

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar76270>

Особенности ведения пациентов с заболеваниями печени в условиях пандемии COVID-19



© Ю.А. Кравчук

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

При инфекции COVID-19 часто выявляется печеночная дисфункция, ее распространенность выше у мужчин, а также у пожилых. Такие проявления повреждения печени, как высокая активность аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, увеличенный уровень билирубина, низкое содержание альбумина и удлиненное протромбиновое время, связаны с тяжелым течением инфекции COVID-19. Смертность у больных диффузными заболеваниями печени без цирроза при инфекции COVID-19 составила 12 %, при наличии цирроза печени — до 40 %, декомпенсированного цирроза печени — до 43–63 %. Механизмы повреждения печени при COVID-19 включают прямую гепатотоксичность и не прямое повреждение печени (вследствие системного воспаления с нарушением иммунитета, сепсиса, гипоксии, ишемии, коагулопатии, эндотелиита, правожелудочковой недостаточности, ухудшения течения имеющихся заболеваний печени, лекарственного поражения печени). Лечение пациентов с диффузными заболеваниями печени включает модификацию образа жизни и питания, использование гепатопротективных препаратов, средств коррекции кишечного барьера (библ.: 30 ист.).

Ключевые слова: гепатопротекторы; новая коронавирусная инфекция; поражение печени; цирроз печени.

Как цитировать:

Кравчук Ю.А. Особенности ведения пациентов с заболеваниями печени в условиях пандемии COVID-19 // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 40. № 3. С. 57–62. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar76270>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar76270>

Features of management of patients with liver diseases in the conditions of the COVID-19 pandemic

© Yuriy A. Kravchuk

S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Liver dysfunction is common with COVID-19 infection, and the prevalence is higher in men as well as in the elderly. Manifestations of liver damage such as high aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase activity, increased bilirubin levels, low albumin levels, and prolonged prothrombin time are associated with severe COVID-19 infection. Mortality in patients with diffuse liver diseases without cirrhosis with COVID-19 infection was 12 %, in the presence of liver cirrhosis — up to 40%, decompensated liver cirrhosis — up to 43–63%. The mechanisms of liver damage in COVID-19 include direct hepatotoxicity and indirect liver damage (due to systemic inflammation with impaired immunity, sepsis, hypoxia, ischemia, coagulopathy, endotheliitis, right ventricular failure, worsening of the course of existing liver diseases, drug liver damage). Treatment of patients with diffuse liver diseases includes lifestyle and nutritional modification, the use of hepatoprotective drugs, and means of correcting the intestinal barrier (bibliography: 30 refs).

Keywords: hepatoprotectors; liver cirrhosis; liver damage; new coronavirus infection.

To cite this article:

Kravchuk YuA. Features of management of patients with liver diseases in the conditions of the COVID-19 pandemic. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(3):57–62. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar76270>

Received: 13.07.2021

Accepted: 19.07.2021

Published: 10.08.2021

ВВЕДЕНИЕ

Хронические диффузные заболевания печени (ХДЗП) имеют широкое распространение в популяции, характеризуются длительным прогрессирующим течением и возможным развитием серьезных осложнений. Кроме того, наличие патологии печени может способствовать тяжелому течению инфекции COVID-19. С другой стороны, новая коронавирусная инфекция может стать причиной декомпенсации у пациентов с ХДЗП [1, 2].

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

При инфекции COVID-19 печеночная дисфункция является в 14–53 % случаев, распространенность ее выше у мужчин, чем у женщин, а также у пожилых людей [3, 4]. Более чем у половины пациентов с новой коронавирусной инфекцией установлено увеличение активности печеночных ферментов (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП)) и повышение уровня билирубина. Гепатоцеллюлярный или смешанный тип повреждения печени был связан с ухудшением течения COVID-19 [5, 6]. При этом пациенты с манифестным течением COVID-19 чаще имели повышение уровня печеночных ферментов по сравнению с субклиническим течением заболевания [7, 8].

