

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ С ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ В РАННЕМ РЕАБИЛИТАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ COVID-19

ДАМИНОВА ЛОЛА ТУРГУНПУЛАТОВНА, ORCID ID: 0000-0003-2344-3544; докт. мед. наук, профессор кафедры предметов терапевтического направления № 2 Ташкентского государственного стоматологического института, Узбекистан, 100047, Ташкент, Яшнабадский район, ул. Тараккиёт, 103, тел. +99-871-230-20-73, e-mail: lola.daminova@yandex.ru

АДЫЛОВА ДУРДОНА ШУХРАТОВНА, ORCID ID: 0000-0002-5243-1473; соискатель ученой степени доктора философии (PhD) кафедры внутренних болезней, нефрологии и гемодиализа Ташкентского педиатрического медицинского института, Узбекистан, 100140, Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, 223, тел. +99-871-262-33-20, e-mail: adilovadurdona7@gmail.com

МУМИНОВА СИТОРАХОН УЛУГБЕКОВНА, ORCID ID: 0000-0003-0119-9288; канд. мед. наук, ассистент кафедры эндокринологии с детской эндокринологией Ташкентского педиатрического медицинского института, Узбекистан, 100140, Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, 223, тел. +99-871-262-33-20, e-mail: lolita_yunusova@mail.ru

Реферат. Введение. Появление COVID-19 поставило перед специалистами здравоохранения задачи, связанные с быстрой диагностикой и оказанием медицинской помощи больным. У больных COVID-19 отмечаются и экстрапульмональные симптомы, в том числе клинические признаки поражения желудочно-кишечного тракта гепатобилиарной системы, которые диагностируются у 26–53% больных. **Цель исследования** – оценка клинических и лабораторных показателей поражения печени у больных в раннем реабилитационном периоде COVID-19. **Материал и методы.** Под наблюдением находились 243 больных, перенесших COVID-19, в возрасте 18–60 лет. Критерием включения в исследование был перенесенный не ранее 10 дней до включения в исследование COVID-19; на момент включения в исследование ПЦР на COVID-19 был отрицательным. Определялись показатели общего анализа крови, в сыворотке крови – С-реактивный белок, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, гамма-глутамиламинотрансфераза, лактатдегидрогеназа, щелочная фосфатаза, билирубин общий и прямой, альбумин. **Результаты и их обсуждение.** Оценивалось клиническое состояние больных. Распространенность респираторного синдрома составила 81,48%, диспептического – 67,90%, гемореологического – 54,73%, астенического – 42,39%, энцефалопатии – 36,21%. В общем анализе крови уровень гемоглобина, количество эритроцитов и тромбоцитов было достоверно ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,001$, $p < 0,05$ и $p < 0,001$ соответственно). Активность ферментов крови у больных, перенесших COVID-19, включенных в исследование, была значительно повышена по сравнению с контрольной группой: аланинаминотрансфераза превышала средние значения в контрольной группе почти в 10 раз, аспартатаминотрансфераза – почти в 3 раза, лактатдегидрогеназа – в 3 раза, гамма-глутамиламинотрансфераза и щелочная фосфатаза – почти в полтора раза. Уровень билирубина достоверно превышал показатель, регистрируемый в контрольной группе ($p < 0,001$). Концентрация альбумина в периферической крови у больных была снижена ($p < 0,001$ – достоверность различия с контрольной группой). **Выводы.** У больных с поражением печени, перенесших COVID-19, в раннем реабилитационном периоде наиболее частыми клиническими синдромами были респираторный (81,48%) и диспептический (67,90%). Также выявлены лабораторные изменения, характерные для гипохромной анемии, тромбоцитопении потребления, активности мезенхимально-воспалительного нарушения, нарушения функционального состояния печени (наличие цитолитического, холестатического синдромов и снижение белоксинтезирующей функции печени).

Ключевые слова: гепатопротекторы, COVID-19, урсодезоксихолевая кислота, глицирризиновая кислота, фосфолипиды.

