



COVID-19 у пациентов с первичным билиарным холангитом

М.К. Прашнова^{1,*}, К.Л. Райхельсон¹, Н.В. Марченко¹, С.М. Захаренко²

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель исследования. Проанализировать течение COVID-19 у пациентов с первичным билиарным холангитом (ПБХ).

Материалы и методы. В одноцентровом ретроспективном исследовании проведен опрос и анализ медицинской документации 144 пациентов с ПБХ.

Результаты. Все пациенты ($n = 144$) получили базисную терапию урсодезоксихолевой кислотой (УДХК), 5 из них – также фибраты. Ответ на терапию (критерии EASL) достигнут у 30 человек.

В период с марта 2020 по март 2021 г. COVID-19 перенесли 50 пациентов (34,7 %), средний возраст составил $58,8 \pm 10,7$ года, из них цирроз печени определен у 16 человек. Легкое течение COVID-19 наблюдалось у 34 (68 %) человек, среднетяжелое течение — у 14 (28 %), тяжелое — у 2-х (4 %), случаев крайне тяжелого течения не зафиксировано. Госпитализированы 12 пациентов, из них 8 получали кислородотерапию в связи со снижением $SpO_2 < 94$ %, потребности в применении других методов оксигенотерапии не было ни в одном случае. Длительность госпитализации составила в среднем $11,4 \pm 5,7$ суток. При COVID-19 наблюдалась более высокая исходная активность сывороточной щелочной фосфатазы ($1,8 \pm 1,0$ против $1,7 \pm 1,4$ кратности верхнему пределу нормы, $M \pm SD, p = 0,04$) и чаще встречалась неэффективность терапии УДХК (40 % против 19,1 % случаев, $p = 0,04$) в сравнении с пациентами, не болевшими COVID-19. Не получено достоверных различий в характеристиках течения ПБХ (стадии, ответе на терапию) и по возрасту в зависимости от тяжести течения COVID-19. Среди госпитализированных пациентов и нуждающихся в кислородной поддержке большую долю составили пациенты старшего возраста (58,3 и 62,5 % соответственно) и с наличием сопутствующих заболеваний (62,5 и 75 % соответственно). Пациенты, ранее не ответившие на терапию УДХК, чаще нуждались в кислородной поддержке в сравнении с пациентами, отвечающими на базисную терапию ($p < 0,01$).

Выводы. ПБХ не является фактором риска тяжелого течения COVID-19. Возможен протективный эффект приема УДХК при инфекции SARS-CoV-2, что требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: первичный билиарный холангит, COVID-19, новая коронавирусная инфекция, заболевания печени, урсодезоксихолевая кислота

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Прашнова М.К., Райхельсон К.Л., Марченко Н.В., Захаренко С.М. COVID-19 у пациентов с первичным билиарным холангитом. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(3):29–34. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-3-29-34>

COVID-19 in Patients with Primary Biliary Cholangitis

Maria K. Prashnova^{1,*}, Karina L. Raikhelson¹, Nataliya V. Marchenko¹, Sergey M. Zakharenko²

¹ St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

² S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

The aim of the study. To analyze the course of COVID-19 infection in patients with primary biliary cholangitis (PBC).

Materials and methods. In a single-center retrospective study, survey and analysis of medical records of 144 patients with PBC was carried out.

Results. All patients ($n = 144$) received basic therapy with ursodeoxycholic acid (UDCA), 5 of them received fibrates as well. Response to therapy (EASL criteria) was obtained in 30 people.

Between March 2020 and March 2021, 50 patients (34.7 %) suffered COVID-19, with mean age of 58.8 ± 10.7 years, 16 of which were diagnosed with liver cirrhosis. Mild COVID-19 was observed in 34 (68 %) people, moderate course — in 14 (28 %), severe — in 2 (4 %), cases of extremely severe course were not recorded. 12 patients were hospitalized, 8 of which received oxygen therapy due to a decrease in $SpO_2 < 94$ %, there was no need for the use of other methods of oxygen therapy in any case. The duration of hospitalization was 11.4 ± 5.7 days. There was a higher initial activity of serum alkaline phosphatase (1.8 ± 1.0 versus 1.7 ± 1.4 times of the upper limit of normal, $M \pm SD$,

$p = 0.04$) in patients with COVID-19 infection and lack of UDCA therapy effectiveness was more prominent (40 % vs. 19.1 % of cases, $p = 0.04$) compared with patients who did not have COVID-19. There were no significant differences in characteristics of the course of PBC (stage, response to therapy) and age in correlation with severity of the course of COVID-19. Among hospitalized patients and those in need of oxygen support, large proportion were older patients (58.3 % and 62.5 %, respectively) and patients with concomitant diseases (62.5 % and 75 %, respectively). Patients who hadn't previously responded to UDCA therapy were more likely to require oxygen support compared to patients responding to basic therapy ($p < 0.01$).

