Đặc điểm tổn thương gan ở bệnh nhân COVID-19 mức độ nặng và nguy kịch tại Bệnh viện Dã chiến Truyền nhiễm 5G

Liver injury in severe and critical COVID-19 patients treated at Infectious Field Hospital No.5G

Đỗ Sơn Hải*, Nguyễn Thị Diệu Liên,**
Tống Thọ Thắng*, Lê Thanh Sơn*

**Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân Y,*
***Bệnh viện Đa khoa Hà Đông, Hà Nội*

Tóm tắt

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm tổn thương gan ở bệnh nhân (BN) COVID-19 mức độ nặng và nguy kịch điều trị tại Bệnh viện Dã chiến truyền nhiễm 5G. Tìm hiểu mối liên quan giữa mức độ tổn thương gan và tỷ lệ tử vong. *Đối tượng và phương pháp:* Nghiên cứu thuần tập, hồi cứu trên 156 BN COVID-19 mức độ nặng và nguy kịch điều trị tại Khoa Hồi sức cấp cứu-Bệnh viện Dã chiến Truyền nhiễm 5G-Thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 8 đến tháng 11/2021. *Kết quả:* Có 92,9% số BN tổn thương gan, trong đó chủ yếu ở mức độ nhẹ (46,8%). Nhóm BN COVID-19 nặng có định lượng ALT, AST, GGT, bilirubin toàn phần (TP), bilirubin trực tiếp (TT), prothrombin trung bình thấp hơn và định lượng albumin trung bình cao hơn nhóm BN COVID-19 nguy kịch. Tỷ lệ tử vong tăng dần từ nhóm không tổn thương gan đến nhóm nhẹ, vừa và nặng (54,5%, 76,7%, 84,2% và 91,2%). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (p=0,0067). *Kết luận:* BN trong nhóm nghiên cứu hầu hết có tổn thương gan và phần lớn ở mức độ nhẹ. Nhóm BN COVID-19 nguy kịch có tổn thương gan trầm trọng hơn so với nhóm BN COVID-19 nặng. Mức độ tổn thương gan có mối tương quan thuận với tỷ lệ tử vong.

Từ khoá: Tổn thương gan, COVID-19.

Summary

Objective: To describle liver injury in severe and critical COVID-19 patients, who were treated in Infectious Field Hospital No.5G. To find out the relationship between liver injury and the mortality. *Subject and method:* A respective cohort study on 156 severe and critical COVID-19 patients at ICU of Infectious Field Hospital No.5G- Hochiminh city from August to November 2021. *Result:* There were 92.9% of the patients had liver injury, 46.8% of these were mild level. The severe COVID-19 group had lower average of ALT, AST, GGT, total bilirubin, direct bilirubin, prothrombin and higher average of albumin than the critical COVID-19 group. The mortality rate gradually increased from the group without liver injury to the group of mild, moderate and severe liver injury (54.5%, 76.7%, 84.2% and 91.2%). This difference was statistically significant (p=0.0067). *Conclusion:* Most of the patients had liver injury and the majority of them were mild level. The critical COVID-19 group had more serious liver injury than the severe COVID-19 group. The more severe liver damaged, the higher mortality rate increased.

Keywords: Liver injury, COVID-19.

1. Đặt vấn đề

Ngày nhận bài: 6/10/2022, ngày chấp nhận đăng: 11/11/2022

Người phản hồi: Đỗ Sơn Hải, Email: dosonhai@vmmu.edu.vn - Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

Đại dịch COVID-19 là một đại dịch bệnh truyền nhiễm với tác nhân là virus SARS-CoV2 và các biến thể của nó đang diễn ra trên phạm vi toàn cầu. Khởi nguồn vào cuối tháng 12 năm 2019 với tâm dịch đầu tiên tại thành phố Vũ Hán, tính đến tháng 8 năm 2021 đã có hơn 200.000.000 ca mắc COVID-19 và hơn 4 triệu người tử vong trên toàn thế giới. Ở Việt Nam, ngày 23 tháng 1 năm 2020 đã ghi nhận trường hợp nhiễm COVID-19 đầu tiên tại TP. Hồ Chí Minh và cho đến nay con số này đã lên hơn 10 triệu người mắc, số ca tử vong được ghi nhận là hơn 43.000 ca.

