



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России)

Кафедра хирургии № 3 ФПК и ППС

Учебно-методическое пособие для врачей, клинических ординаторов

Особенности течения новой коронавирусной инфекции у пациентов с циррозом печени, обоснование тактики ведения

Краснодар – 2022

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России)



Кафедра хирургии № 3 ФПК и ППС

Особенности течения новой коронавирусной инфекции у пациентов с циррозом печени, обоснование тактики ведения

*Учебно-методическое пособие
для врачей, клинических ординаторов*

Краснодар – 2022

Особенности течения новой коронавирусной инфекции у пациентов с циррозом печени, обоснование тактики ведения: учебно-методическое пособие для врачей, клинических ординаторов / Федеральное гос. бюджетное образовательное учреждение высш. образования «Кубанский гос. мед. ун-т» М-ва здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России), Кафедра хирургии № 3 ФПК и ППС; составители: [В.М. Дурлештер и др.]. – Краснодар, б. и., 2022. – 40 с.; ил. – ISBN 978-5-6046641-0-0.

И. Дурлештер В.М., сост.

Составители:

Сотрудники кафедры хирургии № 3 ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России
В.М. Дурлештер – заведующий кафедрой, доктор медицинских наук, профессор
Н.В. Корочанская – профессор, доктор медицинских наук
С.Н. Серикова – доцент, доктор медицинских наук
О.А. Усова – врач-гастроэнтеролог, кандидат медицинских наук
М.А. Басенко – аспирант
С.С. Сериков – студент 6-го курса ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России

Рецензенты:

В.В. Горбань – заведующий кафедрой поликлинической терапии с курсом ОВП (семейная медицина) ФПК и ППС
С.В. Червяков – заведующий гастроэнтерологическим отделением ГБУЗ «ККБ 2» МЗКК, врач-гастроэнтеролог, кандидат медицинских наук

«Особенности течения новой коронавирусной инфекции у пациентов с циррозом печени, обоснование тактики ведения»: учебно-методическое пособие для ординаторов, врачей различных специальностей. Краснодар, КубГМУ. 2022. – 43 стр.

В учебно-методическом пособии представлены механизмы повреждений печени у пациентов с циррозом и COVID-19, влияние хронического заболевания печени и трансплантации на прогноз у пациентов с COVID-19. Представлены собственные результаты открытого сравнительного исследования ведения пациентов с циррозом печени и COVID-19, проиллюстрированные клиническими примерами. Даны рекомендации по ведению пациентов с хроническими заболеваниями печени и COVID-19.

Подготовлено на базе ГБУЗ «ККБ № 2». Пособие выполнено в соответствии с требованиями ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России и ФГОС высшего образования по специальности «Гастроэнтерология».

Рекомендовано к печати ЦМС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России протокол № 16 от 17 января 2022 года.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	4
1. Введение	5
2. Патогенетическое обоснование повреждений печени у пациентов с циррозом и COVID-19.....	7
2.1. Особенности иммунитета у пациентов с циррозом печени....	7
2.2. Механизмы повреждения печени при COVID-19	8
2.2.1. Гепатотоксические реакции, обусловленные репликацией вируса.....	9
2.2.2. Цитокиновый шторм.....	10
2.2.3. Поражение печени, вызванное лекарственными средствами.....	11
2.2.4. Влияние хронического заболевания печени и трансплантации на прогноз у пациентов с COVID-19.....	12
3. Рекомендации по ведению пациентов с хроническими заболеваниями печени и COVID-19.....	19
3.1. Особенности лабораторной и инструментальной диагностики	19
3.2. Медикаментозное лечение.....	21
4. Результаты открытого сравнительного исследования ведения пациентов с циррозом печени и COVID-19.....	25
5. Заключение	34
6. Список литературы	36

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБП	– алкогольная болезнь печени
АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АПФ 2	– ангиотензин-превращающий фермент 2-го типа
АСТ	– аспартаттрансфераза
ВМР	– временные методические рекомендации
ГЦК	– гепатоцеллюлярная карцинома
ГБУЗ ККБ №2	– государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница №2» министерства здравоохранения Краснодарского края
ДВС	– диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
КТ	– компьютерная томография
НАЖБ	– неалкогольная жировая болезнь печени
НАСГ	– неалкогольный стеатогепатит
СБП	– спонтанный бактериальный перитонит
СРБ	– С-реактивный белок
ТП	– трансплантация печени
УДХК	– урсодезоксихолевая кислота
ЦП	– цирроз печени
ЦШ	– цитокиновый шторм
АСЕ2	– ангиотензин-превращающий фермент 2
COVID-19	– коронавирусная болезнь 2019 года
SARS-CoV-2	– тяжелый острый респираторный синдром коронавируса 2

ВВЕДЕНИЕ

С декабря 2019 года тяжелый острый респираторный синдром, названный Международным классификационным комитетом вирусов SARS-CoV-2, принес миру новые угрозы и проблемы для здоровья. 11 марта 2020 года коронавирусная болезнь 2019 года (COVID-19) была объявлена Всемирной организацией здравоохранения глобальной пандемией.

К факторам риска развития тяжелого течения COVID-19 относятся возраст (старше 65 лет) и коморбидные состояния [McIntosh K., 2020]:

- сердечно-сосудистые заболевания, прежде всего артериальная гипертензия;
- сахарный диабет;
- хроническая болезнь легких;
- рак (в частности, гематологические злокачественные новообразования, рак легкого и метастазирование);
- хроническое заболевание почек;
- ожирение;
- курение;
- иммунодефицитные состояния;
- хронические заболевания печени [Гриневич В.Б. и соавт., 2020].

Глобальное бремя хронических заболеваний печени (ХЗП) огромно: в настоящее время от цирроза печени (ЦП) страдают 112 миллионов человек во всем мире, что приводит к 2 миллионам смертей в год в результате печеночной декомпенсации и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [Asrani S.K. et al., 2019; Pimpin L. et al., 2018]. ЦП, наряду с сопутствующими соматическими заболеваниями, включая гипертензию, хронические заболевания легких и сердечные заболевания, считается важным фактором риска неблагоприятных исходов инфекции SARS-CoV-2 [Yang J. et al., 2020].

В целом частота выявления нарушений функции печени у госпитализированных пациентов с COVID-19 колеблется от 10,5 до 69% [Bloom P.P. et al., 2020; Zhu J. et al., 2020; Zhang C. et al., 2020; Mao R. et al., 2020]. В настоящее время обобщены материалы нескольких когортных исследований, которые позволили определить взаимное влияние ХЗП и COVID-19, а также выделены группы риска тяжелого

течения коронавирусной инфекции у гепатологических пациентов. Прежде всего, установлен факт ухудшения прогноза течения COVID-19 у пациентов с повышенной активностью АЛТ, сниженным количеством тромбоцитов и сниженным уровнем альбумина на момент госпитализации, что соответствует прогрессирующему течению ЦП (классификация Чайлда – Пью) [Zhou F. et al., 2020]. Смертность у больных ХЗП без ЦП при инфекции COVID-19 составляет 12%, при наличии ЦП повышается до 40%, декомпенсированного ЦП – до 43-63% [Moon A.M. et al., 2020]. Проведенные исследования показали, что у многих пациентов с ЦП и COVID-19 ухудшается прогноз течения заболевания (прогрессирует печеночная энцефалопатия, асцит, повышаются риски развития кровотечения). В то же время тяжелые поражения легких с большей вероятностью вызывают дисфункцию печени [Zhang Y. et al., 2020].

Особую группу составляют больные после трансплантации печени (ТП). В настоящее время остается не изученным вопрос о риске более тяжелого течения у них COVID-19, по сравнению с пациентами, не перенесшими трансплантацию. В ряде исследований сообщается о высоких показателях смертности у реципиентов трансплантатов паренхиматозных органов с COVID-19 [Bhoori S. et al., 2020; Webb G. et al., 2020]. В других работах продемонстрировано, что трансплантация не является фактором риска повышения смертности [Colmenero J. et al., 2021; Dhampalwar S. et al., 2020; Molnar M. et al., 2020].

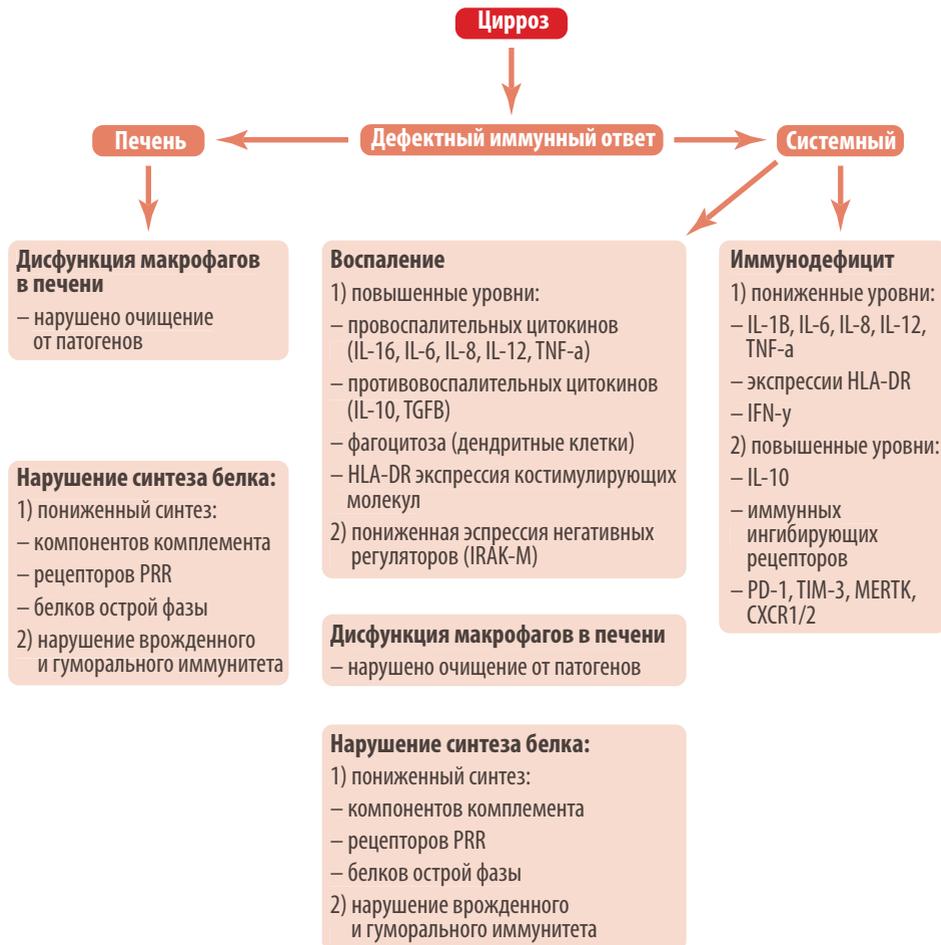
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ И COVID-19

2.1. Особенности иммунитета у пациентов с циррозом печени

ЦП – это поздняя стадия фиброза печени, вызванная в основном неалкогольной жировой болезнью печени / неалкогольным стеатогепатитом (НАЖБП/НАСГ), алкогольной болезнью печени (АБП) и вирусным гепатитом. Гепатоциты, представляют собой основной источник белков, участвующих во врожденных и адаптивных иммунных ответах. Печень регулирует иммунный гомеостаз, предотвращая системное распространение микробных и пищевых антигенов, которые поступают из кишечника, а также синтезирует растворимые молекулы, необходимые для эффективных иммунных ответов [Rakanelli V., Remann B., 2006].

