

УДК 616.34-004-08:578.834-08

**ТЕЧЕНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ
ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ
С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ**

Серикова Светлана Николаевна – д-р мед. наук
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»;
*ГБОУ ВО «Кубанский государственный
медицинский университет», Краснодар*

Корочанская Наталья Всеволодовна – д-р мед. наук,
профессор
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»;
*ГБОУ ВО «Кубанский государственный
медицинский университет», Краснодар*

В статье представлены механизмы повреждений печени у пациентов с циррозом и COVID-19, проанализировано влияние хронического заболевания печени и трансплантации на прогноз у больных с коронавирусной инфекцией. Приведены рекомендации по ведению пациентов с хроническими заболеваниями печени и COVID-19.

Ключевые слова: ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ, COVID-19

UDC 616.34-004-08:578.834-08

**COURSE OF NEW CORONAVIRUS
INFECTION IN PATIENTS
WITH LIVER CIRRHOSIS**

Serikova Svetlana Nikolaevna – MD
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»;
*SBEA HE «Kuban state medical university»,
Krasnodar*

Korochanskaya Natalia Vsevolodovna – MD,
professor
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»;
*SBEA HE «Kuban state medical university»,
Krasnodar*

The article presents the mechanisms of liver damage in patients with cirrhosis and COVID-19, analyzes the impact of chronic liver disease and transplantation on the prognosis in patients with coronavirus infection. Recommendations for the management of patients with chronic liver diseases and COVID-19 are given.

Key words: LIVER CIRRHOSIS, COVID-19

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

В целом частота выявления нарушений функции печени у госпитализированных пациентов с COVID-19 колеблется от 10,5 до 69 % [Bloom P. P. et al., 2020; Zhu J. et al., 2020; Zhang C. et al., 2020; Mao R. et al., 2020]. В настоящее время обобщены материалы нескольких когортных исследований, которые позволили определить взаимное влияние ХЗП и COVID-19, а также выделены группы риска тяжелого течения коронавирусной инфекции у гепатологических пациентов. Прежде всего, установлен факт ухудшения прогноза течения COVID-19 у пациентов, в крови которых повышена активность АЛТ, снижены количество тромбоцитов и уровень альбумина на момент госпитализации, что соответствует прогрессирующему течению ЦП (классификация Чайлда – Пью) [Zhou F. et al., 2020]. Уровень смертности у больных ХЗП без цирроза при инфекции COVID-19 составляет 12 %, при наличии ЦП показатель смертности повышается до 40 %, декомпенсированного ЦП – до 43–63 % [Moon A. M. et al., 2020]. Проведенные исследования показали, что у многих пациентов с ЦП и COVID-19 ухудшается прогноз течения заболевания. В результате прогрессирует печеночная энцефалопатия, появляется асцит, повышаются риски развития кровотечения. В то же время тяжелые поражения легких с большей вероятностью вызывают дисфункцию печени [Zhang Y. et al., 2020].

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

Цирроз печени – это поздняя стадия ее фиброза, вызванная в основном неалкогольной жировой болезнью / неалкогольным стеатогепатитом (НАЖБП / НАСГ), алкогольной болезнью печени (АБП) и вирусным гепатитом.

Цирроз нарушает архитектуру и клеточную организацию печени, в результате снижается ее способность синтезировать белки, изменяются функции циркулирующих и кишечных популяций иммунных клеток. Это приводит к ряду патологических реакций, влияющих на клеточные и растворимые компоненты иммунного ответа как в печени, так и в организме в целом. Таким образом, выраженные изменения печени могут привести к нарушению иммунного надзора за счет снижения печеночного синтеза белков, участвующих во врожденном иммунитете и распознавании молекулярных паттернов, связанных с патогенами. Цирроз печени характеризуется нарушением регуляции иммунитета [Albillos A. et al., 2014]. Молекулярные паттерны поврежденных клеток печени побуждают циркулирующие иммунные клетки вызывать системное воспаление в виде активированных циркулирующих иммунных клеток и повышенных уровней провоспалительных цитокинов в сыворотке крови (например, TNF и IL-6). Иммунная дисфункция, связанная с печенью, может повысить восприимчивость к инфекциям. Поэтому пациенты с ХЗП, особенно с декомпенси-

рованными циррозом, подвержены более высокому риску заболеваемости и смертности, ассоциированной с COVID-19. Сочетание инфекции SARS-CoV-2 и ЦП, по-видимому, является «смертельным дуэтом», вероятно, в результате комбинации биологических процессов, характеризующихся иммунной дисрегуляцией.

