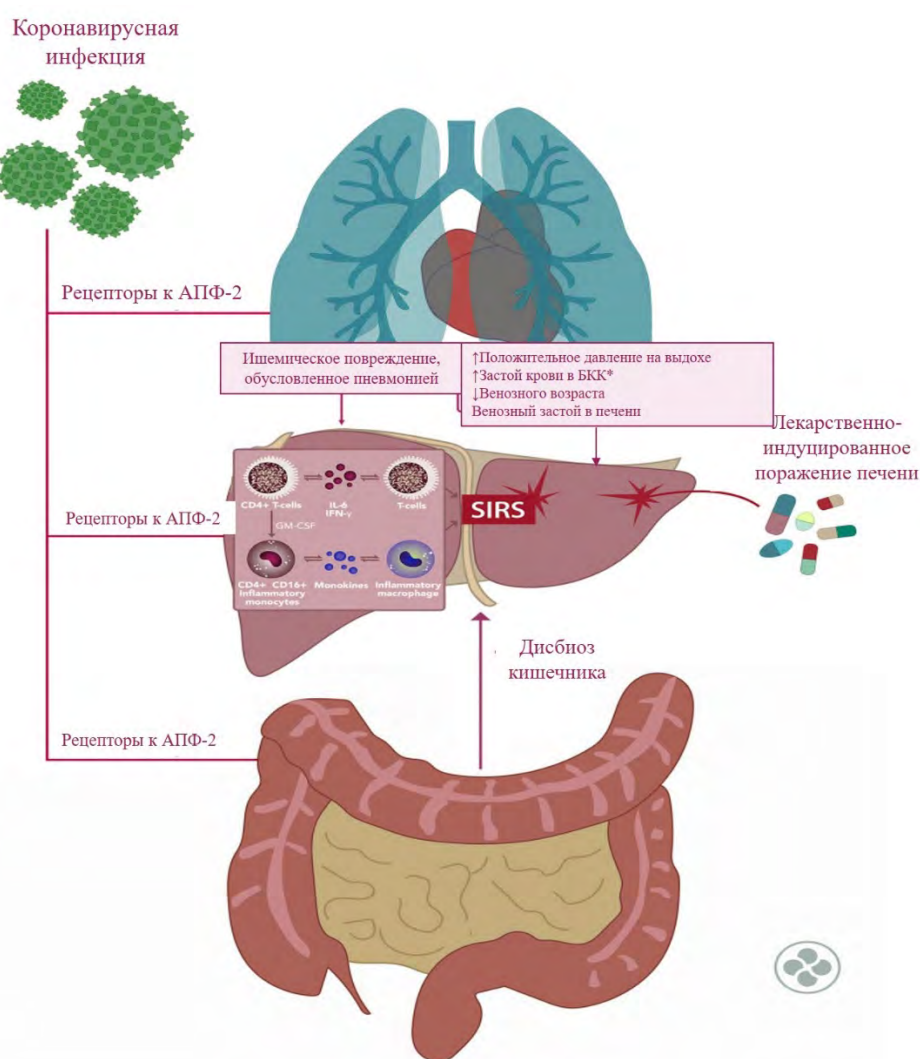


Рис. 1 Механизмы, участвующие в патогенезе поражения печени у пациентов с инфекцией COVID-19. (Idalsoaga, F., Ayares, G., Arab, J. P., & Díaz, L. A. (2021). COVID-19 and Indirect Liver Injury: A Narrative Synthesis of the Evidence. *Journal of clinical and translational hepatology*, 9(5), 760–768.)

Представляем **собственное клиническое наблюдение** пациентки В., 1992 года рождения, которая в июне 2021 г. обратилась к гастроэнтерологу Академического центра лабораторной диагностики ОмГМУ по направлению от терапевта в связи с сохраняющимся на фоне лечения повышенного уровня аминотрансфераз в биохимическом анализе крови.