Phổi là cơ quan bị tổn thương chính trong cơ chế gây bệnh của virus SARS-CoV2. Tuy nhiên, SARS-CoV2 cũng gây tổn thương cho nhiều hệ thống cơ quan khác như tim, thận và gan [1]. Khoảng 60% BN đã được báo cáo có các mức độ tổn thương gan khác nhau do COVID-19 [2]. Trong vụ dịch đầu tiên tại Trung Quốc, tăng alanine aminotrans (ALT) và bilirubin toàn phần chiếm tỷ lệ lần lượt là 28% và 18% [3]. Trong đại dịch hiện nay, rối loạn chức năng gan đã được thấy ở 14-53% BN mắc COVID-19, đặc biệt ở những BN nhiễm mức độ nặng và nguy kịch [4]. Đặc biệt, các trường hợp tổn thương gan cấp tính khiến cho tỷ lệ tử vong cao hơn [2]. Sự ảnh hưởng của SARS-CoV2 tới gan liên quan đến tác dụng gây chết tế bào trực tiếp của virus do tạo phản ứng miễn dịch mất kiểm soát. Ngoài ra, virus còn tạo môi trường cho nhiễm khuẩn huyết và tổn thương gan do thuốc sử dụng trong quá trình điều trị [5]. Nhiều nghiên cứu lâm sàng đã ghi nhận mối tương quan giữa tổn thương chức năng gan thời điểm nhập viện và mức độ nặng của BN COVID-19 [5, 6, 7].

Trong làn sóng lớn lây lan của đại dịch, vào tháng 8 năm 2021 vừa qua tại thành phố Hồ Chí Minh, bệnh viện dã chiến truyền nhiễm 5G đã được thành lập tại để thu dung cấp cứu điều trị BN COVID-19 mức độ nặng và nguy kịch. Qua thực tiễn điều trị tại đây, chúng tôi nhận thấy rằng, việc nghiên cứu đặc điểm tổn thương gan ở BN COVID-19 là một yêu cầu cấp thiết để phục vụ cho việc đánh giá một cách tổng quan các tác động của virus đối với BN; cũng như làm rõ được mối tương quan của mức độ tổn thương gan với tỷ lệ tử vong của người bệnh. Vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm hai mục tiêu: *Mô tả đặc điểm tổn thương gan ở BN COVID-19 mức độ nặng và nguy kịch điều trị tại Bệnh viện dã chiến truyền nhiễm 5G. Tìm hiểu mối liên quan giữa mức độ tổn thương gan và tỷ lệ tử vong.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Các BN được chẩn đoán COVID-19 mức độ nặng và nguy kịch, được điều trị tại Khoa Hồi sức cấp cứu- Bệnh viện Dã chiến truyền nhiễm 5G -Thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 8 đến tháng 11 năm 2021.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

Xét nghiệm dịch tỵ hầu dương tính với SARS-CoV-2 theo phương pháp RT-PCR.

BN trên 18 tuổi, được chẩn đoán Covid-19 mức độ nặng và nguy kịch theo phân loại của Bộ Y tế trong quyết định số 250/QĐ-BYT:

Mức độ nặng: Hô hấp có dấu hiệu viêm phổi kèm theo bất kỳ một trong các dấu hiệu sau: nhịp thở > 25 lần/phút; khó thở nặng, co kéo cơ hô hấp phụ; SpO_2 < 94% khi thở khí phòng. Chụp X-quang ngực và cắt lớp vi tính ngực: Có tổn thương trên 50%. Siêu âm thấy hình ảnh sóng B nhiều, khí máu động mạch: PaO_2/FiO_2 khoảng 200-300.

