

УДК 616-06

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

**В.И. Петров^{1,4}, А.В. Пономарева^{1,5}, И.В. Ивахненко²,
О.В. Развалеева³, Б.А. Мешрки⁶, В.И. Стаценко¹**

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

¹кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии,

²кафедра амбулаторной и скорой медицинской помощи,

³кафедра внутренних болезней

⁴Научный центр инновационных лекарственных средств

⁵ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр»,

⁶студентка 6-го курса лечебного факультета

Инфекция, вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2, первоначально ассоциировалась с поражением органов дыхания и развитием респираторных симптомов. Однако впоследствии было показано, что COVID-19 можно рассматривать как системный воспалительный процесс с множественным поражением органов. Одним из наиболее частых внелегочных проявлений инфекции SARS-CoV-2 является поражение печени. В настоящее время рассматривается несколько факторов воздействия на печень при COVID-19: вирусное иммунологическое повреждение, гипоксия, системный воспалительный процесс, лекарственная токсичность и прогрессирование имеющихся заболеваний печени. Данный обзор посвящен анализу имеющихся данных о механизмах и клинических проявлениях повреждения печени при новой коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: COVID-19, гипоксический гепатит, неалкогольная жировая болезнь печени, цирроз печени.

DOI 10.19163/1994-9480-2020-4(76)-9-15

ETIOPATHOGENETIC ASPECTS OF LIVER INJURY IN PATIENTS WITH COVID-19

**V.I. Petrov^{1,4}, A.V. Ponomareva^{1,5}, I.V. Ivakhnenko²,
O.V. Razvalyeva³, B.A. Meshrqi⁶, V.I. Statsenko¹**

FSBEI HE «Volgograd State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,

¹Department of clinical pharmacology and intensive care;

²Department of outpatient and emergency care;

³Department of internal diseases;

⁴Research center for innovative medicines;

⁵SBI «Volgograd medical scientific center», the laboratory of clinical pharmacology;

⁶6 th year medical student

Infection caused by the new coronavirus SARS-CoV-2 initially associated with respiratory damage and the development of respiratory symptoms. However, it was subsequently shown that COVID-19 can be considered as a systemic inflammatory process with multiple organ damage. One of the most frequent extra pulmonary manifestations of SARS-CoV-2 infection is liver damage. Several factors of influence on the liver in COVID-19 are currently being considered: viral immunological damage, hypoxia, systemic inflammatory process, drug toxicity and progression of existing liver diseases. This review is devoted to the analysis of available data on the mechanisms and clinical manifestations of liver damage in a new coronavirus infection.

Key words: COVID-19, hypoxic hepatitis, non-alcoholic fatty liver disease, cirrhosis.

В декабре 2019 года в Ухане, провинция Хубэй, Китай, началась вспышка новой коронавирусной болезни, которая быстро распространилась

на другие области и страны. Пандемия, вызванная коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2), которому в дальнейшем

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) присвоила официальное название COVID-19 («CoronaVirusDisease 2019»), превратилась в глобальную угрозу здоровью людей и представляет собой чрезвычайную ситуацию в области здравоохранения.

Как правило, начальные проявления COVID-19 представлены главным образом лихорадкой, кашлем и одышкой, и у ряда пациентов возможно прогрессирование симптомов до острого респираторного дистресс-синдрома и септического шока. По мере увеличения анализируемых случаев и с расширением соответствующих исследований было обнаружено, что в дополнение к респираторным проявлениям часто присоединяются симптомы со стороны пищеварительной системы, такие как тошнота, рвота и диарея [2, 22, 26]. Кроме того, у части пациентов с COVID-19 также были изменены биохимические показатели, отражающие различную степень повреждения печени. Как правило, это было представлено в основном повышенным уровнем печеночных трансаминаз, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и гипоальбуминемией [5, 12, 14, 20].

В этой статье рассматриваются эпидемиологические характеристики, механизмы повреждающего воздействия, а также стратегии ведения и профилактики повреждения печени у пациентов с COVID-19.