При расспросе пациентка предъявляла жалобы на выраженную общую слабость, тяжесть в правом подреберье без связи с приемом пищи, высыпания на поверхности бедер, спины и туловища, без кожного зуда.

**Из анамнеза заболевания** известно, что с детства страдает хроническим Н.р.-ассоциированным гастритом, в 2012 г. проводилась эрадикационная терапия 1 линии. Длительное время чувствовала себя удовлетворительно, у гастроэнтеролога не наблюдалась. В ноябре 2020 г. перенесла новую коронавирусную инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 (RNA SARS-CoV-2+), осложненную двусторонней полисегментарной пневмонией с общим объемом поражения легких 25%. Лечилась амбулаторно, принимала азитромицин 500 мг в день в течение 6 дней, затем цефтриаксон 1000 мг в день внутримышечно в течение 10 дней, дексаметазон 16 мг в день в течение 7 дней с последующим медленным снижением до полной отмены, апиксабан 2,5 мг 2 раза в день в течение 6 недель, поливитамины. В период болезни изменений в биохимическом анализе крови выявлено не было.

В январе 2021 г. появились высыпания на коже задней поверхности бедра, с последующим распространением процесса на спину, боковые поверхности туловища. Высыпания различной формы и размеров, возвышающиеся над поверхностью кожи, без шелушения и зуда, исчезали самостоятельно, оставляя очаги гиперпигментации. По этому поводу пациентка обращалась к дерматологу по месту жительства,

выставлен диагноз аллергического дерматита, лечение антигистаминными препаратами, местная терапия, без эффекта. Примерно в это же время стала отмечать субфебрилитет, преимущественно в вечерние часы, выраженную общую слабость.

В феврале 2021 г. при плановом дообследовании впервые обнаружено повышение аминотрансфераз до 5 норм (АлАТ 257 Ед/л, АсАТ 194 Ед/л, ГГТП и ЩФ не исследовались). При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости без структурных изменений. По назначению терапевта принимала эссенциальные фосфолипиды 300 мг по 2 капсулы 3 раза в день в течение 8 недель, урсодезоксихолевую кислоту 500 мг на ночь в течение 12 недель. На контроле биохимического анализа крови в мае 2021 г. - сохранение синдрома цитолиза (АлАТ 126 Ед/л, АсАТ 83 Ед/л), повышение ГГТП до 86,2 Ед/л. В связи с чем пациентка и была направлена на консультацию к гастроэнтерологу.

**Из анамнеза жизни:** туберкулез, вирусные гепатиты, венерические заболевания, вредные привычки отрицает. Аппендэктомия в 2002 г. Гемотрансфузии отрицает. Аллергологический анамнез: без особенностей. Наследственный анамнез не отягощен.

**При объективном осмотре:** Состояние удовлетворительное, сознание ясное, положение активное. Телосложение правильное. Тип конституции – гиперстенический. Рост 163 см, вес 65 кг. Кожный покров обычного цвета, умеренной влажности, высыпания различной формы и размеров на поверхности бедер, спины, боковых поверхностях туловища, возвышающиеся над кожей, не шелушащиеся, не исчезают при надавливании (рис. 2), между указанными элементами множественные очаги гиперпигментации.

Щитовидная железа 0 степени по ВОЗ. Лимфатические узлы не увеличены.

Суставы, кости при осмотре и пальпации без особенностей. Отеков нет. Перкуторно над легкими звук легочный. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД 115/83 мм.рт.ст. на обеих руках. Пульс симметричный, ритмичный, удовлетворительных свойств, частота 85 ударов в минуту. Язык влажный, обложен налетом желтоватого цвета. Живот не увеличен, овальной формы, при пальпации мягкий, чувствительный в околопупочной области. При глубокой пальпации по Гротту умеренно

болезненный в зоне Шоффара. В левой подвздошной области пальпируется дополнительная петля сигмовидной кишки. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Симптомы желчного пузыря (Кера, Мерфи, Ортнера) отрицательные. Печень по краю реберной дуги, край ее ровный, гладкий, эластичной консистенции, чувствительный при пальпации. Симптомы Де-Жардена, Мейо-Робсона отрицательные. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.