ЦП нарушает архитектуру и клеточную организацию печени, снижая ее способность синтезировать белки, влияет на функции циркулирующих и кишечных популяций иммунных клеток, что приводит к ряду патологических реакций, влияющих на клеточные и растворимые компоненты иммунного ответа как в печени, так и в организме в целом (рисунок 1).

Таким образом, выраженные изменения печени могут привести к нарушению иммунного надзора за счет снижения печеночного синтеза белков, участвующих во врожденном иммунитете и распознавании молекулярных паттернов, связанных с патогенами. ЦП характеризуется нарушением регуляции иммунитета [Albillos A. et al., 2014]. Молекулярные паттерны поврежденных клеток печени побуждают циркулирующие иммунные клетки вызывать системное воспаление в виде активированных циркулирующих иммунных клеток и повышенных уровней провоспалительных цитокинов в сыворотке крови (например, TNF и IL-6). Важно отметить, что иммунная дисфункция, связанная с печенью, может повысить восприимчивость к инфекциям. Неудивительно, что пациенты с ХЗП, особенно с декомпенсированным ЦП, подвержены более высокому риску заболеваемости и смертности, ассоциированной с COVID-19.



Сокращения: CXCR1/2, хемокиновый рецептор 1/2; HLA-DR, человеческий лейкоцитарный антиген-DR; IRAK-M, киназа 3, ассоциированная с рецептором интерлейкина; MERTK, c-met протоонкоген тирозинкиназа; PD-1, запрограммированная гибель клеток-1; TGF-β, трансформирующий фактор роста β; TIM-3, Т-клеточный иммуноглобулин и муцин-домен, содержащий 3.

Рисунок 1. Особенности иммунных реакций у пациентов с циррозом печени

Адаптировано из [Martinez M.A., Franco S., 2021]

Сочетание инфекции SARS-CoV-2 и ЦП, по-видимому, является смертельным дуэтом, вероятно, из-за комбинации биологических процессов, характеризующихся иммунной дисрегуляцией.

Важно отметить, что ТП восстанавливает функцию печени у пациентов с декомпенсированным ЦП, тем самым снижая риск смертности от COVID-19 по сравнению с населением в целом [Webb G.J. et al., 2020].

2.2. Механизмы повреждения печени при COVID-19

Механизмы повреждения печени при COVID-19 включают прямую гепатотоксичность и непрямо повреждение печени (вследствие системного воспаления с нарушением иммунитета, сепсиса, гипоксии, ишемии, коагулопатии, эндотелиита, правожелудочковой недостаточности, ухудшения течения имеющихся заболеваний печени, лекарственного поражения печени) (рисунок 2).

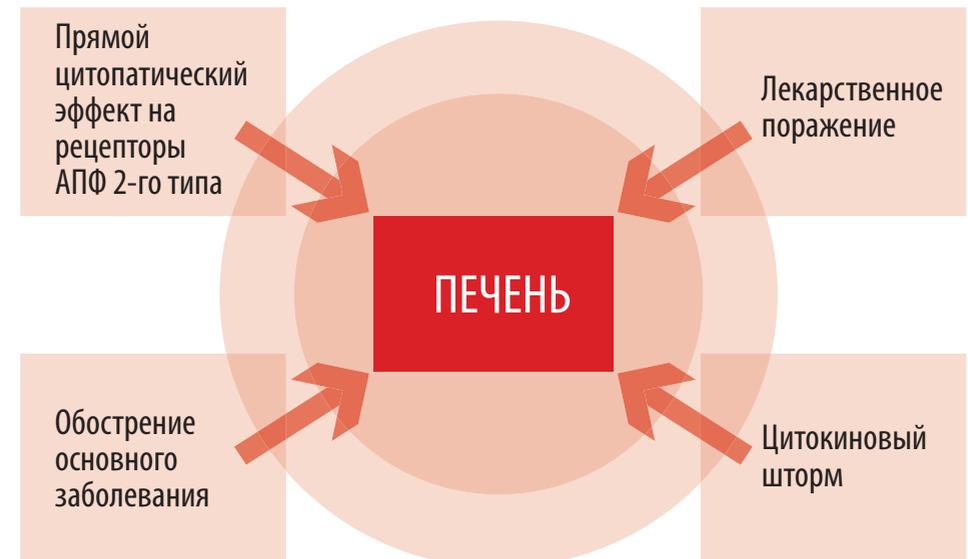


Рисунок 2. Возможный механизм поражения печени, вызванного COVID-19

Адаптировано из [Yu D., Du Q., Yan S. et al., 2021]

2.2.1. Гепатотоксические реакции, обусловленные репликацией вируса

SARS-CoV-2 не вызывает прямого цитопатического повреждения печени, что убедительно доказано в исследованиях секвенирования, которые выявили экспрессию матричной РНК (мРНК) ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа (АПФ 2) в субпопуляции холангиоцитов [Chai X. et al., 2020; Pirola C.J., Sookoian S., 2020]. Белок АПФ2 в гепатоцитах экспрессируется минимально или не обнаружен [De Smet V., 2020]. Презентация и активность АПФ2 значительно повышается в гепатоцитах и холагиоцитах при гипоксии [Paizis G. et al., 2005]. SARS-CoV-2 проникает в печень через холангиоциты или

путем транслокации из кишечника в печень. Экспрессия рецепторов АПФ2 энтероцитами обуславливает влияние инфекции COVID-19 через нарушенный барьер слизистой оболочки кишечника [Li Y., Xiao S.Y., 2020; Wang D. et al., 2020]. Вирусы могут проникать в порталный кровоток, достигая печени, а клетки Купфера могут пытаться элиминировать вирус и вызвать локальное воспаление [Bertolini A. et al., 2020].

2.2.2. Цитокиновый шторм

Печень у ряда пациентов с COVID-19 может быть затронута последствиями инфекции SARS-CoV-2: гипоксией, цитокиновым штормом (ЦШ) и полиорганной недостаточностью [Albillos A., 2014; Marjot T. et al., 2021]. ЦШ также может быть связан с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием (ДВС) и тромбоцитопенией, усугубляющей осложнения ДВС-синдрома, как это нередко наблюдается при COVID-19 [Sahu K.K., Cerny J., 2021]. У пациентов с COVID-19 нередко выявляют эндотелиит в печени [Varga Z. et al., 2020], микротромбы фибрина в синусоидах печени [Hooper J.E. et al., 2021; Duarte-Neto A.N. et al., 2020] и активацию системы комплемента [Wang X. et al., 2020].

У пациентов с декомпенсированным ЦП иммунная дисфункция может переключаться с преимущественно провоспалительной на иммунодефицитную. Системное воспаление влияет на функции соматических клеток тканей и изменяет клинические проявления ЦП [Albillos A. et al., 2014]. Воспалительные маркеры С-реактивного белка (СРБ), сывороточного ферритина, D-димера, интерлейкины (IL-6, IL-2) у пациентов с тяжелой формой COVID-19 значительно повышены. ЦШ часто приводит к внезапному ухудшению состояния пациента, у которого развивается состояние полиорганной недостаточности; развившееся системное воспаление может привести к вторичному повреждению печени [Liu J. et al., 2020]. Другие возможные механизмы заболевания, связывающего ЦП с тяжелой формой COVID-19, включают усиление системного воспаления, иммунную дисфункцию, коагулопатию и дисбактериоз кишечника [Marjot T. et al., 2021]. Состав микробиоты кишечника играет роль в регулировании степени тяжести COVID-19, возможно, путем модуляции иммунного ответа хозяина, а ЦП характеризуется изменениями в составе микробиоты кишечника; мы также можем предпола-

гать связь между микробиотой, ЦП и степенью тяжести COVID-19. Бактериальная транслокация из кишечника в брыжеечные и/или внекишечные лимфатические узлы является причиной развития спонтанных бактериальных инфекций при ЦП даже при отсутствии клинически выраженных бактериальных инфекций, встречается до 30% пациентов с декомпенсированным ЦП, ухудшает прогноз и повышает смертность [Teltschik Z. et al., 2012]. Кумулятивная смертность после любой инфекции у больных ЦП составляет 43,5%, в то время как смертность без инфекции не превышает 13,6% [Arvaniti V. et al., 2010]. Кроме того необходимо оценивать краткосрочные и долгосрочные исходы, возникающие после острой дыхательной недостаточности, особенно когда возникает потребность в искусственной вентиляции легких. Продемонстрировано, что последствия коронавирусной инфекции в этих случаях более негативны, чем у пациентов с ЦП без этих состояний [Lai C.C. et al., 2017].

2.2.3. Поражение печени, вызванное лекарственными средствами

Другой возможный источник повреждения печени у пациентов с COVID-19 – лекарственное поражение, связанное с терапией. Лечение лопинавиром-ритонавиром было связано с повышенными уровнями АСТ, АЛТ и билирубина [Cai Q. et al., 2020]. Ремдесевир, ацетаминофен и гидроксихлорохин ассоциированы с появлением маркеров повреждения печени [Chu H. et al., 2020; Wang Y. et al., 2020; Philips C.A et al., 2020; Redd W.D. et al., 2020]. База данных отчетов Всемирной организацией здравоохранения по безопасности применения лекарственных средств указывает на статистически значимое повышение шансов повреждения печени при применении ремдесивира [Montastruc F. et al., 2020].

Кортикостероиды, такие как дексаметазон, являются эффективной терапевтической стратегией у пациентов с COVID-19 средней или тяжелой степени, направленной на увеличение выживаемости и снижение смертности [Alessi J. et al., 2020, Tomazini B.M. et al., 2020], но могут иметь серьезные последствия у пациентов с диабетом (прямое воздействие на гликемический контроль, влияние на контроль артериального давления, липидов и метаболизм костей) [Richardson S. et al., 2020; Guan W. et al., 2020].

Тоцилизумаб, гуманизированное моноклональное антитело против рецептора IL-6, которое в настоящее время широко используется для противодействия цитокин-опосредованному повреждению при тяжелой форме COVID-19, может вызывать значительное повышение уровня АЛТ [Harrison S.L. et al., 2020].

Наконец, антибиотики, которые являются одной из наиболее частых причин лекарственного поражения печени, также могут способствовать прогрессированию повреждений печени у пациентов с ЦП и COVID-19.

2.2.4. Влияние хронического заболевания печени и трансплантации на прогноз у пациентов с COVID-19

Общая распространенность ХЗП у пациентов с COVID-19 составляет 2–11% [Zhang C. et al., 2020; Mantovani A. et al., 2020].