Для ссылки: Клинико-лабораторная характеристика больных с поражением печени в раннем реабилитационном периоде COVID-19 // Л.Т. Даминова, Д.Ш. Адылова, С.У. Муминова // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т. 15, вып. 6. – С. 29–33. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(6).29-33.

CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH LIVER DAMAGE IN THE COVID-19 EARLY REHABILITATION PERIOD

DAMINOVA LOLA T., ORCID ID: 0000-0003-2344-3544; D. Med. Sci., professor of the Department of therapeutic subjects № 2 of Tashkent State Dental Institute, Uzbekistan, 100047, Tashkent, Yashnabad district, Tarakkiyot str., 103, tel. +99-871-230-20-73, e-mail: lola.daminova@yandex.ru

ADYLOVA DURDONA S., ORCID ID: 0000-0002-5243-1473; candidate of a degree of the Department of internal diseases, nephrology and hemodialysis of Tashkent Pediatric Medical Institute, Uzbekistan, 100140, Tashkent, Yunusabad district, Bogishamol str., 223, tel. +99-871-262-33-20, e-mail: adilovadurdona7@gmail.com

MUMINOVA SITORA U., ORCID ID: 0000-0003-0119-9288; C. Med. Sci., assistant professor of the Department of endocrinology with pediatric endocrinology of Tashkent Pediatric Medical Institute, Uzbekistan, 100140, Tashkent, Yunusabad district, Bogishamol str., 223, tel. +99-871-262-33-20, e-mail: adilovadurdona7@gmail.com

Abstract. Introduction. The emergence of COVID-19 has set health professionals tasks related to the rapid diagnosis and provision of medical care to patients. Patients with COVID-19 also have extrapulmonary symptoms; including clinical signs of damage to the gastrointestinal tract (GI tract) and the hepatobiliary system which are diagnosed in 26–53% of patients. **Aim.** The aim of the study was to evaluate clinical and laboratory indicators of liver damage in patients in the

early rehabilitation period of COVID-19. **Material and methods.** There were 243 patients with COVID-19 aged 18–60 years under observation. The criteria for inclusion in the study were: transferred no earlier than 10 days before inclusion in the study COVID-19; at the time of inclusion in the study PCR-negative COVID-19. The indicators of the general blood test, in the blood serum – C-reactive protein, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, gamma glutamyl aminotransferase, lactate dehydrogenase, alkaline phosphatase, total and direct bilirubin, albumin. **Results and discussion.** The assessment of the clinical condition of patients showed that the prevalence of respiratory syndrome was 81,48%, dyspeptic – 67,90%, hemorheological – 54,73%, asthenic – 42,39%, encephalopathy – 36,21%. In the general blood test, the hemoglobin level, the number of erythrocytes and platelets were significantly lower than in the control group ($p<0,001$, $p<0,05$ and $p<0,001$). The activity of blood enzymes in post COVID-19 patients included in the study was significantly increased compared to the control group: alanine aminotransferase exceeded the average values in the control group by almost 10 times, aspartate aminotransferase – almost 3 times, lactate dehydrogenase – 3 times, gamma glutamyl aminotransferase and alkaline phosphatase – almost one and a half times. The level of bilirubin b significantly exceeded the indicator recorded in the control group ($p<0,001$). The concentration of albumin in the peripheral blood of patients was reduced ($p<0,001$ the significance of the difference with the control group). **Conclusion.** In patients with liver damage in post COVID-19 patients the early rehabilitation period, the most frequent clinical syndromes were respiratory (81,48%) and dyspeptic (67,90%). Laboratory changes characteristic of hypochromic anemia, consumption thrombocytopenia, mesenchymal-inflammatory activity, liver functional disorders (the presence of cytolytic cholestatic syndromes and a decrease in protein synthesizing liver function) were also revealed.

Key words: hepatoprotectors, COVID-19, ursodeoxycholic acid, glycyrrhizic acid, phospholipids.