Рис. 2 Проявления капиллярита и остаточные явления розового лишая на поверхности бедра пациентки В

Учитывая жалобы, данные анамнеза и объективного осмотра заподозрен дебют ранее не диагностированного заболевания печени и назначены **дополнительные методы исследования.**

*Общий анализ крови:* без изменений.

*Биохимический анализ крови:* синдром цитолиза минимальной степени активности (АлАТ 123 Ед/л, АсАТ 75 Ед/л), синдром холестаза минимальной степени активности (ГГТП 99,2 Ед/л), повышение С-реактивного белка (5,68 мг/л).

*Маркеры вирусных гепатитов:* HBsAg не обнаружено, anti-HCV суммарные не обнаружено.

*Электрофорез белков:* гипергаммаглобулинемия (20,3 г/л).

*Антитела (АТ) к антигенам печени (иммуноблот):* АТ IgG к пируватдегидрогеназному комплексу (АМА-M2) отрицательно, АТ IgG к микросомам печени и почек (LKM-1) отрицательно, АТ IgG к цитозольному антигену типа 1 (LC-1) положительно ++, АТ IgG к растворимому антигену печени (SLA/LP) отрицательно, АТ к ядерным антигенам (ANA) отрицательно, антинейтрофильные цитоплазматические АТ (pANCA) отрицательно, антигладкомышечные АТ (ASMA) отрицательно.

*Эластометрия печени:* печень не увеличена, диффузно-неоднородна, эхогенность неравномерно повышена. Фокусы повышенной эхогенности вдоль желчных протоков – проявление фиброза. Жесткость паренхимы

оценивалась 15-кратно, получено усредненное значение 8,52 кПа (F2 по шкале Metavir).

*Эзофагогастродуоденоскопия:* эритематозный эксудативный гастрит, полные эрозии антрального отдела желудка, дуодено-гастральный рефлюкс, бульбит. *Морфологическое исследование биоптата слизистой оболочки антрального отдела:* хронический гастрит, без признаков атрофии и кишечной метаплазии желез, Колонизация Н.р. не обнаружена.

С учетом выявленных изменений по данным эластометрии и наличии повышенного уровня ГГТП пациентка направлена на магнитно-резонансную холангиопанкреатографию (МРХПГ) для дополнительного поиска причин синдрома холестаза.

*МРХПГ:* МР-признаки фиброза внутрипеченочных желчных протоков, определяются диффузные мультифокальные кольцевидные стриктуры, чередующиеся с участками нормальных внутрипеченочных желчных протоков, множественные короткие тяжёлые стриктуры (рис. 3).

Пациентка консультирована дерматологом на кафедре дерматовенерологии и косметологии ОмГМУ, выставлен диагноз: капиллярит. Остаточные явления розового лишая. Рекомендовано: дипроспан 1,0 г внутримышечно в течение 5 дней, щадящий режим ухода за кожей эмолентами.



Рис. 3. Результаты МРХПГ пациентки В

После проведенного дополнительного обследования пациентке выставлен **заключительный клинический диагноз:**

Первичный склерозирующий холангит. Синдром перекреста с аутоиммунным гепатитом, клиничко-биохимическая активность 1, стадия фиброза 2 по шкале METAVIR. Капиллярит.

Хронический поверхностный гастрит антрального отдела с эрозиями, Н.р.-негативный. Бульбит. Дуодено-гастральный рефлюкс. Остаточные явления розового лишая.

**Рекомендовано:**

Питание 4-5 раз в день, с исключением жирного, жареного, острого, копченого, газированных напитков, маринадов и солений. Исключить прием гепатотоксичных лекарственных препаратов, ограничить пребывание на солнце.