Conclusion. PBC is not a risk factor for severe COVID-19. A protective effect of UDCA in SARS-CoV-2 infection is possible, which requires further investigation.

Keywords: primary biliary cholangitis, COVID-19, coronavirus infection, liver disease, ursodeoxycholic acid

Conflict of interest: authors declare no conflict of interest.

For citation: Prashnova M.K., Raikhelson K.L., Marchenko N.V., Zakharenko S.M. COVID-19 in Patients with Primary Biliary Cholangitis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(3):29–34. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-3-29-34>

Введение

Новую коронавирусную инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 (COVID-19), можно описать как мультисистемное заболевание, которое способно вызывать острое повреждение печени или декомпенсацию ранее существовавшего заболевания печени. Механизм поражения печени при COVID-19 носит многофакторный характер. SARS-CoV-2 может оказывать прямое повреждающее действие, проникая в печень через холаггиоциты или путем кишечной транслокации. Непрямые эффекты вируса опосредованы через системное воспаление с нарушением регуляции иммунного ответа и сопровождаются гипоксией смешанного генеза, ишемическим повреждением вследствие коагулопатии или эндотелиита, ухудшением течения ранее существовавших заболеваний печени, а в ряде случаев и лекарственным поражением печени [1].

Пациенты с хроническими заболеваниями печени, циррозом и гепатоцеллюлярной карциномой имеют высокий риск тяжелого течения COVID-19 и смерти [2–4].

Результаты оценки крупных международных многоцентровых регистров пациентов с хроническими заболеваниями печени и COVID-19 показали, что смертность от COVID-19 связана с исходной тяжестью болезни печени и наличием алкогольной болезни печени. Декомпенсированный цирроз печени представляет собой группу особенно высокого риска: летальность достигает более 30 % [5].

В мировой литературе имеются лишь ограниченные данные о течении COVID-19 при аутоиммунных заболеваниях печени (АИЗП). Международное исследование, объединяющее данные 3 крупномасштабных регистров, в период с марта по октябрь 2020 г. оценило большую когорту пациентов с АИЗП и COVID-19: 70 пациентов с аутоиммунным гепатитом (АИГ), 19 с первичным билиарным холангитом (ПБХ), 19 с первичным склерозирующим холангитом (ПСХ) и 16 с вариантными синдромами. Авторами не было установлено различий в частоте серьезных неблагоприятных исходов инфекции SARS-CoV-2 между пациентами с АИЗП

и другими заболеваниями печени. Однако пациенты с АИГ чаще нуждались в госпитализации, чем пациенты без заболеваний печени, хотя увеличение риска перевода в отделение интенсивной терапии или смерти не выявлено. При этом независимыми факторами риска смерти у пациентов с АИГ были возраст и исходная тяжесть заболевания печени, но не иммуносупрессивная терапия [6].

В многонациональном общеевропейском исследовании COVID-19, опубликованном в июне 2021 г. [7], у пациентов с АИЗП выявлена высокая частота COVID-19 (2,2 %), которая сопоставима с населением в целом. Между случаями COVID-19 ($n = 39$) и отсутствием COVID-19 ($n = 1730$) не было значимых различий в отношении возраста, пола, курения, типа АИЗП, статуса после трансплантации печени, наличия сопутствующих заболеваний или цирроза печени. Эти результаты предполагают, что пациенты с АИЗП, по-видимому, не подвержены повышенному риску инфицирования COVID-19.

Цель исследования: проанализировать течение COVID-19 у пациентов с первичным билиарным холангитом (ПБХ).

Материалы и методы

В рамках ретроспективного исследования проведен опрос и анализ медицинской документации в период с марта 2020 по март 2021 г. пациентов с ПБХ, находящихся под наблюдением в Научно-клиническом и образовательном центре гастроэнтерологии и гепатологии СПбГУ. Когорта включала 144 человека, все женщины, у 12 (8,3 %) исследуемых был ПБХ с признаками аутоиммунного гепатита. За наблюдаемый период 50 человек с ПБХ (34,7 %) перенесли новую коронавирусную инфекцию. Основные характеристики пациентов, течения у них ПБХ и базисной терапии приведены в таблице 1.