For reference: Daminova LT, Adylova DS, Muminova SU. Clinical and laboratory characteristics of patients with liver damage in the COVID-19 early rehabilitation period. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022; 15(6): 29-33. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(6).29-33.

Введение. Появление COVID-19 поставило перед специалистами здравоохранения задачи, связанные с быстрой диагностикой и оказанием медицинской помощи больным [1]. Наиболее частым проявлением COVID-19 является поражение дыхательной системы. У больных COVID-19 отмечаются и экстрапульмональные симптомы, в том числе клинические признаки поражения желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы, которые диагностируются у 26–53% больных [2]. На гепатобилиарную систему COVID-19 оказывает как прямое, так и не прямое действие. Биопсия позволила обнаружить в паренхиме вирусную РНК, что подтверждает прямое вирусное поражение печени. Также прямое вирусное повреждение подтверждается обнаружением апоптоза гепатоцитов, баллонной дистрофии клеток, ацидофильных тел и лобулярного воспаления паренхимы [3]. Повреждение печени при COVID-19 может характеризоваться умеренной клинической картиной, однако важность этого осложнения требует максимально точной и ранней диагностики.

Цель исследования – оценка клинических и лабораторных показателей поражения печени у больных в раннем реабилитационном периоде COVID-19.

Материал и методы. Под наблюдением находились 243 больных, перенесших COVID-19, в возрасте 18–60 лет. Критериями включения в исследование были: перенесенный не ранее 10 дней до включения в исследование ПЦР-верифицированный COVID-19; ПЦР-верифицированный COVID-19-негативный статус на момент включения в исследование, отрицательные ПЦР и маркеры репликации вирусов гепатитов и ПЦР. В качестве контрольной группы для получения референтных значений лабораторно-инструментальных показателей обследованы 20 здоровых добровольцев, не перенесших COVID-19, без признаков патологии органов дыхания и гепатобилиарной зоны. Определялись показатели общего анализа крови; С-реактивный белок, ферменты в сыворотке крови: (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, гамма-глутамилами-

нотрансфераза, лактатдегидрогеназа, щелочная фосфатаза, билирубин общий и прямой, альбумин) определялись на автоматическом анализаторе BS-200.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом центра. От каждого участника было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Все данные, полученные в исследовании, заносились в сводные таблицы Excell. После распределения данных по группам рассчитывались групповые средние и их стандартные ошибки, сравнение проводилось с использованием парного критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Сбор субъективных данных показал, что к моменту включения в исследование в аспекте гастроэнтерологической патологии основными симптомами были боли в эпигастрии (75 чел. – 30,86%), боли в животе (102 чел. – 41,98%), диарея (29 чел. – 11,93%), метеоризм (188 чел. – 77,37%), тошнота (43 чел. – 17,70%), рвота (13 чел. – 5,35%), изжога (46 чел. – 19,93%), отрыжка (28 чел. – 11,52%). Оценка частоты встречаемости различных клинических компонентов постковидного синдрома показала, что распространенность респираторного синдрома составила 81,48%, диспептического – 67,90, гемореологического – 54,73%, астенического – 42,39%, энцефалопатии – 36,21%.

Лабораторные исследования (табл. 1) обнаружили, что у больных, перенесших COVID-19, уровень гемоглобина периферической крови достоверно ниже, чем в контрольной группе ($p<0,001$). Количество эритроцитов в литре крови также было ниже, чем у здоровых лиц, но с меньшей степенью достоверности ($p<0,05$). Эти находки свидетельствуют о гипохромной анемии, которая на фоне COVID-19, вероятно, связана с перераспределительным механизмом и использованием запаса железа для функционирования эфферторов воспаления [4]. Подтверждением этого положения может служить анализ концентрации ферритина в периферической

