

УДК 616.988.578.834.1:616.36

DOI: <https://doi.org/10.17816/RFD404456>

Новая коронавирусная инфекция и поражения печени

Н.А. Прокофьева, И.Г. Бакулин, Е.Г. Немцова, О.Ю. Чижова, Т.С. Филь, А.Г. Сушилова, Е.Ю. Павлова, М.С. Орленко

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Обоснование. Согласно литературным данным нарушение функции печени является одним из предикторов неблагоприятного исхода COVID-19.

Цель исследования — изучить частоту и выраженность поражения печени при COVID-19, а также предложить лечебно-профилактические подходы при поражении печени.

Материалы и методы. В исследование включен 171 пациент с пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, в возрасте 21–94 лет (средний возраст $59,85 \pm 14,96$ лет). Выполнены клинический и биохимический анализы крови, коагулограмма, анализ крови на определение уровня аммиака, тест связи чисел, мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки, ^{13}C -метацетиновый дыхательный тест. В зависимости от объема поражения легких пациенты распределены на две группы. Статистическая обработка результатов проведена с помощью программы SPSS 26.

Результаты. Наиболее часто встречались проявления интоксикационного синдрома и дыхательной недостаточности, тяжесть которой коррелировала с объемом поражения легочной ткани, по данным мультиспиральной компьютерной томографии. У пациентов обеих групп отмечено повышение активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы. Однако достоверные различия в группах выявлены только по уровням гамма-глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы. Уровень С-реактивного белка в обеих группах прямо коррелировал с уровнями цитолиза и холестаза, что указывает на значительную роль печени в патологических процессах при COVID-19. Гипераммониемия и снижение функционального резерва печени разной степени выявлены у всех пациентов.

Заключение. Полученные результаты указывают на диагностическую значимость изученных показателей для оценки поражения печени, а также на точки приложения профилактических и лечебных мероприятий при поражении печени у пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19; печень; ^{13}C -метацетиновый дыхательный тест; цитолиз; энцефалопатия; аммиак.

Как цитировать:

Прокофьева Н.А., Бакулин И.Г., Немцова Е.Г., Чижова О.Ю., Филь Т.С., Сушилова А.Г., Павлова Е.Ю., Орленко М.С. Новая коронавирусная инфекция и поражения печени // Российский семейный врач. 2023. Т. 27. № 2. С. 65–72. DOI: <https://doi.org/10.17816/RFD404456>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RFD404456>

New coronavirus infection and liver lesions

Natalia A. Prokofieva, Igor G. Bakulin, Elena G. Nemtsova, Olga Yu. Chizhova, Tatiana S. Fil, Anastasiya G. Sushilova, Elena Yu. Pavlova, Maria S. Orlenko

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: According to published research outcomes, liver dysfunction is one of the predictors of adverse outcome COVID-19.

AIM: To study the frequency and severity of liver damage in COVID-19 and suggest therapeutic and prevention approaches to liver damage.

MATERIALS AND METHODS: The study included 171 patients with SARS-CoV-2 pneumonia at the age of 21–94 (mean age 59.85 ± 14.96). Clinical and biochemical blood tests, coagulogram, blood ammonia test, number linkage test, multislice computed tomography of the chest, and ^{13}C -metacetin breath test. Patients were divided into two groups depending on the volume of lung injury. Statistical processing of the results was performed with the software SPSS 26.

RESULTS: The most frequent symptoms were manifestations of intoxication syndrome, respiratory failure, the severity of which correlated with the volume of lung tissue damage according to multislice computed tomography of the chest. In both groups, the activity of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, gamma-glutamyltranspeptidase, and alkaline phosphate increased. However, significant distinctions in the groups were revealed only for gamma-glutamyltranspeptidase and alkaline phosphate levels. The level of C-reactive protein in both groups directly correlated with the level of cytolysis and cholestasis, indicating a significant role of the liver in pathological processes in COVID-19. Conclusion: Hyperammonemia and decreased liver functional reserve of various severity were observed in all patients.

CONCLUSIONS: The findings indicate the diagnostic value of the studied parameters for the evaluation of liver damage, as well as the applications of prevention and treatment measures for liver lesions in patients with COVID-19.

Keywords: COVID-19; liver; ^{13}C -methacetyl breath test; cytolysis; encephalopathy; ammonia.

To cite this article:

Prokofieva NA, Bakulin IG, Nemtsova EG, Chizhova OYu, Fil TS, Sushilova AG, Pavlova EYu, Orlenko MS. New coronavirus infection and liver lesions. *Russian Family Doctor*. 2023;27(2):65–72. DOI: <https://doi.org/10.17816/RFD404456>

ОБОСНОВАНИЕ

В декабре 2019 г. в городе Ухань (Китай) впервые была зафиксирована вспышка новой коронавирусной инфекции, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2. Согласно статистике Всемирной организации здравоохранения по состоянию на 2022 г. по всему миру заболеваемость составила более 600 млн человек, в Российской Федерации — более 20 млн человек, что, безусловно, является значимой проблемой здравоохранения и экономики [1].