– Контроль общеклинического анализа крови, маркеров холестаза и цитолиза, С-реактивного белка 1 раз в 3 месяца;

– УЗИ абдоминальное 1 раз в год;  
– Онкомаркеры СА 19-9, АФП 1 раз в год;

– Кальпротектин в кале, гемоглобин и трансферрин в кале, колоноскопия в плановом порядке для исключения воспалительных заболеваний кишечника.

**К лечению:**

1. Будесонид 9 мг в сутки;
2. Урсодезоксихолевая кислота из расчета 20 мг на 1 кг массы тела;
3. Эзомепразол 40 мг утром за 30 мин до приема пищи в течение 4 недель;
4. Висмута трикалия дицитрат по 120 мг 3 раза в день за 30 мин до приема пищи и на ночь в течение 4 недель.

Через 4 недели от начала терапии пациентка отметила улучшение общего самочувствия. При контроле биохимического анализа крови положительная динамика (АлАТ 69 Ед/л, АсАТ 52 Ед/л, ГГТП 40,3 Ед/л, С-реактивный белок 3,28 мг/л).

**Заключение**



С расширением знаний о COVID-19 стало очевидно, что SARS-CoV-2 наряду с органами дыхания поражает и пищеварительный тракт. Повреждение печени встречается у значительной части пациентов с COVID-19, что заслуживает особого внимания, поскольку нарушение функции печени тесно связано с тяжестью течения инфекции и прогнозом. В большинстве описанных случаев у лиц, инфицированных SARS-CoV-2, отмечается умеренное повышение aminotransferаз и маркеров холестаза, реже – печеночная недостаточность. Кроме того, последние наблюдения демонстрируют, что у трети пациентов отклонения в биохимическом анализе крови сохраняются или впервые появляются даже спустя несколько месяцев после выздоровления.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Livzan M. A., Akhmedov V. A., Krolevets T. S. et al. The informative value of non-invasive liver fibrosis markers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Terapevticheskij arhiv*. 2016;88(12):62-68. doi:10.17116/terarkh2016881262-68 Russ.Л(ивзан М.А., Ахмедов В.А., Кролевец Т.С., и соавт. Информативность неинвазивных маркеров фиброза печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Терапевтический архив*. 2016;88(12):62-68. doi:10.17116/terarkh2016881262-68)
2. Boettler T., Marjot T., Newsome P.N. et al. Impact of COVID-19 on the care of patients with liver disease: EASL-ESCMID position paper after 6 months of the pandemic. *JHEP Rep*. 2020;2(5):100169. doi:10.1016/j.jhepr.2020.100169
3. Dunn G.D., Hayes P., Breen K.J., Schenker S. The liver in congestive heart failure: a review. *Am J Med Sci*. 1973;265(3):174-189. doi:10.1097/00000441-197303000-00001
4. Genovese M.C., Kremer J.M., van Vollenhoven R.F. et al. Transaminase Levels and Hepatic Events During Tocilizumab Treatment: Pooled Analysis of Long-Term Clinical Trial Safety Data in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(9):1751-1761. doi:10.1002/art.40176
5. Herta T., Berg T. COVID-19 and the liver - Lessons learned. *Liver Int*. 2021;41 Suppl 1(Suppl 1):1-8. doi:10.1111/liv.14854
6. Hu L.L., Wang W.J., Zhu Q.J., Yang L. Novel coronavirus pneumonia-related liver injury: etiological analysis and treatment strategy. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2020;28(2):97-99. doi:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2020.02.001
7. Hunt R.H., East J.E., Lanas A. et al. COVID-19 and Gastrointestinal Disease: Implications for the

Этиология поражения печени при COVID-19 многогранна и может включать прямое цитопатическое действие вируса на гепатоциты и холангиоциты, иммунное воспаление в рамках системного воспалительного ответа, гипоксию органа, применение лекарственных препаратов с потенциальными гепатотоксичными эффектами. Несмотря на то, что повреждения печени, ассоциированные с COVID-19, как правило, преходящие и хорошо обратимы при своевременном выявлении и коррекции, клиницистам необходимо помнить и о возможном дебюте ранее не диагностированного или обострении уже имеющегося заболевания печени.