Клинические проявления (характеристики) поражения печени при COVID-19

В настоящее время существует большое количество исследований, в которых подробно описываются основные симптомы, характерные для поражения респираторной системы и определяющие в большинстве случаев прогноз заболевания. Тем не менее, при COVID-19 могут поражаться и другие органы и системы организма, в том числе и органы пищеварения [2, 3]. Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) наравне с респираторным трактом может служить начальными «входными воротами инфекции». Так, были зарегистрированы такие клинические симптомы поражения пищеварительной системы, как диарея (1,25–10,10 %), тошнота и рвота (1–10,1 %), потеря аппетита (43 %) [5, 7, 12, 19].

Кроме того, в 16–53 % случаев COVID-19 наблюдалось нарушение функции печени, причем в основном были зарегистрированы изолированное повышение уровня трансаминаз – аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ) – и ЛДГ [5, 7, 12].

Так, сообщалось, что первый случай COVID-19 в США во время госпитализации имел прогрессирующее повышение уровней АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы (ЩФ) и ЛДГ, в то время как уровень билирубина и протромбиновое время оставались нормальными [13].

В исследовании Cholankeril G. с соавторами (2020), выполненным в Калифорнии, было показано, что доля повреждения печени у пациентов с тяжелой формой COVID-19 была значительно выше, чем у пациентов с легкой степенью тяжести [8]. Однако фатальная печеночная недостаточность не наблюдалась даже при критических состояниях и летальных исходах заболевания [12, 36]. В ряде случаев было отмечено нарушение белково-синтетической функции – уровень альбумина снижался до 30,9 г/л [7, 14].

Результаты многоцентрового исследования, включающего 1099 пациентов и 552 больницы в Китае, подтверждают зависимость нарушений функции печени и тяжести COVID-19, также показано увеличение общего билирубина у 10 % пациентов, с более значимым и частым его повышением в тяжелых случаях по сравнению с легкими формами (20,5 % против 9,8 %) [12]. Другое многоцентровое ретроспективное когортное исследование, включающее 5 771 пациента в провинции Хубэй, показало, что изменение уровня маркеров повреждения печени, особенно увеличение АСТ, тесно связано с более высоким риском смертности у больных COVID-19 [19].

Согласно опубликованным данным, вторичное повреждение печени у пациентов с COVID-19 чаще встречается у больных сахарным диабетом и артериальной гипертензией, является гепатоцеллюлярным, а не холестатическим и проявляется главным образом в повышении уровней АЛТ, АСТ и ЛДГ [7, 15, 31]. Пациенты с легкими формами COVID-19 редко имеют вторичное повреждение печени, даже если страдают хроническими заболеваниями печени. Примечательно, что COVID-19 может вызывать повреждение нескольких органов, включая миокард, скелетные мышцы и почки, что также приводит к повышению уровня печеночных трансаминаз и ЛДГ. В этом случае ЛДГ с большей вероятностью будет увеличена по сравнению с АЛТ [33].

Этиология поражения печени при COVID-19

Вирус-индуцированное повреждение

О поражении вирусом желудочно-кишечного тракта свидетельствует тот факт, что уже на ранней стадии коронавирусной инфекции примерно у 2–10 % пациентов определяется положительная РНК SARS-CoV-2 в образцах кала и крови, что одновременно сопровождается желудочно-кишечными симптомами, такими как диарея, боль в животе, тошнота и рвота [13, 35, 37]. Выявлено инфицирование вирусом SARS-CoV-2 гепатоцитов и холангиоцитов, что связывают с наличием в них ангиотензинпревращающего рецептора 2 (ACE2), который вирус SARS-CoV-2 использует для проникновения в клетку [12]. При этом уровень экспрессии ACE2 в холангиоцитах сопоставим с уровнем экспрессии клеток альвеолярного типа 2

и в десятки раз выше, чем в гепатоцитах. Холягиоциты являются многофункциональными и играют значительную роль в регенерации печени и иммунных реакциях, что указывает на то, что вирус-индуцированное повреждение печени может иметь место у пациентов с COVID-19. Тем не менее, клинико-лабораторные данные показали, что при COVID-19 отмечаются повышенные уровни АСТ, АЛТ и ЛДГ, в то время как уровни ЩФ и гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП), которые являются маркерами повреждения холягиоцитов, значительно не увеличивались у пациентов с COVID-19 [1]. Данное несоответствие изменениям биохимических параметров позволяет предположить, что прямое вирусное воздействие на печень не является основным повреждающим механизмом. Ключевую роль в развитии гепатоцеллюлярного поражения играет совокупность нескольких факторов, таких как системные воспалительные реакции, гипоксические нарушения и использование большого количества лекарственных препаратов, предназначенных для лечения коронавирусной инфекции.