Вирус SARS-CoV-2 относится к большому семейству РНК-содержащих вирусов *Coronaviridae*. Классифицировано четыре рода коронавирусов: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* и *Deltacoronavirus*. Четыре сезонных коронавируса (HCoV-229E, -OC43, -NL63 и -HKU1), ежегодно определяются в структуре острой респираторной вирусной инфекции. Вирусы middle east respiratory syndrome (MERS) и COVID-19 являются высокопатогенными и способны вызвать инфекции от легких форм до тяжелого респираторного синдрома.

SARS-CoV-2 содержит одноцепочечную РНК, относится к роду *Betacoronavirus*. Входными воротами для вируса являются не только эпителий верхних дыхательных путей, но и эпителиоциты желудочно-кишечного тракта. В настоящее время доказано, что для проникновения вирусу необходимы клетки-мишени, содержащие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа. Данные рецепторы есть в различных органах, в том числе легких, кишечнике, печени, сердце, головном мозге [2].

Таким образом, COVID-19 — это инфекция преимущественно респираторного тракта, однако к ней следует подходить как к системному заболеванию, поражающему дыхательную, пищеварительную, нервную и иммунную системы. Помимо острой респираторной вирусной инфекции различных степеней тяжести в клинической картине COVID-19 наблюдают симптомы гастроэнтероколита, гепатита, вплоть до развития тяжелой полиорганной недостаточности. В мировой литературе авторы приводят статистические данные, согласно которым нарушение функций печени является одним из предикторов неблагоприятного исхода заболевания. Механизмы патологических процессов в печени при новой коронавирусной инфекции изучены недостаточно [3–5].

В настоящее время большинство экспертов сходится во мнении, что механизмы повреждения печени связаны как с прямым цитопатическим воздействием вируса SARS-CoV-2, синдромом иммунного воспаления, так и с лекарственно-индуцированным поражением гепатоцитов. Согласно последним представлениям о патогенезе вирусного воздействия SARS-CoV-2 он проникает в клетку с помощью рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2. Данный рецептор обнаружен, в том числе, в эпителиальных клетках желчных протоков и печени. После связывания с рецептором специфический белок Spike попадает в клетку-хозяина с помощью протеаз

(преимущественно трансмембранных сериновых протеаз 2-го и 4-го типов). Затем происходит вирусная репликация SARS-CoV-2, что может проявляться в виде повышения уровня печеночных ферментов [6].

Наиболее часто отмечают повышенную активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ). По данным литературы, данные изменения чаще встречались у пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции.

Иммуноопосредованный механизм, основную роль в котором играют провоспалительные цитокины (интерлейкин-1, -6, фактор некроза опухоли), хемокины и воспалительные клетки, продуцируемые против SARS-CoV-2, является еще одной важной причиной повреждения печени. Повышенные уровни таких маркеров воспаления, как интерлейкин-2, -6, хемокины, С-реактивный белок, ферритин и лактатдегидрогеназа, коррелировали с тяжестью заболевания печени и неблагоприятным исходом COVID-19 [7, 8, 13].

Возможные механизмы повреждения печени представлены на рис. 1.

Поскольку специфического противовирусного лечения для SARS-CoV-2 не существует, в соответствии с Временными методическими рекомендациями Минздрава России [10] используют различные жаропонижающие, противовирусные, антибактериальные препараты, биологическую терапию и глюкокортикоиды, каждый из которых или их комбинация может привести к лекарственному повреждению печени и, в первую очередь, это относится к антибактериальным и нестероидным противовоспалительным препаратам. Кроме того, лекарственное взаимодействие нескольких препаратов, принимаемых одновременно для лечения COVID-19, может увеличить риск поражения печени.