В систематических обзорах и метаанализах установлено, что такие проявления повреждения печени, как высокая активность АСТ и АЛТ, увеличенный уровень билирубина, низкое содержание альбумина и удлиненное протромбиновое время связаны с тяжелым течением инфекции COVID-19 [9–13].

Механизмы повреждения печени при новой коронавирусной инфекции включают прямую гепатотоксичность (SARS-CoV-2 проникает в печень через холангиоциты или путем транслокации из кишечника в печень), не прямое повреждение печени (из-за системного воспаления с нарушением регуляции иммунитета, сепсиса, гипоксии из-за дыхательной недостаточности, ишемического повреждения из-за коагулопатии или эндотелиита, правожелудочковой недостаточности из-за миокардита, ухудшения течения имеющихся заболеваний печени или лекарственного поражения печени) [3, 14].

Коронавирус SARS-CoV-2 через рецепторы к ангиотензинпревращающему ферменту 2-го типа (ACE2) повреждает холангиоциты [15], а также эндотелиальные, перивенулярные клетки и, возможно, гепатоциты [16, 17]. Презентация и активность ACE2 значительно повышается в гепатоцитах и холагиоцитах при гипоксии [18]. Экспрессия рецепторов ACE2 энтероцитами обуславливает влияние инфекции COVID-19 через нарушенный барьер слизистой оболочки кишечника [15]. В патогенезе поражения печени имеет значение лекарственная токсичность высоких доз противовирусных препаратов

(ремдесивир, (гидрокси)хлорохин, фавипиравир), средств упреждающей противовоспалительной терапии, иммуномодуляторов, кортикостероидов, антибиотиков, парацетамола, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [14]. Пациенты с ХДЗП имеют повышенный уровень экспрессии ACE2 и более восприимчивы к новой коронавирусной инфекции с более высоким риском ее тяжелого течения. При декомпенсированном циррозе печени этому способствует имеющаяся иммунная дисфункция [19].

Наиболее уязвимыми для вируса SARS-CoV-2 с риском негативного прогноза течения заболевания являются пациенты с циррозом печени (особенно декомпенсированным), после трансплантации печени, с гепатоцеллюлярной карциномой, с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). НАЖБП часто ассоциируется с компонентами метаболического синдрома, такими как сахарный диабет, артериальная гипертензия и ожирение (группа повышенного риска тяжелого течения инфекции COVID-19). У пациентов с инфекцией COVID-19 без сахарного диабета наличие НАЖБП уже ассоциировалось с 4-кратным повышением риска развития тяжелого COVID-19 [4, 20].

По данным международного реестра пациентов с ХДЗП и циррозом печени, у которых развился COVID-19, смертность у больных диффузными заболеваниями печени без цирроза составила 12 %, наличие цирроза печени увеличивало показатель до 40 %, декомпенсированного цирроза печени — до 43–63 %. У пациентов с циррозом и COVID-19 часто развивались признаки ухудшения функции печени (печеночная энцефалопатия, асцит, повышенный риск развития кровотечения) [21].

Все пациенты с декомпенсацией заболевания печени должны обследоваться на SARS-CoV-2. Проведение диагностических процедур необходимо максимально ограничить. ФГДС показана пациентам с высоким риском развития кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода. УЗИ органов брюшной полости может быть выполнено исходя из доступности ресурсов и оценки индивидуального риска инфицирования [1, 2].

Лечение пациентов с ХДЗП включает модификацию образа жизни (отказ от вредных привычек) и питания, использование гепатопротективных препаратов, средств коррекции проницаемости кишечного барьера. Пациенты с НАЖБП в период пандемии COVID-19 нуждаются в активной терапии, направленной на снижение выраженности повреждения печени, степени стеатоза и стадии фиброза, нормализацию активности печеночных трансаминаз. При инфицировании COVID-19 лечебно-диагностическая тактика ведения пациентов с ХДЗП основывается на действующих клинических рекомендациях.