Трансплантация печени восстанавливает ее функцию у пациентов с декомпенсированным ЦП, таким образом снижая риск смертности от COVID-19 по сравнению с населением в целом [Webb G. J. et al., 2020].

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 ее поражения).

SARS-CoV-2 не вызывает прямого цитопатического повреждения печени, что убедительно доказано в исследованиях секвенирования, которые позволили выявить экспрессию матричной РНК (мРНК) ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа (АПФ2) в субпопуляции холангиоцитов [Chai X. et al., 2020; Pirola C. J., Sookoian S., 2020]. Белок АПФ2 в гепатоцитах экспрессируется минимально или не обнаруживается [De Smet V., 2020]. Презентация и активность АПФ2 значительно повышаются в гепатоцитах и холангиоцитах при гипоксии [Paizis G. et al., 2005]. SARS-CoV-2 проникает в печень через холангиоциты или путем транслокации из кишечника в печень. Экспрессия рецепторов АПФ2 энтероцитами обуславливает влияние инфекции COVID-19 через нарушенный барьер слизистой оболочки кишечника [Li Y, Xiao S. Y., 2020; Wang D. et al.; 2020]. Вирусы могут проникать в портальный кровоток, достигая печени, а клетки Купфера способны элиминировать вирус, что вызывает локальное воспаление [Bertolini A. et al., 2020].

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

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

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

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

Применение кортикостероидов, таких как дексаметазон, является эффективной терапевтической стратегией при лечении пациентов с COVID-19 средней или тяжелой степени, направленной на увеличение показателей выживаемости и снижение случаев смертности [Alessi J. et al., 2020, Tomazini V. M. et al., 2020]. Однако использование кортикостероидов может иметь серьезные последствия для пациентов с диабетом (прямое

воздействие на контроль гликемии, артериального давления, липидов и метаболизм костей) [Richardson S. et al., 2020; Guan W. et al., 2020].

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

Антибиотики являются одной из наиболее частых причин лекарственного поражения печени, также могут способствовать прогрессированию ее повреждений у пациентов с циррозом и COVID-19.

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

Пациенты с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) имеют дополнительные метаболические факторы риска, которые могут быть связаны с более тяжелым течением заболевания. С начала пандемии COVID-19 ожирение и диабет связывают с плохим прогнозом заболевания [Richardson S. et al., 2020; Guan W. et al., 2020]. Высокий показатель глобальной распространенности НАЖБП подтверждает, что значительная часть населения подвержена риску тяжелой формы COVID-19.

Поскольку прогноз пациентов с НАЖБП определяется на основании степени тяжести фиброза печени и более высокими его показателями как фактор дополнительного риска тяжелой формы COVID-19. Действительно, частота тяжелых форм COVID-19 значительно выше у тех пациентов с НАЖБП, у которых на основании компьютерной томографии был диагностирован стеатоз печени (OR, 4,32; 95 % ДИ, 1,94–9,59) со средним или высоким фиброзом печени 4-й степени (индекс FIB-4) (OR, 5,73; 95 % CI, 1,84–17,9) независимо от сопутствующих метаболических заболеваний [Targher G. et al., 2020; Davidov-Derevynko Y. et al., 2020]. Пациенты с НАЖБП со средними или высокими показателями FIB-4 старшей возраст-

ной группы с большей вероятностью имеют ожирение, сахарный диабет, повышенный уровень ферментов печени и более высокий уровень СРБ. У них отмечаются более низкие уровни лимфоцитов, тромбоцитов, триглицеридов и холестерина липопротеинов высокой плотности [Sepanlou S. G. et al., 2020; Asrani S. K. et al., 2019]. Более того, среди пациентов с COVID-19 необходимость применения ИВЛ обусловлена ожирением (OR 4,5), сахарным диабетом (OR 2,55) и FIB-4 \geq 2,67 (OR 3,09), а также связана с возрастанием 30-дневной смертности (OR, 8,4; 95 % ДИ, 2,23–31,7) [Sterling R. K. et al., 2020].

Доказано, что наличие неалкогольной жировой болезни печени и неалкогольного стеатогепатита (НАЖБП / НАСГ) предрасполагает к тяжелой заболеваемости пациентов и смертности от COVID-19.