Цель исследования — на основании клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования изучить частоту и выраженность поражений печени у пациентов с COVID-19, взаимосвязь этих поражений с течением новой коронавирусной инфекции, а также предложить лечебно-профилактические подходы для данной группы пациентов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование включен 171 пациент с подтвержденным диагнозом «пневмония, вызванная вирусом SARS-CoV-2» в возрасте 21–94 лет, средний возраст $59,85 \pm 14,96$ года. Из включенных в исследование пациентов было 82 мужчины (48,3%), средний возраст которых составил $58,28 \pm 14,95$ года, и 89 женщины (51,7%), средний возраст которых был $61,33 \pm 14,9$ года (различия по возрасту недостоверны). Все пациенты находились на стационарном лечении в Центре по лечению больных новой коронавирусной инфекции на базе клиники Петра Великого СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

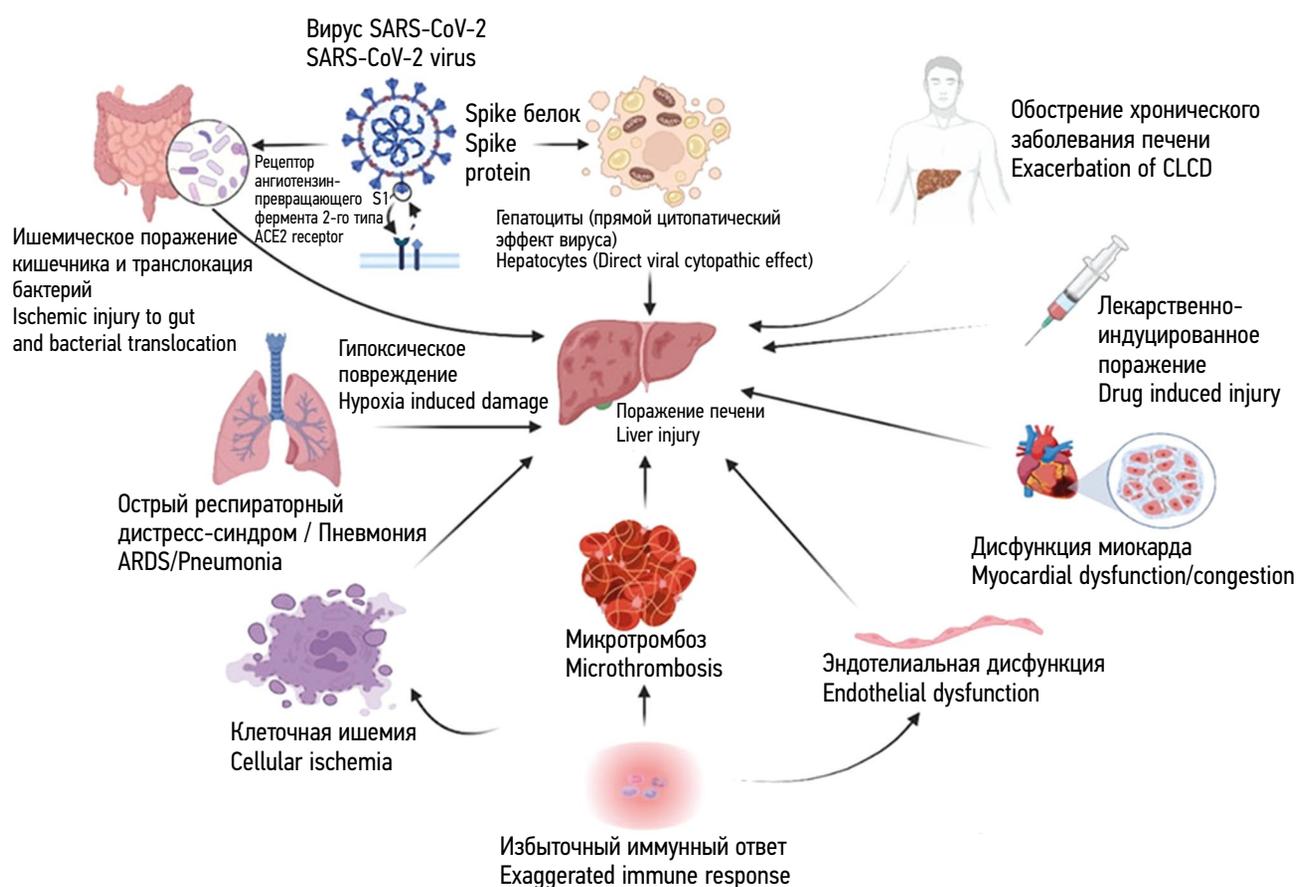


Рисунок. Патофизиологические процессы, связанные с нарушением функции печени при COVID-19 [9]. S1 — Spike-белок
Figure. Pathophysiological processes associated with liver dysfunction in COVID-19 [9]. CLCD — chronic liver disease and cirrhosis; ACE2 — Angiotensin-converting enzyme 2; S1 — Spike-protein

Критериями включения были возраст от 18 до 75 лет, выявление РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот, либо выявление антигена SARS-CoV-2 иммунохроматографическими методами, компьютерно-томографическая (КТ) картина вирусной пневмонии, наличие подписанной формы информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения: невозможность или нежелание дать информированное согласие на участие в исследовании или на выполнение требований исследования, наличие хронических заболеваний органов пищеварения в фазе обострения, психические заболевания (в том числе ранее перенесенные, по мнению исследователя, делающие неприемлемым участие пациента), наркомания, беременность или период лактации, склонность к отказу от исследования и выполнения предписаний врача.

