

Лекарственные поражения печени: возможности полиионного сукцинат-метионинового комплекса во время пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)

Д.И. Трухан¹, <https://orcid.org/0000-0002-1597-1876>, dmitry_trukhan@mail.ru

Е.Л. Давыдов², <https://orcid.org/0000-0001-7765-2726>, devgenii@bk.ru

¹ Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

² Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

Резюме

Лекарственные поражения печени представляют собой важную проблему не только для гепатологии и гастроэнтерологии, но и для внутренней медицины в целом, что обусловлено сложностями правильной и своевременной диагностики этой патологии. В первой части обзора рассмотрены основные механизмы повреждения печеночной ткани и клинико-морфологические проявления лекарственных поражений печени. Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), обусловленная вирусом SARS-CoV-2, стала вызовом системам здравоохранения всех стран мира. Приобретенный за прошедший год мировой клинический опыт ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией позволяет выделить ряд актуальных клинических аспектов, одним из которых является лекарственное поражение печени, связанное с лечением COVID-19. Во второй части обзора рассмотрены возможные механизмы влияния инфекции COVID-19 на гепатобилиарную систему, которые включают вирусную цитотоксичность, вторичный эффект иммунной дисрегуляции; гипоксию в результате дыхательной недостаточности и последующее ишемическое повреждение печени; реактивацию уже существующей патологии и лекарственное поражение печени. Установлено, что большое число лекарственных препаратов, применяемых для лечения COVID-19, – противовирусные средства, антибактериальные, нестероидные противовоспалительные, стероиды и др., обладают гепатотоксическими эффектами и могут вызвать повреждение печени. В условиях пандемии COVID-19 для пациентов с новой коронавирусной инфекцией и лекарственным поражением печени особое значение имеет рациональный, патогенетически обоснованный выбор гепатопротективного препарата. В завершающей части обзора рассмотрены возможности полиионного сукцинат-метионинового комплекса в лечении лекарственных поражений печени и приводится клинический пример применения препарата у пациента с лекарственным поражением печени на фоне лечения COVID-19.

Ключевые слова: лекарственные поражения печени, новая коронавирусная инфекция (COVID-19), лечение, гепатотоксичность, гепатопротектор, полиионный сукцинат-метиониновый комплекс

Для цитирования: Трухан Д.И., Давыдов Е.Л. Лекарственные поражения печени: возможности полиионного сукцинат-метионинового комплекса во время пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Медицинский совет.* 2021;(15):110–121. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-110-121>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Liver drug damage: possibilities of polyionic succinate-methioninic complex during the pandemic of new coronavirus infection (COVID-19)

Dmitry I. Trukhan¹, <https://orcid.org/0000-0002-1597-1876>, dmitry_trukhan@mail.ru

Evgeny L. Davydov², <https://orcid.org/0000-0001-7765-2726>, devgenii@bk.ru

¹ Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia

² Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract

Medicinal liver damage is an important problem not only in the framework of hepatology and gastroenterology, but also for internal medicine in general, which is due to the difficulties of correct and timely diagnosis of this pathology. In the first part of the review, the main mechanisms of liver tissue damage and clinical and formological manifestations of drug-induced liver damage are considered.

The pandemic of the new coronavirus infection (COVID-19), spread by the SARS-CoV-2 virus, has become a challenge to health systems around the world. The global clinical experience gained over the past year in the management of patients with a new

coronavirus infection makes it possible to highlight a number of relevant clinical aspects, one of which is drug-induced liver damage associated with the treatment of COVID-19. In the second part of the review, the possible mechanisms of influence of COVID-19 on the hepatobiliary system are considered, which include viral cytotoxicity, a secondary effect of immune dysregulation; hypoxia as a result of respiratory failure and subsequent ischemic liver damage; reactivation of already existing liver pathology and drug damage to the liver. It has been established that a large number of drugs used to treat COVID-19 - antiviral agents, antibacterials, non-steroidal anti-inflammatory drugs, steroids and others - have hepatotoxic effects and can cause liver damage. In the context of the COVID-19 pandemic, for patients with a new coronavirus infection and drug-induced liver damage, a rational, pathogenetically justified choice of a hepatoprotective drug is of particular importance.

In the final part of the review, the possibilities of the polyionic succinate-methionine complex in the treatment of drug-induced liver damage are considered and a clinical example of the drug application in a patient with drug-induced liver damage during treatment with COVID-19 is given.

Key words: medicinal liver damage, novel coronavirus infection (COVID-19), treatment, hepatotoxicity, hepatoprotector, polyionic succinate-methionine complex

For citation: Trukhan D.I., Davydov E.L. Liver drug damage: possibilities of polyionic succinate-methionine complex during the pandemic of new coronavirus infection (COVID-19). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(15):110–121. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-110-121>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Лекарственное поражение печени (ЛПП) относится к повреждению печени, вызванному всеми типами рецептурных и безрецептурных лекарств, включая небольшие химические молекулы, биологические агенты, фитопрепараты, диетические добавки и биологические добавки к пище (БАДы), развившееся в период в среднем от 5 до 90 дней от начала их приема [1].

ЛПП следует рассматривать как повреждение печени, вызванное прямым или опосредованным действием терапевтических доз лекарственных препаратов или их метаболитов на клетки печени. Доля ЛПП от всех побочных реакций, связанных с применением лекарственных препаратов, составляет около 10% и представляет собой актуальную проблему не только в рамках гепатологии и гастроэнтерологии, но и для внутренней медицины в целом, что обусловлено сложностями правильной и своевременной диагностики этой патологии [2, 3].

ЛПП встречаются с частотой от 1 случая на 10 000 до 1 случая на 100 000 пациентов, принимающих лекарственные препараты в терапевтических дозах [4]. В последние десятилетия отмечается выраженная тенденция к увеличению частоты ЛПП, что обусловлено большим разнообразием современных лекарственных средств и БАДов и зачастую их неконтролируемым приемом. В Российской Федерации зарегистрировано около 5 тысяч международных непатентованных наименований (МНН) лекарственных препаратов, и ¼ из них потенциально гепатотоксичны [5].

Диагностируемые в реальной клинической практике случаи ЛПП представляют собой лишь надводную часть айсберга. Высока вероятность, что следствием ЛПП является достаточно значимая доля гепатитов и циррозов, которые расцениваются как криптогенные. Прием лекарственных препаратов в индустриально развитых странах является доминирующей причиной развития печеночной недостаточности, требующей пересадки печени.

К факторам риска лекарственной гепатотоксичности относятся: возраст (старше 55 лет), женский пол, беременность, злоупотребление алкоголем, ожирение / нутритивная недостаточность, наследственность (генетические дефекты печеночных ферментных систем), сопутствующие заболевания печени, предшествующая лекарственная терапия. Среди других заболеваний, при которых повышен риск развития ЛПП, выделяют сахарный диабет, ожирение, хроническую почечную недостаточность, ревматоидный артрит, ВИЧ-инфекцию/СПИД и ряд других [1, 3, 6, 7]. Отдельно следует выделить фармакологические свойства лекарственных препаратов: дозу, длительность приема, липофильность, преимущественно печеночный метаболизм, полипрагмазию [8, 9].

Патогенез ЛПП, несмотря на многочисленные исследования, нельзя считать достаточно изученным. К основным механизмам повреждения печеночной ткани относятся:

- прямое токсическое действие лекарственного препарата на гепатоциты с их последующим некрозом;
- токсическое действие метаболитов лекарственных средств;
- нарушение обмена билирубина;
- сосудистые нарушения: дилатация синусов и веноокклюзия;
- иммунологические реакции по типу гиперчувствительности немедленного типа или гиперчувствительности замедленного типа.

Клинико-морфологические проявления ЛПП весьма многообразны, и в настоящее время выделяется достаточно большое число возможных вариантов: некроз гепатоцитов III зоны ацинуса; некроз гепатоцитов I зоны ацинуса; митохондриальные цитопатии; лекарственно-индуцированный фиброз печени; лекарственное поражение сосудов печени; острый лекарственный гепатит; хронический лекарственный гепатит; лекарственный стеатогепатит; поражение по типу реакции гиперчувствительности: лекарственный канальцевый холестаз; паренхиматозно-канальцевый холестаз; внутрипротоко-

вый холестаз; лекарственно-индуцированный билиарный сладж; лекарственно-индуцированный склерозирующий холангит; лекарственно-индуцированные опухоли печени [1, 7, 10]. Часто поражение печени служит лишь одним из проявлений лекарственной болезни, захватывающей различные органы и системы.

В последнее десятилетие в отечественной литературе большое число исследований и обзоров посвящено проблеме гепатотоксичности как отдельных препаратов, так и целых фармакологических групп: амиодарона [11–13], статинов [14, 15], антибиотиков [16–18], нестероидных противовоспалительных препаратов [19–21], противотуберкулезных [22–24], противоопухолевых [25–28], противогрибковых [29] и психотропных [30] препаратов, БАДов [6, 31, 32].

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), обусловленная вирусом SARS-CoV-2, стала вызовом системам здравоохранения всех стран мира. Приобретенный за прошедший год мировой клинический опыт ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией позволяет выделить ряд актуальных клинических аспектов, одним из которых является ЛПП, связанное с лечением COVID-19, что нашло отражение в зарубежных [33–44] и отечественных [18, 45, 46] обзорах.

НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (COVID-19) И ПЕЧЕНЬ

Наиболее частым проявлением COVID-19 является поражение дыхательной системы. Однако для этого заболевания характерны высокая активность воспаления и тромботические осложнения, приводящие к полиорганному поражению. Ведение пациента с COVID-19 подразумевает не только лечение пневмонии и дыхательной недостаточности, но и своевременное распознавание и лечение поражения других органов-мишеней – сердца, почек, кишечника, печени и селезенки.

Клинические особенности COVID-19, вероятные осложнения, внедряемые и апробируемые схемы лечения, плейотропные и нежелательные эффекты различных лекарственных препаратов, длительность реабилитации пациентов – все это исключительно важно для пациентов с патологией печени.