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

На вирусный гепатит В (ВГВ) и С (ВГС) соответственно приходится 12 % и 11 % основных причин ХЗП. Получены низкие показатели распространенности ВГВ и ВГС среди пациентов, госпитализированных с COVID-19 [Marjot T. et al., 2020; Richardson S. et al., 2020]. Однако необходимы дополнительные исследования, анализирующие заболеваемость ви-

русным гепатитом у этого контингента пациентов. Аналогичная ограниченность доступных данных затрудняет оценку влияния инфекции ВГВ и / или ВГС на тяжесть COVID-19. Фиброз печени и статус ее повреждения в настоящее время являются лучшими прогностическими факторами для инфицированных SARS-CoV-2 людей с вирусным гепатитом.

Интересно, что у пациентов с ЦП снижен риск заражения SARS-CoV-2. Анализ 88 747 пациентов с COVID-19 показал, что больные с ЦП с меньшей вероятностью имели положительный результат теста, по сравнению с пациентами без цирроза (8,5 % против 11,5 %; OR 0,83; 95 % ДИ от 0,69 до 0,99) [Ioannou G. N. et al., 2021]. Как описано ранее, у пациентов с ЦП отмечены высокий показатель 30-дневной смертности и частота вентиляции (17,1 % и 13,0 % соответственно), а также в 4,1 раза чаще требовалось применение ИВЛ и в 3,5 раза увеличивалась вероятность смерти. Повышенный уровень смертности может быть связан со средним возрастом исследуемой популяции (67 лет; межквартильный размах 61–74) [Medhat M. A., El Kassas M., 2020]. Исследование показало, что тяжесть заболеваний легких и печени независимо предсказывала смертность; у пациентов с ЦП и COVID-19 вероятность смерти была значительно выше, чем у больных ЦП, госпитализированных с бактериальными инфекциями. Полученные данные имеют важное значение для стратификации риска заражения пациентов новой коронавирусной инфекцией с ХЗП по всему миру во время пандемии COVID-19 [Chu H. et al., 2020].

Резюмировать вышесказанное позволяют результаты многонационального когортного исследования с использованием открытой онлайн-формы отчетности по 745 пациентам с ХЗП и лабораторно подтвержденным SARS-CoV-2 (в том числе 386 с циррозом и 359 без ЦП) [Marjot T. et al., 2021].

Материалы были собраны в период с 25 марта по 8 июля 2020 г. через два взаимодействующих онлайн-реестра (SECURE-цирроз, координи-

руемый Университетом Северной Каролины в Чапел-Хилле (США), и COVID-Net, координируемый Оксфордским университетом и поддерживаемый Европейской ассоциацией изучения печени) [Marjot T. et al., 2021].

Продемонстрировано, что пациенты с ХЗП без цирроза, по-видимому, имеют такой же риск смерти после инфицирования SARS-CoV-2, как и пациенты без заболевания печени – 8 %, у лиц с ЦП риск смертности достигает 32 % ($p < 0,001$). В отличие от пациентов с ХЗП без ЦП, среди которых демонстрируется высокий возрастной градиент смертности с самым высоким риском смерти на восьмом десятилетии жизни, показатель смертности среди пациентов с ЦП был более равномерно распределен по возрастным категориям, включая высокий уровень смертности (31 %) у лиц моложе 40 лет.

Риск смертности у пациентов с ЦП увеличивался в соответствии с классом Чайлд – Пью (А [19 %], В [35 %], С [51 %]), основной причиной смерти была дыхательная недостаточность (71 %). После корректировки на исходные характеристики к факторам, связанным со смертью в общей когорте ХЗП, относили: возраст (отношение шансов (ОШ) = 1,02); ЦП класс А по Чайлд – Пью (ОШ = 1,9); ЦП класс В по Чайлд – Пью (ОШ = 4,14), ЦП класс С по Чайлд – Пью (ОШ = 9,32); АБП (ОШ = 1,79).

По сравнению с пациентами без ХЗП ($n = 620$) анализ сопоставимых исследований позволил выявить значительное увеличение показателей смертности у пациентов классов В по шкале Чайлд – Пью (20,0 %) и С (38,1 %) с ЦП. Острая печеночная декомпенсация произошла у 46 % пациентов с ЦП, из которых у 21 % не было респираторных симптомов [Marjot T. et al., 2021].

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

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

Таким образом, исходная стадия ЦП и АБП является независимым фактором риска смерти от COVID-19. Эти данные позволяют обосновать клинические решения, касающиеся как эскалации помощи в отделениях интенсивной терапии, так и применения рекомендаций по паллиативной помощи пациентам с COVID-19 и запущенным заболеванием печени. У них наблюдается быстрое клиническое ухудшение состояния в условиях стационара [Cai Q. et al., 2020].