Результаты

Легкое течение COVID-19 наблюдалось у 34 (68 %) человек, среднетяжелое течение — у 14 (28 %),

Таблица 1. Характеристики пациентов и течения ПБХ

Показатели		ПБХ (n = 144)
Средний возраст (лет, M ± SD)		58,8 ± 10,7
Наличие сопутствующих заболеваний, n (%)		62 (43,1)
Ранняя/поздняя стадия ПБХ*, n (%)		75 (52,1)/ 51 (35,4)
Наличие цирроза печени, n (%)		45 (31,2)
в том числе класс по Child-Pugh:	A, n (%)	28 (62,2)
	B, n (%)	14 (31,1)
	C, n (%)	3 (6,7)
– в том числе наличие истории декомпенсации, n (%)		13 (28,9)
Положительный ответ на УДХК (критерий EASL), n (%)		73 (50,7)
Базисная терапия:		
– УДХК		106 (73,6)
– УДХК + фибрат		8 (5,5)
– УДХК + ГКС (системные или топические)		12 (8,3)
–УДХК + ГКС + АЗА		3 (2,1)

Примечание: УДХК – урсодезоксихолевая кислота, ГКС – глюкокортикостероиды, АЗА – азатиоприн, EASL – Европейская ассоциация по изучению печени; * согласно EASL [8]: Ранняя стадия ПБХ определяется при легком фиброзе или его отсутствии по данным морфологического исследования, жесткости печени по данным транзитной эластографии $\leq 9,6$ кПа, сывороточных уровнях альбумина и билирубина в пределах референсных значений. Поздняя стадия ПБХ определяется при наличии мостовидного фиброза или цирроза по данным морфологического исследования, жесткости печени по данным транзитной эластографии $> 9,6$ кПа, снижении сывороточного уровня альбумина и/или повышении сывороточного уровня билирубина.

тяжелое – у 2-х (4 %), случаев крайне тяжелого течения не зафиксировано. Поражение легких по данным компьютерной томографии (КТ) выявлено у 14 пациентов, из них КТ-1 – у 8 и КТ-2 – у 6 пациентов. Симптоматическое лечение проводилось 26 пациентам, в 9 случаях дополнительно назначали антикоагулянты, в 2 – плаквенил. Противовоспалительная терапия у 4-х пациентов проведена глюкокортикостероидами, а в 1 случае – ингибитором янус-киназы. Антибактериальные препараты получали 17 человек.

Восемь пациентов (из 12 госпитализированных) в связи со снижением $SpO_2 < 94$ % получали респираторную поддержку путем инсуффляции кислорода через носовые катетеры. Необходимости в применении других методов респираторной поддержки не возникло ни в одном случае. Длительность госпитализации составила от 5 до 18 суток (в среднем $11,4 \pm 5,7$ суток). В 1 случае у пациентки 72 лет с циррозом класса С по Child-Pugh, госпитализированной по поводу ухудшения течения основного заболевания, выявлена внутригоспитальная новая коронавирусная инфекция и зафиксирован летальный исход от терминальной печеночной недостаточности, что подтверждено патологоанатомическим исследованием. При этом инфекция протекала в легкой форме и без значимого поражения легких и дыхательной недостаточности.

Между пациентами с ПБХ, перенесшими COVID-19, и пациентами, не болевшими COVID-19, различий по возрасту, стадии ПБХ, наличию

сопутствующих заболеваний и цирроза печени, а также проводимой базисной терапией ПБХ не выявлено (табл. 2). Однако у пациентов с ПБХ и COVID-19 до инфицирования SARS-CoV-2 чаще выявлены более высокие сывороточные уровни щелочной фосфатазы (ЩФ) и чаще определена неэффективность терапии основным для этого заболевания препаратом – урсодезоксихолевой кислотой (УДХК).