крови. Исходно концентрация ферритина в среднем по группе была сопоставима у больных, включенных в исследование, и в контрольной группе, однако детальное исследование позволило обнаружить, что у больных, перенесших COVID-19, очень большой разброс величин (1 – 684 мкг/л), и распределение в группе не соответствует нормальному (медиана показателя составляет 13 мкг/л, а средняя арифметическая – 56,27 пмкг/мл). Принимая за условную норму референсные значения, определенные в лаборатории как 8–143 мкг/л, у 36 больных показатель превышает нормальные значения, а у 114 больных он был ниже нормальных значений. Такое распределение свидетельствует о наличии дефицита железа у значительной части больных и подтверждает железodefицитный вариант эритропоза. Другой конец ряда свидетельствует о сохранении активного системного воспаления, одним из маркеров которого является ферритин, связывающий железо и обеспечивающий этим кофактором воспалительные эффекты [5].

Количество лейкоцитов в периферической крови было ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,001$), хотя и оставалось в пределах нормальных значений. Это, вероятно, связано с чрезмерным расходом клеток лейкоцитарного ряда в очагах воспаления. Количество тромбоцитов также было снижено ($p < 0,001$ – достоверность различия с контрольной группой), что является отражением тромбоцитопении потребления. Для COVID-19 характерно поражение эндотелия с нарушением его функциональной активности в сторону экспрессии эндотелинов, активирующих агрегационную активность тромбоцитов. Кроме того, гипоксия и цитокины воспаления также изменяют свойства тромбоцитарной мембраны, приводя к активации тромбоцитов, образованию агрегатов, что приводит к микрососудистому тромбообразованию. Одним из отражений этого феномена является тромбоцитическая тромбоцитопения [6].

Показатель скорости оседания эритроцитов и концентрация С-реактивного белка – неспецифические маркеры воспаления – исходно на момент включения больных в исследование были достоверно повышены по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$ – достоверность различия с контрольной

группой обоих показателей). К концу месяца реабилитации оба маркера достоверно снизились ($p < 0,001$ – достоверность различия с исходными данными для обоих показателей). При этом скорость оседания эритроцитов достигла значений, регистрируемых в контрольной группе, а концентрация С-реактивного белка оставалась выше значений контрольной группы, хотя и вошла в границы референтной нормы ($p < 0,001$ – достоверность различия с контрольной группой). Повреждение печени на фоне COVID-19 вовлекает системный воспалительный ответ, вирусную репликацию и лекарственное повреждение. Клинические исследования демонстрируют прямую ассоциацию между системным воспалением с вовлечением ферритина, ИЛ-2 и С-реактивного белка, повреждением печени и гепатотоксичностью [7, 8].

Для оценки функционального состояния печени в настоящем исследовании проводился биохимический анализ крови (табл. 2). Определялась активность внутриклеточных ферментов в сыворотке периферической крови – маркеры цитолитического синдрома: аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа. Активность всех указанных ферментов у больных, включенных в исследование, была значительно повышена по сравнению с представителями контрольной группы ($p < 0,001$ – достоверность различия с контрольной группой), что объясняется критериями отбора больных в исследование. Наиболее выраженным была элевация аланинаминотрансферазы, почти в 5 раз превышающая верхнюю границу нормы [(254,67±7,99) Ед/л при референтной норме – до 42 Ед/л] и почти в 10 раз превышающая средние значения в контрольной группе [(26,00±1,82) Ед/л]. Увеличение активности аспаратаминотрансферазы превышало референтную норму (норма – до 32 Ед/л) почти в 3 раза.

