BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-106-119

Оригинальная статья / Original article

Результаты неинтервенционной наблюдательной программы «Влияние нового КОроНавируса на состояние пациентов с заболеваниями печени и желудочно-кишечного Тракта и влияние препаратов Урсодезоксихолевой кислоты и Ребамипида на течение инфекции COVID-19 (КОНТУР)»

Тихонов И.Н.[1]✉, antihbs@gmail.com, **Ивашкин В.Т.**[1], **Жаркова М.С.**[1], **Маевская М.В.**[1], **Колотеева С.Н.**[2], **Сарсенбаева А.С.**[3], **Ткаченко Л.И.**[4], **Аронова О.В.**[5], **Цветаева Е.К.**[1,6], **Трофимовская Н.И.**[7]

[1] Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

[2] Хабаровская районная больница №24; 680510, Россия, Хабаровский край, с. Тополево, ул. Школьная, д. 8, лит. А

[3] Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

[4] Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310

[5] Поликлиника №3 Управления делами Президента Российской Федерации; 129090, Россия, Москва, Грохольский пер., д. 31

[6] Щёлковская областная больница; 141100, Россия, Московская обл., Щёлково, ул. Парковая, д. 10

[7] Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119192, Россия, Москва, Ломоносовский пр., д. 27, корп. 1

Резюме

Введение. Течение и исход инфекции COVID-19 при заболеваниях печени и органов ЖКТ остаются мало изученными. В статье представлена мультицентровая неинтервенционная наблюдательная программа, проведенная Российским обществом по изучению печени.

Цель исследования – изучить связь между COVID-19 и поражением печени и органов ЖКТ, оценить влияние терапии препаратами УДХК и ребамипидом на течение и исход COVID-19.

Материалы и методы. В исследование включено 460 больных, из них 46% пациентов имеют заболевания ЖКТ и печени. Часть пациентов получали ребамипид и УДХК в дозе 15 мг/кг массы тела с последующей оценкой клинико-лабораторной картины.

Результаты. В исследуемой группе отмечалось более тяжелое поражение легких и течение инфекции. Выделено три фенотипа поражения ЖКТ: диспепсический, диарейный и болевой. Последний чаще встречался у пациентов с заболеваниями ЖКТ. Поражение печени встречалось у 87% пациентов с COVID-19 (из них 44% – с анамнезом заболевания печени). Повышение АЛТ и АСТ чаще регистрировалось у пациентов с ожирением и сахарным диабетом и коррелировало с тяжестью инфекции. Выявлена обратная связь между уровнем альбумина и смертельным исходом, и переводом на ИВЛ. Терапия ребамипидом даже в течение 5 дней приводит к уменьшению диареи и боли в животе ($p < 0,00001$ и $p = 0,002$), снижению уровня маркёров системного воспаления (СРБ и ферритина, $p < 0,00001$). Применение УДХК приводит к снижению показателей системного воспаления, ферритина, и ассоциировано с достоверным снижением/нормализацией активности АЛТ ($p < 0,00001$).

Выводы. У пациентов с заболеваниями ЖКТ и печени COVID-19 протекает тяжелее, симптомы поражения ЖКТ могут преобладать в клинической картине. Тяжесть поражения печени коррелирует с тяжестью COVID-19 и неблагоприятным прогнозом. Ребамипид уменьшает диарею и боль в животе. УДХК предупреждает или уменьшает поражение печени при COVID-19. Оба препарата приводят к снижению уровня маркёров системного воспаления.

Ключевые слова: коронавирус, COVID-19, желудочно-кишечный тракт, печень, альбумин, ребамипид, урсодезоксихолевая кислота

Благодарности. Заказчиком и спонсором исследования выступило ЗАО «ПРО.МЕД.ЦС Маркетинг» по поручению компании “PRO.MED.CS Praha a.s.”.