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 [1, 2].

Необходимо исключить превышение безопасной дозы ацетаминофена у пациентов без активного употребления алкоголя более 2–3 г/сут. Следует избегать назначения НПВП пациентам с циррозом печени и портальной гипертензией [22]. При необходимости применения НПВП с целью предупреждения риска развития кровотечения терапию необходимо дополнять ребамипидом в стандартной дозировке (300 мг/сут).

Терапия пациентов с ХДЗП, 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. УДХК в дозе 10–15 мг/кг массы тела в 1 сут достоверно снижает как гепатологические (уменьшение активности воспаления в печени, степени ее стеатоза), так и сердечно-сосудистые (улучшает параметры липидного обмена и обладает антиатерогенным действием) риски у коморбидных пациентов с НАЖБП [23]. 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, но и на другие органы и системы, что может быть актуальным для профилактики фиброза легких (типичного осложнения инфекции COVID-19) [24, 25], 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 [26].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2630
2. 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. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-187-3-5-82

Ретроспективный анализ схем терапии 223 пациентов с тяжелой формой COVID-19 показал хорошую переносимость, эффективность и целесообразность включения сукцинатосодержащих препаратов (инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота) в схемы терапии пациентов с COVID-19 при повышенной активности трансаминаз (вследствие эндогенной интоксикации, заболеваний печени и токсического влияния проводимой лекарственной терапии) [27]. При наличии гипераммониемии к лечению добавляют L-орнитин L-аспартат (LOLA) [28]. При лечении больных с хронической алкогольной интоксикацией доказано эффективным оказывается адеметионин [29]. Применение полипептидной терапии гидролизатом плаценты человека в составе комплексной терапии способствует снижению гиперферритинемии у пациентов со средним и тяжелым течением COVID-19 [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция характеризуется высокой частотой поражения печени. Наличие и тяжесть ХДЗП значимо влияют на риск инфицирования, течение COVID-19 и прогноз пациента в целом. Лечебные подходы у таких пациентов должны включать использование гепатопротекторов, средств коррекции проницаемости кишечного барьера.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи, прочел и одобрил финальную версию перед публикацией.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова».

3. Portincasa P., Krawczyk M., Machill A., et al. Hepatic consequences of COVID-19 infection. Lapping or biting? // Eur. J. Intern. Med. 2020. No. 77. P. 18–24. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.05.03
4. Amin M. COVID-19 and the liver: overview // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2021. Vol. 33, No. 3. P. 309–311. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001808
5. Cai Q., Huang D., Yu H., et al. COVID-19: Abnormal liver function tests // J. Hepatol. 2020. Vol. 73, No. 3. P. 566–574. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.04.006
6. Feng G., Zheng K.I., Yan Q.Q., et al. COVID-19 and Liver Dysfunction: Current Insights and Emergent Therapeutic Strategies // J. Clin. Transl. Hepatol. 2020. Vol. 8, No. 1. P. 18–24. DOI: 10.14218/JCTH.2020.00018