Высказывались опасения, что пациенты с ТП могут иметь повышенный риск неблагоприятных исходов после инфекции SARS-CoV-2. Однако в международной когорте из 151 взрослого реципиента трансплантата с COVID-19 ТП независимо не была связана со смертью [Webb G. J. et al., 2020]. Другое исследование показало, что повреждение печени у реципиентов ТП с COVID-19 было в значительной степени связано со смертностью (ОШ = 6,91). Снижение иммуносупрессии во время пандемии COVID-19 у реципиентов ТП не увеличивало риск смерти или отторжения трансплантата [Rabi A. et al., 2020].

Таким образом, все лица с декомпенсацией заболевания печени должны обследоваться на SARS-CoV-2. Проведение диагностических процедур необходимо максимально ограничить. Фиброгастроскопия показана пациентам с высоким риском развития кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода. УЗИ органов брюшной полости может быть выполнено исходя из доступности ресурсов и оценки индивидуального риска инфицирования. Эндоскопическую ретроградную холангиографию для дилатации или замены стента у пациентов после ТП или с первичным скле-

розирующим холангитом необходимо выполнять после тщательного индивидуального анализа риска и пользы, включая риск внутрибольничного инфицирования SARS-CoV-2 в зависимости от локальной нагрузки лечебного учреждения по COVID-19 [Гриневич В. Б. и др., 2021; Гриневич В. Б. и др., 2020].

Тактика ведения пациентов с ЦП и COVID-19, в первую очередь, основана на временных методических рекомендациях (ВМР) – 11 версия (07.05.2021) «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» и клинических рекомендациях Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений ЦП (2016), а также на принципах, изложенных в рекомендациях Европейского общества по изучению печени (EASL, 2018).

В тактике лечения должны использоваться несколько групп препаратов. Во-первых, это этиотропные препараты. Среди указанных в 11 версии ВМР препаратов в лечении больных ЦП разрешен к использованию только рекомбинантный интерферон-альфа и умифеновир, так как по остальным препаратам (фавипиравир и ремдесивир, а также ранее применяемый гидроксихлорохин) имеются противопоказания для пациентов с ЦП.

Следует избегать назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) лицам с ЦП и портальной гипертензией [Ioannou G. N. et al., 2020]. При необходимости применения НПВП с целью предупреждения риска развития кровотечения терапию следует дополнять ребамипидом в стандартной дозировке (300 мг/сут). Среди препаратов упреждающей противовоспалительной терапии в лечении пациентов с ЦП фактически возможно использование только глюкокортикостероидов, так как препараты таргетной терапии также имеют ряд противопоказаний, исключающих их применение для пациентов с ЦП.

Согласно 11 версии ВМР «назначение низкомолекулярных гепаринов, как минимум, в профилактических дозах показано всем госпитализированным пациентам и должно продолжаться до выписки».

Использование низкомолекулярных гепаринов имеет обязательный характер для больных с ЦП и для остальных категорий пациентов, за исключением больных, имеющих противопоказания (продолжающееся кровотечение, уровень тромбоцитов – ниже $25 \cdot 10^9/\text{л}$). Антибактериальная терапия, согласно рекомендациям, должна быть назначена только при наличии убедительных признаков присоединения бактериальной инфекции (повышение прокальцитонина более 0,5 нг/мл, появление гнойной мокроты, лейкоцитоз свыше $12 \cdot 10^9/\text{л}$ (при отсутствии предшествующего применения глюкокортикоидов), повышение уровня палочкоядерных нейтрофилов более 10 %).

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

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

ние пациентам урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в период активной инфекции COVID-19 ассоциировалось с достоверным уменьшением уровня ферритина, интерлейкина-6 и активности АЛТ по сравнению с пациентами, которые не получали УДХК [Chu H. et al., 2020]. При наличии гипераммониемии к лечению добавляют L-орнитин L-аспартат (LOLA) [Лазебник Л. Б. и др., 2020]. При лечении больных с хронической алкогольной интоксикацией доказана эффективность адеметионина [Saigal S. et al., 2021].