Пациенты с **неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП)** имеют дополнительные метаболические факторы риска, которые могут быть связаны с более тяжелым течением заболевания. С начала пандемии COVID-19 ожирение и диабет были связаны с плохим прогнозом заболевания [Richardson S. et al., 2020; Guan W. et al., 2020]. Высокая глобальная распространенность НАЖБП предполагает, что значительная часть населения подвержена риску тяжелой формы COVID-19. В исследовании с участием 31 461 взрослого с COVID-19 было обнаружено, что умеренное/тяжелое заболевание печени у пациентов с НАЖБП было значительно связано со смертностью (отношение шансов [OR], 2,62; 95% доверительный интервал [CI], 1,53-4,47) [Harrison S.L. et al., 2020]. По сравнению с пациентами без НАЖБП, пациенты с НАЖБП демонстрировали более высокий риск прогрессирования заболевания (6,6% против 44,7%), более высокую вероятность нарушения функции печени от поступления до выписки (70% против 11,1%) и более длительное время выделения вируса (17,5±5,2 дня против 12,1±4,4 дня) [Harrison S.L. et al., 2020].

Поскольку прогноз НАЖБП определяется на основании степени тяжести фиброза печени, считается, что пациенты с НАЖБП с более высокими показателями фиброза печени могут иметь больший риск тяжелой формы COVID-19. Действительно, частота тяжелых форм COVID-19 значительно выше у пациентов с НАЖБП, у которых на основании компьютерной томографии был диагностирован

стеатоз печени (OR, 4,32; 95% ДИ, 1,94-9,59) со средним или высоким фиброзом-4 (Индекс FIB-4) (OR, 5,73; 95% CI, 1,84-17,9), независимо от сопутствующих метаболических заболеваний [Targher G. et al., 2020; Davidov-Derevynko Y. et al., 2020]. Пациенты с НАЖБП со средними или высокими показателями FIB-4 старшей возрастной группы с большей вероятностью имеют ожирение, сахарный диабет, повышенный уровень ферментов печени и более высокий уровень СРБ; у них более низкие уровни лимфоцитов, тромбоцитов, триглицеридов и холестерина липопротеинов высокой плотности [Sepanlou S.G. et al., 2020; Asrani S.K. et al., 2019]. Более того, среди пациентов с COVID-19 потребность в ИВЛ независимо связана с ожирением (OR 4,5), сахарным диабетом (OR 2,55) и FIB-4 ≥2,67 (OR 3,09), а также связано с увеличением 30-дневной смертности (OR, 8,4; 95% ДИ, 2,23-31,7) [Sterling R.K. et al., 2020].

Доказано, что наличие НАЖБП/НАСГ предрасполагает пациентов к тяжелой заболеваемости и смертности от COVID-19.

Алкогольная болезнь печени (АБП) независимо связана с повышенным в 1,8 раза риском смертности у пациентов с COVID-19. Кроме того, пациенты с АБП и COVID-19, по-видимому, имеют более тяжелое повреждение печени, поскольку доля пациентов без ЦП составляет всего 6% среди пациентов с АБП по сравнению с 62% среди пациентов с НАЖБП [Marjot T. et al., 2020]. Исследования показали, что риск тяжелой формы COVID-19 был значительно связан с алкогольным поражением печени (OR, 7,05; 95% ДИ, 6,30-7,88) и алкогольным ЦП (OR, 7,00; 95% ДИ, 6,15-7,97) [Wang Q.Q. et al., 2021]. Чрезмерное употребление алкоголя может иметь иммуномодулирующий эффект и предрасполагать к вирусным и бактериальным инфекциям [Pasala S. et al., 2015; Szabo G., Saha B., 2015].

На вирусный гепатит В (ВГВ) и вирусный гепатит С (ВГС), соответственно, приходится 12% и 11% основных причин ХЗП. ВГВ и ВГС имеют низкие показатели распространенности среди пациентов, госпитализированных с COVID-19 [Marjot T. et al., 2020; Richardson S. et al., 2020]; однако еще недостаточно исследований, анализирующих заболеваемость вирусным гепатитом у этого контингента пациентов. Точно так же нехватка доступных данных затрудняет оценку влияния инфекции ВГВ и / или ВГС на тяжесть COVID-19. Фиброз

печени и статус повреждения печени в настоящее время являются лучшими прогностическими факторами для инфицированных SARS-CoV-2 людей с вирусным гепатитом.

Китайское исследование выявило инфекцию ВГВ у 12,2% (15 из 123) пациентов с COVID-19 и обнаружило, что инфекция ВГВ была связана с более тяжелым течением и более высоким уровнем смертности (13,3% против 2,8%) [Chen X. et al., 2020]. Однако два других ретроспективных исследования, проведенных в Китае (где наблюдается высокая частота инфицирования ВГВ), не обнаружили доказательств того, что коинфекция SARS-CoV-2 / ВГВ может усугубить повреждение печени или увеличить продолжительность госпитализации [Liu R. et al., 2021; Chen L. et al., 2020]. Лимфопения, вызванная SARS-CoV-2 или применением иммуносупрессивной терапии (например, кортикостероидов), может представлять риск для пациентов с активной или перенесенной инфекцией ВГВ. В проспективном когортном исследовании сообщалось о низком риске реакции ВГВ у пациентов с тяжелой формой COVID-19 и разрешенной инфекцией ВГВ, которые проходили иммуносупрессивную терапию [Rodriguez-Tajes S. et al., 2021]. Однако авторы все же предположили, что короткий курс противовирусной профилактики может быть безопасным вариантом тактики ведения.

Интересно, что у пациентов с ЦП снижен риск заражения SARS-CoV-2. Анализ 88 747 пациентов с COVID-19 показал, что пациенты с ЦП с меньшей вероятностью имели положительный результат теста, чем пациенты без цирроза (8,5% против 11,5%; OR 0,83; 95% ДИ от 0,69 до 0,99) [Ioannou G.N. et al., 2021]. Как описано ранее, пациенты с ЦП демонстрировали повышенную 30-дневную смертность и частоту вентиляции (17,1% и 13,0% соответственно), в 4,1 раза чаще подвергались ИВЛ и в 3,5 раза имели большую вероятность смерти. В другом ретроспективном исследовании 30-дневная смертность пациентов с ЦП и инфекцией SARS-CoV-2 составляла 34% [Iavarone M. et al., 2020]. Повышенный уровень смертности может быть связан со средним возрастом исследуемой популяции (67 лет; межквартильный размах 61-74) [Medhat M.A., El Kassas M., 2020]. Данное исследование показало, что тяжесть заболеваний легких и печени независимо предсказывала смертность; у пациентов

с ЦП и COVID-19 вероятность смерти была значительно выше, чем у больных ЦП, госпитализированных с бактериальными инфекциями. Эти данные имеют важное значение для стратификации риска пациентов с ХЗП по всему миру во время пандемии COVID-19 [Chu H. et al., 2020].

Резюмировать выше сказанное позволяют результаты многонационального когортного исследования с использованием открытой онлайн-формы отчетности по 745 пациентам с ХЗП с лабораторно подтвержденными SARS-CoV-2 (в т.ч. 386 с и 359 без ЦП) [Marjot T. et al., 2021].

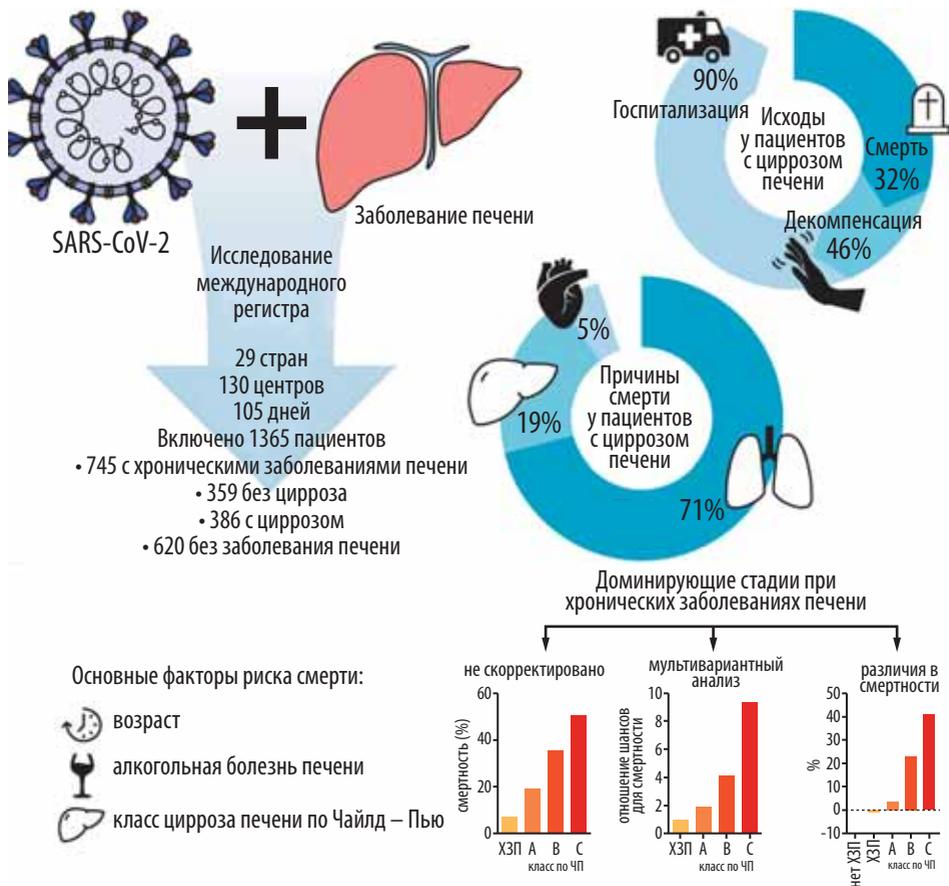
Данные были собраны в период с 25 марта 2020 года по 8 июля 2020 года через 2 сотрудничающих онлайн-реестра (SECURE-цирроз, координируемый Университетом Северной Каролины, Чапел-Хилл, США, и COVID-Hep.net координируется Оксфордским университетом и поддерживается Европейской ассоциацией изучения печени) (рисунок 3) [Marjot T. et al., 2021].

Продемонстрировано, что пациенты с ХЗП без цирроза, по-видимому, имеют такой же риск смерти после инфекции SARS-CoV-2, что и пациенты без заболевания печени – 8%, у лиц с ЦП риск смерти достигает 32% ($p < 0,001$).

В отличие от пациентов с ХЗП без ЦП, которые демонстрируют поразительный возрастной градиент смертности с самым высоким риском смерти на 8-м десятилетии жизни, смертность у пациентов с ЦП была более равномерно распределена по возрастным категориям, включая высокий уровень смертности (31%) у лиц моложе 40 лет (рисунок 4).

Смертность у пациентов с ЦП увеличивалась в соответствии с классом Чайлд – Пью (А [19%], В [35%], С [51%]), основной причиной смерти была дыхательная недостаточность (71%). После корректировки на исходные характеристики факторами, связанными со смертью в общей когорте ХЗП, были:

- возраст (отношение шансов [OR] 1,02; 1,01-1,04),
- ЦП класс А по Чайлд – Пью (OR 1,90; 1,03-3,52),
- ЦП класс В по Чайлд – Пью (OR 4,14; 2,41-7,65),
- ЦП класс С по Чайлд – Пью (OR 9,32; 4,80-18,08)
- АБП (OR 1,79; 1,03-3,13).



ХЗП – хронические заболевания печени, класс по ЧП – класс цирроза печени по Чайлд – Пью.