Изучение механизмов влияния COVID-19 на гепатобилиарную систему в настоящее время находится в дебютной стадии. В одном из первых экспертных заключений – национальном консенсусе «Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (2020) – отмечается, что инфекция COVID-19 может стать причиной декомпенсации у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени, что ухудшает прогноз течения COVID-19. При этом отмечается, что хронические заболевания печени являются крайне неблагоприятным фоном для развития ЛПП, что требует особого мониторинга для данной категории пациентов [47].

По данным различных исследований частота повреждений печени у пациентов с COVID-19 достигает 60% [48–50] и зависит от тяжести течения инфекции [35, 51].

Повышение уровня аминотрансфераз отмечается почти у половины госпитализированных пациентов с инфекцией COVID-19 [52, 53], а в отдельных исследованиях достигает 76% [54]. Реже изменение функциональных проб печени проявляется умеренным повышением общего билирубина, снижением альбумина, повышением холестатических ферментов печени щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) [55, 56].

Морфологически у умерших, инфицированных SARS-CoV-2, часто отмечаются стеатоз печени (частично микровезикулярный) и активация клеток Купфера в сочетании с сосудистыми изменениями, включая поражение внутриспеченочных ветвей воротной вены, обычно легкое дольчатое и портальное воспаления, пролиферацию протоков и некроз гепатоцитов [57–62].

Потенциальные механизмы повреждения печени при инфекции COVID-19 включают вирусную цитотоксичность, вторичный эффект иммунной дисрегуляции; гипоксию в результате дыхательной недостаточности и последующее ишемическое повреждение, реактивацию существующей патологии и ЛПП [36, 63–66].

Так, установлено, что вирус SARS-CoV-2 может непосредственно поражать клетки печени, что подтверждается обнаружением повышенной экспрессии рецепторов ангиотензинпревращающего фермента-2 (АПФ2) в клетках желчных протоков [67]. Уровень экспрессии АПФ2 в холангиоцитах значительно выше, чем в гепатоцитах и сопоставим с его уровнем в альвеолярных клетках 2-го типа в легких, что делает печень потенциальной мишенью для вируса [67] и предполагает развитие прямой цитотоксичности в результате активной репликации вируса в клетках печени с участием АПФ2 в качестве рецепторов для внедрения в клетку [42].

В качестве причины иммуноопосредованного повреждения печени рассматриваются иммунная активация и воспаление, вызванное циркулирующими цитокинами с инициацией цитокинового шторма, – ассоциированной с COVID-19 коагулопатии и полиорганной недостаточности в рамках тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19 [68–70]. Цитокиновый шторм характеризуется синтезом значительного количества биомаркеров воспаления: С-реактивного белка, сывороточного ферритина, лактатдегидрогеназы, D-димера, интерлейкина (IL) 1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, фактора некроза опухоли-α (TNFα), хемокинов, и сопровождается снижением содержания Т-лимфоцитов в крови [41, 71, 72]. Развитие лимфоцитопении у тяжелых пациентов, потеря Т-клеток, играющих важную роль в подавлении сверхактивных врожденных иммунных реакций во время вирусной инфекции SARS-CoV-2, усиливают воспалительные реакции [72].

Характерной чертой развернутого клинического течения COVID-19 является дыхательная недостаточность. Тяжелая гипоксия, приводящая к усилению воспалительных процессов, окислительному стрессу, гипоксемии, нарушению тканевого дыхания, развитию симптомов респираторного дистресс-синдрома и полиорганной кислородной недостаточности, рассматривается в качестве ведущей причины ишемического/гипоксического

повреждения печени в клинических случаях COVID-19 с острой легочной недостаточностью и (или) шоком. Данное повреждение печени связано с метаболическим ацидозом, перегрузкой кальцием и изменениями проницаемости митохондриальной мембраны и характеризуется выраженным синдромом цитолиза [73, 74].

Учитывая высокую распространенность хронических заболеваний печени (ХЗП) в мире: неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в рамках метаболического синдрома (сахарный диабет, ожирение), цирроз печени в исходе хронических вирусных гепатитов В, С, отмечается, что данные заболевания могут быть основными причинами повреждения печени у пациентов с COVID-19 [33]. Пациенты с ХЗП могут быть более уязвимы к тяжелым клиническим последствиям COVID-19, включая гипоксию и гипоксемию из-за тяжелой пневмонии или цитокинового шторма [75–79] и, соответственно, имеют высокие риски тяжелой формы COVID-19 и смертности [38, 65].

ЛПП при COVID-19 возможно как в рамках прямой гепатотоксичности используемых для лечения лекарственных препаратов, так и идиосинкразического (иммуопосредованного) повреждения. Суммарная частота ЛПП при лечении пациентов с COVID-19 достигает 25,4% [80].

В соответствии с проектом 12-й версии временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [81] при назначении этиотропной терапии COVID-19 рекомендованы фавипиравир, ремдесивир, умифеновир и интерферон- α ; для упреждающей противовоспалительной терапии рекомендованы глюкокортикостероиды (метилпреднизолон, дексаметазон, будесонид, гидрокортизон), селективные ингибиторы янускиназы (барицитиниб, тофвцитиниб), моноклональные антитела (нетакимаб, олокизумаб, левилимаб, тоцилизумаб, сарилумаб, канакинумаб), антикоагулянты (нефракционированный гепарин, далтепарин натрия, надропарин кальция, эноксапарин натрия, парнапарин натрия, бемипарин натрия, фондапаринукс натрия, ривароксабан, апиксабан, дабигатран этексилат), в качестве жаропонижающего препарата первого выбора рассматривается парацетамол, который назначается по 500–1000 мг до 4 раз в день (не более 4 г в сутки). При осложненных формах инфекции назначается антибактериальная и антимикотическая терапия.

Большое число лекарственных препаратов, применяемых для лечения COVID-19, – противовирусные средства, антибактериальные, нестероидные противовоспалительные, стероиды и др., – обладают гепатотоксическими эффектами и могут вызвать повреждение печени [82], что подробно рассмотрено в целом ряде обзоров [18, 37–40, 43, 44]. Национальные руководства по диагностике и лечению SARS-CoV-2, опубликованные в различных странах, содержат указания на то, что длительное лечение или использование большого количества препаратов могут вызвать неблагоприятные реакции на функцию печени и ее повреждение из-за лекарственной гепатотоксичности [82].

ВЫБОР ГЕПАТОПРОТЕКТОРА

В условиях пандемии COVID-19 для пациентов с новой коронавирусной инфекцией и ЛПП особое значение имеет рациональный, патогенетически обоснованный выбор гепатопротективного препарата, который целесообразно назначать всем пациентам среднетяжелого и тяжелого течения для предотвращения тяжелых осложнений инфекции SARS-CoV-2 со стороны печени [82].

Гепатопротективный препарат должен быть полифункциональным, иметь несколько патогенетических точек приложения и максимально корректировать возникающие при ЛПП. В реальной клинической практике перед врачом всегда стоит сложный выбор при назначении гепатопротектора или комбинации данных препаратов, максимально влияющих на все известные звенья патогенеза токсического воздействия лекарственных средств на печень. Одним из высокоэффективных комбинарованных лекарственных средств является Ремаксол® (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Россия), сочетающий в своем составе свойства сбалансированного полиионного раствора (в 1 л содержатся следующие активные вещества: янтарная кислота – 5,28 г, инозин (рибоксин) – 2 г, метионин – 0,75 г, никотинамид – 0,25 г, меглюмин (N-метилглюкамин) – 8,725 г, антигипоксанта и гепатотропного средства, обладающих взаимопотенцирующим механизмом действия.

Свойства активных компонентов препарата Ремаксол® подробно описаны [83, 84]. Янтарная кислота оказывает антигипоксическое (поддержание активности сукцинатоксидазного звена) и не прямое антиоксидантное действия (сохранение восстановленного глутатиона). Предполагается, что янтарная кислота может выступать как паракринный фактор, выделяемый поврежденными гепатоцитами (например, вследствие ишемии) и воздействовать на стелатные клетки (клетки Ито) через специфические G-сопряженные рецепторы (GPR91). Это приводит к их активации, что способствует усилению синтеза компонентов внеклеточного матрикса, процессов метаболизма и регенерации клеток печеночной паренхимы.

Никотинамид активирует зависимые от никотинамидадениндинуклеотида ферментные системы, вследствие чего повышается активность синтетических процессов в гепатоцитах и улучшается их энергетическое обеспечение.

Метионин участвует в синтезе фосфолипидов – холина, лецитина и др. Кроме того, под влиянием метионинаденизилтрансферазы из метионина и аденозинтрифосфата (АТФ) в организме образуется адеметионин. Экспериментальные данные показали, что под влиянием Ремаксол® увеличивается выработка эндогенного адеметионина в печени.

Инозин (рибоксин) способствует увеличению содержания пуриновых нуклеотидов, необходимых для синтеза не только АТФ и гуанозинтрифосфата (ГТФ), но и вторичных мессенджеров (циклический АТФ (цАМФ) и циклический ГТФ (цГМФ)), а также нуклеиновых кислот. Определенную роль в качестве антиоксиданта инозин

может играть путем подавления активности ксантиноксидазы, что приводит к уменьшению синтеза высокоактивных форм и соединений кислорода.

Свойства и клиническая эффективность препарата Ремаксол® хорошо изучены: так, в научной электронной библиотеке eLibrary.ru на 29 августа 2021 г. найдена 301 публикация. К зарегистрированным показаниям препарата Ремаксол® относятся: нарушения функции печени вследствие ее острого или хронического повреждения (токсические, алкогольные, лекарственные гепатиты), комплексная терапия вирусных гепатитов (дополнительно к этиотропной терапии). Эффективность и безопасность сбалансированного инфузионного раствора, обладающего гепатопротекторным действием, продемонстрированы в большом числе исследований у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени, в том числе и НАЖБП [85–89], вирусными гепатитами [90–92], ЛПП [23, 25, 27, 90, 93–95]. В исследованиях показано, что под действием препарата Ремаксол® ускоряется переход анаэробных процессов в аэробные, улучшается энергетическое обеспечение гепатоцитов, увеличивается синтез макроэргических соединений, повышается устойчивость мембран гепатоцитов к перекисному окислению липидов, восстанавливается активность ферментов антиоксидантной защиты. Ремаксол® снижает цитолиз, что проявляется в снижении индикаторных ферментов аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ). Ремаксол® способствует снижению содержания билирубина и его фракций, улучшает экскрецию прямого билирубина в желчь, снижает активность экскреторных ферментов гепатоцитов – ЩФ и ГГТ, способствует окислению холестерина в желчные кислоты.