Высокий уровень смертности пациентов с ЦП должен побудить к рассмотрению новых таргетных методов лечения, например, с доказанной эффективностью применения дексаметазона у госпитализированных пациентов с COVID-19. Однако пациенты с ЦП значительно реже получают таргетную противовирусную терапию, по сравнению с пациентами с ХЗП без цирроза, что сказывается на опасении клиницистов относительно профиля безопасности различных лекарственных препаратов. Это подчеркивает важность тщательной оценки гепатотоксичности лекарств во время клинических испытаний методов лечения COVID-19 и гарантирует, что пациентам с ЦП не будут без веских причин отказывать в лечении, потенциально влияющем на заболевание.

В настоящее время недостаточно данных для выявления взаимосвязи иммуносупрессивной терапии и COVID-19 у реципиентов трансплантированной печени (ТП). Существуют две разные позиции. С точки зрения Пекинской рабочей группы по ТП [Szabo G., Saha B., 2020], реципиенты ТП с легким течением инфекции SARS-CoV-2 должны продолжать получать иммуносупрессивную терапию. У реципиентов ТП с умеренной или тяжелой инфекцией SARS-CoV-2 следует снижать дозу ингибитора кальциневрина. Кроме того, для уменьшения тяжести течения пневмонии пациентам с ТП, инфицированным COVID-19, следует проводить краткосрочную стероидную терапию. Напротив, согласно клиническим рекомендациям EASL

– ESCMID рекомендуется [Pasala S. et al, 2020] регулировать дозу иммунодепрессантов в соответствии со схемами противовирусного лечения, поскольку существует вероятность того, что препараты в обеих схемах будут взаимодействовать.

Во время пандемии COVID-19 лечение пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, сократило объем и ограничило оказание медицинской помощи больным с другими нозологическими формами. Такая тактика неизбежно оказывает негативное воздействие на течение ХЗП, так как предусматривает позднюю диагностику и лечение различных заболеваний печени. Это приводит к увеличению случаев ХЗП и смертности. Пандемия COVID-19 привела к значительному сокращению донорства органов и ТП.

Тактика ведения пациентов с ЦП во время пандемии COVID-19 сложна. На основе данных, которые подтверждают взаимосвязь тяжести заболевания печени и увеличения смертности в результате заражения SARS-CoV-2, необходимо соблюдать тщательный баланс между защитой этих пациентов от воздействия вируса и стремлением обеспечить лечение, являющееся золотым стандартом. Подход к каждому пациенту будет определяться индивидуальным риском и местной эпидемиологической обстановкой. Возобновление гепатологической помощи везде, где это возможно, с целью предотвращения прогрессирования заболевания печени может в конечном итоге составить лучшую стратегию для защиты пациентов от неблагоприятных исходов инфекции SARS-CoV-2.

Повреждение и хроническое заболевание печени обуславливают более тяжелое течение и рост смертности от COVID-19. Поэтому выявление показателей, включающих ферменты печени, оценку степени ее фиброза и стеатоза, может быть приоритетным в качестве прогностических маркеров тяжести COVID-19. Иммунный воспалительный статус лиц с заболеванием печени влияет на течение других инфекционных заболеваний. Это особенно актуально с учетом одновременных пандемий неалкогольной жировой

болезни печени (НАЖБП) и стеатогепатита (НАСГ) (НАЖБП / НАСГ) и COVID-19 во всем мире.

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

- исходная тяжесть ХЗП является основным фактором, определяющим прогноз течения заболевания;

- по мере того, как тяжесть заболевания печени прогрессирует от ХЗП без цирроза до каждого класса ЦП по шкале Чайлд – Пью, наблюдается постепенное повышение риска основных неблагоприятных исходов, включая необходимость нахождения в отделении интенсивной терапии (ОИТ) и смерть;

- пациенты с ЦП имеют высокие показатели декомпенсации ее функции и смерти после инфекции SARS-CoV-2;

- к другим факторам риска смерти относятся пожилой возраст и алкогольная болезнь печени (АБП);

- большинство случаев смерти пациентов с ЦП было связано с патологией легких, ассоциированных с COVID-19.

Рекомендации относительно лечения ХЗП сохраняются, предусмотрена необходимость обращения в специализированные гастроэнтерологические центры. Лечение пациентов с ХЗП включает модификацию образа жизни (отказ от вредных привычек) и питания, использование гепатопротективных препаратов, средств коррекции проницаемости кишечного барьера.