Частота отдельных сопутствующих заболеваний существенно отличалась у пациентов с различным течением COVID-19. Так, внепеченочные аутоиммунные заболевания (9 – аутоиммунный тиреозит, 1 – системная склеродермия, 1 – ревматоидный артрит, 3 – витилиго) при легком течении новой коронавирусной инфекции выявлены у 11 пациентов (32,35 %), в то время как при средней степени тяжести – только у 2 (14,29 %), а при тяжелом течении заболевания они не встречались. Напротив, сахарный диабет чаще наблюдался у пациентов, переносивших COVID-19 в среднетяжелой форме 2 (14,28 %) случая против 1 (2,94 %) с легкой формой болезни). Хронические заболевания легких и артериальная гипертензия при легком и среднетяжелом течении COVID-19 были выявлены с сопоставимой частотой: у 2 (5,88 %) и 1 (7,14 %), а также 8 (23,53 %) и 4 (28,57 %), соответственно. Тяжелое течение наблюдалось у 1 пациентки с артериальной гипертензией и 1 пациентки без сопутствующей патологии.

Таблица 2. Исходное течение ПБХ и базисная терапия у пациентов, перенесших и не болевших COVID-19

Показатель	Перенесли COVID-19 (<i>n</i> = 94)	Не болели COVID-19 (<i>n</i> = 50)	<i>p</i>
Возраст, лет, <i>M</i> ± <i>SD</i>	57,8 ± 10,3	58,3 ± 11,1	0,84
Наличие сопутствующих заболеваний, <i>n</i> (%)	35 (37,2)	25 (50)	0,12
Соотношение частоты ранней/поздней стадии ПБХ, <i>n</i> (%)	48 (51,1) / 32 (34)	27 (54) / 19 (38)	0,89
Цирроз печени, <i>n</i> (%)	29 (30,9)	16 (32)	0,18
– из них с указанием на признаки декомпенсации цирроза в анамнезе, <i>n</i> (%)	9 (31)	4 (25)	0,67
Отсутствие ответа на УДХК до инфекции SARS -Cov-2, <i>n</i> (%)	18 (19,1)	20 (40)	0,04
Базисная терапия:			
– УДХК, <i>n</i> (%)	69 (73,4)	35 (70)	0,13
– УДХК + фибрат, <i>n</i> (%)	3 (3,2)	5 (10)	
– УДХК + ГКС, <i>n</i> (%)	6 (6,4)	5 (10)	
– УДХК + АЗА, <i>n</i> (%)	1 (1,1)	2 (4)	
Уровень ЩФ, кратность по отношению к верхнему пределу нормы, <i>M</i> ± <i>SD</i>	1,7 ± 1,4	1,8 ± 1,0	0,04

Нами обнаружены более низкие сывороточные уровни ЩФ в течение 3–4 месяцев после болезни COVID-19 в сравнении с уровнями до и во время SARS-CoV-2 инфекции (рис.). Взаимосвязи активности ЩФ сыворотки крови с препаратами, применявшимися для лечения инфекции SARS-CoV-2, не выявлено.

Среди госпитализированных пациентов (*n* = 12) и пациентов, нуждавшихся в кислородной поддержке (*n* = 8), большую долю составили пациенты старше 60 лет (58,3 и 62,5 % соответственно) и с наличием сопутствующих заболеваний (66,7 и 75 % соответственно). Значимых различий в потребности в госпитализации и кислородной поддержке среди пациентов с циррозом и без него нами не обнаружено.

Пациенты, отвечающие на терапию УДХК, реже нуждались в кислородной поддержке в сравнении с пациентами, у которых в анамнезе не было ответа на УДХК (*n* = 19 и *n* = 16 соответственно, *p* < 0,01).

Обсуждение

Согласно опубликованной информации, по состоянию на 16 февраля 2022 г. SARS-CoV-2 стал причиной более 415 миллионов случаев инфицирования во всем мире и более 5,8 миллиона смертей [9].

По нашим данным, наличие ПБХ вне зависимости от стадии заболевания не является фактором риска более тяжелого течения COVID-19. По результатам годового наблюдения летальный исход зафиксирован в 2,2 % случаев у пациентов с циррозом печени в исходе ПБХ, что существенно ниже в сравнении с 32,0 % летального исхода при циррозе различной этиологии согласно данным T. Marjot et al. [5]. Потребность в госпитализации