Эффективность применения препарата Ремаксол® у пациентов с патологией печени указывает на роль гепатопротективного, антихолестатического, цитопротективного и антиоксидантного эффектов терапии в восстановлении функционального статуса печени, клеток иммунореактивности, а также на наличие липидрегулирующего влияния препарата. Ремаксол® в суточной дозе 400–800 мл вводится внутривенно капельно (40–60 капель в мин) в течение 3–12 дней в зависимости от тяжести заболевания.

В сравнительных исследованиях Ремаксол® продемонстрировал схожую и даже превосходящую по ряду изучаемых параметров клиническую эффективность и безопасность с S-аденозил-L-метионином и эссенциальными фосфолипидами [96–100].

Ремаксол® включен в клинические рекомендации по НАЖБП [101], алкогольной болезни печени [102, 103] и ЛПП [1, 7, 26]. Он входит в список жизненно необходимых лекарственных препаратов, что позволяет использовать его в терапии наиболее сложных случаев ЛПП. Одной из важных точек приложения действия препаратов из группы сукцинатов является тканевая гипоксия, которая, безусловно, развивается при расстройствах газообмена в легких [104, 105] и сопровождает клиническое течение новой коронавирусной инфекции COVID-19.

В ретроспективном исследовании схем терапии 223 пациентов с тяжелыми формами COVID-19 отмечено, что около 27% пациентов получали лекарственные препараты метаболического действия, содержащие сукцинат в качестве одного из активных компонентов [106]. Основными показаниями для назначения являлись сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца, декомпенсация сахарного диабета, дисциркуляторная энцефалопатия, астения. Ремаксол® в среднем применялся в течение 6,5 дней (от 1 до 18). Авторы указывают на целесообразность проведения проспективных рандомизированных клинических исследований эффективности включения сукцинатсодержащих препаратов в схемы терапии пациентов с тяжелыми формами COVID-19 с целью повышения качества медицинской помощи, оказываемой данной категории больных.

Приведем клиническое наблюдение.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент К., 55 лет, заболел 13 июля 2021 г., когда на фоне полного благополучия появились катаральные явления, повышение температуры до 37,5 °С, затем пациент отметил исчезновение обоняния и вкуса, появление сухого кашля. Принимал самостоятельно виферон, арбидол, витамин D. Симптомы сохранялись, и 16 июля вызвал бригаду скорой помощи, был взят мазок на COVID-19, ПЦР-результат положительный. Амбулаторно принимал гриппферон, арбидол, ксарелто, витамины С и D.

В последующие дни отмечалось постепенное нарастание температуры до 39 °С. 20 июля отметил снижение сатурации – SpO₂ 92–93%, вызвал скорую помощь, которая доставила пациента в приемное отделение стационара для обследования и исключения внебольничной пневмонии.

При обследовании (20 июля) мультиспиральной компьютерной томографией (МСКТ): КТ-картина двусторонней полисегментарной пневмонии, вероятно, вирусной этиологии. Легкие расправлены. С обеих сторон наличие множественных участков уплотнения легочной ткани по типу матового стекла с участками консолидации. Бронхи 1–3-го порядка проходимы. Внутригрудные лимфоузлы не увеличены. Средостение структурно не смещено. Жидкости в плевральной полости с обеих сторон не выявлено. Примерный объем выявленных изменений в легких – КТ-2.

Лабораторные результаты: общий анализ крови: эритроциты – $5,23 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 148 г/л, лейкоциты – $4,5 \times 10^9/л$, миелоциты – 5%, метамиелоциты – 4%, п/я – 7%, с/я – 68%, лимфоциты – 11%, моноциты – 5%, тромбоциты – $219 \times 10^9/л$, СОЭ – 33 мм/ч. В биохимическом анализе: СРБ – 129,5 мг/мл, ферритин – 473,6 мкг/л, фибриноген – 5,67 г/л, АЧТВ – 38,9 сек, ПТИ – 54%, МНО – 1,5 у. е.

Госпитализирован в пульмонологическое отделение ковидного госпиталя. Получал лечение: ингибитор IL-6 олокизумаб (артлегиа), глюкокортикостероиды (дексаметазон), антикоагулянты (дальтепарин), противовирусную тера-

пию – рекомбинантный интерферон- $\alpha 2\beta$ и фавипиравир (авифавир), муколитическую терапию (ацетилцистеин).

На 7-й день стационарного лечения (27 июля) был взят биохимический анализ, отмечено повышение АлАТ до 119,0 ЕД/л и АсАТ до 39,7 ЕД/л.

В начале июля по данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости выявлены признаки жирового гепатоза печени, АлАТ – 22,0 ЕД/л, АсАТ – 19,7 ЕД/л от 6 июля, что позволяет предполагать у пациента развитие ЛПП на фоне проводимой терапии.

К лечению был добавлен адеметионин в дозе 400 мг 1 раз в сутки внутривенно. Через 5 дней (1 августа) биохимические показатели АлАТ – 99,0 ЕД/л, АсАТ – 31,7 ЕД/л. Отмеченная динамика показателей аминотрансфераз была расценена как недостаточная, и к лечению пациента был добавлен комбинированный препарат инозин + метглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота (Ремаксол®) в дозе 400 мл 2 раза в сутки внутривенно капельно со скоростью 40–60 капель (2–3 мл) в мин.

Через 7 дней от начала терапии Ремаксолом® (на 20-й день стационарного лечения) отмечена нормализация биохимических показателей: АлАТ – 33,0,0 ЕД/л, АсАТ – 24,2 ЕД/л.

МСКТ от 5 августа (24-й день от начала заболевания): КТ-картина закономерная в виде уплотнения до консолидации ранее выявленных изменений легочной ткани с обеих сторон, появление ретикулярного компонента. Свежих инфильтративных изменений не выявлено. Жидкости в плевральной полости не выявлено. В остальном КТ-картина прежняя. Молекулярно-биологическое исследование из носа и зева на COVID-19 – РНК не обнаружена.

На фоне проведенной терапии отмечалась стойкая положительная динамика лабораторных показателей:

снижение маркеров воспаления СРБ – 4,4 мг/л. В общем анализе крови эритроциты – $5,29 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 153 г/л, лейкоциты – $13,0 \times 10^9$ /л, миелоциты – 1%, п/я – 5%, с/я – 74%, лимфоциты – 17%, моноциты – 3%, тромбоциты – 492×10^9 /л, СОЭ – 21 мм/ч. Клинически стойкая нормализация температуры, SpO₂ – 97% на воздухе.

Выписан по семейным обстоятельствам 8 августа (на 27-е сутки от начала клинических проявлений заболевания) в удовлетворительном состоянии. При выписке рекомендованы: 1) наблюдение терапевта по месту жительства; 2) контроль лабораторных показателей в динамике через 14 дней (ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови); 3) МСКТ органов грудной клетки в динамике через 1 мес.; 4) таблетки ривароксабан 10 мг вечером; 5) рекомбинантный интерферон- $\alpha 2\beta$ 3 капли 1 раз в день интраназально; 6) витамин D 1000 МЕ длительно под контролем анализа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном клиническом наблюдении включение Ремаксолом® в схему терапии у пациента с ЛПП на фоне терапии новой коронавирусной инфекции позволило продолжить лечение в полном объеме на фоне уменьшения проявлений цитолитического синдрома.

Наличие в арсенале практического врача отечественного комбинированного гепатопротектора Ремаксол® повышает доступность эффективной и безопасной терапии ЛПП и других острых и хронических заболеваний печени, особенно у коморбидных пациентов.



Поступила / Received 30.08.2021

Поступила после рецензирования / Revised 16.09.2021

Принята в печать / Accepted 17.09.2021

Список литературы

- Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Хлынова О.В., Алексеенко С.А., Арямкина О.Л., Бакулин И.Г. и др. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;174(2):29–54. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54>.
- Трухан Д.И., Викторова И.А., Сафонов А.Д. *Болезни печени*. СПб.: Фолиант; 2010. 264 с.
- Трухан Д.И., Викторова И.А., Сафонов А.Д. *Болезни печени*. СПб.: СпецЛит; 2019. 239 с.
- Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Шифрин О.С., Маев И.В., Труханов А.С. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015;(2):41–57. Режим доступа: <http://rsls.ru/files/Guidelines-RSLs-Holestasis-2016-01-03.pdf>.
- Трухан Д.И., Мазуров А.Л. Лекарственные поражения печени: актуальные вопросы диагностики и лечения. *Медицинский совет*. 2016;(5):70–73. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/four/article/view/1328>.
- Полунина Т.Е. Лекарственные повреждения печени. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;(1):7–12. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Leкарstvennye_povregdeniya_pecheni/.
- Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К., Маевская М.В., Кондрашина Е.А. и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(1):101–131. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131>.
- Буторова Л.И., Калинин А.В., Логинов А.Ф. *Лекарственные поражения печени*. М.: НМХЦ им. Н.И. Пирогова; 2010. 64 с.
- Vuppalanchi R., Gotur R., Reddy K.R., Fontana R.J., Ghabril M., Kosinski A.S. et al. Relationship between Characteristics of Medications and Drug-Induced Liver Disease Phenotype and Outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(9):1550–1555. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.12.016>.
- Шульпекова Ю. Лекарственные поражения печени. *Врач*. 2010;(7):13–18. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15198593>.
- Ивашкин В.Т., Жаркова М.С., Маевская М.В., Лапшин А.В. Случай тяжелого лекарственного гепатита, индуцированного длительным приемом кордарона. *Российские медицинские вестн*. 2009;(2):78–83. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13031854>.
- Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в кардиологии сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности. *Справочник поликлинического врача*. 2015;(1):26–31. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/spravochnik-poliklinicheskogo-vracha/spv2015/spv2015_1/ratsionalnaya-farmakoterapiya-v-kardiologii-skvoz-prizmu-komorbidnosti-i-lekarstvennoy-bezopasnosti/.
- Следин Д.Е., Титов О.Н. Клинический случай лекарственного поражения печени, спровоцированный кордароном. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2019;(2):77–78. Режим доступа: <https://medconfer.com/files/archive/2019-02/2019-02-8-A-18537.pdf>.
- Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Лекарственная безопасность и рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологической практике. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2013;(5):9–16. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20311471>.

15. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Буеверова Е.Л. Что гастроэнтеролог должен знать о статинах. *Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии*. 2014;(1):3–15. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21139020>.
16. Ушколова Е.А., Коровикова Э.А. Лекарственные поражения печени при применении антибактериальных средств. *Лечащий врач*. 2012;(2):84–88. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2012/02/15435356>.
17. Буеверов А.О., Богомолов П.О., Буеверова Е.Л. Гепатотоксичность антибактериальных препаратов в терапевтической практике. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2015;17(3):207–216. Режим доступа: <https://cmac-journal.ru/publication/2015/3/cm2015-t17-n3-p207/>.
18. Остроумова О.Д., Переверзев А.П., Павлеева Е.Е., Романовский Р.Р. Антибиотик-ассоциированное лекарственно-индуцированное поражение печени с холестазом: актуализация проблемы в эпоху COVID-19. *Медицинский алфавит*. 2021;(1):31–43. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-1-31-43>.
19. Новиков П.И., Бурневич Э.З., Тихонова Н.Ю., Моисеев С.В. Гепатотоксичность противогрибковых лекарственных препаратов. *Клиническая фармакология и терапия*. 2013;(5):56–60. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22473222>.
20. Трухан Д.И. Выбор нестероидного противовоспалительного препарата с позиций профилактики НПВП-гастропатии и лекарственной безопасности. *Consilium Medicum*. 2014;(8):14–19. Режим доступа: https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2014/cm2014_8_gastro/vybor-nesteroidnogo-protivovospalitel'nogo-preparata-s-pozitsiy-profilaktiki-npvp-gastropatii-i-lekar/.
21. Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В., Салиев К.Г., Хомерики С.Г., Хайменова Т.Ю. Лекарственные поражения печени, индуцированные нестероидными противовоспалительными препаратами: лекция и клиническое наблюдение. *Альманах клинической медицины*. 2019;47(6):579–591. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-060>.
22. Иванова Д.А., Борисов С.Е., Рыжов А.М., Иванушкина Т.Н. Частота, характер и факторы риска лекарственно-индуцированного поражения печени при лечении впервые выявленных больных туберкулезом. *Туберкулез и болезни легких*. 2013;(11):25–31. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20808780>.
23. Суханов Д.С., Павлова М.В., Виноградова Т.И. Клиническая эффективность инфузионных растворов на основе янтарной кислоты в терапии поражений печени, вызванных противотуберкулезными препаратами. *Туберкулез и болезни легких*. 2013;(8):50–56. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20658503>.
24. Баласанянц Г.С. Гепатотоксические реакции и гепатопротективная терапия во фтизиатрии. *Туберкулез и болезни легких*. 2015;(8):48–53. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24238306>.
25. Черенков В.Г., Петров А.Б., Васильева Т.М., Строженков М.М. Возможности ремаскола для профилактики токсических гепатитов при химиотерапии онкологических больных. *Вопросы онкологии*. 2013;(3):369–374. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20292115>.
26. Ткаченко П.Е., Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Клинические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой терапией. *Злокачественные опухоли*. 2020;10(3s2-2):52–65. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-40>.
27. Безвуляк Е.И., Башарин В.А., Епифанцев А.В., Куценко В.П., Селиверстов П.В. Возможности профилактики токсического лекарственно-индуцированного поражения печени при химиотерапии онкологических заболеваний. *Медицинский совет*. 2020;(5):42–49. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-5-42-49>.
28. Переверзев А.П., Остроумова О.Д. Противоопухолевые ЛС и лекарственно-индуцированные поражения печени с холестазом. *Медицинский алфавит*. 2020;1(19):47–54. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-19-47-54>.
29. Шевяков М.А., Медведева Т.В. Лекарственные поражения печени при лечении дерматомикозов (обзор). *Проблемы медицинской микологии*. 2012;(1):9–12. Режим доступа: https://mycology.szgmu.ru/files/MAPO_1_2012.pdf.
30. Сиволап Ю.П. Проблема гепатотоксичности в психиатрии и психотропной фармакотерапии. 2013;(1):29–32. Режим доступа: https://conmed.ru/magazines/psikhiatriya_i_pskhofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina/psikhiatriya_i_pskhofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina-01-2013/problema_gepatotoksichnosti_v_pskhiatrii/.
31. Самылина И.А., Булаев В.М., Ших Е.В. Лекарственные растения, обладающие гепатотоксическим действием. *Фармация*. 2011;(4):49–51. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16757031>.
32. Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Багшова Н.В. *Клиника, диагностика и лечение основных гематологических и эндокринных заболеваний*. Новокузнецк: Полиграфист; 2021. 174 с. Режим доступа: http://www.nii-kpg.ru/docs/klinika_diagnostika_gematologicheskikh_i_endokrinnykh_2021.pdf.
33. Li J., Fan J.G. Characteristic and Mechanism of Liver Injury in 2019 Coronavirus Disease. *J Clin Transl Hepatol*. 2020;8(1):13–17. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2020.00019>.
34. Wong G.L., Wong V.W., Thompson A., Jia J., Hou J., Lesmana C.R.A. et al. Management of Patients with Liver Derangement During the COVID-19 Pandemic: An Asia-Pacific Position Statement. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(8):776–787. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30190-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30190-4).
35. 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. <https://doi.org/10.1111/hepr.13510>.
36. Huang C., Li Q., Xu W., Chen L. Molecular and Cellular Mechanisms of Liver Dysfunction in COVID-19. *Discov Med*. 2020;30(160):107–112. Available at: <https://www.discoverymedicine.com/Chenlu-Huang/2020/10/mechanisms-of-liver-dysfunction-in-covid-19/>.
37. Javorac D., Grahovac L., Manić L., Stojilković N., Anđelković M., Bulat Z. et al. An Overview of the Safety Assessment of Medicines Currently Used in the COVID-19 Disease Treatment. *Food Chem Toxicol*. 2020;144:111639. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111639>.
38. Ferron P.J., Gicquel T., Mégarbane B., Clément B., Fromenty B. Treatments in COVID-19 Patients with Pre-Existing Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease: A Potential Threat for Drug-Induced Liver Injury? *Biochimie*. 2020;179:266–274. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2020.08.018>.
39. Rezaee H., Pourkarim F., Pourtaghi-Anvarian S., Entezari-Maleki T., Asvadi-Kermani T., Nouri-Vaskeh M. Drug-Drug Interactions with Candidate Medications Used for COVID-19 Treatment: An Overview. *Pharmacol Res Perspect*. 2021;9(1):e00705. <https://doi.org/10.1002/prp2.705>.
40. Li D., Ding X., Xie M., Tian D., Xia L. COVID-19-Associated Liver Injury: From Bedside to Bench. *J Gastroenterol*. 2021;56(3):218–230. <https://doi.org/10.1007/s00535-021-01760-9>.
41. Premkumar M., Kedarisetty C.K. Cytokine Storm of COVID-19 and Its Impact on Patients with and without Chronic Liver Disease. *J Clin Transl Hepatol*. 2021;9(2):256–264. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2021.00055>.
42. Signorello A., Lenci I., Milana M., Grassi G., Baiocchi L. COVID-19 in Normal, Diseased and Transplanted Liver. *World J Gastroenterol*. 2021;27(20):2576–2585. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i20.2576>.
43. Satsangi S., Gupta N., Kodan P. Current and New Drugs for COVID-19 Treatment and Its Effects on the Liver. *J Clin Transl Hepatol*. 2021;9(3):436–446. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2020.00174>.
44. Ommati M.M., Mobasheri A., Heidari R. Drug-Induced Organ Injury in Coronavirus Disease 2019 Pharmacotherapy: Mechanisms and Challenges in Differential Diagnosis and Potential Protective Strategies. *J Biochem Mol Toxicol*. 2021;35(7):e22795. <https://doi.org/10.1002/jbt.22795>.
45. Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В., Хайменова Т.Ю., Бордин Д.С. Клинические аспекты повреждения печени при COVID-19. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(15):18–23. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-15-18-23>.
46. Плотникова Е.Ю., Баранова Е.Н., Карягина М.С., Воросова О.А., Краснов К.А. Случай тяжелого поражения печени при COVID-19. *Медицинский совет*. 2021;(5):84–91. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-5-84-91>.
47. Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дошнин В.Л., Котовская Ю.В., Кравчук Ю.А., Педь В.И. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):2630. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2630>.
48. Zhang C., Shi L., Wang F.S. Liver Injury in COVID-19: Management and Challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(5):428–430. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30057-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1).
49. Gu J., Han B., Wang J. COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1518–1519. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.054>.
50. Тихонов С.В., Декканова В.Д., Винничук С.А., Филь Т.С., Бакулина Н.В. Ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, COVID-19. Опасные связи. *Медицинский совет*. 2021;(5):76–83. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-5-76-83>.
51. Abdulla S., Hussain A., Azim D., Abdullah E.H., Elawamy H., Nasim S. et al. COVID-19-Induced Hepatic Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2020;12(10):e10923. <https://doi.org/10.7759/cureus.10923>.
52. Fan Z., Chen L., Li J., Cheng X., Yang J., Tian C. et al. Clinical Features of COVID-19-Related Liver Functional Abnormality. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(7):1561–1566. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.002>.
53. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y. et al. Epidemiological and Clinical Characteristics of 99 Cases of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia in Wuhan, China: A Descriptive Study. *Lancet*. 2020;395(10223):507–513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
54. Yadav D.K., Singh A., Zhang Q., Bai X., Zhang W., Yadav R.K. et al. Involvement of Liver in COVID-19: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gut*. 2021;70(4):807–809. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322072>.
55. Ghoda A., Ghoda M. Liver Injury in COVID-19 Infection: A Systematic Review. *Cureus*. 2020;12(7):e9487. <https://doi.org/10.7759/cureus.9487>.
56. Shokri Afra H., Amiri-Dashatan N., Ghorbani F., Maleki I., Rezaei-Tavirani M. Positive Association between Severity of COVID-19 Infection and Liver