Mức độ nguy kịch: F0 có biểu hiệ n thở nhanh > 30 lần/phút hoặc < 10 lần/phút, có dấu hiệu suy hô hấp nặng, thở gắng sức nhiều, thở bất thường hoặc cần hỗ trợ hô hấp bằng thở oxy dòng cao (HFNC), thở máy. Ý thức người bệnh giảm hoặc hôn mê. Huyết áp tụt, tiểu ít hoặc vô niệu. Kết quả X-quang ngực và cắt lớp vi tính ngực phát hiện có tổn thương trên 50%. Siêu âm hình ảnh sóng B nhiều, khí máu động mạch: PaO_2/FiO_2 < 200, toan hô hấp, lactat máu > 2mmol/L.

Tiêu chuẩn loại trừ

Có tiền sử uống rượu.

Có bệnh lý gan từ trước.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu và cỡ mẫu

Nghiên cứu thuần tập, hồi cứu, mô tả cắt ngang.

Cỡ mẫu thuận tiện, tiến hành thu thập dữ liệu trên bệnh án của các BN COVID-19 mức độ nặng và nguy kịch điều trị tại Khoa Hồi sức cấp cứu, Bệnh viện Dã chiến Truyền nhiễm 5G trong thời gian nghiên cứu.

Nội dung nghiên cứu

Một số đặc điểm lâm sàng:

Tuổi, giới.

Tiền sử tiêm vaccine COVID-19.

Các bệnh nền: Chia thành các nhóm bệnh nền, một BN có thể có nhiều bệnh nền.

Mô tả đặc điểm tổn thương gan:

Mô tả theo hai nhóm: nhóm BN COVID-19 nặng và nhóm BN COVID-19 nguy kịch các chỉ tiêu sau:

Phân độ mức độ tổn thương gan theo Phipps [3]: Tổn thương gan khi có biểu hiện tăng men gan ALT, chia thành 3 mức độ:

Mức độ nhẹ: Tăng ALT < 2 lần ngưỡng cao của giá trị bình thường.

Mức độ vừa: Tăng ALT 2-5 lần ngưỡng cao của giá trị bình thường.

Mức độ nặng: Tăng ALT > 5 lần ngưỡng cao của giá trị bình thường.

Ngưỡng cao của giá trị bình thường ALT là 40U/l.

Các chỉ số mô tả đặc điểm tổn thương gan: AST, ALT, GGT, bilirubin toàn phần (Bilirubin TP), bilirubin trực tiếp (Bilirubin TT), albumin, prothrombin được thu thập từ mẫu máu của BN tại thời điểm mới nhập viện. Các xét nghiệm này được thực tại Khoa Sinh hóa- Bệnh viện dã chiến 5G.

Mức độ tổn thương gan liên quan tới tỷ lệ tử vong: Tìm hiểu mối liên quan giữa tỷ lệ tử vong các các nhóm BN không tổn thương gan, tổn thương gan mức độ nhẹ, vừa và nặng.

2.3. Xử lý số liệu

Xử lý số liệu bằng máy vi tính với phần mềm SPSS 22.0.

Áp dụng thuật toán kiểm định χ^2 để đánh giá mối liên quan giữa mức độ tổn thương gan và tỷ lệ tử vong. Kiểm định này có ý nghĩa thống kê khi p<0,05.

2.4. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu quan sát, mô tả, không can thiệp, tác động đến quá trình chẩn đoán, điều trị bệnh.

Đối tượng nghiên cứu được hưởng 100% bảo hiểm y tế theo quy định của nhà nước, không phải chi trả thêm bất cứ một chi phí nào.

Đối tượng nghiên cứu được bí mật thông tin, các dự liệu được công bố là những dữ liệu không xâm phạm đến thông tin cá nhân.