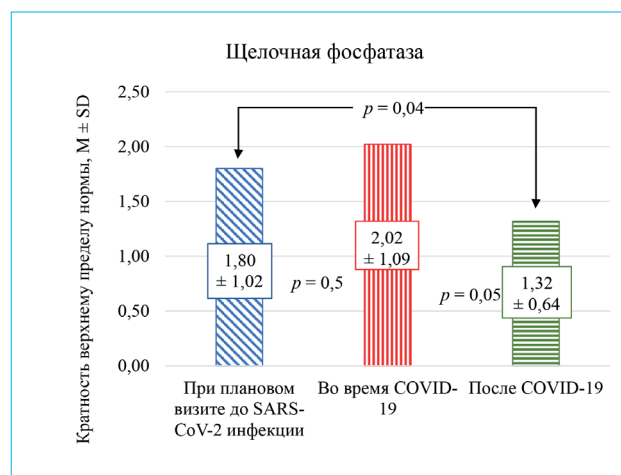


Рис. Различия в сывороточных уровнях щелочной фосфатазы у пациентов с ПБХ в период до заболевания COVID-19, во время заболевания и после его разрешения

была выше у пациентов более старшего возраста, при наличии сопутствующих заболеваний, что согласуется с недавно опубликованным метаанализом немецких исследователей [10].

В большинстве случаев было зарегистрировано легкое и средней степени тяжести течение COVID-19. При этом сопутствующие аутоиммунные заболевания были ассоциированы с более легким течением, а сахарный диабет и ожирение – со средней степенью тяжести новой коронавирусной инфекции. Диабет, ожирение и артериальная гипертензия были одними из наиболее распространенных заболеваний, зарегистрированных

у госпитализированных пациентов с тяжелыми клиническими исходами COVID-19 [11, 12].

Все пациенты в нашем исследовании получали терапию УДХК. В период пандемии неоднократно обсуждался возможный протективный эффект УДХК на риск заражения и тяжесть течения инфекции SARS-CoV-2 [13]. Интересно, что, по нашим данным, инфекция SARS-CoV-2 чаще выявлена у пациентов с ПБХ без ответа на терапию УДХК в анамнезе и именно эти пациенты чаще нуждались в кислородной поддержке при госпитализации по поводу COVID-19.

Ранее было показано, что УДХК способна препятствовать внедрению SARS-CoV-2 в клетку человека за счет взаимодействия со Spike-белком и мембранной моделью SARS-CoV-2, нарушая взаимодействие вируса с его клетками-мишенями и препятствуя их инфицированию [13]. УДХК, эндогенная гидрофильная желчная кислота, является антиапоптотическим средством, оказывающим плейотропный, в том числе и противовоспалительный, эффект. Было показано, что сывороточный уровень провоспалительных

цитокинов, таких как TNF- α , IL-1, IL-2 и IL-6, значительно снижается под действием УДХК [14]. Эти данные позволяют некоторым авторам [15] рассматривать УДХК в качестве потенциального средства для контроля цитокинового шторма при COVID-19. Постоянный прием УДХК пациентами с ПБХ может служить одним из факторов, снижавших частоту развития тяжелого течения COVID-19.

Выводы

Первичный билиарный холангит не является фактором риска тяжелого течения COVID-19. Пожилой возраст и наличие сопутствующих заболеваний для пациентов с первичным билиарным холангитом определены нами как факторы риска госпитализации по поводу COVID-19. Возможен протективный эффект приема УДХК на течение SARS-CoV-2, что требует дальнейшего исследования.