Рисунок 3. Результаты инфекции SARS-CoV-2 у пациентов с хроническим заболеванием печени: исследование международного реестра

Адаптировано из [Marjot T. et al., 2021]

По сравнению с пациентами без ХЗП (n=620) сопоставленный анализ выявил значительное увеличение смертности у пациентов с классом В по шкале Чайлд – Пью (+ 20,0% [8,8-31,3%]) и С (+ 38,1% [27,1%] –49,2%]) ЦП. Острая печеночная декомпенсация произошла у 46% пациентов с ЦП, из которых у 21% не было респираторных симптомов [Marjot T. et al., 2021].

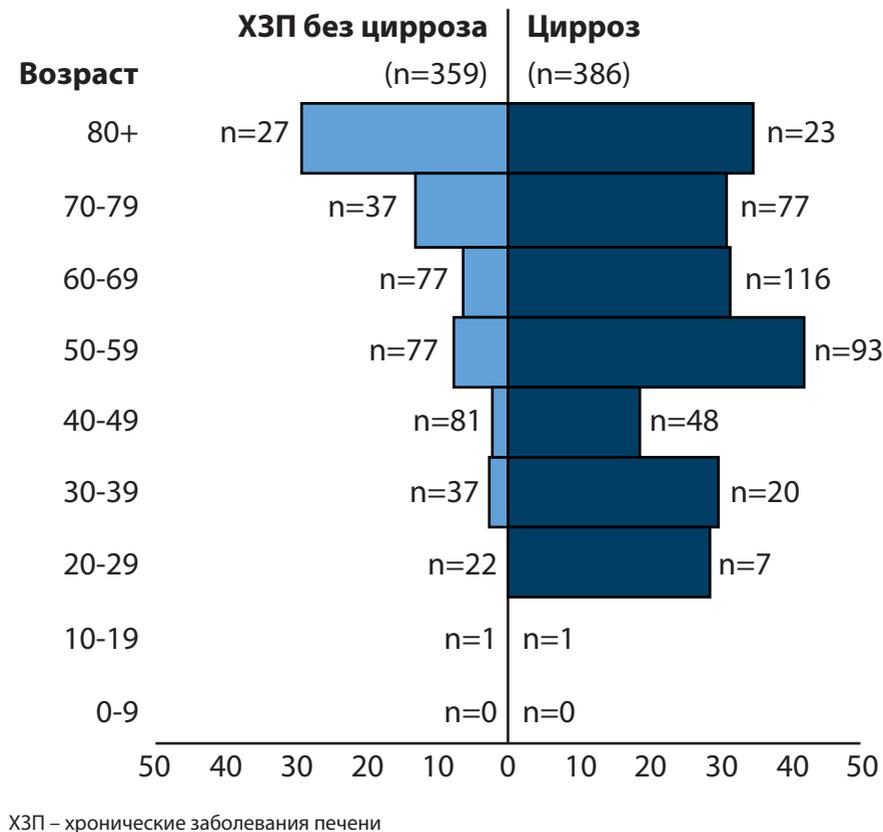


Рисунок 4. Показатели летальности после инфекции SARS-CoV-2

Адаптировано из [Marjot T. et al., 2021]

В общей когорте ХЗП наблюдалось ступенчатое увеличение показателей смертности после госпитализации, поступления в отделение интенсивной терапии и инвазивной вентиляции (таблица 1) [Marjot T. et al., 2021].

На показатели летальности каждой из стадий течения COVID-19 сильно влияет исходная тяжесть ЦП. Эти результаты имеют важное прогностическое значение, которое необходимо учитывать при тщательном наблюдении за пациентами с ЦП на протяжении всей их госпитализации.

Таким образом, исходные стадии ЦП и АБП являются независимыми факторами риска смерти от COVID-19. Эти данные помогут

обосновать клинические решения, касающиеся как эскалации помощи в отделениях интенсивной терапии, так и использования рекомендаций по паллиативной помощи COVID-19 пациентам с запущенным заболеванием печени, у которых наблюдается быстрое клиническое ухудшение состояния в стационаре [Cai Q. et al., 2020].

Таблица 1. Коэффициенты летальности на разных этапах течения заболевания после заражения SARS-CoV-2 в зависимости от стадии заболевания печени

	После госпитализации	После поступления в отделение интенсивной терапии	После получения инвазивной вентиляции легких
ХЗП без цирроза	8% (25/323)	20% (14/69)	21% (13/61)
Чайлд – Пью А	22% (33/150)	40% (16/40)	52% (14/27)
Чайлд – Пью В	39% (43/111)	62% (21/34)	74% (17/23)
Чайлд – Пью С	54% (45/84)	79% (27/34)	90% (19/21)

Ожидается, что большая часть пациентов будет страдать от прогрессирующего ГЦК в результате прерывания программ наблюдения среди пациентов с ЦП и пациентов из группы высокого риска [Chan S.L., Kudo M., 2020]. Пандемия SARS-CoV-2 может иметь глубокие и неожиданные краткосрочные и долгосрочные последствия для смертности от болезней печени из-за ограничения доступа к лечению ВГС. По оценкам математических моделей, отсрочка начала лечения гепатита С на 1 год приведет к избыточной смертности в размере 44 800 для ГЦК и 72 300 для случаев смерти, связанных с заболеваниями печени [Blach S. et al., 2021]. Эти модели подчеркивают необходимость смягчения воздействия COVID-19 на программы лечения вирусных гепатитов.

Высказывались опасения, что пациенты с ТП могут иметь повышенный риск неблагоприятных исходов после инфекции SARS-CoV-2. Однако в международной когорте из 151 взрослого реципиента трансплантата с COVID-19 ТП не была независимо связана со смертью [Webb G.J. et al., 2020]. С другой стороны, другое исследова-

ние показало, что повреждение печени во время COVID-19 у реципиентов ТП было значительно связано со смертностью (OR, 6,91; 95% ДИ, 1,68-28,48). Важно отметить, что снижение иммуносупрессии во время COVID-19 у реципиентов ТП не увеличивало риск смерти или отторжения трансплантата [Rabi A. et al., 2020]. К сожалению, в некоторых странах пандемия COVID-19 привела к сокращению (с 25% до 80%) случаев донорства органов и трансплантации печени [Reddy M. et al., 2020].

3. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ И COVID-19

3.1. Особенности лабораторной и инструментальной диагностики

Паттерн аномальных биохимических показателей печени при поступлении и в течение болезни у госпитализированных пациентов с COVID-19 связан с повышением уровня аминотрансфераз с преобладанием АСТ [Bloom P.P. et al., 2020]. Этот феномен предполагает вирус-специфический опосредованный механизм повреждения печени. АСТ вырабатывается в мышцах, и у пациентов с COVID-19 есть маркеры мышечного повреждения. Повышение уровня АСТ также связано с АБП, ишемией и ЦП, что свидетельствует о влиянии COVID-19 на печень. Как видно из рисунка 5, в легких случаях средние изменения АСТ и АЛТ в начале и на пике госпитализации были относительно небольшими.

В тяжелых случаях АСТ и АЛТ на пике госпитализации были выше, чем при поступлении. Кроме того, ретроспективный анализ показал, что процент легких случаев у пациентов с повышенным уровнем АЛТ и АСТ составил 12,6%, а процент тяжелых случаев – 46,2%. В период лечения у 19% пациентов наблюдались повышенные показатели повреждения печени, но у большинства пациентов отмечалось лишь небольшое и изолированное повышение АЛТ и АСТ, а у ряда пациентов биохимические параметры при выписке были нормальными. Однако у лиц с тяжелым заболеванием чаще сохранялись нарушения функции печени.

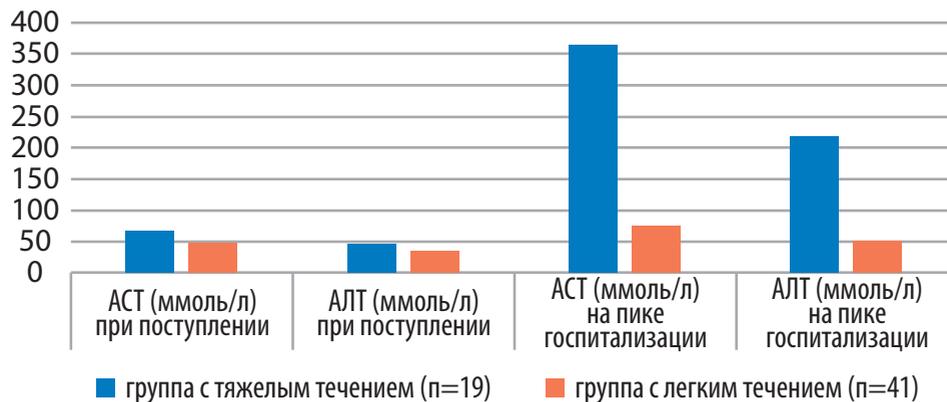


Рисунок 5. Изменение медианы биохимических показателей печени

Адаптировано из [Yu D. et al., 2021]

Пациенты с ЦП, аутоиммунным гепатитом, получающие иммунодепрессанты, и больные после трансплантации, получающие иммуносупрессивную терапию, должны рассматриваться как лица повышенного риска тяжелой формы COVID-19 и иметь приоритет для тестирования на инфекцию; в этой группе следует регулярно контролировать биохимические показатели печени независимо от исходных значений [Yu D. et al., 2021].

Таким образом, биохимические показатели повреждения печени связаны с тяжестью COVID-19 и клиническими исходами. Эти данные имеют важное значение для стратификации риска пациентов с ХЗП во время пандемии COVID-19 [Chu H. et al., 2020].

Все лица с декомпенсацией заболевания печени должны обследоваться на SARS-CoV-2. Проведение диагностических процедур необходимо максимально ограничить. Фиброгастроскопия показана пациентам с высоким риском развития кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода. Пациентам с повышенным риском неблагоприятного течения COVID-19 (например, пациентам с повышенным уровнем альфа-фетопротеина, прогрессирующим течением цирроза, хроническим вирусным гепатитом В высокой степени активности, НАСГ/диабетом и т.д.) УЗИ органов брюшной полости может быть выполнено исходя из доступности ресурсов и оценки индивидуального риска инфицирования. Эндоскопиче-

ская ретроградная холангиография для дилатации или замены стента у пациентов после трансплантации печени или у пациентов с первичным склерозирующим холангитом должна выполняться после тщательного индивидуального анализа риска и пользы, включая риск внутрибольничного инфицирования SARS-CoV-2 в зависимости от локальной нагрузки лечебного учреждения по COVID-19 [Гриневиц В.Б. и др., 2021; Гриневиц В.Б. и др., 2020].

3.2. Медикаментозное лечение

Тактика ведения пациентов с ЦП и COVID-19, в первую очередь, основывается на временных методических рекомендациях (ВМР) «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» и клинических рекомендациях Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений ЦП (2016), а также на принципах, изложенных в рекомендациях Европейского общества по изучению печени (EASL, 2018).

Согласно ВМР «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» в лечении должны использоваться несколько групп препаратов. Во-первых, это этиотропные препараты. Среди указанных во ВМР в лечении больных ЦП разрешен к использованию только рекомбинантный интерферон-альфа и умифеновир, так как остальные препараты (фавипиравир и ремдесивир, а также ранее применяемый гидроксихлорохин) имеют противопоказания у пациентов с ЦП.