3. Kết quả

Trong thời gian từ tháng đến tháng, chúng tôi nghiên cứu trên 156 BN thỏa mãn tiêu chuẩn chọn. Trong đó có 67 BN được chẩn đoán COVID-19 nặng và 89 BN được chẩn đoán COVID-19 nguy kịch theo tiêu chuẩn của Bộ Y tế.

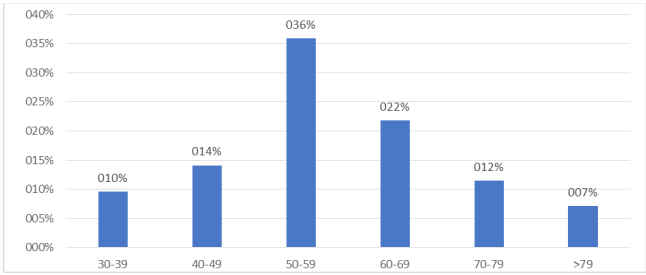
3.1. Một số đặc điểm lâm sàng

Tuổi

Tuổi trung bình: 68,3 ± 10,3 tuổi.

Tuổi thấp nhất: 33 tuổi.

Tuổi cao nhất: 91 tuổi.



Biểu đồ 1. Phân bố BN nghiên cứu theo tuổi

Độ tuổi từ 50-59 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (35,9%) với 56 BN.

Giới

Tỷ lệ nữ cao hơn nam, nữ chiếm 54,5% (85 BN), nam chiếm 45,4% (71BN).

Tiền sử tiêm vaccine

Số BN chưa tiêm vaccine chiếm tỉ lệ cao nhất (64,7%).

Đã tiêm 1 mũi: 34 BN (21,8%).

Đã tiêm 2 mũi: 21 BN (13,5%).

Các bệnh nền

Bảng 1. Các bệnh nền

Bệnh nền	Số lượng (n)	Tỷ lệ %
Suy thận	5	3,2
Bệnh lý thần kinh	11	7,1
Đột quỵ não	10	6,4
Suy tim	6	3,8
Tăng huyết áp	53	34,0
Đái tháo đường	41	26,3
Không mắc	30	19,2
Tổng	***156***	***100,0***

Tăng huyết áp là bệnh nền chiếm tỷ lệ cao nhất (34%), sau đó đến đái tháo đường (26,3%), suy thận có tỷ lệ thấp nhất (3,2%).

3.2. Mô tả đặc điểm tổn thương gan

Bảng 2. Tỷ lệ mức độ tổn thương gan (Theo Phipps) [3]

Mức độ tổn thương gan	BN Covid-19 nặng (n1 = 67)	BN Covid-19 nguy kịch (n2 = 89)	Tổng (n = 156)
Không tổn thương	7 (10,4%)	4 (4,5%)	11 (7,1%)
Nhẹ	31 (46,3%)	42 (47,2%)	73 (46,8%)
Vừa	18 (26,9%)	20 (22,5%)	38 (24,4%)
Nặng	11 (16,4%)	23 (25,8%)	34 (21,7%)

92,9% số BN có tổn thương gan. Trong đó, BN tổn thương gan mức độ nhẹ chiếm tỷ lệ cao nhất: 46,8%. Tuy nhiên phân bố tổn thương gan không đều: Ở nhóm BN nguy kịch, tỷ lệ tổn thương gan mức độ nặng cao hơn và tỷ lệ không tổn thương gan thấp hơn.