Лекарственное повреждение печени

Клиническая картина лекарственного повреждения печени варьирует от чистых гепатоцеллюлярных и холестатических, до смешанных вариантов. В связи с тем, что первоначальные симптомы COVID-19 представлены в основном лихорадкой, кашлем, усталостью и одышкой, то большая часть пациентов имеют историю применения жаропонижающих препаратов, большинство из которых содержат парацетамол, прямая гепатотоксичность которого широко известна. По данным ряда авторов, было показано, что гидроксихлорохин, антибиотики (макролиды, фторхинолоны), стероиды и другие препараты, применяемые для лечения пациентов с COVID-19, также могут вызывать повреждение печени. Так, Falcao M.B. и соавт. (2020) представлен случай пациентки с пневмонией, вызванной SARS-CoV2, у которой после приема двух доз (800 мг) гидроксихлорохина отмечено 10-кратное увеличение активности аминотрансфераз и их снижение до нормального уровня после прекращения приема препарата. Было высказано предположение, что применение более высоких доз гидроксихлорохина может приводить к лекарственному повреждению печени при COVID-19 [10]. Кроме того, в связи с тем, что, по-прежнему, нет противовирусных препаратов, с доказанной антиковидной активностью, широко применялись и применяются различные противовирусные препараты (фавипиравир, лопинавир, ритонавир, энисамия йодид), обладающие повреждающим действием на печень [34]. Кроме того, гемолиз, вызванный рибавирином, способен вызывать или усугублять тканевую гипоксию, которая также может вызывать повышение уровней печеночных ферментов в сыворотке крови. Таким

образом, для пациентов с сопутствующими заболеваниями печени (вирусные гепатиты, цирроз печени, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), алкогольная жировая болезнь печени) и пациентов, имеющих повышенные уровни трансаминаз до лечения, при применении жаропонижающих, противовирусных и других потенциально гепатотоксических препаратов врачи должны учитывать риск повреждения печени, чтобы своевременно принимать меры для предотвращения лекарственного повреждения печени.

Системный воспалительный ответ

Одним из предполагаемых механизмов повреждения печени у пациентов с коронавирусной инфекцией является иммунно-опосредованный системный воспалительный ответ, сопровождающийся развитием цитокинового шторма. Возникновение цитокиновых штормовых синдромов ассоциировано с активным высвобождением множественных провоспалительных цитокинов и маркеров воспаления, таких как фактор некроза опухоли, интерлейкины-2, 6, 7, 18 (IL-2, IL-6, IL-7, IL-18), гранулоцит-колониестимулирующий фактор, интерферон- γ и ферритин [15]. Молниеносная и фатальная гиперцитокинемия может инициировать цепочку событий, которые приводят к полиорганному поражению, включая патологические реакции со стороны печени [23]. Ранее, аналогичные изменения со стороны печени, отражающие чрезмерную активацию иммунной системы и воспаление, вызванное циркулирующими цитокинами, были описаны при некоторых системных вирусных инфекциях (цитомегаловирусной, герпетической, инфекции вируса Эпштейна – Барра) [4].

В свою очередь воспалительный ответ может вызвать гепатоцеллюлярный или смешанный тип повреждения, характеризующийся повышением уровней сывороточных трансаминаз, гепатомегалией, развитием желтухи и печеночной энцефалопатии.

Гипоксическое повреждение

Для печени характерны высокая метаболическая активность и активное кровоснабжение, что делает ее особенно уязвимой к нарушениям кровообращения. Гипоксия, вызванная осложнениями, связанными с COVID-19, такими как синдром системного воспалительного ответа, респираторный дистресс-синдром и полиорганные повреждения, может привести к ишемии печени и реперфузионной дисфункции [11].