Следует избегать назначения НПВП лицам с ЦП и портальной гипертензией [Ioannou G.N. et al., 2020]. Среди препаратов упреждающей противовоспалительной терапии в лечении пациентов с ЦП фактически возможно использование только глюкокортикостероидов, так как препараты таргетной терапии также имеют ряд противопоказаний, исключающих их применение при ЦП.

Согласно ВМР, «назначение низкомолекулярных гепаринов как минимум в профилактических дозах показано всем госпитализированным пациентам и должно продолжаться до выписки».

Использование низкомолекулярных гепаринов обязательно у больных с ЦП, как и у остальных категорий пациентов, за исклю-

чением больных, имеющих противопоказания (продолжающееся кровотечение, уровень тромбоцитов – ниже $25 \times 10^9/\text{л}$). Антибактериальная терапия, согласно рекомендациям, должна назначаться только при наличии убедительных признаков присоединения бактериальной инфекции (повышение прокальцитонина более 0,5 нг/мл, появление гнойной мокроты, лейкоцитоз $> 12 \times 10^9/\text{л}$ (при отсутствии предшествующего применения глюкокортикоидов), повышение числа палочкоядерных нейтрофилов более 10%).

Следует оценивать риск лекарственных взаимодействий, особенно у пациентов с нарушенной функцией печени, а также получающих иммуносупрессивную терапию. Практически все лекарственные препараты, используемые для этиотропной терапии инфекции COVID-19, обладают негативными побочными эффектами в отношении печени. При развитии токсического поражения печени у таких пациентов необходимо руководствоваться соответствующими клиническими рекомендациями [Гриневич В.Б. и др., 2021; Гриневич В.Б. и др., 2020]. Пациенты с НАЖБП в период пандемии COVID-19 нуждаются в активной терапии, направленной на снижение выраженности повреждения печени, степени стеатоза и стадии фиброза, нормализации активности печеночных трансаминаз.

Терапия пациентов с ХЗП, в том числе НАЖБП, в условиях пандемии COVID-19 должна включать использование гепатопротективных плейотропных препаратов с высоким профилем безопасности и минимальным риском (отсутствием) лекарственных взаимодействий.

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) – естественная гидрофильная нецитотоксичная желчная кислота, которая присутствует в норме в составе желчи и занимает 3-5% пула желчных кислот. Важно отметить, что оптимальным препаратом УДХК, представленным в России среди всего разнообразия коммерческих препаратов, является референтный для Евросоюза, США и Российской Федерации препарат Урсофальк (Германия). Такой статус препарата базируется на качестве субстанции, обширной доказательной базе, а также скорости достижения максимального эффекта в оптимальные сроки. По данным исследований, применение Урсофалька обеспечивает более высокую концентрацию УДХК в желчи и в печени, чем неко-

торые аналоги, произведенные в Евросоюзе и Японии. Чем выше концентрация УДХК в печени и желчи, тем выше эффективность терапии: возможно применение меньших доз препарата, а также отмечается более быстрое наступление клинического эффекта [Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., 2019; Хлынов И.Б., Акименко Р.И., Гурикова И.А. и др., 2019]. Урсофальк – в дозе 10-15 мг/кг массы тела достоверно снижает как гепатологические (уменьшение активности воспаления в печени, степени ее стеатоза, фиброза, эффективно профилактирует холецистолитиаз), так и сердечно-сосудистые (улучшает параметры липидного обмена и обладает антиатерогенным действием) риски у коморбидных пациентов с НАЖБП [lavarone M. et al., 2020; Portillo Sanchez P., Bril F., Maximos M. et al., 2015; Stokes C.S., Gluud L.L., Casper M. et al., 2014]. Дополнительным преимуществом использования УДХК в комплексной терапии новой коронавирусной инфекции является универсальная способность молекулы тормозить развитие фиброза и оказывать выраженное системное иммуномодулирующее и противовоспалительное воздействие не только на печень [Sherlock's, 2018], но и на другие органы и системы, что может быть актуальным для профилактики фиброза легких (типичного осложнения инфекции COVID-19) [Mroz M.S., Harvey B.J., 2019; Işık S. et al., 2017], а следовательно, позволяет рассматривать препараты УДХК в программе терапии больных с новой коронавирусной инфекцией и поражением печени. Назначение УДХК в период активной инфекции COVID-19 ассоциировалось с достоверным уменьшением уровня ферритина, интерлейкина-6 и активности АЛТ по сравнению с пациентами, которые не получали УДХК [Chu H. et al., 2020]. При наличии гипераммониемии к лечению добавляют L-орнитин L-аспартат (LOLA) [Лазебник Л.Б. и др., 2020]. При лечении больных с хронической алкогольной интоксикацией доказана эффективность адеметионина [Saigal S. et al., 2021].

Высокая смертность у пациентов с ЦП также должна побудить к рассмотрению новых таргетных методов лечения, таких как дексаметазон, с доказанной эффективностью у госпитализированных пациентов с COVID-19. Однако пациенты с ЦП значительно реже получают таргетную противовирусную терапию, чем пациенты с ХЗП без ЦП, что может отражать опасения клиницистов относи-

тельно профиля безопасности различных лекарственных препаратов. Это подчеркивает важность тщательной оценки гепатотоксичности лекарств во время клинических испытаний COVID-19, чтобы гарантировать, что пациентам с ЦП не будет без надобности отказано в лечении, потенциально влияющем на заболевание.

В настоящее время недостаточно данных для выявления взаимосвязи между иммуносупрессивной терапией и COVID-19 у реципиентов ТП. Существуют два разных мнения. С точки зрения Пекинской рабочей группы по ТП [Szabo G., Saha B., 2020], реципиенты ТП с легким течением инфекции SARS-CoV-2 должны продолжать получать иммуносупрессивную терапию, но у реципиентов ТП с умеренной или тяжелой инфекцией SARS-CoV-2 следует снижать дозу ингибитора кальциневрина. Кроме того, для уменьшения тяжести пневмонии пациентам с ТП, инфицированным COVID-19, следует проводить краткосрочную стероидную терапию. Напротив, в EASL-ESCMID рекомендуют [Pasala S. et al., 2020] регулировать дозу иммунодепрессантов в соответствии со схемами противовирусного лечения, поскольку существует вероятность того, что препараты в обеих схемах будут взаимодействовать друг с другом. Во время пандемии у пациентов, перенесших ТП, следует своевременно выявлять SARS-CoV-2.

Во время пандемии COVID-19 лечение пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, сократило и отложило оказание помощи при других нозологических формах. Такая политика неизбежно оказывает негативное воздействие на течение ХЗП. Эти эффекты включают позднюю диагностику и лечение различных заболеваний печени, которые могут увеличивать заболеваемость и смертность, связанные с ХЗП. Пандемия COVID-19 привела к значительному сокращению донорства органов и ТП.

Тактика ведения пациентов с ЦП во время пандемии COVID-19 чрезвычайно сложна. В свете данных, которые связывают тяжесть заболевания печени со смертью в результате заражения SARS-CoV-2, необходимо соблюдать тщательный баланс между защитой этих пациентов от воздействия вируса и стремлением обеспечить лечение, являющееся золотым стандартом. Подход к каждому пациенту будет определяться индивидуальным риском

и местной эпидобстановкой. Возобновление гепатологической помощи везде, где это возможно, с целью предотвращения прогрессирования заболевания печени может в конечном итоге составить лучшую стратегию для защиты пациентов от неблагоприятных исходов инфекции SARS-CoV-2.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОТКРЫТОГО СРАВНИТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ И COVID-19

С 15.04.2020 на базе ГБУЗ «ККБ № 2» функционирует инфекционный госпиталь для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. В стационаре создано 10 специализированных инфекционных отделений. На базе гастроэнтерологического отделения организовано инфекционное отделение № 3, оказывающее медицинскую помощь по профилям: пульмонология, гастроэнтерология и нефрология (рисунок 6).



Рисунок 6. Профили оказания медицинской помощи в инфекционном отделении № 3 инфекционного госпиталя на базе ГБУЗ «ККБ № 2»

Большинство больных с COVID-19 были с различными сопутствующими заболеваниями, среди которых часть пациентов имели предшествующую гастроэнтерологическую патологию.

С апреля 2020 г. по 01 марта 2021 г. в инфекционном отделении № 3 было пролечено 1676 пациентов, среди них 117 пациентов с заболеваниями органов пищеварения (рисунок 7). У 39 пациентов (33,3%) в структуре гастроэнтерологических заболеваний преобладали ЦП.



Рисунок 7. Структура пациентов с заболеваниями органов пищеварения (инфекционное отделение № 3 инфекционного госпиталя ГБУЗ «ККБ № 2»)

С целью уточнения особенностей течения заболевания у пациентов с ЦП и COVID-19 было проведено открытое сравнительное исследование. В него были включены 39 пациентов с COVID-19 и ЦП (основная группа) и 39 человек с COVID-19, не имевших ХЗП (условно-контрольная группа).

Группы больных не имели достоверных отличий по возрасту, полу и степени поражения легких по данным компьютерной томографии органов грудной клетки. Объем исследований включал необходимый перечень лабораторных исследований для пациентов с COVID-19 согласно временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»: компьютерную томографию органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости. Пациенты с ЦП дополнительно

тестировались для выявления печеночной энцефалопатии (тест связи чисел).

В группе пациентов с ЦП и COVID-19 большинство составляли мужчины (23 из 39 пациентов, 59,0%), возраст – от 35 до 85 лет (медиана 53 года). Диагноз новой коронавирусной инфекции COVID-19 был подтвержден положительным результатом ПЦР на SARS-CoV-2 у 23 больных. В остальных 16 случаях на основании характерной клинико-лабораторной и рентгенологической картины был установлен диагноз U07.2: коронавирусная инфекция COVID-19, вирус не идентифицирован. По данным компьютерной томографии (КТ), поражение легких от 0 до 25% (КТ-1) выявлено у 12 пациентов, от 25 до 50% (КТ-2) – у 6 человек, от 50 до 75% (КТ-3) – у 6, от 75 до 100% – у одного больного. В 8 случаях подтвержденной ПЦР коронавирусной инфекции COVID-19 поражение легких на КТ не выявлено (КТ-0). Процент поражения легких по КТ варьировал от 0 до 90% (медиана 36%). В этиологической структуре преобладали вирусные (17 пациентов: вирусный С – 15, вирусный В – 1, вирусные микст-инфекции В + С – 1 больной) и алкогольные (15 пациентов) ЦП. В одном случае ЦП развился в исходе первичного склерозирующего холангита, еще в одном – в исходе перекрестного синдрома (аутоиммунный гепатит и первичный билиарный холангит). Остальные пять пациентов имели криптогенный ЦП. У 2 больных с ЦП впервые были выявлены очаговые образования, подозрительные на развитие гепатоцеллюлярного рака. Еще у одного пациента был ранее установлен диагноз гепатоцеллюлярной карциномы на фоне ЦП. Согласно классификации Чайлд – Пью подавляющее большинство составляли больные ЦП класса С (28 человек, 71,8%); 9 пациентов (23,1%) – класса В. Только у 2 пациентов (5,1%) был выявлен класс А. Количество баллов по шкале Чайлд – Пью варьировало от 5 до 14 баллов, медиана 11 баллов.