Согласно дизайну исследования на 1-ом этапе (при выписке из стационара) оценены следующие показатели: клинический анализ крови (уровни эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, гематокрита, лейкоцитов с формулой с абсолютными значениями), биохимический анализ крови [уровни общего белка, общего билирубина, С-реактивного белка, ферритина, активность АЛТ, АСТ, гамма-глутамил-транспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы], коагулограмма (международное нормали-

зованное отношение, протромбиновый индекс, уровни Д-димера, фибриногена), анализ крови на определение уровня аммиака, тест связи чисел. При госпитализации всем пациентам выполнена мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки. На основании обследования выделена группа пациентов ($n = 49$) с признаками поражения печени.

На 2-м этапе (через 12–16 нед. после выписки из стационара) всем пациентам вновь проведены клинико-лабораторные и инструментальные исследования в объеме клинического и биохимического анализов крови, коагулограммы, анализа крови на определение уровня аммиака, а также выполнены ^{13}C -метацетиновый дыхательный тест и тест связи чисел.

На 3-м этапе (через 24–28 нед. после выписки из стационара) пациентам вновь выполнены клинический анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, анализ крови на определение уровня аммиака, ^{13}C -метацетиновый дыхательный тест, тест связи чисел.

Поражение легких оценивали с помощью эмпирической визуальной шкалы путем определения примерного объема уплотнения легочной ткани в обоих легких по критериям:

- отсутствие характерных проявлений — КТ-0;
- минимальный объем (распространенность поражения менее 25 % объема легких) — КТ-1;

- средний объем (распространенность поражения 25–50 % объема легких) — КТ-2;
- значительный объем (распространенность поражения 50–75 % объема легких) — КТ-3;
- субтотальный объем (распространенность поражения более 75 % объема легких) — КТ-4.

Уровень аммиака оценивали в капиллярной крови с помощью аппарата Pocketchem BA. Кроме того, на всех этапах выполняли психометрическое тестирование — тест связи чисел. Техника проведения теста заключается в том, что пациент должен максимально быстро (насколько это возможно), последовательно, в правильном порядке соединить числа от 1 до 25, напечатанные на листе бумаги. Критерии оценки были следующими: в норме время прохождения теста не более 40 с, 41–60 с — печеночная энцефалопатия 0–I степени, 61–90 с — печеночная энцефалопатия I–II степени, 91–120 с — печеночная энцефалопатия II–III степени, более 120 с — печеночная энцефалопатия III степени.

Оценку микросомального окисления в печени и определение ее функционального резерва выполняли при помощи ^{13}C -метацетинового дыхательного теста [11] по стандартной методике. Получено десять дыхательных проб:

- 1 исходная (до приема тестового завтрака) в виде 75 мг ^{13}C -метацетина, растворенного в 200 мл воды;
- 6 проб в течение первого часа (каждые 10 мин);
- 3 пробы в течение второго часа (каждые 20 мин).

Анализ образцов проводили с использованием инфракрасной масс-спектрометрии с помощью инфракрасного газоанализатора (IRIS, Германия). Результаты представлены в графической форме, отражающей прирост ^{13}C -метацетина в выдыхаемом воздухе.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакета прикладных программ SPSS 26 с оценкой соответствия распределений количественных показателей нормальному закону, определением средних значений (M), среднего квадратичного отклонения (σ), вариационного размаха, максимальных и минимальных значений. Для изучения взаимосвязи между качественными признаками применен критерий χ^2 Пирсона. Количественные показатели с распределением, близким к нормальному закону, представлены как $M \pm \sigma$. Достоверность различий двух относительных величин оценивали по t -критерию Стьюдента ($t > 2$, $p < 0,05$).

Таблица 1. Сравнительный анализ показателей клинического анализа крови в зависимости от объема поражения легких, по данным компьютерной томографии

Table 1. Comparative analysis of clinical blood counts according to volume of lung lesions according to computed tomography

Показатель	Группа 1 ($n = 134$)	Группа 2 ($n = 37$)	Статистическая значимость
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	$4,7 \pm 0,035$	$4,64 \pm 0,069$	$p = 0,346$
Гемоглобин, г/л	$141,16 \pm 1,08$	$136,38 \pm 2,71$	$p = 0,085$
Гематокрит, л/л	$0,41 \pm 0,003$	$0,4 \pm 0,007$	$p = 0,073$
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$5,97 \pm 0,21$	$6,86 \pm 0,53$	$p = 0,205$
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$202,69 \pm 8,08$	$249,05 \pm 17,2$	$p = 0,010$

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На 1-м и 2-м этапах исследования получены следующие результаты: при оценке клинической картины у включенных в анализ пациентов преобладали симптомы общей интоксикации и дыхательной недостаточности. Лихорадка отмечена у 168 (97,6 %) пациентов: фебрильная — у 140 (83 %), субфебрильная — у 28 (17 %). На момент госпитализации длительность лихорадки составила в среднем $7,0 \pm 0,246$ дней, при этом период от момента возникновения симптомов до госпитализации — $8,61 \pm 0,27$ дня.