7. Sun J., Aghemo A., Forner A., Valenti L. COVID-19 and liver disease // *Liver Int.* DOI: 10.1111/LIV.14470
8. Parohan M., Yaghoubi S., Seraji A. Liver injury is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: A systematic review and meta-analysis of retrospective studies // *Hepatol. Res.* 2020. Vol. 50, No. 8. P. 924–935. DOI: 10.1111/hepr.13510
9. Kumar A., Arora A., Sharma P., et al. Gastrointestinal and hepatic manifestations of Corona Virus Disease-19 and their relationship to severe clinical course: A systematic review and meta-analysis // *Indian J. Gastroenterol.* 2020. Vol. 39, No. 3. P. 268–284. DOI: 10.1007/s12664-020-01058-3
10. Dong Z.Y., Xiang B.J., Jiang M., Sun M.J., Dai C. The Prevalence of Gastrointestinal Symptoms, Abnormal Liver Function, Digestive System Disease and Liver Disease in COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis // *J. Clin. Gastroenterol.* 2021. Vol. 55, No. 1. P. 67–76. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001424
11. Wang H., Qiu P., Liu J., Wang F., Zhao Q. The liver injury and gastrointestinal symptoms in patients with Coronavirus Disease 19: A systematic review and meta-analysis // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2020. Vol. 44, No. 5. P. 653–661. DOI: 10.1016/j.clinre.2020.04.012
12. Wong Y.J., Tan M., Zheng Q., et al. A systematic review and meta-analysis of the COVID-19 associated liver injury // *Ann. Hepatol.* 2020. Vol. 19, No. 6. P. 627–634. DOI: 10.1016/j.aohp.2020.08.064
13. Wu Y., Li H., Guo X., et al. Incidence, risk factors, and prognosis of abnormal liver biochemical tests in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis // *Hepatol. Int.* 2020. Vol. 14, No. 5. P. 621–637. DOI: 10.1007/s12072-020-10074-6
14. Nasa P., Alexander G. COVID-19 and the liver: What do we know so far? // *World J. Hepatol.* 2021. Vol. 13, No. 5. P. 522–532. DOI: 10.4254/wjh.v13.i5.522
15. Walls A.C., Park Y.J., Tortorici M.A., et al. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein // *Cell.* 2020. Vol. 181, No. 2. P. 281–292.e6. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.058
16. Chai X., Hu L., Zhang Y., et al. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-nCoV Infection // *bioRxiv.* DOI: 10.1101/2020.02.03.931766
17. Sridhar S., Nicholls J. Pathophysiology of infection with SARS-CoV-2 – What is known and what remains a mystery // *Respirology.* 2021. Vol. 26, Issue 7. P. 652–665. DOI: 10.1111/resp.14091
18. 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. DOI: 10.1136/gut.2004.062398
19. Albillos A., Lario M., Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: Distinctive features and clinical relevance // *Journal of Hepatology.* 2014. No. 61. P. 1385–1396.
20. Gao F., Zheng K.I., Wang X.B., et al. Metabolic associated fatty liver disease increases coronavirus disease 2019 disease severity in nondiabetic patients // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2021. Vol. 36, No. 1. P. 204–207. DOI: 10.1111/jgh.15112
21. Moon A.M., Webb G.J., Aloman C., et al. High mortality rates for SARS-CoV-2 infection in patients with pre-existing chronic liver disease and cirrhosis: Preliminary results from an international registry // *J. Hepatol.* 2020. Vol. 73, No. 3. P. 705–708. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.05.013
22. Chandok N., Watt K.D. Pain management in the cirrhotic patient: the clinical challenge // *Mayo Clin Proc.* 2010. Vol. 85, No. 5. P. 451–458. DOI: 10.4065/mcp.2009.0534
23. Маевская М. В., Надинская М. Ю., Луньков В. Д., и др. Влияние урсодезоксихолевой кислоты на воспаление, стеатоз и фиброз печени и факторы атерогенеза у больных неалкогольной жировой болезнью печени: результаты исследования УСПЕХ // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2019. Т. 29, № 6. С. 22–29. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-6-22-29
24. 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. DOI: 10.1016/j.steroids.2019.108461
25. Işık S., Karaman M., Çilaker Micili S., et al. 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. Vol. 45, No. 4. P. 339–349. DOI: 10.1016/j.aller.2016.12.003
26. Пресс-релиз РФА и РОПИП. Новое заболевание, новые симптомы, новые терапевтические возможности. 2021. Доступен по: <https://www.rsls.ru/files/Prz2.pdf> (дата обращения 10.06.2021)
27. Шаповалов К.Г., Цыденпинов Г.А., Лукьянов С.А., и др. Перспективы применения сукцинатов при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2020. Т. 83, № 10. С. 40–43.
28. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Алексеенко С.А., и др. Российский консенсус «Гипераммониемии 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.
29. 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. DOI: 10.18203/2320-6012.ijrms20192550
30. Максимов В.А., Торшин И.Ю., Чучалин А.Г., и др. Эффективность и безопасность полипептидного препарата (Лаеннек) в терапии COVID-19 // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2020. Т. 178, № 6. С. 55–63. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-178-6-55-63