Синдром портальной гипертензии у пациентов основной группы проявлялся асцитом (30 человек, 76,9%) и варикозным расширением вен пищевода (12 пациентов, 30,8%). По классификации, предложенной Международным клубом по изучению асцита (International Ascetic Club), асцит 1-й ст. выявлен у пяти больных, асцит 2-й ст. – у 12, асцит 3-й ст. – у 13 человек. Дренирование брюшной полости

под УЗ-контролем выполнено 12 пациентам с напряженным асцитом. В 11 случаях (28,2%) асцит сочетался с правосторонним или двусторонним гидротораксом, 5 пациентам потребовалась разгрузочная плевральная пункция под УЗ-контролем. Согласно временным методическим рекомендациям «Организация работы эндоскопических подразделений и обеспечение эпидемиологической безопасности эндоскопических вмешательств в условиях эпидемии новой коронавирусной инфекции» эндоскопические исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с подозрением и установленным диагнозом COVID-19 должны проводиться, если вмешательство считается абсолютно необходимым в связи с непосредственной угрозой жизни пациента. Отсрочка момента выполнения процедуры значительно повлияет на прогноз у конкретного пациента, поэтому плановая фиброгастроскопия с целью оценки степени варикозного расширения вен пищевода у пациентов с циррозом печени не проводилась. Наличие варикозного расширения вен пищевода оценивалось ретроспективно по данным предоставленных предшествующих медицинских документов. Сведения о наличии варикозного расширения вен пищевода были получены у 13 пациентов из 39, из них варикозное расширение вен пищевода 0-й ст. было у одного пациента, 1-й ст. – у 2, 2-й ст. – у 4, 3-й ст. – у 6 больных.

Одним из основных проявлений синдрома печеночно-клеточной недостаточности была печеночная энцефалопатия, которая оценивалась у всех пациентов с помощью теста связи чисел. В целом печеночная энцефалопатия 1-4 стадий была выявлена у подавляющего большинства пациентов: 38 из 39 (97,4%). Из них первую стадию энцефалопатии имели 16 пациентов (42,1%), вторую стадию – 13 (34,2%), третью стадию – 6 (15,8%), четвертую стадию (кома) – 3 человека (7,9%).

При сравнении двух групп пациентов с COVID-19, ЦП и без ХЗП был выявлен ряд достоверных отличий. Они были предсказуемы и отражали наличие нарушений функции печени. Так, в группе больных с ЦП были более высокие показатели общего билирубина ((92,3±1,5) мкмоль/л против (9,3±1,9) мкмоль/л, $p<0,05$), АСТ ((195,3±2,8) ЕД/л против (45,0±5,0) ЕД/л, $p<0,05$), АЛТ (94,2±1,6) ЕД/л

против (40,6±5,2) ЕД/л, $p<0,05$). Исходные показатели протромбинового времени ((19,5±1,9) с против (13,3±1,3) с, $p<0,05$). У пациентов с ЦП также отмечено нарушение функции почек, что отражалось в более высоких показателях креатинина ((107,1±2,5) мкмоль/л против (84,8±3,1) мкмоль/л, $p<0,05$) и более низкой скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI ((77,0±0,9) мл/мин/1,73 м² против 82,0±2,7 мл/мин/1,73 м², $p<0,05$).

По данным общего анализа крови больные COVID-19 с ЦП за счет наличия гиперспленизма ожидаемо имели более низкие показатели тромбоцитов (134,1±6,7×10⁹/л против 238,7±5,8×10⁹/л, $p<0,05$). Кроме того, у них чаще выявлялась анемия, что проявлялось более низким уровнем эритроцитов (3,3±0,7×10¹²/л против 4,8±0,3×10¹²/л, $p<0,05$) и гемоглобина ((97,6±2,9) г/л против (139,4±3,2) г/л, $p<0,05$), чем в группе контроля. Несмотря на предшествующий гиперспленизм, уровень лейкоцитов достоверно не отличался в обеих группах и даже имел тенденцию к повышению у пациентов с ЦП (7,6±2,7×10⁹/л против 6,5±1,8×10⁹/л, $p>0,05$). Это, вероятно, связано с присоединением бактериальных инфекций при ЦП и подтверждалось также достоверно более высоким абсолютным числом нейтрофилов (5,9±0,7×10⁹/л против 4,5±0,3×10⁹/л, $p<0,05$) и повышенным уровнем прокальцитонина ((1,68±0,25) нг/мл против (0,12±0,05) нг/мл, $p<0,05$) по сравнению с контрольной группой. В то же время абсолютное количество лимфоцитов, СРБ и ферритин, косвенно отражающие степень «цитокинового шторма» при COVID-19, были сопоставимы в группе пациентов с ЦП и в группе контроля.

По результатам лечения средний койко-день в группе пациентов с ЦП и COVID-19 составлял 11,6 дня (от 1 до 27). Оксигенотерапия потребовалась 26 больным из 39 (66,7%), 11 человек (28,2%) находились на лечении в АРО, из них два пациента с классом В по Чайлд – Пью, 9 – с классом С по Чайлд – Пью. Десяти пациентам потребовалось проведение инвазивной ИВЛ (9 – с декомпенсированным, 1 – субкомпенсированным ЦП). По шкале модели терминальной стадии заболеваний печени (MELD) средний балл в этой группе пациентов с ЦП и COVID-19 составил 18,4±1,8 (диапазон от 5 до 36), что соответствует 6,0% расчетной 3-месячной летальности пациентов [Kamath P. et al., 2001]. Фактическая летальность в теку-

щую госпитализацию у пациентов с ЦП и COVID-19 составила 33,3%: умерли 13 человек из 39. Течение COVID-19 в контрольной группе было более благоприятным. Летальность в группе без ЦП составила 2,6% (против 33,3% в группе с ЦП, $p < 0,05$). Умерла одна пациентка 50 лет от массивной тромбоэмболией легочной артерии.

В то же время при наличии ЦП и тяжелого поражения легких возможен благоприятный исход заболевания. Это иллюстрирует клинический пример пациента П.В.А., история болезни № 37 489. Мужчина, в возрасте 61 года, 10.12.2020 поступил в инфекционное отделение № 3 инфекционного госпиталя ГБУЗ «ККБ № 2». При поступлении пациент предъявлял жалобы на общую слабость, недомогание, ломоту в теле, повышение температуры до 38,6, кашель со скудной слизистой мокротой, одышку, чувство тяжести в грудной клетке, тошноту, рвоту. За три дня до поступления был выписан из терапевтического отделения стационара по месту жительства, где находился на лечении с диагнозом: цирроз печени, алиментарно-токсический, класс С по Чайлд – Пью. После выписки повышалась температура, появилась и нарастала общая слабость. Пациент был доставлен бригадой СМП в инфекционный госпиталь ГБУЗ «ККБ № 2», выполнена КТ органов грудной клетки, выявлены двусторонние инфильтративные изменения в легких с высокой вероятностью вирусной пневмонии, КТ-4 (90% поражения). Объективно: состояние пациента тяжелое. В сознании, ориентирован в пространстве, времени, собственной личности, снижена память на недавние события. Кожные покровы и видимые слизистые желтушные, пальмарная эритема, единичные телеангиоэктазии. Периферических отеков нет. Частота дыхания (ЧД) 20 в минуту, сатурация 86% на атмосферном воздухе. Начата оксигенотерапия с потоком 10 л в минуту через лицевую маску с накопителем, на этом фоне сатурация 95-96%. Пульс – 88 в минуту, АД – 120/80 мм рт. ст. Живот несколько увеличен в размерах за счет ненапряженного асцита, имеется грыжевое выпячивание в области пупка, печень средних размеров, селезенка увеличена, пальпируется нижний полюс, притупление перкуторного звука по боковым фланкам живота. По данным УЗИ органов брюшной полости – УЗ-признаки среднего гидроперитонеума, пупочной грыжи, выраженных диффузных изменений печени (цирротическая транс-

формация), увеличенной в размерах селезенки, диффузных изменений поджелудочной железы. По результатам обследования был установлен диагноз: Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, подтвержденная в лаборатории ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии» от 12.12.2020 (протокол исследования № 189 866), тяжелая форма. Двусторонняя полисегментарная пневмония, тяжелое течение. Осложнение: Дыхательная недостаточность 2-й ст. Сопутствующий диагноз: Цирроз печени, алиментарно-токсический, класс С по Чайлд – Пью (11 баллов), MELD 18 баллов.

Клинический пример пациента с циррозом печени и COVID-19

	10.12.2020	11.12.2020	15.12.2020	18.12.2020	21.12.2020	23.12.2020
Температура	38,6	37,5	36,2	36,4	36,5	36,5
Сатурация	86%	85%	89%	91%	93%	93%
Оксигенотерапия, л/мин	10	12	8	5	3	–
Лейкоциты	9,28		5,44	12	11,6	
Лимфоциты	1,43		1,2	1,8	1,7	
Гемоглобин	115		103	110	112	
Тромбоциты	106		118	145	152	
ПТВ		18,2	17,1	16	15,8	
Общий билирубин	103	89	63	56	54	
АСТ	162	14	104	136	124	
АЛТ	86	53	43	52	48	
Альбумин		20,2		24	28	
Креатинин	150	111	76	80	78	
СРБ	115	88	60	33	13,6	
Ферритин		136	148	152	178	
Прокальцитонин		0,178	0,091	0,084	0,046	
ПЦР на SARS-CoV-2		+			–	Выписан
Антикоагулянты						→
ГКС						→
АБТ 1-й линии						→
Альбумин, диуретики						→
Лечение печеночной энцефалопатии						→

Рисунок 8. Динамика лабораторных показателей и проводимое лечение у пациента с циррозом печени и COVID-19

Синдром портальной гипертензии: спленомегалия, асцит 2-й ст. Синдром гепатоцеллюлярной недостаточности (паренхиматозная желтуха, коагулопатия, гипоальбуминемия). Печеночная энцефалопатия 1-й ст.

На рисунке 8 представлена динамика лабораторных показателей пациента П.В.А. На фоне проводимой терапии, включавшей антикоагулянты, ГКС, антибактериальную терапию 1-й линии, оксигенотерапию, заместительную терапию альбумином, диуретики (фуросемид, спиронолактон), лечение печеночной энцефалопатии (L-орнитин-L-аспартат, лактулоза, рифаксимин), профилактику симптоматических язв и эрозий (омепразол), отмечалась быстрая положительная динамика течения заболевания, нормализовалась температура тела, регрессировала одышка, восстановились показатели сатурации. Пациент был отлучен от кислорода и через 13 дней был выписан на амбулаторное лечение.