По данным литературы, повышение аминотрансфераз – наиболее частая экспрапульмонарная находка у больных COVID-19 [9]. Хотя рецепторы к ангиотензинпревращающему ферменту II типа (АПФ) преимущественно расположены на мембране холаңгиоцитов, наиболее частым биохимическим синдромом, свидетельствующим о поражении печени, является цитолитический, проявляющийся

Таблица 1

Показатели общего анализа крови и маркеры воспаления у больных, перенесших COVID-19

Table 1

Indicators of the general blood test and markers of inflammation in post-COVID-19 patients

| Показатель | Контрольная группа (n=20) | Основная группа (n=243) |
|----------------------------------|---------------------------|-------------------------|
| Гемоглобин, г/л | 141,40±3,23 | 109,57±1,01*** |
| Эритроциты, ×10 ¹² /л | 4,26±0,18 | 3,76±0,05* |
| Лейкоциты, ×10 ⁹ /л | 6,65±0,27 | 4,60±0,11*** |
| Тромбоциты, ×10 ⁹ /л | 246,05±9,87 | 198,40±3,70*** |
| СОЭ, мм/ч | 9,00±0,78 | 22,00±0,46*** |
| СРБ, мг/л | 2,60±0,24 | 12,78±0,38*** |
| Ферритин, мкг/л | 41,45±3,83 | 56,27±7,03 |

Примечание: достоверность различия с контрольной группой: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

Note: the reliability of the difference with group: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

Biochemical markers of the functional state of the liver in post-COVID-19 patients

| Показатель | Контрольная группа (n=20) | Основная группа (n=243) |
|--------------------------------------|---------------------------|-------------------------|
| Аланинаминотрансфераза, Ед/л | 26,00±1,82 | 254,67±7,99*** |
| Аспартатаминотрансфераза, Ед/л | 24,85±1,09 | 83,07±2,04*** |
| Гамма-глутамиламинотрансфераза, Ед/л | 28,10±2,33 | 88,32±0,93*** |
| Щелочная фосфатаза, Ед/л | 80,75±4,57 | 187,84±7,25*** |
| Лактатдегидрогеназа, Ед/л | 115,70±12,57 | 472,33±36,46*** |
| Билирубин общий, ммоль/л | 16,95±0,69 | 41,78±0,60*** |
| Билирубин прямой, ммоль/л | 1,80±0,22 | 14,65±0,35*** |
| Доля прямого билирубина, % | 11,09±1,53 | 34,78±0,62*** |
| Альбумин, г/л | 50,20±1,77 | 33,70±0,48*** |

Примечание: достоверность различия с контрольной группой: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

Note: the reliability of the difference with control group: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

повышением активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы в периферической крови, что может свидетельствовать об апоптозе клеток в ответ на активацию антивирусного ответа [10, 11].

Холестатический синдром оценивался по концентрации билирубина в периферической крови, которая почти в 2 раза в превышала референтную норму и достоверно превышала показатель, регистрируемый в контрольной группе ($p < 0,001$). Увеличение концентрации билирубина отмечалось преимущественно за счет прямой фракции [(14,65±0,35) ммоль/л против (1,80±0,22) ммоль/л в контрольной группе; $p < 0,001$], которая составила (34,78±0,62)% от общего количества билирубина. Также маркерами холестатического синдрома, используемыми в настоящем исследовании, были активность в периферической крови щелочной фосфатазы и гамма-глутамиламинотрансферазы, которые превышали референтную норму более чем в полтора раза (115 Ед/л и 50 Ед/л соответственно), и были достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). Эти закономерности свидетельствуют о выраженном холестатическом синдроме, объясняемом наличием рецепторов ангиотензинпревращающего фермента на мембране холангиоцитов, что делает их мишенью для прямого вирусного поражения при коронавирусной инфекции. Присутствие в холангиоцитах рецепторов к ангиотензинпревращающему ферменту II типа, выполняющих роль ключевого рецептора SARS-CoV-2-частиц, подтверждает ретроградную модель повреждения печеночной паренхимы после инвазии билиарного дерева [12, 13]. SARS-CoV-2-инфекция нарушает барьерную и транспортную функцию (транспорт желчных кислот) холангиоцитов, что приводит к токсическому повреждению холангиоцитов желчными кислотами [14].