Список литературы

1. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени / *В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская, Ч. С. Павлов и др.* // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2016; 26[4]:71–102.
2. Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов и Научного общества гастроэнтерологов России / *В. Б. Гриневич, Ю. А. Кравчук, В. И. Педь и др.* // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – № 3. – С. 5–82.
3. 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 / *Л. Б. Лазебник, Е. В. Голованова, С. А. Алексеенко и др.* // Терапия. – 2020. – № 4. – С. 26–51.
4. Iton Dzh. Время печени болезней в мире / *S. K. Asrani, N. Devarbkhavi et al.* // J. Hepatol. – 2019; 70: 151–171.
5. *Arvaniti V.* Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis / *V. Arvaniti, G. D'Amico, G. Fede* // Gastroenterology. – 2010; 139:1246–1256.
6. Dexamethasone in the era of COVID-19: friend or foe? An essay on the effects of dexamethasone and the potential risks of its inadvertent use in patients with diabetes / *J. Alessi, G. B. De Oliveira, B. D. Schaan et al.* // Diabetol. Metab. Syndr. – 2020; 12:80.
7. *Albillos A.* Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance / *A. Albillos, M. Lario, M. Alvarez-Mon* // J. Hepatol. – 2014; 61:1385–1396.
8. COVID-19 in long-term liver transplant patients: preliminary experience from an Italian transplant centre in Lombardy / *S. Bhoori, R. E. Rossi, D. Citterio, V. Mazzaferro* // Lancet Gastroenterol. Hepatol. – 2020; 5: 532–533.
9. Abnormal liver function tests in patients with COVID-19: relevance and potential pathogenesis / *A. Bertolini, I. P. van de Peppel, F. Bodewes et al.* // Hepatology. – 2020; 72:1864–1872.
10. Impact of COVID-19 on global HCV elimination efforts / *S. Blach, L. A. Kondili, A. Aghemo et al.* // J. Hepatol. – 2021; 74:31–36.
11. Liver biochemistries in hospitalized patients with COVID-19 / *P. P. Bloom, E. A. Meyerowitz, Z. Reinus et al.* // Hepatology. – 2020; 73:890–900.
12. COVID-19: abnormal liver function tests / *Q. Cai, D. Huang, H. Yu et al.* // J. Hepatol. – 2020; 73(3):566–74.
13. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection / *X. Chai, L. Hu, Y. Zhang et al.* // Int. J. Infect Dis. – 2020. Jul; 96:19–24.
14. Clinical characteristics in patients with SARS-CoV-2/HBV co-infection / *L. Chen, S. Huang, J. Yang et al.* // J. Viral. Hepat. – 2020; 27:1504–1507.
15. Centers for Disease Control and Prevention. People who are at higher risk for severe illness // www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-at-higher-risk.html.
16. *Colmenero J.* Epidemiological pattern, incidence, and outcomes of COVID-19 in liver transplant patients / *J. Colmenero, M. Rodríguez-Perálvarez, M. Salcedo et al.* // J. Hepatol. – 2021; 74:148–155.