Bảng 3. Đặc điểm tổn thương gan

Các chỉ số đánh giá (Giá trị trung bình)	BN COVID-19 nặng (n1 = 67)	BN COVID-19 nguy kịch (n2 = 89)
ALT (U/L)	68,2 ± 9,1	72,2 ± 7,5
AST (U/L)	71,8 ± 8,4	95,5 ± 14,8
GGT (U/l)	75,5 ± 6,1	88,5 ± 7,3
Bilirubin TP (umol/l)	30,9 ± 4,5	36,5 ± 6,6
Bilirubin TT (umol/l)	7,1 ± 1,5	9,3 ± 2,6
Albumin (g/l)	29,1 ± 4,1	27,2 ± 3,1
Prothrombin (%)	98,2 ± 11,5	109,4 ± 12,1

Kết quả cho thấy: Các chỉ số ALT, AST, GGT, bilirubin TP, bilirubin TT và prothrombin trung bình của nhóm BN nặng có giá trị thấp hơn nhóm BN nguy kịch. Ngược lại, chỉ số albumin trung bình của nhóm BN nặng lại cao hơn.

3.3. Mức độ tổn thương gan liên quan tới tỷ lệ tử vong

Bảng 4. Tỷ lệ BN sống và tử vong

Nhóm	Số lượng		Tỷ lệ %
	BN nặng	BN nguy kịch	
Sống	30	1	19,9
Tử vong	37	88	80,1
Tổng	***156***		***100***

Tỷ lệ sống khá thấp 19,9%, còn tử vong lên đến 80,1%. Hầu hết bệnh nhân COVID-19 nguy kịch đều tử vong (98,9%).

Bảng 5. Mối liên quan giữa tỷ lệ tử vong và mức độ tổn thương gan

Mức độ tổn thương gan	Tổng số BN	Tử vong (%)	Sống (%)	p
Không tổn thương	11	6 (54,5)	5 (45,5)	0,0067
Nhẹ	73	56 (76,7)	17 (23,3)	
Vừa	38	32 (84,2)	6 (15,8)	
Nặng	34	31 (91,2)	3 (8,8)	

Tỷ lệ tử vong tăng dần từ nhóm không tổn thương gan đến nhóm nhẹ, vừa và nặng (lần lượt là 54,5%, 76,7%, 84,2% và 91,2%). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p=0,0067<0,05.

4. Bàn luận

4.1. Một số đặc điểm lâm sàng

Tuổi, giới và tiêm phòng vaccine:

Qua số liệu của Biểu đồ 1: Tuổi trung bình: 68,3 ± 10,3. Trong đó độ tuổi từ 50-59 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (35,9%). Theo thống kê dân số của thành phố Hồ Chí Minh năm 2021 của viện nghiên cứu phát triển thành phố Hồ Chí Minh [8], số lượng người trong các nhóm tuổi từ 30-39 và 40-49 là cao nhất, độ tuổi trung bình từ 25-29 tuổi. Tuy nhiên cơ cấu về nhóm tuổi và độ tuổi trung bình của nghiên cứu chúng tôi lại khá cao (68,3 ± 10,3). Nguyên nhân là do đối tượng nghiên cứu là những BN nặng và nguy kịch, điều trị tại Khoa Hồi sức cấp cứu của Bệnh viện Dã chiến 5G thường là người cao tuổi nguy cơ mắc các bệnh lý nền như tăng huyết áp, đái tháo đường, suy thận,… nên dễ chuyển nặng. Còn nhóm tuổi trẻ thì thường mắc COVID-19 nhẹ, có khi không có triệu chứng và không phải nhập viện, nên ít nằm trong đối tượng nghiên cứu.

Trong nghiên cứu, tỷ lệ BN nữ nhiều hơn (54,5%) và đa phần các BN chưa tiêm phòng vaccine COVID-19 (64,7%). Theo nghiên cứu của Guo Guang Ma trên 109 BN COVID-19 ở Bệnh viện Nhân dân Đại học Vũ Hán (Hồ Bắc, Trung Quốc) từ 31/1 đến 29/2/2020 [5] thì số lượng nữ giới là 58 người, chiếm tỉ lệ 53,2%, Cũng so sánh với tình hình thực tế, tại thời điểm thu thập số liệu nghiên cứu là tháng 8 đến tháng 11 năm 2021, vaccine COVID-19 còn chưa phổ biến ở nước ta, do đó tỉ lệ tiêm phòng vaccine COVID-19 còn thấp.