Концентрация альбумина в периферической крови у больных, перенесших COVID-19, была снижена ($p < 0,001$ – достоверность различия с контрольной группой) и была ниже референтной нормы (40–60 г/л), что, вероятно, связано с потреблением альбумина в экссудативной фазе воспаления, про-

потеванием в межклеточное пространство в связи с увеличением сосудистой проницаемости, связанной с высокой концентрацией противовоспалительных медиаторов и эндотелиальной дисфункцией, также помимо «гиперальбуминемии потребления» снижение концентрации альбумина может быть патогенетически связано с нарушением белковосинтезирующей функции печени как компонента печеночно-клеточной недостаточности [15–17].

Выводы. У больных с поражением печени, перенесших COVID-19, в раннем реабилитационном периоде наиболее частыми клиническими синдромами были респираторный (81,48%) и диспептический (67,90%). Также выявлены лабораторные изменения, характерные для гипохромной анемии, тромбоцитопении потребления, активности мезенхимально-воспалительного нарушения, нарушения функционального состояния печени (наличие цитолитического, холестатического синдромов и снижение белковосинтезирующей функции печени).

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

- Wei WE, Li Z, Chiew CJ, et al. Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020; 69(14): 411-415. DOI: 10.15585/mmwr.mm6914e1.
- Hundt MA, Deng Y, Ciarleglio MM, et al. Abnormal Liver Tests in COVID-19: A Retrospective Observational Cohort Study of 1,827 Patients in a Major U.S. Hospital Network. Hepatology. 2020; 72: 1169-1176. DOI: 10.1002/hep.31487.
- Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission. Gastroenterology. 2020; 7: 1518-1519. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.054.

4. Brugliera L, Spina A, Castellazzi P, et al. Rehabilitation of COVID-19 patients. *J Rehabil Med.* 2020; 52(4): 1189-1197. DOI: 10.2340/16501977-2678.
5. Colafrancesco S, Alessandri C, Conti F. COVID-19 gone bad: A new character in the spectrum of hyperferritinemic syndrome?. *Autoimmun Rev.* 2020; 19(7): 1025-1073. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102573.
6. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020; 506: 145-148. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.022.
7. Effenberger M, Grander C, Grabherr F, et al. Systemic inflammation as fuel for liver injury in COVID-19. *Dig Liver Dis.* 2021; 158-165. DOI: 10.1016/j.dld.2020.08.004.
8. Li L, Li S, Xu M, et al. The level of plasma C-reactive protein is closely related to the liver injury in patients with COVID-19. Available from: medRxiv 2020. DOI: 10.1101/2020.02.28.20028514.
9. Papadopoulos N, Vasileiadi S, Deutsch M. COVID-19 and liver injury: where do we stand? *Ann Gastroenterol.* 2020; 33: 459-464. DOI: 10.20524/aog.2020.0522.
10. Cao J, Cai X, Chen M. Liver Injury in COVID-19: Caution and Management. *Liver Cancer.* 2020; 9: 625-626. DOI: 10.1159/000508696.
11. Webb GJ, Marjot T, Cook JA, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in liver transplant recipients: an international registry study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5: 1008-1016. DOI: 10.1016/s2468-1253(20)30271-5.
12. Chai X, Hu L, Zhang Y, et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. Available from: biorxiv 2020. DOI: 10.1101/2020.02.03.931766.
13. Galanopoulos M, Gkeros F, Doukatas A, et al. COVID-19 pandemic: Pathophysiology and manifestations from the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol.* 2020; 26: 4579-4588. DOI: 10.3748/wjg.v26.i31.4579.
14. Zhao B, Ni C, Gao R, et al. Recapitulation of SARS-CoV-2 infection and cholangiocyte damage with human liver ductal organoids. *Protein Cell.* 2020; 11: 771-775. DOI: 10.1007/s13238-020-00718-6.
15. Rismanbaf A, Zarei S. Liver and kidney injuries in COVID-19 and their effects on drug therapy, a letter to editor. *Arch Acad Emerg Med.* 2020; 8: 17. PMID: 32185369; PMCID: PMC7075271.