Гипоксический (ишемический) гепатит, часто наблюдаемый при тяжелом и крайне тяжелом течении коронавирусной инфекции, развивается в результате гипоксии и гиповолемии на фоне дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности [21, 32]. В ситуациях системного стресса наблюдается компенсаторное снижение периферического и спланхического кровотока, приводящее

к уменьшению кровоснабжения печени, и, следовательно, к гепатоцеллюлярной гипоксии. Реперфузионное повреждение опосредуется образованием активных форм кислорода в результате усиления процессов перекисного окисления липидов. Кроме того, клетки Купфера могут продуцировать цитокины в ответ на ишемию и инициировать активацию полиморфных лейкоцитов [32]. Это явление обычно быстро прогрессирует и сопровождается значительным повышением уровня трансаминаз (20 и более норм), и ЛДГ, которые могут нормализоваться по мере коррекции гипоксии [32]. Госпитализированные пациенты имеют различную степень гипоксемии, и, как правило, нуждаются в оксигенационной поддержке, которая проводится в зависимости от тяжести гипоксемии, с использованием носовой канюли (66 %), неинвазивной вентиляции (24 %), инвазивной искусственной вентиляции легких (5 %) и экстракорпоральной мембранной оксигенации (5 %) [15]. Приблизительно у 1,1–20 % пациентов с инфекцией COVID-19 развивается септический шок, а у 23 % – сердечная недостаточность [7, 31]. Следовательно, гипоксемия, реперфузия и нарушение кровообращения, возникающие при сердечной и дыхательной недостаточности, могут быть причинами повреждения печени у пациентов с COVID-19.

Обострение хронических заболеваний печени на фоне COVID-19

Хронические заболевания печени, такие как хронические вирусные гепатиты, алкогольная и неалкогольная болезнь печени, аутоиммунные гепатиты, циррозы, являются широко распространенными заболеваниями во всем мире. Поэтому в период пандемии COVID-19 крайне важно оценить степень повреждения печеночной ткани у пациентов с хроническими заболеваниями печени.

В проведенном Singh S. и соавт. исследовании было показано, что пациенты с уже существующими заболеваниями печени имеют значительно более высокий уровень смертности, чем пациенты без заболеваний печени, а относительный риск был заметно выше у пациентов с циррозом печени [1, 30].

В когортном исследовании, включающем 1099 больных из 552 стационаров, у 261 пациента (23,7 %) было, по крайней мере, одно хроническое сопутствующее заболевание печени, у 23 из них (2,1 %) имел место гепатит В. При этом у пациентов с гепатитом В чаще отмечалось тяжелое течение коронавирусной инфекции, что свидетельствует о взаимосвязи этого хронического заболевания печени с худшим клиническим исходом у пациентов с COVID-19 [12]. Наблюдаемая при тяжелом течении коронавирусной инфекции лимфоцитопения [34] ассоциирована со снижением иммуноотлаерантного статуса вируса гепатита, что может привести к реактивации гепатита В. Для пациентов, проходящих противовирусную терапию, прекращение приема лекарств в течение COVID-19

или введение глюкокортикоидов может также индуцировать активацию гепатита В и вызывать повреждения печени. Наибольшее неблагоприятное воздействие вируса SARS-CoV-2 наблюдалось у пациентов с циррозом, у которых системное воспаление, гипоксия и нарушения кровообращения могут вызвать вторичную инфекцию, декомпенсацию функции печени, повышение риска развития кровотечения и, по данным международного реестра пациентов с хроническими заболеваниями печени и циррозом печени, увеличение показателя смертности до 40–63 % [1]. Qiu H. и соавт. сообщали о случае декомпенсации хронической печеночной недостаточности, вторичной по отношению к SARS-CoV-2 инфекции у больного алкогольным циррозом [25].