Bệnh nền:

Phần lớn gặp BN tăng huyết áp (34%), tiếp theo là đái tháo đường (26,3%). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Bloom với tỷ lệ tăng huyết áp chiếm đa số (23%) [4]. Singh S và cộng sự nghiên cứu tỷ lệ các bệnh nền của BN COVID-19 thấy: Tăng huyết áp chiếm phần lớn (22,8%), tiếp theo là đái tháo đường (10,7%), các bệnh lý tim mạch chiếm 5,4% [9].

4.2. Mô tả đặc điểm tổn thương gan

Theo kết quả nghiên cứu từ Bảng 2 và Bảng 3: 92,9% BN có tổn thương gan, trong đó chủ yếu tổn thương mức độ nhẹ (46,8%), tiếp theo là tổn thương

mức độ vừa (24,4%) và tổn thương mức độ nặng (21,7%). Các chỉ số ALT, AST, GGT, bilirubin TP, bilirubin TT và prothrombin trung bình của nhóm BN nặng có giá trị thấp hơn nhóm BN nguy kịch. Ngược lại, chỉ số albumin trung bình của nhóm BN nặng lại cao hơn. Kết quả này phù hợp với báo cáo của Phipps nghiên cứu tổn thương gan cấp ở BN COVID-19, thực hiện trên 765 BN COVID-19 nặng và nguy kịch tại ba bệnh viện trong mạng lưới NewYork - Presbyterian: 42,4% mức độ nhẹ; 26,1% vừa; 20,5% nặng. So sánh các chỉ số xét nghiệm giữa 2 nhóm nặng và nguy kịch thấy: AST tăng dần (75-123U/L), bilirubin TP tăng dần (28-46µmol/L) và albumin giảm dần (30-24g/l) [3]. Nghiên cứu của Lin Fu về tổn thương gan cấp tính và mối liên quan của nó với nguy cơ tử vong thực hiện trên 350 BN COVID-19 tại Bệnh viện Union thuộc Đại học Khoa học và Công nghệ Hoa Trung-Vũ Hán và Bệnh viện Nhân dân số 2 -Phụ Dương-An Huy thu được kết quả là: ALT, AST, bilirubin toàn phần và trực tiếp tăng dần theo mức độ nặng của bệnh COVID-19 [7]. Các kết quả này cho thấy: nhóm BN COVID-19 mức độ nguy kịch có tổn thương gan trầm trọng hơn so với nhóm BN COVID-19 mức độ nặng. Điều đặc biệt là giá trị prothombin trung bình của nhóm nguy kịch cao hơn nhóm nặng (109,4 ± 12,1 so với 98,2 ± 11,5). Điều này có thể lý giải là do ảnh hưởng bởi đặc điểm gây đông máu, tắc mạch của virus SARS-CoV2.

4.3. Mức độ tổn thương gan liên quan tới tỷ lệ tử vong

Ở Bảng 4 ta thấy: Tỷ lệ tử vong trong nhóm nghiên cứu khá cao, lên tới 80,1%. Điều này có thể lý giải là do các BN đều được chẩn đoán nhiễm COVID-19 mức độ nặng và nguy kịch với nhiều bệnh lý kết hợp, điều trị tại bậc thang cuối cùng là khoa hồi sức cấp cứu, có tổn thương phổi nặng, phần lớn phải can thiệp đặt ống nội khí quản và thở máy nên tiên lượng xấu.