17. *Dhampalwar S.* Outcomes of Coronavirus Disease 2019 in Living Donor Liver Transplant Recipients / *S. Dhampalwar, S. Saigal, N. Choudhary et al.* // *Liver Transpl.* – 2020; 26:1665–1666.
18. The liver in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection / *Y. Davidov-Derevynko, G. Ben Yakov, A. Wieder et al.* // *Eur J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2021. – Feb 26.
19. *De Smet V.* Single cell RNA sequencing analysis did not predict hepatocyte infection by SARS-CoV-2 / *V. De Smet, S. Verhulst, L. A. van Grunsven* // *J. Hepatol.* – 2020; 73: 993–995.
20. Pulmonary and systemic involvement in COVID-19 patients assessed with ultrasound-guided minimally invasive autopsy / *A. N. Duarte-Neto, R. A. Monteiro, L. F. Silva et al.* // *Histopathology.* – 2020; 77:186–197.
21. European Association for the Study of the Liver; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis // *J. Hepatol.* – 2018. – 69. – 406–60.
22. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China / *W. Guan, Z. Ni, Y. Hu et al.* // *N Engl. J Med.* – 2020;382:1708–1720.
23. Comorbidities associated with mortality in 31,461 adults with COVID-19 in the United States: a federated electronic medical record analysis / *S. L. Harrison, E. Fazio-Eynullayeva, D. A. Lane et al.* // *PLoS* . – 2020;17:e1003321.
24. A postmortem portrait of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: a large multiinstitutional autopsy survey study / *J. E. Hooper, R. F. Padera, M. Dolhnikoff et al.* // *Arch Pathol Lab Med.* – 2021; 145; 529–535.
25. Cirrhosis and SARS-CoV-2 infection in US Veterans: risk of infection, hospitalization, ventilation and mortality / *G. N. Ioannou, P. S. Liang, E. Locke et al.* // *Hepatology.* – 2021. – Jul; 74(1):322–335.
26. 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 / *S. Işık, M. Karaman, S. Çilaker Micili, Ş. Çağlayan-Sözmen, H. A. Bağrıyanık, Z. Arikan-Ayyıldız, N. Uzuner, Ö. Karaman* // *Allergol. Immunopathol. (Madr).* – 2017 Jul-Aug; 45(4):339–349. .
27. Development and validation of a prognostic scale for predicting mortality in patients with acute or chronic liver failure / *R. Jalan, F. Saliba, M. Pavesi, A. Amoros, R. Moreau P. J ines other.* // *J. Hepatol.* – 2014; 61: 1038–1047.
28. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19:a retrospective study / *D. Ji, E. Qin, J. Xu et al.* // *J. Hepatol.* – 2020;73:451–453.
29. *Lai C. C.* Effect of liver cirrhosis on long-term outcomes after acute respiratory failure: a population-based study / *C. C. Lai, C. H. Ho, K. C. Cheng* // *World J. Gastroenterol.* 2017; 23:2201–2208.
30. *Li Y.* Hepatic involvement in COVID-19 patients: pathology, pathogenesis, and clinical implications / *Y. Li, Xiao S.Y.* // *J Med. Virol.* – 2020; 92:1491–4.
31. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients / *J. Liu, S. Li, B. Liang et al.* // *EBio-Medicine.* – 2020; 55:102763.
32. *Mantovani A.* Coronavirus disease 2019 and prevalence of chronic liver disease: a meta-analysis / *A. Mantovani, G. Beatrice, A. Dalbeni* // *Liver Int.* – 2020; 40 (6): 1316–20.
33. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis / *R. Mao, Y. Qiu, J. S. He et al.* // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* – 2020; 5(7):667–78.

34. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: an international registry study / *T. Marjot, A. M. Moon, J. A. Cook et al.* // *J. Hepatol.* – 2021; 74:567–577.
35. COVID-19 and liver disease: mechanistic and clinical perspectives / *T. Marjot, G. J. Webb, A. S. Barritt et al.* // *Nat Rev Gastroenterol. Hepatol.* – 2021; 10:1–17.
36. *Medhat M. A.* Letter regarding “High rates of 30-day mortality in patients with cirrhosis and COVID-19” / *M. A. Medhat, M. El Kassas* // *J. Hepatol.* – 2020; 73:1569–1570.
37. *McIntosh K.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19): epidemiology, virology, clinical features, diagnosis, and prevention / *K. McIntosh* // Literature review. – 2020.
38. *Molnar M. Z.* Outcomes of critically ill solid organ transplant patients with COVID-19 in the United States / *M. Z. Molnar, A. Bhalla, A. Azhar et al.* // *Am J Transplant.* – 2020; 20:3061–3071.
39. *Montastruc F.* Hepatic disorders with the use of remdesivir for coronavirus 2019 / *F. Montastruc, S. Thuriot, G. Durrieu* // *Clin Gastroenterol. Hepatol.* – 2020; 18:2835–2836.
40. Chronic liver injury in rats and humans upregulates the novel enzyme angiotensin converting enzyme 2 / *G. Paizis, C. Tikellis, M. E. Cooper et al.* // *Gut.* – 2005. – Vol. 54, No. 12. – P. 1790–1796.
41. *Pasala S.* Impact of alcohol abuse on the adaptive immune system / *S. Pasala, T. Barr, I. Messaoudi* // *Alcohol Res.* – 2015; 37:185–197.
42. Burden of liver disease in Europe: epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies / *L. Pimpin, H. Cortez-Pinto, F. Negro et al.* // *J. Hepatol.* – 2018; 69:718–735.
43. *Pirola C. J.* SARS-CoV-2 virus and liver expression of host receptors: putative mechanisms of liver involvement in COVID-19 / *C. J. Pirola, S. Sookoian* // *Liver Int.* – 2020; 40: 2038–2040.
44. *Philips C. A.* SARS-CoV-2 related liver impairment – perception may not be the reality / *C. A. Philips, R. Ahamed, P. Augustine* // *J. Hepatol.* – 2020; 73:991–992.
45. Liver damage in liver transplant recipients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): multicenter experience of the USA // *A. Rabi, B. Sadowski, N. Adeniji et al.* // *Hepatology.* – 2020; 72 : 1900–1911
46. Prevalence and characteristics of gastrointestinal symptoms in patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in the United States: a multicenter cohort study / *W. D. Redd, J. C. Zhou, K. E. Hathorn et al.* // *Gastroenterology.* – 2020; 159:765–767.
47. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area // *S. Richardson, J. S. Hirsch, M. Narasimhan et al.* // *JAMA.* – 2020; 323:2052–2059.
48. *Saigal S.* Ademetionine in patients with liver disease: a review / *S. Saigal, D. Kapoor, D. S. Roy* // *Int. J. Res. Med. Sci.* – 2019. – Vol. 7, No. 6.P. 2482–2493.
49. *Sahu K. K.* A review on how to do hematology consults during COVID-19 pandemic / *K. K. Sahu, J. Cerny* // *Blood Rev.* – 2021; 47:100777.
50. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 / *S. G. Sepanlou, S. Safiri, C. Bisignano et al.* // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* – 2020; 5:245–266.
51. The fibrosis-4 index is associated with need for mechanical ventilation and 30-day mortality in patients admitted with coronavirus disease 2019 // *R. K. Sterling, T. Oakes, T. S. Gal et al.* // *J Infect Dis.* – 2020; 222:1794–1797.