Также неблагоприятный прогноз могут иметь пациенты с НАЖБП, которая является одним из звеньев метаболического синдрома (МС) и весьма распространенной причиной нарушений функций печени. Печень содержит наибольшее количество макрофагов в организме и является мощным продуцентом цитокинов. Метаболическое воспаление, значительно отличаясь от бактериального, контролируется макрофагами и играет важную стимулирующую роль в патогенезе НАЖБП. Оно характеризуется слабым, асептическим, но постоянным воспалительным процессом. При этом у большинства пациентов в перспективе развивается фиброз третьей стадии, что является основной детерминантой, связанной не только с заболеваниями печени, но и с показателями общей смертности. Инфекция SARS-CoV-2 и связанные с ней иммунные изменения могут рассматриваться как «второй удар» патогенетической цепи развития НАЖБП с формированием воспалительного повреждения и стеатогепатита [18]. Это означает, что COVID-19 может ускорить прогрессирование НАЖБП. Кроме того, так как НАЖБП часто характеризуется повышенным уровнем цитокинов, то эти пациенты могут быть более уязвимы к развивающемуся при COVID-19 «цитокиновому шторму» и соответственно могут иметь риск развития тяжелой формы COVID-19 [6, 7, 17, 24]. Данная тенденция была продемонстрирована в немногочисленных ретроспективных наблюдениях. Так, в китайском ретроспективном наблюдении за 202 пациентами с подтвержденным COVID-19 и верифицированным диагнозом НАЖБП у пациентов с НАЖБП отмечался более высокий риск прогрессирования заболевания (44,7 % (34/76) против 6,6 % (5/126); $p < 0,0001$), более высокая вероятность нарушения функции печени от поступления до выписки (70 % (53/76) против 11,1 % (14/126); $p < 0,0001$) и более длительное время выделения вируса, (17,5 ± 5,2) дня против (12,1 ± 4,4) дня; $p < 0,0001$, по сравнению с исходно здоровыми пациентами с COVID-19 [17]. Пациенты с прогрессирующим заболеванием были старше, имели более высокий

индекс массы тела и более высокий процент сопутствующих заболеваний.

Таким образом, наличие хронических болезней печени следует рассматривать как прогностически неблагоприятный показатель при коронавирусной инфекции, что требует пристального и длительного наблюдения за этой группой пациентов.

Профилактика повреждения печени у пациентов с COVID-19

У всех пациентов с COVID-19 для выявления повреждения печени должны контролироваться такие биохимические показатели, как АЛТ/АСТ, билирубин, альбумин и протромбиновое время. Если отмечается повышение уровней АСТ и ЛДГ в сыворотке, а уровень АЛТ остается нормальным, следует учитывать повреждение скелетных мышц или миокарда, а не повреждение печени.

Учитывая, что хронические заболевания печени являются одними из самых распространенных фоновых заболеваний пациентов с COVID-19, клиницисты должны обращать внимание на степень активности ранее существовавшей болезни печени. При лечении хронического гепатита В следует избегать прекращения применения противовирусных препаратов, чтобы предотвратить реактивацию гепатита В, а также рассматривать необходимость их стартового назначения в случае, если для лечения инфекции COVID-19 у пациентов с вирусным гепатитом В используются системные глюкокортикостероиды. Пациенты с аутоиммунным гепатитом, находящиеся на длительной терапии глюкокортикостероидами и/или иммунодепрессантами, имеют высокий риск инфицирования вирусом SARS-CoV-2 и нуждаются в тщательном наблюдении с целью ранней диагностики коронавирусной инфекции. Наиболее интенсивный мониторинг частоты осложнений и вторичных инфекций необходим для пациентов с циррозом печени, у которых отмечается ослабление иммунитета. Индуцируемый вирусом SARS-CoV-2 «цитокиновый шторм» является основным механизмом прогрессирования заболевания с развитием острого респираторного дистресс-синдрома, септического шока и, в конечном итоге, полиорганной недостаточности и смерти. Поэтому своевременное лечение критических случаев имеет большое значение для профилактики вторичных повреждений печени. Кроме того, важно рационализировать лечение и избегать использования избыточных доз и продолжительности терапии, чтобы уменьшить вероятность лекарственного повреждения печени.

Лечение повреждения печени у пациентов с COVID-19

Этиологическое лечение COVID-19 в настоящее время не разработано. Терапия COVID-19 –

это комплекс витальных мероприятий, таких как интенсивная терапия, коррекция гипоксемии путем поддержки оксигенации или искусственной вентиляции легких, непрерывная заместительная почечная терапия при синдроме цитокинового шторма и поддержание эффективного кровообращения, необходимых для профилактики и лечения полиорганной недостаточности, включая повреждение печени [2, 3, 27]. Хотя некоторые клиницисты предположили, что использование НПВП в раннем периоде может оказать негативное влияние на исход COVID-19 [9], Всемирная организация здравоохранения не исключает применение НПВП при наличии клинических показаний.