- Gastroenterologist. *Dig Dis*. 2021;39(2):119-139. doi:10.1159/000512152
8. Idalsoaga F., Ayares G., Arab J.P., Díaz L.A. COVID-19 and Indirect Liver Injury: A Narrative Synthesis of the Evidence. *J Clin Transl Hepatol*. 2021;9(5):760-768. doi:10.14218/JCTH.2020.00140
9. Idalsoaga F., Ayares G., Arab J.P., Díaz L.A. COVID-19 and Indirect Liver Injury: A Narrative Synthesis of the Evidence. *J Clin Transl Hepatol*. 2021;9(5):760-768. doi:10.14218/JCTH.2020.00140
10. Konturek P.C., Harsch I.A., Neurath M.F., Zopf Y. COVID-19 - more than respiratory disease: a gastroenterologist's perspective. *J Physiol Pharmacol*. 2020;71(2):10.26402/jpp.2020.2.02. doi:10.26402/jpp.2020.2.02
11. Kumar-M P., Mishra S., Jha D.K., et al. Coronavirus disease (COVID-19) and the liver: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int*. 2020;14(5):711-722. doi:10.1007/s12072-020-10071-9
12. Lightsey J.M., Rockey D.C.. Current concepts in ischemic hepatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017;33(3):158-163. doi:10.1097/MOG.0000000000000355
13. Liu J., Li S., Liu J., et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine*. 2020;55:102763. doi:10.1016/j.ebiom.2020.102763
14. Metaweia M.L., Yousif W.I., Moheb I. COVID 19 and liver: An A-Z literature review. *Dig Liver Dis*. 2021;53(2):146-152. doi:10.1016/j.dld.2020.09.010
15. Redd W.D., Zhou J.C., Hathorn K.E. et al. Prevalence and Characteristics of Gastrointestinal Symptoms in Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in the United

- States: A Multicenter Cohort Study. *Gastroenterology*. 2020;159(2):765-767.e2. doi:10.1053/j.gastro.2020.04.045
16. Rosser B.G., Gores G.J. Liver cell necrosis: cellular mechanisms and clinical implications. *Gastroenterology*. 1995;108(1):252-275. doi:10.1016/0016-5085(95)90032-2
17. Waseem N, Chen PH. Hypoxic Hepatitis: A Review and Clinical Update. *J Clin Transl Hepatol*. 2016;4(3):263-268. doi:10.14218/JCTH.2016.00022
18. Wu Y., Li H., Guo X., et al. Incidence, risk factors, and prognosis of abnormal liver biochemical tests in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int*. 2020;14(5):621-637. doi:10.1007/s12072-020-10074-6
19. Yang R.X., Zheng R.D., Fan J.G. Etiology and management of liver injury in patients with COVID-19. *World J Gastroenterol*. 2020;26(32):4753-4762. doi:10.3748/wjg.v26.i32.4753
20. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study [published correction appears in *Lancet Respir Med*. 2020 Apr;8(4):e26]. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475-481. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5
21. Zhang H., Kang Z., Gong H., et al. The digestive system is a potential route of 2019-nCoV infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes. 2020. bioRxiv:2020.01.30.927806 doi: 10.1101/2020.01.30.927806
22. Zhao Y., Zhao Z., Wang Y. et al. Single-Cell RNA Expression Profiling of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2 [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Mar 15;203(6):782]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(5):756-759. doi:10.1164/rccm.202001-0179LE
23. Zhou Y, Han T., Chen J., et al. Clinical and Autoimmune Characteristics of Severe and Critical Cases of COVID-19. *Clin Transl Sci*. 2020;13(6):1077-1086. doi:10.1111/cts.12805