52. Szabo G. Alcohol's effect on host defense / *G. Szabo, B. Saha* // *Alcohol Res Curr. Rev.* – 2015; 37:159–170.
53. Liver injury in liver transplant recipients with coronavirus disease 2019 (COVID-19):U.S. multicenter experience / *Z. Teltschik, A. Rabiee, B. Sadowski, N. Adeniji et al.* // *Hepatology.* – 2020; 72:1900–1911.
54. Risk of severe illness from COVID-19 in patients with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and increased fibrosis scores / *G. Targher, A. Mantovani, C. D. Byrne et al.* // *Gut.* – 2020; 69:1545–1547.
55. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19:the CoDEX Randomized Clinical Trial / *B. M. Tomazini, I. S. Maia, A. B. Cavalcanti et al.* // *JAMA.* – 2020; 324:1307–1316.
56. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / *Z. Varga, A. J. Flammer, P. Steiger et al.* // *Lancet.* – 2020; 395:1417–1418.
57. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan / *D. Wang, B. Hu, C. Hu et al.* // *China Jama.* – 2020; 323(11):1061–9.
58. Wang X. Coagulopathy, endothelial dysfunction,thrombotic microangiopathy and complement activation:potential role of complement system inhibition in COVID-19 / *X. Wang, K. Sahu, J. Cerny* // *J Thromb. Thrombolysis.* – 2020; 15:1–6.
59. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19 / *Y. Wang, S. Liu, H. Liu et al.* // *J. Hepatol.* – 2020; 73:807–816.
60. Wang Q. Q. COVID-19 risk, disparities and outcomes in patients with chronic liver disease in the United States / *Q. Q. Wang, P. B. Davis, R. Xu* // *EClinicalMedicine.* –2021; 31:100688.
61. Wang Q. Pattern of liver injury in adult patients with COVID-19: a retrospective analysis of 105 patients / *Q. Wang, H. Zhao, L. G. Liu et al.* // *MilMed Res.* – 2020;7(1):28.
62. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in liver transplant recipients: an international registry study / *G. J. Webb, T. Marjot, J. A. Cook, C. Aloman, M. J. Armstrong, E. J. et al.* // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* – 2020; 5:1008–1016.
63. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis / *J. Yang, Y. Zhe Brennerng, X. Gou et al.* // *Int J Infect Dis* 2020; 94:91–95.
64. Zhang C. Liver injury in COVID-19: management and challenges / *C. Zhang, L. Shi, F.S. Wang* // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* – 2020; 5(5):428–30.
65. Liver impairment in COVID-19 patients: a retrospective analysis of 115 cases from a single centre in Wuhan city / *Y. Zhang, L. Zheng, L. Liu et al.* // *China. Liver Int.* – 2020; 40(9):2095–103.
66. Zhou F. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [published correction appears in *Lancet* / *F. Zhou, T. Yu, R. Du et al.* – 2020. – Mar 28; 395(10229):1038.
67. Zhu J. Clinical characteristics of 3062 COVID-19 patients: a meta-analysis / *J. Zhu, P. Ji, J. Pang et al.* // *J. Med. Virol.* – 2020; 92(10):1902–14.