Повреждения печени у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, часто являются преходящими и обратимыми без специального лечения, а о печеночной недостаточности сообщается редко. Тем не менее, при тяжелом или остром повреждении печени необходима тщательная диагностика любых основных заболеваний и оценка степени повреждения печени для прогнозирования начала развития печеночной недостаточности. Первоначальный скрининг включает тщательный анамнез ранее существовавшего заболевания печени, воздействия гепатотоксинов (алкоголь, лекарства, химические вещества и травы), оценку гипоксии и состояния кровообращения.

Больным гипоксическим гепатитом рекомендуется усилить кровообращение и респираторную поддержку. У пациентов с подозрением на лекарственное повреждение печени следует рассмотреть возможность быстрой отмены или снижения доз гепатотоксичных препаратов.

Терапия пациентов с НАЖБП в условиях пандемии COVID-19 должна включать использование гепатопротективных плейотропных препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) с высоким профилем безопасности и минимальным риском (отсутствием) лекарственных взаимодействий. Дополнительным преимуществом использования УДХК в комплексной терапии коронавирусной инфекции является универсальная способность молекулы тормозить развитие фиброза и оказывать выраженное системное иммуномодулирующее и противовоспалительное воздействие не только в печени, но и в других органах и системах, что может быть актуальным для профилактики фиброза легких (типичного осложнения инфекции COVID-19) [29]. У больных с хронической алкогольной болезнью печени доказано эффективным оказывается адеметионин [28]. Кроме того, пребиотики и пробиотики могут рассматриваться для обеспечения кишечного микробиологического баланса и предотвращения бактериальных инфекций [16]. Однако эти лекарства являются только адъювантным лечением и их не следует переоценивать.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, развитие инфекции COVID-19 в ряде случаев сопровождается симптомами гепатоцеллюлярного или смешанного повреждения печени, которые коррелируют со степенью тяжести заболевания и часто имеют преходящий характер.

Механизмы поражения печени при коронавирусной инфекции до конца не изучены, тем не менее, предполагается, что наиболее значимыми являются лекарственное повреждение и вторичное повреждение, вызванное синдромом системного воспалительного ответа или гипоксией. Возможная связь вируса SARS-CoV-2 с повреждениями печени требует дальнейшего изучения.

Необходимо уделять внимание лечению ранее существовавших хронических заболеваний печени, контролировать функцию печени пациентов с COVID-19. Своевременное лечение тяжелых случаев имеет большое значение для профилактики вторичных повреждений печени. Следует упорядочить лечение и предотвратить использование необоснованных лекарственных препаратов, оптимизировать режим дозирования рекомендованных средств, чтобы уменьшить вероятность повреждения печени, вызванного лекарственными средствами.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Гриневич В. Б., Кравчук Ю. А., Педь В. И. и др. / Grinevich V. B., Kravchuk Yu. A., Ped V. I., et al. Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19. Клинические рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России / Vedenie pacientov s zabolevaniyami organov pishhevareniya v period pandemii COVID-19. Klinicheskie rekomendacii Nauchnogo obshhestva gastroenterologov Rossii [Management of patients with digestive diseases during the COVID-19 pandemic: Clinical Practice Guidelines by the Gastroenterological Scientific Society of Russia] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология / *E'ksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* [Experimental and Clinical Gastroenterology]. – 2020. – № 179 (7). – С. 4–51. – doi: 10.31146/1682-8658-ecg-179-7-4-51. (In Russ.; abstr. in Engl.).
2. Драпкина О.М., Маев И.В., Бакулин И.Г. и др. / Drapkina O.M., Maev I.V., Bakulin I.G. et al. Временные методические рекомендации: «Болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» / Vremennyye metodicheskie rekomendacii: «Bolezni organov pishhevareniya v usloviyakh pandemii novoy koronavirusnoy infekcii (COVID-19)» [Interim guidelines: «Diseases of the digestive system in the context of the novel coronavirus infection (COVID-19) pandemic»] // Профилактическая медицина / *Profilakticheskaya medicina* [The Russian Journal of Preventive Medicine]. – 2020. – Т. 23, № 3. – С. 2120–2152. – doi:10.17116/profmed202023032120. (In Russ.; abstr. in Engl.).
3. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Зольникова О.Ю. и др. / Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Zol'nikova O.Yu., et al. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система