Дыхательная недостаточность отсутствовала у 31 пациента (18 %), I степени — выявлена у 107 (63 %), II степени — у 33 (19 %).

В зависимости от объема поражения легких, по данным КТ, все пациенты распределены на две группы: в группу 1 вошли пациенты с КТ1–КТ2 (поражением до 50 % объема легких), в группу 2 — с КТ3–КТ4 (поражением более 50 % объема легких). Поражение легких с картиной КТ3–КТ4 отмечено у 21,5 % пациентов.

Обращает на себя внимание, что исследуемые группы пациентов были сопоставимы по показателям клинического анализа крови независимо от КТ-объема поражения легких, за исключением уровня тромбоцитов, который был достоверно выше в группе с более тяжелым поражением легких (табл. 1).

При анализе показателей биохимического анализа крови (табл. 2) в обеих группах выявлено повышение маркеров цитолитического синдрома (АЛТ, АСТ, ГГТП) и системного воспалительного ответа (С-реактивного белка). Однако при сравнении указанных показателей обнаружено, что исследуемые группы значительно отличались только по активности ГГТП ($p = 0,003$) и щелочной фосфатазы ($p = 0,025$), но не по маркерам цитолиза, что может указывать на большую заинтересованность холангиоцитов при более тяжелом течении COVID-19. Кроме того, при корреляционном анализе установлено, что уровень С-реактивного белка в обеих группах прямо коррелирует с показателями АСТ ($r = 0,205$; $p = 0,007$), билирубина ($r = 0,294$; $p < 0,0001$) и щелочной фосфатазы ($r = 0,304$; $p = 0,001$), что также указывает на участие печени в патологических процессах при COVID-19.

В свою очередь, полученные данные свидетельствуют о том, что поражение холангиоцитов может быть как диагностическим маркером более тяжелого течения COVID-19,

Таблица 2. Сравнительный анализ показателей биохимического анализа крови в зависимости от объема поражения легких, по данным компьютерной томографии

Table 2. Comparative analysis of biochemical blood counts according to volume of lung lesions according to computed tomography

Показатель	Группа 1 (n = 134)	Группа 2 (n = 37)	Статистическая значимость
Аланинаминотрансфераза, ЕД/л	62,4 ± 4,5	60,37 ± 6,56	p = 0,550
Аспартатаминотрансфераза, ЕД/л	57,79 ± 2,99	59,75 ± 6,4	p = 0,610
Билирубин, мкмоль/л	13,76 ± 0,96	11,51 ± 0,7	p = 0,206
Гамма-глутамилтранспептидаза, ЕД/л	69,57 ± 5,99	108 ± 14,67	p = 0,003
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	78,18 ± 5,26	82,54 ± 3,68	p = 0,025
С-реактивный белок, мг/л	72,35 ± 6,18	94,95 ± 13,3	p = 0,074
Аммиак, мкмоль/л	99,74 ± 4,69	126,81 ± 9,91	p = 0,003

Таблица 3. Анализ показателей ¹³С-метацетинового дыхательного теста

Table 3. Analysis of ¹³C-MDT indicators

Показатель	Случайная выборка (n = 49)
DOV-60 (дельта над исходным уровнем на 60-й минуте), ‰	6,49 ± 2,67
DOV-80 (дельта над исходным уровнем на 80-й минуте), ‰	4,88 ± 2,39
DOV-120 (дельта над исходным уровнем на 120-й минуте), ‰	3,14 ± 2,01
Cum.dose-60 (кумулятивная доза к 60-й минуте), ‰	11,62 ± 4,61
Cum.dose-80 (кумулятивная доза к 80-й минуте), ‰	14,48 ± 5,49
Cum.dose-120 (кумулятивная доза к 120-й минуте), ‰	18,41 ± 6,96

так и мишенью для лечебных и профилактических мероприятий.