- Damage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2020;13(4):292–304. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7682972/>.
57. Cai Q, Huang D, Yu H, Zhu Z, Xia Z, Su Y et al. COVID-19: Abnormal Liver Function Tests. *J Hepatol*. 2020;73(3):566–574. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.006>.
 58. Lax S.F., Skok K., Zechner P., Kessler H.H., Kaufmann N., Koelblinger C. et al. Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 with Fatal Outcome: Results from a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series. *Ann Intern Med*. 2020;173(5):350–361. <https://doi.org/10.7326/M20-2566>.
 59. Ji D., Qin E., Xu J., Zhang D., Cheng G., Wang Y., Lau G. Non-Alcoholic Fatty Liver Diseases in Patients with COVID-19: A Retrospective Study. *J Hepatol*. 2020;73(2):451–453. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.044>.
 60. Sonzogni A., Previtali G., Seghezzi M., Grazia Alessio M., Gianatti A., Licini L. et al. Liver Histopathology in Severe COVID 19 Respiratory Failure Is Suggestive of Vascular Alterations. *Liver Int*. 2020;40(9):2110–2116. <https://doi.org/10.1111/liv.14601>.
 61. Bzeizi K., Abdulla M., Mohammed N., Alqamish J., Jamshidi N., Broering D. Effect of COVID-19 on Liver Abnormalities: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):10599. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89513-9>.
 62. Singh A., Hussain S., Antony B. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Clinical Outcomes in Patients with COVID-19: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;15(3):813–822. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.03.019>.
 63. Feng G., Zheng K.I., Yan Q.Q., Rios R.S., Targher G., Byrne C.D. et al. COVID-19 and Liver Dysfunction: Current Insights and Emergent Therapeutic Strategies. *J Clin Transl Hepatol*. 2020;8(1):18–24. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2020.00018>.
 64. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Зольникова О.Ю., Охлобыстин А.В., Полуэктова Е.А., Трухманов А.С. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(3):7–13. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-3-7>.
 65. Nasa P., Alexander G. COVID-19 and the Liver: What Do We Know So Far? *World J Hepatol*. 2021;13(5):522–532. <https://doi.org/10.4254/wjv.v13.i5.522>.
 66. Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Педь В.И., Сас Е.И., Саликова С.П., Губонина И.В. 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):5–82. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-187-3-5-82>.
 67. Chai X., Hu L., Zhang Y., Han W., Lu Z., Ke A., et al. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes COVID-19 May Cause Liver Damage after 2019-nCoV Infection. *bioRxiv*. 2020;2020.02.03.931766. <https://doi.org/10.1101/2020.02.03.931766>.
 68. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical Features of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
 69. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. COVID-19: Consider Cytokine Storm Syndromes and Immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033–1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).
 70. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
 71. Amiri-Dashatan N., Koushki M., Ghorbani F., Naderi N. Increased Inflammatory Markers Correlate with Liver Damage and Predict Severe COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2020;13(4):282–291. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7682967/>.
 72. Liu J., Li S., Liu J., Liang B., Wang X., Wang H. et al. Longitudinal Characteristics of Lymphocyte Responses and Cytokine Profiles in the Peripheral Blood of SARS-CoV-2 Infected Patients. *EBioMedicine*. 2020;55:102763. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102763>.
 73. Zhong P., Xu J., Yang D., Shen Y., Wang L., Feng Y. et al. COVID-19-Associated Gastrointestinal and Liver Injury: Clinical Features and Potential Mechanisms. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):256. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00373-7>.
 74. Wu H., Liu S., Luo H., Chen M. Progress in the Clinical Features and Pathogenesis of Abnormal Liver Enzymes in Coronavirus Disease 2019. *J Clin Transl Hepatol*. 2021;9(2):239–246. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2020.00126>.
 75. Wang B., Li R., Lu Z., Huang Y. Does Comorbidity Increase the Risk of Patients with COVID-19: Evidence from Meta-Analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(7):6049–6057. <https://doi.org/10.18632/aging.103000>.
 76. Mantovani A., Beatrice G., Dalbeni A. Coronavirus Disease 2019 and Prevalence of Chronic Liver Disease: A Meta-Analysis. *Liver Int*. 2020;40(6):1316–1320. <https://doi.org/10.1111/liv.14465>.
 77. Sharma A., Jaiswal P., Kerakhan Y., Saravanan L., Murtaza Z. et al. Liver Disease and Outcomes among COVID-19 Hospitalized Patients – A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Hepatol*. 2021;21:100273. <https://doi.org/10.1016/j.aohp.2020.10.001>.
 78. Wijarnpreecha K., Ungprasert P., Panjawanatan P., Harnois D.M., Zaver H.B., Ahmed A., Kim D. COVID-19 and Liver Injury: A Meta-Analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021;33(7):990–995. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001817>.
 79. Lippi G., de Oliveira M.H.S., Henry B.M. Chronic Liver Disease Is Not Associated with Severity or Mortality in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Pooled Analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021;33(1):114–115. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001742>.
 80. Kulkarni A.V., Kumar P., Tevethia H.V., Premkumar M., Arab J.P., Candia R. et al. Systematic Review with Meta-Analysis: Liver Manifestations and Outcomes in COVID-19. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(4):584–599. <https://doi.org/10.1111/apt.15916>.
 81. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., Багненко С.Ф., Баранов А.А., Баранова Н.Н. и др. *Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (проект). Версия 12 (XX.07.2021)*. М.; 2021. 235 с. Режим доступа: <https://profilaktika.su/12-versiya-metodicheskikh-rekomendatsij-po-koronavirusu/>.
 82. Jothimani D., Venugopal R., Abedin M.F., Kaliamoorthy I., Rela M. COVID-19 and the Liver. *J Hepatol*. 2020;73(5):1231–1240. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.06.006>.
 83. Ильченко Л.Ю., Оковитый С.В. Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике. *Архив внутренней медицины*. 2016;6(2):16–21. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-2-16-21>.
 84. Ильченко Л.Ю., Оковитый С.В. Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике. Часть 2. *Архив внутренней медицины*. 2016;6(3):8–18. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-3-8-18>.
 85. Мазина Н.К., Мазин П.В., Суханов Д.С. Клиническая эффективность суццинатсодержащего инфузионного препарата при фармакотерапии поражений печени разного генеза: результаты метаанализа. *Терапевтический архив*. 2013;85(1):56–61. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31198>.
 86. Стельмах ВВ, Козлов ВК. Метаболическая коррекция дислипидемии у больных с неалкогольной жировой болезнью печени как новая стратегия терапии. *Терапевтический архив*. 2013;85(4):71–76. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31253>.
 87. Стельмах В.В., Коваленко А.Л., Козлов В.К. Эффективность препарата «Ремаксол, раствор для инфузий» в терапии больных с синдромом внутрипеченочного холестаза при хронических диффузных заболеваниях печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;(4):89–98. Режим доступа: <https://www.nogr.org/jour/article/view/598>.
 88. Сундуков А.В., Мельников Л.В., Аликеева Г.К., Вдовина Е.Т., Сафиуллина Н.Х. Гепатопротективная терапия при диффузных поражениях печени у ВИЧ-инфицированных больных. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;(5):112–116. Режим доступа: <https://www.nogr.org/jour/article/view/621>.
 89. Тарасова Л.В., Цыганова Ю.В., Сидякина Е.С. Акцент на инфузионную терапию полиионным суццинат-метинонином комплексом при терапии неалкогольной жировой болезни печени. *Фарматека*. 2021;(2):105–109. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.2.105-109>.
 90. Баранова И.П., Зыкова О.А., Краснова Л.И., Романцов М.Г., Никольская М.В., Афгаева Л.Н. Ремаксол в коррекции нежелательных явлений противовирусной терапии хронического гепатита С. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2013;76(11):44–46. Режим доступа: <http://ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view/139/137>.
 91. Максимов М.Л., Шиндина Т.С., Кропова О.Е. Гепатопротекторная и инфузионная терапия пациентов с воспалительными заболеваниями печени. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;2(7–11):82–87. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Gepatoprotekornaya_i_infuzionnaya_terapiya_pacientov_vospalitelnykh_zabolevaniyami_pecheni/.
 92. Пермитина М.И., Ратникова Л.И. Антиоксидантная терапия хронического вирусного гепатита С. *Известия высших учебных заведений. Уральский регион*. 2020;(3):68–70. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=45675060>.
 93. Суханов Д.С., Оковитый С.В., Яблонский П.К., Виноградова Т.И., Павлова М.В. Гепатотропная терапия в лечении поражений печени. *Антибиотики и химиотерапия*. 2012;57(5–6):41–52. Режим доступа: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/440>.
 94. Ильченко Л.Ю., Оканова Р.С., Федоров И.Г. Возможности применения препарата ремаксол при гепатотоксических поражениях. *Терапия*. 2015;(2):72–79. Режим доступа: <https://therapy-journal.ru/archive/article/31791>.
 95. Баранова И.П., Зыкова О.А., Краснова Л.И., Романцов М.Г., Никольская М.В., Афгаева Л.Н. Ремаксол в коррекции нежелательных явлений противовирусной терапии хронического гепатита С. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2013;76(11):44–46. Режим доступа: <http://ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view/139/137>.