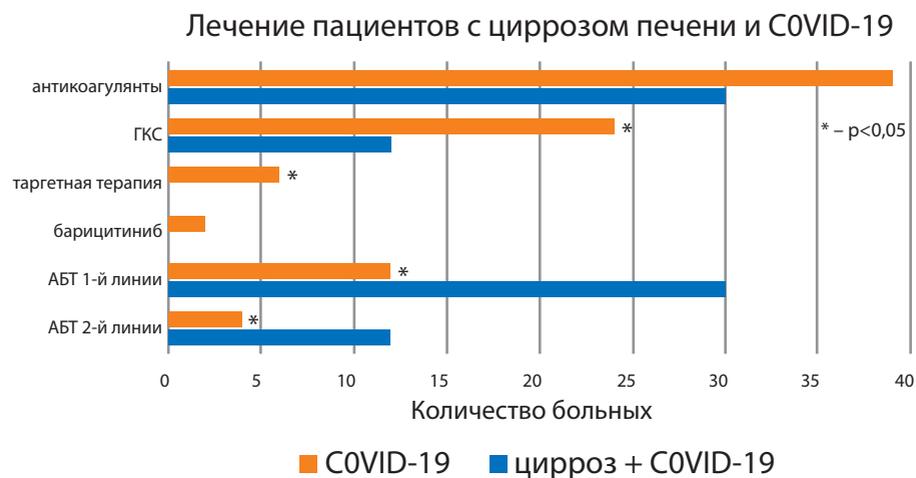


Рисунок 9. Сравнительная оценка частоты применения препаратов для лечения COVID-19 у пациентов с циррозом печени и без хронических заболеваний печени

На рисунке 9 представлен сравнительный анализ применения препаратов для лечения COVID-19 у больных с ЦП и без хронических заболеваний печени. Пациенты с ЦП достоверно чаще получали антибактериальную терапию как первой линии, так и препаратами резерва. Им достоверно реже проводили таргетную терапию и назначали глюкокортикостероиды, что связано с меньшей выраженностью признаков цитокинового шторма у этой группы больных, а также с наличием противопоказаний к применению таргетных препаратов. Наш опыт показал, что большинство пациентов

с ЦП должны были получать антибактериальную терапию ввиду высокого риска бактериальных инфекций, что подтверждалось повышенным абсолютным количеством нейтрофильных гранулоцитов и уровнем прокальцитонина. С учетом того, что у большинства пациентов был диагностирован асцит, в ряде случаев с признаками инфицирования асцитической жидкости, для профилактики и лечения спонтанного бактериального перитонита больные также нуждались в антибактериальной терапии.

Большой интерес представляют пациенты после ТП. С 15.04.2020 по 01.03.2021 в инфекционном отделении № 3 ГБУЗ «ККБ № 2» пролечены три пациента (мужчины в возрасте от 55 до 72 лет), которые ранее перенесли ТП. Хирургическая операция у них была выполнена в сроки от 3 до 10 лет назад. У двух пациентов трансплантация проводилась по поводу ЦП в исходе хронического ВГС. Причем в первом случае на фоне ЦП уже развилась гепатоцеллюлярная карцинома, у одного пациента – по поводу ЦП в исходе хронического микст-вирусного гепатита В+D. В 2011 г. в ГБУЗ «ККБ № 2» впервые одному пациенту была выполнена ТП. У одного больного она была проведена в ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1», еще один пациент был прооперирован в США. До заболевания новой коронавирусной инфекцией все пациенты чувствовали себя удовлетворительно и находились на монокомпонентной иммуносупрессивной терапии такролимусом. Пациент с микст-вирусным гепатитом В+D для контроля репликации вируса гепатита В постоянно принимает энтекавир, два других пациента ранее были излечены от ВГС. У двух пациентов COVID-19 протекал в среднетяжелой форме, у одного – в тяжелой форме (это полиморбидный пациент 72 лет, который помимо перенесенной ТП имеет ИБС, стенокардию напряжения III ФК, стентирование коронарных артерий в 2012 г., аортокоронарное шунтирование (АКШ) в 2016 г., сахарный диабет 2-го типа, на инсулинотерапии, хроническая болезнь почек С3б, что, вероятно, обусловило тяжелое течение новой коронавирусной инфекции).

Два пациента, у которых заболевание протекало в среднетяжелой форме, получали только противовирусную терапию фавипиравиром и антикоагулянтную терапию, признаков ЦШ и дыха-

тельной недостаточности у них не было. У третьего пациента, у которого заболевание протекало в тяжелой форме, развился ЦШ, потребовавший введения глюкокортикостероидов и таргетной терапии сарилумабом. Развилась дыхательная недостаточность 2-й ст., потребовавшая длительной оксигенотерапии. Пациент, находившийся в стационаре 22 койко-дня, был успешно выписан.

Таким образом, среди больных гастроэнтерологического профиля, проходивших лечение в инфекционном госпитале ГБУЗ «ККБ № 2», преобладали пациенты с заболеваниями печени (60%), большинство из которых составляли ЦП. Наличие тяжелого заболевания неблагоприятно влияет на течение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). В результате повышается потребность в проведении оксигенотерапии и вероятность попадания пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии. Появляется необходимость перевода пациента на инвазивную ИВЛ, что связано с высоким риском летального исхода в текущую госпитализацию. Тяжелое течение COVID-19 у пациентов с ЦП обусловлено присоединением бактериальных осложнений и декомпенсацией заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повреждение печени и ХЗП связаны с более тяжелым течением и ростом смертности от COVID-19, поэтому выявление показателей, включающих ферменты печени, фиброз и стеатоз печени, может быть приоритетным в качестве прогностических маркеров тяжести COVID-19. Иммунный воспалительный статус лиц с заболеванием печени влияет на течение других инфекционных заболеваний. Это особенно актуально с учетом нынешних одновременных пандемий НАЖБП / НАСГ и COVID-19 во всем мире.

Исследование международного реестра демонстрирует особенности течения COVID-19 у пациентов с ХЗП [Marjot T. et al., 2021]:

- исходная тяжесть ХЗП является основным фактором, определяющим прогноз заболевания;
- по мере того, как тяжесть заболевания печени прогрессирует от ХЗП без цирроза до каждого класса ЦП по шкале Чайлд – Пью,

наблюдается постепенное повышение риска основных неблагоприятных исходов, включая потребность в ОИТ и смерть;

- пациенты с ЦП имеют высокие показатели декомпенсации функции печени и смерти после инфекции SARS-CoV-2;
- к другим факторам риска смерти относятся пожилой возраст и АБП;
- большинство случаев смерти пациентов с ЦП было связано с патологией легких, ассоциированных с COVID-19.

Во время пандемии COVID-19 лечение пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, сократило и отложило оказание помощи при других медицинских патологиях. Такая политика неизбежно оказывает негативное воздействие на пациентов с ХЗП. Нежелательные эффекты включают позднюю диагностику и лечение различных заболеваний печени, которые могут увеличивать смертность, связанную с ХЗП. Пандемия COVID-19 привела к значительному сокращению донорства органов и ТП, негативно повлияла на усилия по искоренению вирусного гепатита во всем мире.

В этой ситуации особое внимание следует уделять скринингу и лечению пациентов с ХЗП (ГЦК, вирусный гепатит, НАЖБП / НАСГ и АБП).

Рекомендации относительно лечения ХЗП сохраняются, с упором на необходимость обращения в специализированные гастроэнтерологические центры, если это необходимо. Лечение пациентов с ХЗП включает модификацию образа жизни (отказ от вредных привычек) и питания, использование гепатопротективных препаратов, средств коррекции проницаемости кишечного барьера. При инфицировании SARS-CoV-2 оптимальным гепатопротектором считается УДХК (Урсофальк), которая оказывает цитопротекторный эффект, защищая клетки печени, эпителиоциты дыхательных путей и толстого кишечника. УДХК оказывает положительный эффект на бронхолегочную систему, что приводит к улучшению острого респираторного дистресс-синдрома за счет эффективной модуляции цитокинов, ингибирования апоптоза эпителиальных клеток, это помогает купировать отек и воспаление легких [Subramanian S. et al., 2020; Niu F., 2019; Ishik S. et al., 2017]. Получены данные по успешному лечению препаратами УДХК рецидивирующей кластри-

диозной инфекции и предотвращения ее рецидивов в кишечнике (спровоцированного приемом антибиотиков) [Webb B.J. et al., 2019; Weingarden A.R. et al., 2016]. По современным воззрениям, УДХК может рассматриваться как уникальный препарат универсального цитопротекторного действия, расширение терапевтических возможностей которого перспективно и подлежит дальнейшему многостороннему изучению.

Пациенты с ХЗП, особенно с ЦП или тяжелым поражением печени, должны иметь приоритет для вакцинации против SARS-CoV-2. Последующее наблюдение за вакцинированными пациентами с ХЗП может выявить дополнительные механизмы нарушения иммунного ответа у этих людей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Павлов Ч. С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложненных цирроза печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2016; 26[4]: 71-102.
- Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дощицин В.Л. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный консенсус 2020 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. Т. 19, № 4. С. 2630.
- Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Педь В.И. и др. Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов и Научного общества гастроэнтерологов России. 2-е изд. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. № 3. С. 5-82.
- Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Алексеенко С.А. и др. Российский консенсус «Гипергаммониемии у взрослых». Утвержден в качестве документа Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) и Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) 20-21 ноября 2019 г. XIV Национальным конгрессом терапевтов и XXII съездом НОГР // Терапия. – 2020. № 4. С. 26-51.
- Asrani S.K., Devarbkhavi N., Iton Dzh. et al. Bremsya pecheni bolezney v mire. J. Hepatol. 2019; 70: 151-171.
- Arvaniti V., D'Amico G., Fede G. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. Gastroenterology. 2010; 139: 1246-1256.
- Alessi J., De Oliveira G.B., Schaan B.D. et al. Dexamethasone in the era of COVID-19: friend or foe? An essay on the effects of dexamethasone and the potential risks of its inadvertent use in patients with diabetes. Diabetol Metab Syndr. 2020; 12: 80.
- Albillos A., Lario M., Alvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. J Hepatol. 2014; 61: 1385-1396.
- Bhoori S. COVID-19 in long-term liver transplant patients: preliminary experience from an Italian transplant centre in Lombardy / S. Bhoori, R. E. Rossi, D. Citterio, V. Mazzaferro // Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2020; 5: 532-533.
- Bertolini A., van de Peppel I.P., Bodewes F. et al. Abnormal liver function tests in patients with COVID-19: relevance and potential pathogenesis. Hepatology. 2020; 72: 1864-1872.
- Blach S., Kondili L.A., Aghemo A. et al. Impact of COVID-19 on global HCV elimination efforts. J Hepatol. 2021; 74: 31-36.
- Bloom P.P., Meyerowitz E.A., Reinus Z. et al. Liver biochemistries in hospitalized patients with COVID-19. Hepatology. 2020; 73: 890-900.
- Cai Q., Huang D., Yu H. et al. COVID-19: abnormal liver function tests. J. Hepatol. 2020; 73(3): 566-574.
- Chai X., Hu L., Zhang Y. et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. Int. J. Infect Dis. 2020 Jul; 96: 19-24.
- Chan S.L., Kudo M. Impacts of COVID-19 on liver cancers: during and after the pandemic. Liver Cancer. 2020; 9: 491-502.
- Chu H., Chan J-W., Yuen T-T. et al. Comparative tropism, replication kinetics, and cell damage profiling of SARS-CoV-2 and SARS-CoV with implications for clinical manifestations, transmissibility, and laboratory studies of COVID-19: an observational study. Lancet Microbe. 2020; 1: e14-e23.
- Chen X., Jiang Q., Ma Z. et al. Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 and hepatitis B virus co-infection. Virol Sin. 2020; 35: 842-845.
- Chen L., Huang S., Yang J. et al. Clinical characteristics in patients with SARS-CoV-2/HBV co-infection. J Viral Hepat. 2020; 27: 1504-1507.
- Centers for Disease Control and Prevention. People who are at higher risk for severe illness // www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-at-higher-risk.html.
- Colmenero J. Epidemiological pattern, incidence, and outcomes of COVID-19 in liver transplant patients / J. Colmenero, M. Rodríguez-Perálvarez, M. Salcedo et al. // J. Hepatol. 2021; 74: 148-155.
- Dhampalwar S. Outcomes of Coronavirus Disease 2019 in Living Donor Liver Transplant Recipients / S. Dhampalwar, S. Saigal, N. Choudhary et al. // Liver Transpl. 2020; 26: 1665-1666.
- Davidov-Derevynko Y., Ben Yakov G., Wieder A. et al. The liver in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2021 Feb 26.
- De Smet V., Verhulst S., van Grunsven L.A. Single cell RNA sequencing analysis did not predict hepatocyte infection by SARS-CoV-2. J Hepatol. 2020; 73: 993-995.
- Duarte-Neto A.N., Monteiro R.A., Silva L.F. et al. Pulmonary and systemic involvement in COVID-19 patients assessed with ultrasound-guided minimally invasive autopsy. Histopathology. 2020; 77: 186-197.
- European Association for the Study of the Liver; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis // J. Hepatol. 2018; 69: 406-460.
- Guan W., Ni Z., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020; 382: 1708-1720.
- Harrison S.L., Fazio-Eynullayeva E., Lane D.A. et al. Comorbidities associated with mortality in 31,461 adults with COVID-19 in the United States: a federated electronic medical record analysis. PLoS Med. 2020; 17: e1003321.
- Hooper J.E., Padera R.F., Dolhnikoff M. et al. A postmortem portrait of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: a large multiinstitutional autopsy survey study. Arch Pathol Lab Med. 2021; 145: 529-535.
- Ioannou G.N., Liang P.S., Locke E. et al. Cirrhosis and SARS-CoV-2 infection in US Veterans: risk of infection, hospitalization, ventilation and mortality. Hepatology. 2021 Jul; 74(1): 322-335.