Кроме того, выявлено, что исследуемые группы отличались по уровню аммиака (табл. 2), и гипераммониемия была достоверно более выраженной ($p = 0,003$) в группе с более тяжелым течением COVID-19, что может указывать на неэффективность «печеночных» механизмов детоксикации у пациентов с КТ3–КТ4. Полученные данные, по мнению авторов, указывают, что гипераммониемию следует рассматривать как одно из звеньев патологического процесса при тяжелом течении COVID-19, способного утяжелять течение основного заболевания. Это позволяет рассматривать данный лабораторный феномен в качестве мишени для фармакотерапии.

Известно, что одним из клинических эквивалентов гипераммониемии является печеночная энцефалопатия, что вызывает необходимость проведения психометрических тестов [12]. При анализе результатов теста связи чисел в 1-й и 2-й группах ($62,4 \pm 4,5$ и $60,37 \pm 6,56$ с соответственно) достоверных отличий не выявлено ($p = 0,115$).

В связи с обнаруженными изменениями в показателях функции печени, а также уровне аммиака крови некоторым пациентам путем случайного выбора было решено провести оценку микросомального окисления в печени и определения функционального резерва печени при помощи ¹³С-метацетинового дыхательного теста (табл. 3).

У пациентов с COVID-19 с разной степенью поражения легочной ткани отмечено снижение функционального резерва от легкой до тяжелой степени (в норме дельта над исходным уровнем на 120-й минуте составляет 10–20, кумулятивная доза на 120-й минуте — 25,9–38,7). Полу-

ченные результаты позволяют рассматривать коррекцию указанных изменений как одну из возможных точек приложения для лечебно-профилактических мероприятий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У обследованных пациентов с COVID-19 наиболее часто встречались проявления интоксикационного синдрома, а также дыхательной недостаточности, тяжесть которой коррелировала со степенью тяжести поражения легочной ткани, по данным мультиспиральной компьютерной томографии. Обращает на себя внимание, что при лабораторном обследовании выявлены достоверные различия в зависимости от КТ-объема поражения легких по уровню тромбоцитов, активности ГГТП и щелочной фосфатазы, уровню аммиака. Достоверные различия маркеров холестаза могут указывать на большую заинтересованность холангиоцитов в более тяжелых случаях COVID-19.

Полученные данные о более выраженной гипераммониемии у пациентов с более тяжелым течением COVID-19 и более выраженном снижении функционального резерва печени, по данным ¹³С-метацетинового дыхательного теста, указывают на возможность рассматривать эти отклонения в качестве дополнительных диагностических инструментов для оценки поражения печени, а также точек приложения для фармакотерапии при профилактике и лечении поражения печени у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. В качестве одного из возможных лечебно-профилактических подходов в дальнейшем исследовании запланировано рассмотреть применение препаратов урсодезоксихолевой кислоты.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Подготовка публикации не имела финансового обеспечения или спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Вклад авторов распределен следующим образом: *Н.А. Прокофьева, Е.Г. Немцова, И.Г. Бакулин, О.Ю. Чижова* — концепция и дизайн исследования, написание текста; *Н.А. Прокофьева, Е.Г. Немцова, Т.С. Филь* — проведение инструментальных исследований, анализ полученных данных, написание текста; *Н.А. Прокофьева, Е.Г. Немцова, А.Г. Сушилова, Е.Ю. Павлова, М.С. Орленко* — сбор и обработка материалов, написание текста, обзор литературы.

Этическое утверждение. Исследование было одобрено этическим комитетом СЗГМУ им. И.И. Мечникова и проведено в соответствии с этическими стандартами проведения медицинских исследований.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding. The preparation of the publication did not have financial support or sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions. All authors confirm the compliance of their authorship, according to the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the preparation of the article, read, and approved the final version before publication).

The contribution is distributed as follows: *N.A. Prokofieva, E.G. Nemtsova, I.G. Bakulin, O.Yu. Chizhova* — concept and design of the study, writing the text; *N.A. Prokofieva, E.G. Nemtsova, T.S. Fil* — conducting instrumental studies, analyzing the data obtained, writing the text; *N.A. Prokofieva, E.G. Nemtsova, A.G. Sushilova, E.Yu. Pavlova, M.S. Orlenko* — collection and processing of materials, writing the text, literature review.