REFERENCES

1. Grinevich VB, Gubonina IV, Doshchitsin VL. and others. Peculiarities of management of comorbid patients during a pandemic of a new coronavirus infection (COVID-19). *National Consensus 2020. Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(4):2630. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2630 (In Russ.)
2. Grinevich VB, Kravchuk YuA, Ped VI, et al. Management of patients with digestive diseases during the COVID-19 pandemic. *Clinical Practice Guidelines by the Russian scientific medical society of internal medicine (RSMSIM) and the Gastroenterological Scientific Society of Russia.* 2nd ed. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2021;(3):5–82. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-187-3-5-82 (In Russ.)
3. Portincasa P, Krawczyk M, Machill A, Lammert F, Di Ciaula A. Hepatic consequences of COVID-19 infection. Lapping or biting? *Eur J Intern Med.* 2020;77:18–24. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.05.03
4. Amin M. COVID-19 and the liver: overview. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021;33(3):309–311. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001808

5. Cai Q, Huang D, Yu H, et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J Hepatol.* 2020;73(3):566–574. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.04.006
6. Feng G, Zheng KI, Yan QQ, et al. COVID-19 and Liver Dysfunction: Current Insights and Emergent Therapeutic Strategies. *J Clin Transl Hepatol.* 2020;8(1):18–24. DOI: 10.14218/JCTH.2020.00018
7. Sun J, Aghemo A, Forner A, Valenti L. COVID-19 and liver disease. *Liver Int.* DOI: 10.1111/LIV.14470
8. Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A. Liver injury is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: A systematic review and meta-analysis of retrospective studies. *Hepatol Res.* 2020;50(8):924–935. DOI: 10.1111/hepr.13510
9. Kumar A, Arora A, Sharma P, et al. Gastrointestinal and hepatic manifestations of Corona Virus Disease-19 and their relationship to severe clinical course: A systematic review and meta-analysis. *Indian J Gastroenterol.* 2020;39(3):268–284. DOI: 10.1007/s12664-020-01058-3
10. Dong ZY, Xiang BJ, Jiang M, Sun MJ, Dai C. The Prevalence of Gastrointestinal Symptoms, Abnormal Liver Function, Digestive System Disease and Liver Disease in COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2021;55(1):67–76. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001424
11. Wang H, Qiu P, Liu J, Wang F, Zhao Q. The liver injury and gastrointestinal symptoms in patients with Coronavirus Disease 19: A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2020;44(5):653–661. DOI: 10.1016/j.clinre.2020.04.012
12. Wong YJ, Tan M, Zheng Q, et al. A systematic review and meta-analysis of the COVID-19 associated liver injury. *Ann Hepatol.* 2020;19(6):627–634. DOI: 10.1016/j.aohp.2020.08.064
13. Wu Y, Li H, Guo X, et al. Incidence, risk factors, and prognosis of abnormal liver biochemical tests in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int.* 2020;14(5):621–637. DOI: 10.1007/s12072-020-10074-6
14. Nasa P, Alexander G. COVID-19 and the liver: What do we know so far? *World J Hepatol.* 2021;13(5):522–532. DOI: 10.4254/wjh.v13.i5.522
15. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, et al. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell.* 2020;181(2):281–292.e6. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.058
16. Chai X, Hu L, Zhang Y, et al. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-nCoV Infection. *bioRxiv.* DOI: 10.1101/2020.02.03.931766