органов пищеварения / *Novaya koronavirusnaya infekciya (COVID-19) i sistema organov pishhevareniya* [New Coronavirus Infection (COVID-19) and Digestive System] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии / *Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. – 2020. – № 30 (3). – С. 7–13. – URL: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-3-7>. (In Russ.; abstr. in Engl.).

4. Adams D.H., Hubscher S.G. Systemic viral infections and collateral damage in the liver // *Am J Pathol.* – 2006. – No. 168 (4). – P. 1057–1059. – doi: 10.2353/ajpath.2006.051296.
5. Ali N., Hossain K. Liver injury in severe COVID-19 infection: current insights and challenges // *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2020. – No. 14 (10). – P. 879–884. – doi: 10.1080/17474124.2020.1794812.
6. Bioquard L., Valla D., Rautou P.-E. No evidence for an increased liver uptake of SARS-CoV-2 in metabolic associated fatty liver disease // *J. Hepatol.* – 2020. – No. 73 (3). – P. 717–718. – doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.035.
7. Chen N., Zhou M., Dong X., et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // *Lancet.* – 2020. – No. 395. – P. 507–513. – doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
8. Cholankeril G., Podboy A., Aivaliotis V.I., et al. High prevalence of concurrent gastrointestinal manifestations in patients with SARS-CoV-2: Early Experience from California // *Gastroenterology.* – 2020. – No. 159 (2). – P. 775–777. – doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.008.
9. Day M. Covid-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists // *BMJ.* – 2020. – No. 368. – P. 1086. – doi: 10.1136/bmj.m1086.
10. Falcao M.B., de Goes Cavalcanti L.P., Filho N.M.F., Antunes de Brito C.A. Case report: hepatotoxicity associated with the use of hydroxychloroquine in a patient with novel coronavirus disease (COVID-19) // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2020. – No. 102 (6). – P. 1214–1216. – doi: 10.4269/ajtmh.20-0276.
11. Feng G, Zheng K.I., Yan Q.Q., Rios R.S., et al. COVID-19 and liver dysfunction: current insights and emergent therapeutic strategies // *J Clin Transl Hepatol.* – 2020. – No. 8 (1). – P. 18–24. – doi: 10.14218/JCTH.2020.00018.
12. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // *N Engl J Med.* – 2020. – No. 382. – P. 1708–1720. – doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
13. Holshue M.L., DeBolt C., Lindquist S., et al. Washington State 2019-nCoV Case Investigation Team. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States // *N Engl J Med.* – 2020. – No. 382. – P. 929–936. – doi: 10.1056/NEJMoa2001191.
14. Hu L.L., Wang W.J., Zhu Q.J., Yang L. Novel coronavirus pneumonia-related liver injury: etiological analysis and treatment strategy // *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* – 2020. – No. 28. – P. 97–99. – doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2020.02.001.
15. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet.* – 2020. – Vol. 15, no. 3 (10223). – P. 497–506. – doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
16. Infusino F., Marazzato M., Mancone M., et al. Diet supplementation, probiotics, and nutraceuticals in SARS-CoV-2 infection: a scoping review // *Nutrients.* – 2020. – No. 12(6). – E. 1718. – doi:10.3390/nu12061718.