Ethics approval. The research has been approved by the Ethics Committee of the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov and conducted in accordance with the ethical standards of medical research.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. WHO COVID-19 Dashboard [Электронный ресурс] // World Health Organization. 2020. Режим доступа: <https://covid19.who.int/>. Дата обращения: 25.05.20223.
2. Simmonds P. Rampant C → U hypermutation in the genomes of SARS-CoV-2 and other Coronaviruses: causes and consequences for their short-and long-term evolutionary trajectories // *mSphere*. 2020. Vol. 5, No. 3. P. e00408–20. DOI: 10.1128/mSphere.00408-20
3. Dawood D.R.M., Salum G.M., El-Meguid M.A. The impact of COVID-19 on liver injury // *Am. J. Med. Sci.* 2022. Vol. 363, No. 2. P. 94–103. DOI: 10.1016/j.amjms.2021.11.001
4. Ekpanyarong S., Bunchorntavakul C., Reddy K.R. COVID-19 and the liver: Lessons learnt from the EAST and the WEST, a year later // *J. Viral. Hepat.* 2022. Vol. 29, No. 1. P. 4–20. DOI: 10.1111/jvh.13590
5. Li P., Liu Y., Cheng Z. et al. COVID-19-associated liver injury: Clinical characteristics, pathophysiological mechanisms and treatment management // *Biomed. Pharmacother.* 2022. Vol. 154. P. 113568. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113568
6. Ozkurt Z., Çınar Tanrıverdi E. COVID-19: Gastrointestinal manifestations, liver injury and recommendations // *World J. Clin. Cases.* 2022. Vol. 10, No. 4. P. 1140–1163. DOI: 10.12998/wjcc.v10.i4.1140
7. D'Ardes D., Boccatonda A., Cocco G. et al. Impaired coagulation, liver dysfunction and COVID-19: Discovering an intriguing relationship // *World J. Gastroenterol.* 2022. Vol. 28, No. 11. P. 1102–1112. DOI: 10.3748/wjg.v28.i11.1102
8. Mohammed S.A., Eid K.M., Anyiam F.E. et al. Liver injury with COVID-19: laboratory and histopathological outcome-systematic review and meta-analysis // *Egypt Liver J.* 2022. Vol. 12, No. 1. P. 9. DOI: 10.1186/s43066-022-00171-6

REFERENCES

1. WHO COVID-19 Dashboard [Internet]. *World Health Organization*. 2020. Available from: <https://covid19.who.int/>. Accessed: 25.05.2023.
2. Simmonds P. Rampant C → U hypermutation in the genomes of SARS-CoV-2 and other Coronaviruses: causes and consequences

9. Kariyawasam J.C., Jayarajah U., Abeysuriya V. et al. Involvement of the liver in COVID-19: a systematic review // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2022. Vol. 106, No. 4. P. 1026–1041. DOI: 10.4269/ajtmh.21-1240
10. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17 (09.12.2022).»
11. Медведев Ю.В., Бакулин И.Г., Немцова Е.Г. и др. Инновации в применении 13С-метацетинового дыхательного теста для оценки степени фиброза печени // *Доктор.Ру*. 2019. Т. 8, № 163. С. 6–12. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-163-8-6-12
12. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Алексеенко С.А. и др. Российский консенсус «Гипераммониемии у взрослых» (Версия 2021) // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021. № 3. С. 97–118. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-187-3-97-118
13. Сайганов С.А., Мазуров В.И., Бакулин И.Г. и др. Клиническое течение, эффективность терапии и исходы новой коронавирусной инфекции: предварительный анализ // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2020. Т. 12, № 2. С. 27–38. DOI: 10.17816/mechnikov34932
14. Драпкина О.М., Маев И.В., Бакулин И.Г. и др. Временные методические рекомендации: «Болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 2 // *Профилактическая медицина*. 2021. Т. 24, № 5–2. С. 4–41. DOI: 10.17116/profmed2021240524
15. Янушевич О.О., Маев И.В., Крихели Н.И. и др. Распространенность и прогностическое значение гастроэнтерологических проявлений COVID-19: данные Российской университетской клиники // *Терапевтический архив*. 2021. Т. 93, № 8. С. 853–861. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200977

- for their short-and long-term evolutionary trajectories. *mSphere*. 2020;5(3):e00408–20. DOI: 10.1128/mSphere.00408-20
3. Dawood DRM, Salum GM, El-Meguid MA. The impact of COVID-19 on liver injury. *Am J Med Sci.* 2022;363(2):94–103. DOI: 10.1016/j.amjms.2021.11.001