17. Sridhar S, Nicholls J. Pathophysiology of infection with SARS-CoV-2 – What is known and what remains a mystery. *Respirology.* 2021;26(7):652–665. DOI: 10.1111/resp.14091
18. Paizis G, Tikellis C, Cooper ME, et al. Chronic liver injury in rats and humans upregulates the novel enzyme angiotensin converting enzyme 2. *Gut.* 2005;54(12):1790–1796. DOI:10.1136/gut.2004.062398
19. Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: Distinctive features and clinical relevance. *Journal of Hepatology.* 2014;(61):1385–1396.
20. Gao F, Zheng KI, Wang XB, et al. Metabolic associated fatty liver disease increases coronavirus disease 2019 disease severity in nondiabetic patients. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021;36(1):204–207. DOI: 10.1111/jgh.15112
21. Moon AM, Webb GJ, Aloman C, et al. High mortality rates for SARS-CoV-2 infection in patients with pre-existing chronic liver disease and cirrhosis: Preliminary results from an international registry. *J Hepatol.* 2020;73(3):705–708. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.05.013
22. Chandok N, Watt KD. Pain management in the cirrhotic patient: the clinical challenge. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(5):451–458. DOI: 10.4065/mcp.2009.0534
23. Mayevskaya MV, Nadinskaia MYu, Lunkov VD, et al. An effect of ursodeoxycholic acid on inflammation, steatosis and liver fibrosis and atherogenesis factors in patients with non-alcoholic fatty liver disease: results of the uspeh study. *Ros J Gastroenterol Gepatol Coloproctol.* 2019;29(6):22–29. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-6-22-29 (In Russ.)
24. Mroz MS, Harvey BJ. Ursodeoxycholic acid inhibits ENaC and Na/K pump activity to restore airway surface liquid height in cystic fibrosis bronchial epithelial cells. *Steroids.* 2019;(151):108461. DOI: 10.1016/j.steroids.2019.108461
25. Işık S, Karaman M, Çilaker Micili S, et al. 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;45(4):339–349. DOI: 10.1016/j.aller.2016.12.003
26. Press release of the RSA and ROPIP. New disease, new symptoms, new therapeutic options. 2021. Available at: <https://www.rsls.ru/files/Prz2.pdf> (access 10.06.2021) (In Russ.)
27. Shapovalov KG, Tsydenpinov GA, Lukyanov SA, et al. Prospects for the use of succinates in the severe course of a new coronavirus infection. *Experimental and Clinical Pharmacology.* 2020;83(10):40–43. (In Russ.)
28. Lazebnik LB, Golovanova EV, Alekseenko SA, et al. Russian consensus “Hyperammonemia in adults” Approved as a document of the Russian Scientific Medical Society of Physicians (RNMOT) and the Scientific Society of Gastroenterologists of Russia (NOGR) November 20–21, 2019 by the XIV National Congress of Physicians and XXII Congress of the NOGR. *Therapy.* 2020; (4):26–51. (In Russ.)
29. Saigal S, Kapoor D, Roy DS. Ademetionine in patients with liver disease: a review. *Int J Res Med Sci.* 2019;7(6):2482–2493. DOI: 10.18203/2320-6012.ijrms20192550
30. Maksimov VA, Torshin IYu, Chuchalin AG, et al. Efficacy and safety of a polypeptide drug (Laennec) in the therapy of COVID-19. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2020;178(6):55–63. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-178-6-55-63 (In Russ.)

ОБ АВТОРЕ

Юрий Алексеевич Кравчук, докт. мед. наук, доцент;
адрес: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8347-0531>;
e-mail: kravchuk2003@mail.ru

AUTHOR INFO

Yuriy A. Kravchuk, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor;
address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8347-0531>;
e-mail: kravchuk2003@mail.ru