17. Ji D., Qin E., Xu J., et al. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: A retrospective study // *J Hepatol.* – 2020. – No. 73 (2). – P. 451–453. – doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.044.
18. Lefere S., Tacke F. Macrophages in obesity and non-alcoholic fatty liver disease: crosstalk with metabolism // *JHEP Rep.* – 2019. – Vol. 1, no. 1. – P. 30–43. – doi: 10.1016/j.jhepr.2019.02.004.
19. Lei F., Liu Y.M., Zhou F., et al. Longitudinal association between markers of liver injury and mortality in COVID-19 in China // *Hepatology.* – 2020. – No. 72 (2). – P. 389–398. – doi: 10.1002/hep.31301.
20. Li J., Fan J.G. Characteristics and mechanism of liver injury in 2019 coronavirus disease // *J Clin Transl Hepatol.* – 2020. – No. 8. – P. 13–17. – doi: 10.14218/JCTH.2020.00019
21. Lightsey J.M., Rockey D.C. Current concepts in ischemic hepatitis // *Curr Opin Gastroenterol.* – 2020. – No. 33. – P. 158–163. – doi: 10.1097/mog.0000000000000355
22. Mao R., Liang J., Shen J., et al. Chinese Society of IBD, Chinese Elite IBD Union; Chinese IBD Quality Care Evaluation Center Committee. Implications of COVID-19 for patients with pre-existing digestive diseases // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* – 2020. – No. 5. – P. 425–427. – doi: 10.1016/S2468-1253(20)30076-5.
23. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., et al. HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression // *Lancet.* – 2020. – No. 395. – P. 1033–1034. – doi: 10.1016/s0140-6736(20)30628-0.
24. Qi X., Liu C., Jiang Z., et al. Multicenter analysis of clinical characteristics and outcome of COVID-19 patients with liver injury // *J. Hepatology.* – 2020. – No. 73 (2). – P. 455–458. – doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.010.
25. Qiu H., Wander P., Bernstein D., Satapathy S.K. Acute on chronic liver failure from novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) // *Liver Int.* – 2020. – No. 40. – P. 1590–1593. – doi:10.1111/liv.14506.
26. 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. – No. 159 (2). – P. 765–767. – doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.045.
27. Ronco C., Navalesi P., Vincent J.L. Coronavirus epidemic: preparing for extracorporeal organ support in intensive care // *Lancet Respir Med.* – 2020. – No. 8. – P. 240–241. – doi:10.1016/S2213-2600(20)30060-6.
28. Saigal S., Kapoor D., Sen Roy D. Ademetionine in patients with liver disease: a review // *Int J Res Med Sci.* – 2019. – No. 7 (6). – P. 2482–2493. – doi: http://dx.doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20192550.
29. Schultz F., Hasan A., Alvarez-Laviada A., et al. The protective effect of ursodeoxycholic acid in an in vitro model of the human fetal heart occurs via targeting cardiac fibroblasts // *Prog Biophys Mol Biol.* – 2016. – No. 120 (1-3). – P. 149–163. – doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2016.01.003.
30. Singh S., Khan A. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 among patients with pre-existing liver disease in united states: a multi-center research network study // *Gastroenterology.* – 2020. – No. 159 (2). – P. 768–771. – doi:10.1053/j.gastro.2020.04.064.
31. 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. – Vol. 323 (11). – P. 1061–1069. – doi: 10.1001/jama.2020.1585.
32. Waseem N., Chen P.H. Hypoxic hepatitis: a review and clinical update // *J Clin Transl Hepatol.* – 2016. – No. 4. – P. 263–268. – doi: 10.14218/jcth.2016.00022.
33. Xie H., Zhao J., Lian N., et al. Clinical characteristics of non-ICU hospitalized patients with coronavirus disease 2019 and liver injury: A retrospective study // *Liver Int.* – 2020. – No. 40. – P. 1321–1326. – doi: 10.1111/liv.14449.
34. Yang X., Yu Y., Xu J., et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study // *Lancet Respir Med.* – 2020. – No.8. – P. 475–481. – doi: 10.1016/s2213-2600(20)30079-5.
35. Yeo C., Kaushal S., Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* – 2020. – No. 5. – P. 335–337. – doi:10.1016/S2468-1253(20)30048-0.
36. Zhang C., Shi L., Wang F.S. Liver injury in COVID-19: management and challenges // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* – 2020. – No. 5 (5). – P. 428–430. – doi: 10.1016/S2468-1253(20)30057-1.
37. Zhang J., Wang S., Xue Y. Fecal specimen diagnosis 2019 novel coronavirus-infected pneumonia // *J Med Virol.* – 2020. – No. 92. – P. 680–682. – doi: 10.1002/jmv.25742.

Контактная информация

Пономарева Анжелика Викторовна – профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ВолгГМУ, e-mail: angelivr@yandex.ru