4. Ekpanyapong S, Bunchorntavakul C, Reddy KR. COVID-19 and the liver: Lessons learnt from the EAST and the WEST, a year later. *J Viral Hepat.* 2022;29(1):4–20. DOI: 10.1111/jvh.13590
5. Li P, Liu Y, Cheng Z, et al. COVID-19-associated liver injury: Clinical characteristics, pathophysiological mechanisms and treatment management. *Biomed Pharmacother.* 2022;154:113568. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113568
6. Ozkurt Z, Çınar Tanrıverdi E. COVID-19: Gastrointestinal manifestations, liver injury and recommendations. *World J Clin Cases.* 2022;10(4):1140–1163. DOI: 10.12998/wjcc.v10.i4.1140
7. D'Ardes D, Boccatonda A, Cocco G, et al. Impaired coagulation, liver dysfunction and COVID-19: Discovering an intriguing relationship. *World J Gastroenterol.* 2022;28(11):1102–1112. DOI: 10.3748/wjg.v28.i11.1102
8. Mohammed SA, Eid KM, Anyiam FE, et al. Liver injury with COVID-19: laboratory and histopathological outcome-systematic review and meta-analysis. *Egypt Liver J.* 2022;12(1):9. DOI: 10.1186/s43066-022-00171-6
9. Kariyawasam JC, Jayarajah U, Abeysuriya V, et al. Involvement of the liver in COVID-19: a systematic review. *Am J Trop Med Hyg.* 2022;106(4):1026–1041. DOI: 10.4269/ajtmh.21-1240
10. Vremennye metodicheskie rekomendatsii "Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Versiya 17 (09.12.2022)". (In Russ.)
11. Medvedev YuV, BakuLin IG, Nemtsova EG, et al. Innovative use of ¹³C-methacetin breathing test to assess the rate of hepatic fibrosis. *Doctor.Ru.* 2019;8(163):6–12. (In Russ.) DOI: 10.31550/1727-2378-2019-163-8-6-12
12. Lazebnik LB, Golovanova EV, Alekseenko SA, et al. Russian Consensus "Hyperammonemia in Adults" (Version 2021). *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2021;(3):97–118. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-187-3-97-118
13. Sayganov SA, Mazurov VI, Bakulin IG, et al. Current, effectiveness of therapy and outcomes of new coronavirus infection: preliminary analysis. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.* 2020;12(2):27–38. (In Russ.) DOI: 10.17816/mechnikov34932
14. Drapkina OM, Maev IV, Bakulin IG, et al. Provisional guidelines: "diseases of the digestive organs in conditions of a pandemic new coronavirus infection (COVID-19)". Version 2. *Profilakticheskaya Meditsina.* 2021;24(5–2):4–41. (In Russ.) DOI: 10.17116/profmed2021240524
15. Ianushevich OO, Maev IV, Krikheli NI, et al. Prevalence and prognostic value of gastroenterological manifestations of COVID-19: data from the Russian University Clinic. *Terapevticheskii arkhiv.* 2021;93(8):853–861. (In Russ.) DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200977

ОБ АВТОРАХ

* Наталья Александровна Прокофьева;

адрес: Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3105-4530>;
ResearcherID: F-9622-2015; e-mail: Natalya.Prokofeva@szgmu.ru

Игорь Геннадьевич Бакулин, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>;
Scopus Author ID: 6603812937; ResearcherID: P-4453-2014;
eLibrary SPIN: 5283-2032; e-mail: igbakulin@yandex.ru

Елена Геннадьевна Немцова, канд. мед. наук, доцент;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1501-6796>;
Scopus Author ID: 56848187500; e-mail: neg-85@yandex.ru

Ольга Юрьевна Чижова, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1716-7654>;
Scopus Author ID: 57203778849; e-mail: Ochizhova@gmail.com

Татьяна Сергеевна Филь, канд. мед. наук;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2859-4942>;
eLibrary SPIN: 8040-8116; e-mail: fts-88@mail.ru

Анастасия Геннадьевна Сушилова;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7277-5046>;
e-mail: Anastasiya.s1311@gmail.com

Елена Юрьевна Павлова, канд. мед. наук;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7919-2599>;
e-mail: epavlova.doc@mail.ru

Мария Станиславовна Орленко;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1287-937X>;
e-mail: maria.orlenko24@gmail.com

AUTHORS INFO

* Natalia A. Prokofieva, MD;

address: 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg, 191015, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3105-4530>;
ResearcherID: F-9622-2015; e-mail: Natalya.Prokofeva@szgmu.ru

Igor G. Bakulin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>;
Scopus Author ID: 6603812937; ResearcherID: P-4453-2014;
eLibrary SPIN: 5283-2032; e-mail: igbakulin@yandex.ru

Elena G. Nemtsova, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1501-6796>;
Scopus Author ID: 56848187500; e-mail: neg-85@yandex.ru

Olga Yu. Chizhova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1716-7654>;
Scopus Author ID: 57203778849; e-mail: Ochizhova@gmail.com

Tatiana S. Fil, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2859-4942>;
eLibrary SPIN: 8040-8116; e-mail: fts-88@mail.ru

Anastasiya G. Sushilova, MD;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7277-5046>;
e-mail: Anastasiya.s1311@gmail.com

Elena Yu. Pavlova, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7919-2599>;
e-mail: epavlova.doc@mail.ru

Maria S. Orlenko, MD;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1287-937X>;
e-mail: maria.orlenko24@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author