96. Тарасова Л.В., Арямкина О.Л., Волкова Т.В. Опыт лечения лекарственно-го поражения печени. *РМЖ*. 2020;(11):35–38. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Opyt_lecheniya_lekarstvennogo_porazheniya_pecheni/.
97. Шилов В.В., Шикалова И.А., Васильев С.А., Лоладзе А.Т., Батоцыренов Б.В. Особенности фармакологической коррекции токсических поражений печени у больных с синдромом зависимости от алкоголя и тяжелыми формами острых отравлений этанолом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;(1):45–48. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2012/1/031997-7298201217>.
98. Суханов Д.С., Виноградова Т.И., Заболотных Н.В., Васильева С.Н., Витовская М.Л. Гепатопротекторная активность ремаксоло и S-аденозил-L-метионина при поражении печени противотуберкулезными препаратами резервного ряда. *Архив патологии*. 2013;(2):25–29. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/arkhiv-patologii/2013/2/1000419552013021025>.
99. Безбородова О.А., Немцова Е.Р., Венедиктова Ю.Б., Якубовская Р.И., Александрова Л.Н., Коваленко А.Л. Экспериментальное изучение ремаксоло как препарата поддерживающей терапии при традиционной и высокодозной химиотерапии опухоли. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2013;(76):18–22. Режим доступа: <http://ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view/69/67>.
100. Шилов В.В., Шикалова И.А., Васильев С.А., Батоцыренов Б.В., Андрианов А.Ю. Коррекция метаболических расстройств в лечении алкогольных поражений печени у больных с острыми отравлениями алкоголем. *Клиническая медицина*. 2013;(2):45–48. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18801184>.
101. Павелкина В.Ф., Ускова Ю.Г. Сравнительная эффективность дезинтоксикационной активности ремаксоло и эссенциале Н при хронических вирусных гепатитах. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2015;(19):21–26. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2014-77-12-17-21>.
102. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В., Райхельсон К.Л., Оковитый С.В., Драпкина О.М. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;(1):4–52. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>.
103. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Еремина Е.Ю., Кривошеев А.Б., Сас Е.И., Тарасова Л.В. и др. Алкогольная болезнь печени (АБП) у взрослых. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;(174):4–28. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-174-2-4-28>.
104. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Еремина Е.Ю., Кривошеев А.Б., Сас Е.И., Тарасова Л.В. и др. Клинические рекомендации: алкогольная болезнь печени у взрослых. *Терапия*. 2020;(4):10–35. <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.4.10-35>.
105. Орлов Ю.П., Говорова Н.В. Роль сукцинатов при критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2014;(6):65–82. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2014-6-65-82>.
106. Лукьянов С.А., Шаповалов К.Г., Малярчиков А.В., Козлова Е.С., Мамкина Е.А., Коннов Д.Ю. Особенности респираторной поддержки при тяжелых формах гриппа А/Н1N1/09 в 2019 г. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2019;(3):88–89. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-3-88-89>.
107. Шаповалов К.Г., Цыденпиллов Г.А., Лукьянов С.А., Трусова Ю.С., Коннов В.А. Перспективы применения сукцинатов при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2020;(83):40–43. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2020-83-10-40-43>.

References

1. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Khlynova O.V., Alekseenko S.A., Aryamkina O.L., Bakulin I.G. Medicinal Liver Damage in Adults. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология = Experimental & Clinical Gastroenterology*. 2020;(174):29–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54>.
2. Trukhan D.I., Viktorova I.A., Safonov A.D. *Liver Diseases*. St Petersburg: Foliant; 2010. 264 p. (In Russ.).
3. Trukhan D.I., Viktorova I.A., Safonov A.D. *Liver Diseases*. St Petersburg: SpetsLit; 2019. 239 p. (In Russ.).
4. Ivashkin V.T., Shirokova Ye.N., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Shifrin O.S., Mayev I.V., Trukhmanov A.S. Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Society on Study of the Liver on Diagnostics and Treatment of Cholestasis. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;(2):41–57. (In Russ.) Available at: <http://rsls.ru/files/Guidelines-RSLs-Holestasis-2016-01-03.pdf>.
5. Trukhan D.I., Mazurov A.L. Medicinal Lesions of the Liver: Topical Issues of Diagnosis and Treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(5):70–73. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/1328>.
6. Polunina T.E. Medicinal Damage to the Liver. *RMZh. Meditsinskoye obozreniye = RMI. Medical Review*. 2018;(71):7–12. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Lekarstvennye_povregdeniya_pecheni/.
7. Ivashkin V.T., Baranovsky A.Yu., Raikhelson K.L., Palgova L.K., Maevskaya M.V., Kondrashina E.A. et al. Drug-Induced Liver Injuries (Clinical Guidelines for Physicians). *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;(29):101–131. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131>.
8. Butorova L.I., Kalinin A.V., Loginov A.F. *Medicinal Liver Damage*. Moscow: NMHTs im. N.I. Pirogova; 2010. 64 p. (In Russ.).
9. Vuppalanchi R., Gotur R., Reddy K.R., Fontana R.J., Ghabril M., Kosinski A.S. et al. Relationship between Characteristics of Medications and Drug-Induced Liver Disease Phenotype and Outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;(12):1550–1555. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.12.016>.
10. Shulpekova Yu. Drug-Induced Liver Lesions. *Vrach = The Doctor*. 2010;(7):13–18. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15198593>.
11. Ivashkin V.T., Zharkova M.S., Mayevskaya M.V., Lapshin A.V. Case of Severe Drug-induced Hepatitis, Caused by Longterm Cordarone Intake. *Rossiyskie meditsinskie vesti = Russian Medical News*. 2009;(2):78–83. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13031854>.
12. Trukhan D.I. Rational Pharmacotherapy in Cardiology through the Prism of Comorbidity and Drug Safety. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha = Outpatient Doctor's Reference Book*. 2015;(1):26–31. (In Russ.) Available at: https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/spravochnik-poliklinicheskogo-vracha/spv2015/spv2015_1/ratsionalnaya-farmakoterapiya-v-kardiologii-skvoz-prizmu-kom-orbolbos.
13. Sledin D.E., Titev O.N. A Clinical Case of Drug-Induced Liver Damage, Provoked by Cordarone. *Byulleten meditsinskikh internet-konferentsiy = Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2019;(2):77–78. (In Russ.) Available at: <https://medconfer.com/files/archive/2019-02/2019-02-8-A-18537.pdf>.
14. Trukhan D.I., Tarasova L.V. Drug Safety and Rational Pharmacotherapy in Gastroenterological Practice. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2013;(5):9–16. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20311471>.
15. Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Buyeverova E.L. What Should Gastroenterologist Know on Statins? *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014;(1):3–15. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21139020>.
16. Ushkalova E.A., Korovyakova E.A. Medicinal Liver Injuries Due to Antimicrobial Preparations Application. *Lechashchiy vrach*. 2012;(2):84–88. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2012/02/15435356>.
17. Bueverov A.O., Bogomolov P.O., Bueverova E.L. Hepatotoxicity of Antibacterial Agents in Clinical Practice. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2015;(3):207–216. (In Russ.) Available at: <https://cmac-journal.ru/publication/2015/3/cm2015-t17-n3-p207/>.
18. Ostroumova O.D., Pereverzev A.P., Pavleeva E.E., Romanovsky R.R. Antibiotic-Associated Drug-Induced Liver Damage with Cholestasis: Actualization of Problem in COVID-19 Era. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet*. 2021;(1):31–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-1-31-43>.
19. Novikov P.I., Burnevitch E.Z., Tikhonova N.Yu., Moiseev S.V. Hepatotoxicity of Antirheumatic Medications. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy*. 2013;(5):56–60. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22473222>.
20. Trukhan D.I. The Choice of a Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug from the Standpoint of the Prevention of NSAID Gastrotoxicity and Drug Safety. *Consilium Medicum*. 2014;(8):14–19. (In Russ.) Available at: https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2014/cm2014_8_gastro/vybor-nesteroidnogo-protivovospalitel'nogo-preparata-s-pozitsiy-profilaktiki-npvp-gastropatii-i-lekar/.
21. Sandler Yu.G., Vinnitskaya E.V., Saliev K.G., Khomeriki S.G., Khaimenova T.Yu. Drugs-Induced Liver Injury Associated with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Case Report and Clinical Insights. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*. 2019;(47):579–591. (In Russ.) <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-060>.