Литература / References

1. Nardo A.D., Schneeweiss-Gleixner M., Bakail M., Dixon E.D., Lax S.F., Trauner M. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. *Liver Int.* 2021;41:20–32. DOI: 10.1111/liv.14730
2. Kovalic A.J., Satapathy S.K., Thuluvath P.J. Prevalence of chronic liver disease in patients with COVID-19 and their clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int.* 2020;14:612–20. DOI: 10.1007/s12072-020-10078-2
3. Oyelade T., Alqahtani J., Canciani G. Prognosis of COVID-19 in Patients with Liver and Kidney Diseases: An Early Systematic Review and Meta-Analysis. *Trop Med Infect Dis.* 2020;5:80. DOI: 10.3390/tropicalmed5020080
4. Del Zompo F., De Siena M., Ianiro G., Gasbarri A., Pompili M., Ponzianni F.R. 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;24:13072–88. DOI: 10.26355/eurrev_202012_24215
5. Marjot T., Moon A.M., Cook J.A., Abd-Elsalam S., Aloman C., Armstrong M.J., et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: An international registry study. *J Hepatol.* 2021;74(3):567–77. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.09.024
6. Marjot T., Buescher G., Sebode M., Barnes E., Barritt A.S. 4th, Armstrong M.J., et al. SARS-CoV-2 infection in patients with autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2021;74(6):1335–43. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.01.021
7. Zecher B.F., Buescher G., Willemse J., Walmsley M., Taylor A., Leburgue A., et al. Prevalence of COVID-19 in patients with autoimmune liver disease in Europe: a patient-oriented online survey. *United European Gastroenterol J.* 2021;9(7):797–808. DOI: 10.1002/ueg2.12100
8. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol.* 2017;67(1):145–72. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.022
9. Johns Hopkins University & Medicine (2020) “COVID-19 Dashboard” <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> Accessed 16/02/2022
10. Romero Starke K., Reissig D., Petereit-Haack G., Schmauder S., Nienhaus A., Seidler A. The isolated effect of age on the risk of COVID-19 severe outcomes: a systematic review with meta-analysis *BMJ Global Health* 2021;6:e006434.
11. Cummings M.J., Baldwin M.R., Abrams D., Jacobson S.D., Meyer B.J., Balough E.M., et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1763–70. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31189-2
12. Parra-Bracamonte G.M., Lopez-Villalobos N., Parra-Bracamonte F.E. Clinical characteristics and risk factors for mortality of patients with COVID-19 in a large data set from Mexico. *Ann Epidemiol* 2020;52:93–8. DOI: 10.1016/j.annepidem.2020.08.005
13. Rodal Canales F.J., Perez-Campos Mayoral L., Hernandez-Huerta M.T., Sanchez Navarro L.M., Matias-Cervantes C.A., Martinez Cruz M., et al. Interaction of Spike protein and lipid membrane of SARS-CoV-2 with Ursodeoxycholic acid, an in-silico analysis. *Sci Rep* 2021 Nov 15;11(1):22288. DOI: 10.1038/s41598-021-01705-5
14. Ko W.K., Lee S.H., Kim S.J., Jo M.J., Kumar H., Han I.B., et al. Anti-inflammatory effects of ursodeoxycholic acid by lipopolysaccharide-stimulated inflammatory responses in RAW 264.7 macrophages. *PLoS One.* 2017;12(6):e0180673. DOI: 10.1371/journal.pone.0180673
15. Abdulrab S., Al-Maweri S., Halboub E. Ursodeoxycholic acid as a candidate therapeutic to alleviate and/or prevent COVID-19-associated cytokine storm. *Med Hypotheses.* 2020;143:109897. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109897

Сведения об авторах

Прашнова Мария Константиновна* — кандидат медицинских наук, ассистент Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».
Контактная информация: prashnova@mail.ru;
199226, Санкт-Петербург, ул. Кораблестроителей, 20, корп. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5402-8266>

Райхельсон Карина Леонидовна — доктор медицинских наук, профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».
Контактная информация: kraikhelson@mail.ru;
199226, Санкт-Петербург, ул. Кораблестроителей, 20, корп. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8821-6142>

Марченко Наталья Валерьевна — кандидат медицинских наук, доцент Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».
Контактная информация: dr.marchenko@gmail.com;
199226, Санкт-Петербург, ул. Кораблестроителей, 20, корп. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6738-6417>

Захаренко Сергей Михайлович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова».
Контактная информация: zsm1@mail.ru;
194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8666-6118>

Information about the authors

Maria K. Prashnova* — Cand. Sci. (Med.), Assistant, Scientific and Educational Center of Gastroenterology and Hepatology, Saint-Petersburg State University.
Contact information: prashnova@mail.ru;
199226, Saint Petersburg, Korablestroiteley str., 20.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5402-8266>

Karina L. Raikhelson — Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific and Educational Center of Gastroenterology and Hepatology, Saint-Petersburg State University.
Contact information: kraikhelson@mail.ru;
199226, Saint Petersburg, Korablestroiteley str., 20.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8821-6142>

Nataliya V. Marchenko — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Scientific and Educational Center of Gastroenterology and Hepatology, Saint-Petersburg State University.
Contact information: dr.marchenko@gmail.com;
199226, Saint Petersburg, Korablestroiteley str., 20.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6738-6417>

Sergey M. Zakharenko — Cand. Sci. (Med.), Associate Prof., S.M. Kirov Military Medical Academy.
Contact information: zsm1@mail.ru;
194044, Saint-Petersburg, Akademika Lebedeva str., 6 G.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8666-6118>

Поступила: 12.03.2022 Принята: 03.06.2022 Опубликовано: 30.07.2022
Submitted: 12.03.2022 Accepted: 03.06.2022 Published: 30.07.2022

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author