Mối liên quan giữa tỷ lệ tử vong và mức độ tổn thương gan được thể hiện ở Bảng 5: Tỷ lệ tử vong tăng dần từ nhóm không tổn thương gan đến nhóm nhẹ, vừa và nặng (lần lượt là 54,5%, 76,7%, 84,2% và 91,2%). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p=0,0067. Theo nghiên cứu của Jia-Xin Shen về các yếu tố nguy cơ và tiên lượng ở BN COVID-19 và tổn thương gan trên 356 BN mắc COVID-19 ở Bệnh viện Nhân dân số 3 Nghi Xương-Hồ Bắc từ 17/1 đến 26/2 /2020, tổn thương gan càng nặng thì tỷ lệ tử vong càng cao [6]. Tuy nhiên, tỷ lệ tử vong của tác giả thấp hơn nhiều so với chúng tôi, chỉ là 15,7% [6]. Nguyên nhân của sự khác biệt này là do đối tượng BN trong 2 nghiên cứu. Sự lựa chọn BN của chúng tôi là BN nặng và nguy kịch, còn trong nghiên cứu của Jia-Xin Shen thực hiện vào giai đoạn đầu năm 2020 trên các tất cả BN Covid bao gồm cả BN nhẹ và vừa. Yang và cộng sự cũng công bố kết quả: BN COVID-19 có tổn thương gan thì có tỷ lệ sống thấp hơn có ý nghĩa so với BN không có tổn thương gan (kiểm định log-rank $\chi 2 = 15,8$; $p<0,01$) [10].

5. Kết luận

Qua nghiên cứu trên 156 BN COVID-19 nặng và nguy kịch điều trị tại bệnh viện dã chiến 5G từ tháng 8 đến tháng 11/2021, chúng tôi thấy:

BN trong nhóm nghiên cứu hầu hết có tổn thương gan (92,9%) và phần lớn ở mức độ nhẹ (46,8%). Sự biến thiên của các chỉ số ALT, AST, bilirubin TP, bilirubin TT, albumin, prothrombin thể hiện nhóm BN COVID-19 nguy kịch có tổn thương gan trầm trọng hơn so với nhóm BN COVID-19 nặng.

Tỷ lệ tử vong tăng dần từ nhóm không tổn thương gan đến nhóm tổn thương gan mức độ nhẹ, vừa và nặng (54,5%, 76,7%, 84,2% và 91,2%). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (p=0,0067) cho thấy mức độ tổn thương gan có mối tương quan thuận với tỷ lệ tử vong.

Tài liệu tham khảo

1. Anastasiou OE et al (2021) *Mild versus severe liver injury in SARS-CoV-2 infection.* Dig Dis 39(1): 52-57.
2. Guo-Guang Ma, Y XS, Ling Wu (2020) *Effect of liver injury on prognosis and treatment of hospitalized patients with COVID-19 pneumonia*. Annals of Translational Medicine 9(1): 10.
3. Phipps MM et al (2020) *Acute liver injury in COVID-19: Prevalence and association with clinical*

outcomes in a large U.S cohort. Hepatology 72(3): 807-817.

4. Bloom PP et al (2021) *Liver biochemistries in hospitalized patients with COVID-19.* Hepatology 73(3): 890-900.
5. Ma GG et al (2021) *Effect of liver injury on prognosis and treatment of hospitalized patients with COVID-19 pneumonia.* Ann Transl Med 9(1):10.
6. Shen JX et al (2021) *Risk factors and prognosis in patients with COVID-19 and liver injury: A retrospective analysis*. J Multidiscip Health 14: 629-637.
7. Lin Fu JF, Shen Xu (2020) *Acute liver injury and its association with death risk of patients with COVID-19.* medRx iv 2:22.
8. Thống kê dân số Thành phố Hồ Chí Minh (2021) *Viện Nghiên cứu phát triển thành phố Hồ Chí Minh.*
9. Singh S and Khan A (2020) *Clinical characteristics and outcomes of coronavirus disease 2019 among patients with preexisting liver disease in the United States: A Multicenter Research Network Study.* Gastroenterology 159(2): 768-771.
10. Yang HY, Jin B, and Mao YL (2020) *Liver injury in COVID-19: What do we know now*. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 19(5): 407-408.