30. Iavarone M., D'Ambrosio R., Soria A. et al. High rates of 30-day mortality in patients with cirrhosis and COVID-19. *J Hepatol.* 2020; 73: 1063-1071.
31. Işık S., Karaman M., Çilaker Micili S., Çağlayan-Sözmen Ş., Bağrıyanık H.A., Arıkan-Ayyıldız Z., Uzuner N., Karaman Ö. Beneficial effects of ursodeoxycholic acid via inhibition of airway remodelling, apoptosis of airway epithelial cells, and Th2 immune response in murine model of chronic asthma. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2017 Jul-Aug; 45(4): 339-349.
32. Jalan R., Saliba F., Pavesi M., Amoros A., Moreau R., Jines P. et al. Development and validation of a prognostic scale for predicting mortality in patients with acute or chronic liver failure. *J Hepatol.* 2014; 61: 1038-1047.
33. Ji D., Qin E., Xu J. et al. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: a retrospective study. *J Hepatol.* 2020; 73: 451-453.
34. Lai C.C., Ho C.H., Cheng K.C. Effect of liver cirrhosis on long-term outcomes after acute respiratory failure: a population-based study. *World J Gastroenterol.* 2017; 23: 2201-2208.
35. Liu R., Zhao L., Cheng X. et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with hepatitis B virus infection – a retrospective study. *Liver Int.* 2021; 41: 720-730.
36. Li Y., Xiao S.Y. Hepatic involvement in COVID-19 patients: pathology, pathogenesis, and clinical implications. *J Med Virol.* 2020; 92: 1491-1494.
37. Liu J., Li S., Liang B. et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine.* 2020; 55: 102763.
38. Mantovani A., Beatrice G., Dalbeni A. Coronavirus disease 2019 and prevalence of chronic liver disease: a meta-analysis. *Liver Int.* 2020; 40(6): 1316-1320.
39. Mao R., Qiu Y., He J.S. et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5(7): 667-678.
40. Martinez M.A., Franco S. Impact of COVID-19 in Liver Disease Progression *Hepatology Communications*, V: 5, I: 7, P: 1138-1150, 2021.
41. Marjot T., Moon A.M., Cook J.A. et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: an international registry study. *J Hepatol.* 2021; 74: 567-577.
42. Marjot T., Webb G.J., Barritt A.S. et al. COVID-19 and liver disease: mechanistic and clinical perspectives. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021; 10: 1-17.
43. Medhat M.A., El Kassas M. Letter regarding «High rates of 30-day mortality in patients with cirrhosis and COVID-19». *J Hepatol.* 2020; 73: 1569-1570.
44. McIntosh K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): epidemiology, virology, clinical features, diagnosis, and prevention. Literature review, 2020.
45. Molnar M.Z. Outcomes of critically ill solid organ transplant patients with COVID-19 in the United States / M.Z. Molnar, A. Bhalla, A. Azhar et al. // *Am J Transplant.* – 2020; 20: 3061-3071.
46. Montastruc F., Thuriot S., Durrieu G. Hepatic disorders with the use of remdesivir for coronavirus 2019. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020; b18: b2835-2836.
47. Mroz M.S., Harvey B.J. Ursodeoxycholic acid inhibits EnaC and Na/K pump activity to restore airway surface liquid height in cystic fibrosis bronchial epithelial cells // *Steroids.* 2019. No. 151. P. 108461. Vol. 45, No. 4. P. 339-349.
48. Niu F., Xu X., Zhang R. et al. Ursodeoxycholic acid stimulates alveolar fluid clearance in LPS-induced pulmonary edema via the ALX/cAMP/PI3K pathway. *J Cell Physiol.* 2019; 234: 20057-20065.
49. Paizis G., Tikellis C., Cooper M.E. et al. Chronic liver injury in rats and humans upregulates the novel enzyme angiotensin converting enzyme 2 // *Gut.* 2005. Vol. 54, No. 12. P. 1790-1796.

50. Pasala S., Barr T., Messaoudi I. Impact of alcohol abuse on the adaptive immune system. *Alcohol Res.* 2015; 37: 185-197.
51. Pimpin L., Cortez-Pinto H., Negro F. et al. Burden of liver disease in Europe: epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol.* 2018; 69: 718-735.
52. Pirola C.J., Sookoian S. SARS-CoV-2 virus and liver expression of host receptors: putative mechanisms of liver involvement in COVID-19. *Liver Int.* 2020; 40: 2038-2040.
53. Philips C.A., Ahamed R., Augustine P. SARS-CoV-2 related liver impairment – perception may not be the reality. *J Hepatol.* 2020; 73: 991-992.
54. Rabi A., Sadowski B., Adeniji N. et al. Liver damage in liver transplant recipients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): multicenter experience of the USA. *Hepatology.* 2020; 72: 1900-1911.
55. Rakanelli V., Remann B. Pechen' kak immunologicheskii organ. *Gepatologiya.* 2006; 43: S54- S62.
56. 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: 765-767.
57. Reddy M.S., Hakeem A.R., Klair T. et al. Trinational study exploring the early impact of the COVID-19 pandemic on organ donation and liver transplantation at national and unit levels. *Transplantation.* 2020; 104: 2234-2243.
58. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M. et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA.* 2020; 323: 2052-2059.
59. Rodriguez-Tajes S., Miralpeix A., Costa J. et al. Low risk of hepatitis B reactivation in patients with severe COVID-19 who receive immunosuppressive therapy. *J Viral Hepat.* 2021; 28: 89-94.
60. Saigal S., Kapoor D., Roy D.S. Ademetionine in patients with liver disease: a review // *Int. J. Res. Med. Sci.* 2019. Vol. 7, No. 6. P. 2482-2493.
61. Sahu K.K., Cerny J. A review on how to do hematology consults during COVID-19 pandemic. *Blood Rev.* 2021; 47: 100777.
62. Sepanlou S.G., Safiri S., Bisignano C. et al. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5: 245-266.
63. Sterling R.K., Oakes T., Gal T.S. et al. The fibrosis-4 index is associated with need for mechanical ventilation and 30-day mortality in patients admitted with coronavirus disease 2019. *J Infect Dis.* 2020; 222: 1794-1797.
64. Subramanian S., Iles T., Ikramuddin S., Steer S.J. Benefits of clinical trial of ursodeoxycholic acid in patients with COVID-19. *Vaccine.* 2020; 8: 320.
65. Szabo G., Saha B. Alcohol's effect on host defense. *Alcohol Res Curr Rev.* 2015; 37: 159-170.
66. Teltschik Z., Rabiee A., Sadowski B., Adeniji N. et al. Liver injury in liver transplant recipients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): U.S. multicenter experience. *Hepatology.* 2020; 72: 1900-1911.
67. Targher G., Mantovani A., Byrne C.D. et al. Risk of severe illness from COVID-19 in patients with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and increased fibrosis scores. *Gut.* 2020; 69: 1545-1547.
68. Tomazini B.M., Maia I.S., Cavalcanti A.B. et al. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020; 324: 1307-1316.
69. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020; 395: 1417-1418.

70. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan. *China Jama*. 2020; 323(11): 1061-1069.
71. Wang X., Sahu K.K., Cerny J. Coagulopathy, endothelial dysfunction, thrombotic microangiopathy and complement activation: potential role of complement system inhibition in COVID-19. *J Thromb Thrombolysis*. 2020; 15: 1-6.
72. Wang Y., Liu S., Liu H. et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J Hepatol*. 2020; 73: 807-816.
73. Wang Q.Q., Davis P.B., Xu R. COVID-19 risk, disparities and outcomes in patients with chronic liver disease in the United States. *EClinicalMedicine*. 2021; 31: 100688.
74. Wang Q., Zhao H., Liu L.G. et al. Pattern of liver injury in adult patients with COVID-19: a retrospective analysis of 105 patients. *MilMed Res*. 2020; 7(1): 28.
75. Webb G.J., Marjot T., Cook J.A., Aloman C., Armstrong M.J., Brenner E.J. et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in liver transplant recipients: an international registry study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020; 5: 1008-1016.
76. Webb B.J., Brunner A., Lewis J. et al. Repurposing an Old Drug for a New Epidemic: Ursodeoxycholic Acid to Prevent Recurrent *Clostridioides difficile* Infection. *Clin Infect Dis*. 2019; 68(3): 498-500.
77. Weingarden A.R., Chen C., Zhang N. et al. Ursodeoxycholic acid inhibits *Clostridium difficile* spore germination and vegetative growth and prevents recurrence of infection-associated ileal pouchitis. *J Clin Gastroenterol*. 2016 Sep; 50(8): 624-630.
78. Yu D., Du Q., Yan S. et al. Liver damage in COVID-19: clinical features and treatment tactics. *Virology*. 2021; 18: 121.
79. Yang J., Zheng Y., Gou X. et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020; 94: 91-95.
80. Zhang C., Shi L., Wang F.S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020; 5(5): 428-430.
81. Zhang Y., Zheng L., Liu L. et al. Liver impairment in COVID-19 patients: a retrospective analysis of 115 cases from a single centre in Wuhan city, China. *Liver Int*. 2020; 40(9): 2095-2103.
82. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [published correction appears in *Lancet*. 2020 Mar 28; 395(10229): 1038].
83. Zhu J., Ji P., Pang J. et al. Clinical characteristics of 3062 COVID-19 patients: a meta-analysis. *J Med Virol*. 2020; 92(10): 1902-1914.