22. Ivanova D.A., Borisov S.E., Ryzhov A.M., Ivanushkina T.N. Frequency, Nature and Risk Factors of Drug-Induced Liver Damage in the Treatment of Newly Diagnosed Patients with Tuberculosis. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*. 2013;(11):25–31. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20808780>.
23. Sukhanov D.S., Pavlova M.V., Vinogradova T.I. Clinical Efficacy of Succinic Acid-Based Infusion Solutions in the Treatment of Liver Damage Caused by Anti-Tuberculosis Drugs. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*. 2013;(8):50–56. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20658503>.
24. Баласанянц Г.С. Гепатотоксические реакции и гепатопротективная терапия во фтизиатрии. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*. 2015;(8):48–53. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24238306>.
25. Cherenkov V.G., Petrov A.B., Vasilieva T.M., Strozhenkov M.M. Possibilities of Remaxol in Prevention of Toxic Hepatitis During Chemotherapy for Cancer Patients. *Voprosy onkologii = Oncology Issues*. 2013;(3):369–374. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20292115>.
26. Tkachenko P.E., Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V. Clinical Guidelines for the Correction of Hepatotoxicity Induced by Antitumor Therapy. *Zlokhachestvennye opukholy = Malignant Tumors*. 2020;10(3s2–2):52–65. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-40>.
27. Bezvulyak E.I., Basharin V.A., Epifantsev A.V., Kutsenko V.P., Seliverstov P.V. Prevention Options of Toxic Drug-Induced Liver Disease in Patients with Chemotherapy of Oncological Diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(5):42–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-5-42-49>.
28. Pereverzev A.P., Ostroumova O.D. Antineoplastic Drugs and Drug-Induced Liver Damage with Cholestasis. *Meditsinskiy al'favit = Medical Alphabet*. 2020;1(19):47–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-19-47-54>.
29. Shevyakov M.A., Medvedeva T.V. Drug-Induced Liver Injuries Due to Treatment of Dermatomycoses (Review). *Problemy meditsinskoy mikologii = Problems of Medical Mycology*. 2012;(1):9–12. (In Russ.) Available at: https://mycology.sngmu.ru/files/MAPO_1_2012.pdf.
30. Sivolap Y.P. The Problem of Hepatotoxicity in Psychiatry. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya = Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2013;(1):29–32. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/psikhiatriya_i_psikhofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina/psikhiatriya_i_psikhofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina-01-2013/problema_gepatotoksichnosti_v_psikhiatrii/.
31. Samylina I.A., Bulayev V.M., Shikh E.V. Medicinal Plants Having Hepatotoxic Activity. *Farmatsiya = Pharmacy*. 2011;(4):49–51. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16757031>.
32. Trukhan D.I., Filimonov S.N., Bagisheva N.V. *Clinic, Diagnosis and Treatment of Major Hematological and Endocrine Diseases*. Novokuznetsk: Polygraphist; 2021. 174 p. (In Russ.) Available at: http://www.nii-kpg.ru/docs/klinika_diagnostika_gematologicheskikh_i_endokrinnih_2021.pdf.
33. Li J., Fan J.G. Characteristics and Mechanism of Liver Injury in 2019 Coronavirus Disease. *J Clin Transl Hepatol*. 2020;8(1):13–17. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2020.00019>.
34. Wong G.L., Wong V.W., Thompson A., Jia J., Hou J., Lesmana C.R.A. et al. Management of Patients with Liver Derangement During the COVID-19 Pandemic: An Asia-Pacific Position Statement. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(8):776–787. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30190-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30190-4).
35. 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. <https://doi.org/10.1111/hepr.13510>.
36. Huang C., Li Q., Xu W., Chen L. Molecular and Cellular Mechanisms of Liver Dysfunction in COVID-19. *Discov Med*. 2020;30(160):107–112. Available at: <https://www.discoverymedicine.com/Chenlu-Huang/2020/10/mechanisms-of-liver-dysfunction-in-covid-19/>.
37. Javorac D., Grahovac L., Manić L., Stojiljković N., Anđelković M., Bulat Z. et al. An Overview of the Safety Assessment of Medicines Currently Used in the COVID-19 Disease Treatment. *Food Chem Toxicol*. 2020;144:111639. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111639>.
38. Ferron P.J., Gicquel T., Mégarbane B., Clément B., Fromenty B. Treatments in COVID-19 Patients with Pre-Existing Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease: A Potential Threat for Drug-Induced Liver Injury? *Biochimie*. 2020;179:266–274. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2020.08.018>.
39. Rezaee H., Pourkarim F., Pourtaghi-Anvarian S., Entezari-Maleki T., Asvadi-Kermani T., Nouri-Vaskeh M. Drug-Drug Interactions with Candidate Medications Used for COVID-19 Treatment: An Overview. *Pharmacol Res Perspect*. 2021;9(1):e00705. <https://doi.org/10.1002/prp2.705>.
40. Li D., Ding X., Xie M., Tian D., Xia L. COVID-19-Associated Liver Injury: From Bedside to Bench. *J Gastroenterol*. 2021;56(3):218–230. <https://doi.org/10.1007/s00535-021-01760-9>.
41. Premkumar M., Kedarisetty C.K. Cytokine Storm of COVID-19 and Its Impact on Patients with and without Chronic Liver Disease. *J Clin Transl Hepatol*. 2021;9(2):256–264. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2021.00055>.
42. Signorello A., Lenci I., Milana M., Grassi G., Baiocchi L. COVID-19 in Normal, Diseased and Transplanted Liver. *World J Gastroenterol*. 2021;27(20):2576–2585. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i20.2576>.
43. Satsangi S., Gupta N., Kodan P. Current and New Drugs for COVID-19 Treatment and Its Effects on the Liver. *J Clin Transl Hepatol*. 2021;9(3):436–446. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2020.00174>.
44. Ommati M.M., Mobasher A., Heidari R. Drug-Induced Organ Injury in Coronavirus Disease 2019 Pharmacotherapy: Mechanisms and Challenges in Differential Diagnosis and Potential Protective Strategies. *J Biochem Mol Toxicol*. 2021;35(7):e22795. <https://doi.org/10.1002/jbt.22795>.
45. Sandler Yu.G., Vinnitskaya E.V., Khaimenova T.Yu., Bordin D.S. Clinical Aspects of Liver Damage in COVID-19. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(15):18–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-15-18-23>.
46. Plotnikova E.Yu., Baranova E.N., Karyagina M.S., Vorosova O.A., Krasnov K.A. Case of severe liver damage in COVID-19. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(5):84–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-5-84-91>.
47. Grinevich V.B., Gubonina I.V., Doshchitsin V.L., Kotovskaya Yu.V., Kravchuk Yu.A., Ped V.I. et al. Management of Patients with Comorbidity During Novel Coronavirus (COVID-19) Pandemic. National Consensus Statement 2020. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2630. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2630>.
48. Zhang C., Shi L., Wang F.S. Liver Injury in COVID-19: Management and Challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(5):428–430. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30057-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1).
49. Gu J., Han B., Wang J. COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1518–1519. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.054>.
50. Tikhonov S.V., Dekkanova V.D., Vinnichuk S.A., Fil T.S., Bakulina N.V. Obesity, Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, COVID-19: Dangerous Liaisons. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(5):76–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-5-76-83>.
51. Abdulla S., Hussain A., Azim D., Abdullah E.H., Elawamy H., Nasim S. et al. COVID-19-Induced Hepatic Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2020;12(10):e10923. <https://doi.org/10.7759/cureus.10923>.
52. Fan Z., Chen L., Li J., Cheng X., Yang J., Tian C. et al. Clinical Features of COVID-19-Related Liver Functional Abnormality. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(7):1561–1566. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.002>.
53. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y. et al. Epidemiological and Clinical Characteristics of 99 Cases of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia in Wuhan, China: A Descriptive Study. *Lancet*. 2020;395(10223):507–513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
54. Yadav D.K., Singh A., Zhang Q., Bai X., Zhang W., Yadav R.K. et al. Involvement of Liver in COVID-19: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gut*. 2021;70(4):807–809. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322072>.
55. Ghoda A., Ghoda M. Liver Injury in COVID-19 Infection: A Systematic Review. *Cureus*. 2020;12(7):e9487. <https://doi.org/10.7759/cureus.9487>.
56. Shokri Afra H., Amir-Dashatan N., Ghorbani F., Maleki I., Rezaei-Tavirani M. Positive Association between Severity of COVID-19 Infection and Liver Damage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2020;13(4):292–304. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7682972/>.
57. Cai Q., Huang D., Yu H., Zhu Z., Xia Z., Su Y. et al. COVID-19: Abnormal Liver Function Tests. *J Hepatol*. 2020;73(3):566–574. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.006>.
58. Lax S.F., Skok K., Zechner P., Kessler H.H., Kaufmann N., Koelblinger C. et al. Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 with Fatal Outcome: Results from a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series. *Ann Intern Med*. 2020;173(5):350–361. <https://doi.org/10.7326/M20-2566>.
59. Ji D., Qin E., Xu J., Zhang D., Cheng G., Wang Y., Lau G. Non-Alcoholic Fatty Liver Diseases in Patients with COVID-19: A Retrospective Study. *J Hepatol*. 2020;73(2):451–453. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.044>.
60. Sonzogni A., Previtali G., Seghezzi M., Grazia Alessio M., Gianatti A., Licini L. et al. Liver Histopathology in Severe COVID 19 Respiratory Failure Is Suggestive of Vascular Alterations. *Liver Int*. 2020;40(9):2110–2116. <https://doi.org/10.1111/liv.14601>.
61. Bzeizi K., Abdulla M., Mohammed N., Alqamish J., Jamshidi N., Broering D. Effect of COVID-19 on Liver Abnormalities: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):10599. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89513-9>.
62. Singh A., Hussain S., Antony B. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Clinical Outcomes in Patients with COVID-19: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;15(3):813–822. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.03.019>.
63. Feng G., Zheng K.I., Yan Q.Q., Rios R.S., Targher G., Byrne C.D. et al. COVID-19 and Liver Dysfunction: Current Insights and Emergent Therapeutic Strategies. *J Clin Transl Hepatol*. 2020;8(1):18–24. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2020.00018>.

64. Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Zolnikova O.Yu., Okhlobystin A.V., Poluektova E.A., Trukhmanov A.S. et al. New Coronavirus Infection (COVID-19) and Digestive System. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(3):7–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-3-7>.
65. Nasa P., Alexander G. COVID-19 and the Liver: What Do We Know So Far? *World J Hepatol*. 2021;13(5):522–532. <https://doi.org/10.4254/wjh.v13.i5.522>.
66. Grinevich V.B., Kravchuk Yu.A., Ped V.I., Sas E.I., Salikova S.P., Gubonina I.V. 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 (RSMIM) and the Gastroenterological Scientific Society of Russia (2nd ed.). *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;3(5):5–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-187-3-5-82>.
67. Chai X., Hu L., Zhang Y., Han W., Lu Z., Ke A., et al. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes COVID-19 May Cause Liver Damage after 2019-nCoV Infection. *bioRxiv*. 2020;2020.02.03.931766. <https://doi.org/10.1101/2020.02.03.931766>.
68. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical Features of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
69. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. COVID-19: Consider Cytokine Storm Syndromes and Immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033–1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).
70. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
71. Amiri-Dashatan N., Koushki M., Ghorbani F., Naderi N. Increased Inflammatory Markers Correlate with Liver Damage and Predict Severe COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2020;13(4):282–291. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7682967/>.
72. Liu J., Li S., Liu J., Liang B., Wang X., Wang H. et al. Longitudinal Characteristics of Lymphocyte Responses and Cytokine Profiles in the Peripheral Blood of SARS-CoV-2 Infected Patients. *EBioMedicine*. 2020;55:102763. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102763>.
73. Zhong P., Xu J., Yang D., Shen Y., Wang L., Feng Y. et al. COVID-19-Associated Gastrointestinal and Liver Injury: Clinical Features and Potential Mechanisms. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):256. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00373-7>.
74. Wu H., Liu S., Luo H., Chen M. Progress in the Clinical Features and Pathogenesis of Abnormal Liver Enzymes in Coronavirus Disease 2019. *J Clin Transl Hepatol*. 2021;9(2):239–246. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2020.00126>.
75. Wang B., Li R., Lu Z., Huang Y. Does Comorbidity Increase the Risk of Patients with COVID-19: Evidence from Meta-Analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(7):6049–6057. <https://doi.org/10.18632/aging.103000>.
76. Mantovani A., Beatrice G., Dalbeni A. Coronavirus Disease 2019 and Prevalence of Chronic Liver Disease: A Meta-Analysis. *Liver Int*. 2020;40(6):1316–1320. <https://doi.org/10.1111/liv.14465>.
77. Sharma A., Jaiswal P., Kerakhan Y., Saravanan L., Murtaza Z. et al. Liver Disease and Outcomes among COVID-19 Hospitalized Patients – A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Hepatol*. 2021;21:100273. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2020.10.001>.
78. Wijarnpreecha K., Ungprasert P., Panjawatanan P., Harnois D.M., Zaver H.B., Ahmed A., Kim D. COVID-19 and Liver Injury: A Meta-Analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021;33(7):990–995. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001817>.
79. Lippi G., de Oliveira M.H.S., Henry B.M. Chronic Liver Disease Is Not Associated with Severity or Mortality in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Pooled Analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021;33(1):114–115. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001742>.
80. Kulkarni A.V., Kumar P., Tevetia H.V., Premkumar M., Arab J.P., Candia R. et al. Systematic Review with Meta-Analysis: Liver Manifestations and Outcomes in COVID-19. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(4):584–599. <https://doi.org/10.1111/apt.15916>.
81. Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alekseeva E.I., Bagnenko S.F., Baranov A.A., Baranova N.N. et al. *Temporary Guidelines: Prevention, Diagnosis and Treatment of New Coronavirus Infection (COVID-19) (Draft). Version 12 (XX.07.2021)*. Moscow; 2021. 235 p. (In Russ.) Available at: <https://profilaktika.su/12-versiya-metodicheskikh-rekomendatsij-po-koronavirusu/>.
82. Jothimani D., Venugopal R., Abedin M.F., Kaliamoorthy I., Reta M. COVID-19 and the Liver. *J Hepatol*. 2020;73(5):1231–1240. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.06.006>.
83. Ilchenko L.Yu., Okovity S.B. Remaxol: Mechanisms of Action and Application in Real Clinical Practice. *Arkhiv vnutrenney meditsiny = The Russian Archives of Internal Medicine*. 2016;6(2):16–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-2-16-21>.
84. Ilchenko L.Yu., Okovity S.B. Remaxol: Mechanisms of Action and Application in Real Clinical Practice. Part II. *Arkhiv vnutrenney meditsiny = The Russian Archives of Internal Medicine*. 2016;6(3):8–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-3-8-18>.
85. Mazina N.K., Mazin P.V., Sukhanov D.S. The Clinical Efficacy of a Succinate-Containing Infusion Drug During Pharmacotherapy for Hepatic Lesions of Varying Genesis: Results of Meta-Analysis. 2013;85(1):56–61. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive*. 2013;85(1):56–61. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31198>.
86. Stelmakh V.V., Kozlov V.K. Metabolic Correction of Dyslipidemia in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease as a New Therapy Policy. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive*. 2013;85(4):71–76. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31253>.
87. Stelmakh V.V., Kovalenko A.L., Kozlov V.K. Efficiency of the Preparation "Remaxol, Solution for Infusions" in the Therapy of Patients with the Syndrome of Intrahepatic Cholestasis in Chronic Diffusion Diseases of the Liver. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;4(8):98–98. (In Russ.) Available at: <https://www.nogr.org/jour/article/view/598>.
88. Sundukov A.V., Melnikov L.V., Alieeva G.K., Vdovina E.T., Safullina N.Kh. Hepatoprotective Therapy for Diffusion Liver Diseases in HIV-Infected Patients. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;5(1):112–116. (In Russ.) Available at: <https://www.nogr.org/jour/article/view/621>.
89. Tarasova L.V., Tsyganova Yu.V., Sidiyagina E.S. Emphasis on Infusion Therapy with a Polyionic Succinate-Methionine Complex in the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Farmateka*. 2021;2(2):105–109. (In Russ.) Available at: <https://doi.org/10.18565/pharmateka.2021.2.105-109>.
90. Baranova I.P., Zykova O.A., Krasnova L.I., Romantsov M.G., Nikol'skaya M.V., Aftaeva L.N. Efficiency of Remaxol in Preventing Unwanted Side Effects of the Antiviral Therapy in Patients with Chronic Hepatitis C. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2013;76(11):44–46. (In Russ.) Available at: <http://ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view/139/137>.
91. Maksimov M.L., Shindina T.S., Kropova O.E. Hepatoprotective and Infusion Therapy in Patients with Inflammatory Liver Diseases. *RMZh. Meditsinskoye obozreniye = RMJ. Medical Review*. 2018;2(7–11):82–87. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Gepatoprotekornaya_iinfuzionnaya_terapiya_pacientov_svospalitelny-nymi_zabolevaniyami_pecheni/.
92. Permitina M.I., Ratnikova L.I. Antioxidant Therapy for Chronic Viral Hepatitis C. *Izvestiya vysshihkh uchebnykh zavedeniy. Ural'skiy region = Proceedings of Higher Educational Institutions. Ural Region*. 2020;3(68)–70. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=45675060>.
93. Sukhanov D.S., Okovity S.V., Yablonskiy P.K., Vinogradova T.I., Pavlova M.V. Hepatotropic Therapy in Treatment of Liver Injury. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*. 2012;57(5–6):41–52. (In Russ.) Available at: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/440>.
94. Ilchenko L.Yu., Oskanova R.S., Fedorov I.G. Applications of Remaxol in Hepatotoxic Lesions. *Terapiya = Therapy*. 2015;2(2):72–79. (In Russ.) Available at: <https://therapy-journal.ru/archive/article/31791>.
95. Baranova I.P., Zykova O.A., Krasnova L.I., Romantsov M.G., Nikol'skaya M.V., Aftaeva L.N. Efficiency of Remaxol in Preventing Unwanted Side Effects of the Antiviral Therapy in Patients with Chronic Hepatitis C. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental & Clinical Pharmacology*. 2013;76(11):44–46. (In Russ.) Available at: <http://ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view/139/137>.
96. Tarasova L.V., Aryamkina O.L., Volkova T.V. Experience in Treating Drug-Induced Liver Injury. *RMZh = RMJ*. 2020;1(1):35–38. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Opyt_lecheniya_lekarstvennogo_poragheniya_pecheni/.
97. Shilov V.V., Shikalova I.A., Vasil'ev S.A., Loladze A.T., Batotsyrenov B.V. Characteristics of the Pharmacological Treatment of Toxic Liver Damage in Patients with an Alcohol Abused Syndrome and an Acute Severe Ethanol Poison. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012;1(1):45–48. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova/2012/1/031997-7298201217>.
98. Sukhanov D.S., Vinogradova T.I., Zabolotnykh N.V., Vasil'eva S.N., Vitovskaia M.L. The Hepatoprotective Activity of Remaxol and S-Adenosyl-L-Methionine for Liver Damage Caused by Reserve-Series Antituberculosis Drugs. *Arkhiv Patologii = Archive of Pathology*. 2013;2(2):25–29. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/arkhiv-patologii/2013/2/1000419552013021025>.
99. Bezborodova O.A., Nemtsova E.R., Venediktova Yu.B., Yakubovskaya R.I., Aleksandrova L.N., Kovalenko A.L. Experimental Study of Remaxol as a Drug for Supportive Therapy in Traditional and High-Dose Treatment

- of Tumors. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental & Clinical Pharmacology*. 2013;76(5):18–22. (In Russ.) Available at: <http://ekf.folium.ru/index.php/ekf/article/view/69/67>.
100. Shilov V.V., Shikalova I.A., Vasiliev S.A., Batotsyrenov B.V., Andrianov A.Yu. Correction of Metabolic Disorders During the Treatment of Alcohol-Induced Liver Injuries in Patients with Acute Alcoholic Intoxication. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine*. 2013;(2):45–48. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18801184>.
 101. Pavelkina V.F., Uskova Yu. G. Comparative Effectiveness of the Detoxification Activity of Remaxol and Essentiale N in Treatment of Chronic Viral Hepatitis. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental & Clinical Pharmacology*. 2015;(19):21–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2014-77-12-17-21>.
 102. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Turkina S.V., Raikhelson K.L., Okovityy S.V., Drapkina O.M. et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Adults: Clinic, Diagnostics, Treatment. Guidelines for Therapists, 3rd version. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental & Clinical Gastroenterology*. 2021;(1):4–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>.
 103. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Tarasova L.V., Krivosheev A.B., Sas E.I., Eremina E.Yu. et al. Adult Alcoholic Liver Disease. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental & Clinical Gastroenterology*. 2020;174(2):4–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-174-2-4-28>.
 104. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Eremina E.Yu., Krivosheev A.B., Sas E.I., Tarasova L.V. et al. Clinical Recommendations: Alcoholic Liver Disease in Adult. *Terapiya = Therapy*. 2020;(4):10–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.4.10-35>.
 105. Orlov Yu.P., Govorova N.V. Role of Succinates in Critical Conditions. *Obshchaya reanimatologiya = General Reanimatology*. 2014;10(6):65–82. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2014-6-65-82>.
 106. Lukyanov S.A., Shapovalov K.G., Malyarchikov A.V., Kozlova E.S., Mamkina E.A., Konnov D.Yu. Specific Parameters of Respiratory Support in Severe Forms of Influenza A/H1N1/09 in 2019. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii = Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2019;16(3):88–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-3-88-89>.
 107. Shapovalov K.G., Tsydenpilov G.A., Luk'yanov S.A., Trusova Yu.S., Konnov V.A. Prospects for the Use of Succinates in Treating Severe Course of New Coronavirus Infection. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental & Clinical Gastroenterology*. 2020;83(10):40–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2020-83-10-40-43>.

Информация об авторах:

Трухан Дмитрий Иванович, д.м.н., доцент, профессор кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; dmitry_trukhan@mail.ru

Давыдов Евгений Леонардович, д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и терапии, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; devgenii@bk.ru

Information about the authors:

Dmitry I. Trukhan, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Polyclinic Therapy and Internal Diseases, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; dmitry_trukhan@mail.ru

Evgeny L. Davydov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Therapy, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenyetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia, devgenii@bk.ru