Для цитирования: Тихонов И.Н., Ивашкин В.Т., Жаркова М.С., Маевская М.В., Колотеева С.Н., Сарсенбаева А.С., Ткаченко Л.И., Аронова О.В., Цветаева Е.К., Трофимовская Н.И. Результаты неинтервенционной наблюдательной программы «Влияние нового КОроНавируса на состояние пациентов с заболеваниями печени и желудочно-кишечного Тракта и влияние препаратов Урсодезоксихолевой кислоты и Ребамипида на течение инфекции COVID-19 (КОНТУР)». *Медицинский совет.* 2021;(21-1):106–119. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-106-119.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

© Тихонов И.Н., Ивашкин В.Т., Жаркова М.С., Маевская М.В., Колотеева С.Н., Сарсенбаева А.С. и.др., 2021

Results of the non-interventional observational program: Influence of Novel COroNavirus on the condition of patients with liver and gastrointestinal Tract diseases and the effect of Ursodeoxycholic acid drugs and Rebamipide on the course of COVID-19 infection (CONTUR)

Igor N. Tikhonov[1]✉, antihbs@gmail.com, **Vladimir T. Ivashkin[1], Maria S. Zharkova[1], Marina V. Maevskaya[1], Svetlana N. Koloteeva[2], Aiman S. Sarsenbaeva[3], Larisa I. Tkachenko[4], Olga V. Aronova[5], Ekaterina K. Tsvetaeva[1,6], Natalia I. Trofimovskaya[7]**

[1] Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119991, Russia

[2] Khabarovsk Regional Hospital No. 24; 8, letter A, School St., Topolevo, Khabarovsk Region, 680510, Russia

[3] South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia

[4] Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia

[5] Outpatient Clinic No. 3, Administrative Department of the President of the Russian Federation; 31, Grokholsky Lane, Moscow, 129090, Russia

[6] Shchelkovo Regional Hospital; 10, Parkovaya St., Shchelkovo, Moscow Region, 141100, Russia

[7] Lomonosov Moscow State University; 1, Lenin Hills, Moscow, 119991, Russia

Abstract

Intriduction. The course and outcome of COVID-19 infection in patients with liver and gastrointestinal tract diseases remain poorly understood. The article presents a multicenter non-interventional observational program conducted by the Russian Society for the Study of the Liver.

Aim. To study the relationship between COVID-19 and injuries of gastrointestinal tract and liver, to assess the effect of therapy with UDCA and Rebamipide on the course and outcome of COVID-19 infection.

Materials and methods. 460 patients were enrolled in the study, of which 46% were patients with gastrointestinal and liver diseases. Some patients received Rebamipide and UDCA at a dose of 15 mg/kg body weight, followed by assessment of the clinical and laboratory parameters.

Results. In the study group, more severe lung injury and the course of infection were observed. The investigators detected three phenotypes of gastrointestinal tract injury: dyspeptic, diarrheal and painful. The latter was more common in patients with gastrointestinal diseases. Liver injury occurred in 87% of patients with COVID-19 (of which 44% had a history of liver disease). Increased ALT and AST were more often recorded in patients with obesity and diabetes mellitus and correlated with the severity of the infection. An inverse relationship was found between the albumin level and death and transfer to mechanical ventilation. At least 5-day Rebamipide therapy leads to reduction of diarrhea and abdominal pain ($p < 0.00001$ and $p = 0.002$), decrease in the levels of systemic inflammatory markers (CRP and ferritin, $p < 0.00001$). The use of UDCA leads to a decrease of the systemic inflammation markers: ferritin and is associated with a significant decrease/normalization of ALT levels ($p < 0.00001$).

Conclusions. In patients with diseases of the gastrointestinal tract and liver, COVID-19 develops in a more severe form and symptoms of gastrointestinal tract injury may prevail in the clinical picture. The severity of liver injury correlates with the severity of COVID-19 and a poor prognosis. Rebamipide reduces diarrhea and abdominal pain. UDCA prevents or reduces liver injury in COVID-19 infection. Both drugs reduce the level of systemic inflammation markers.

Keywords: coronavirus, COVID-19, gastrointestinal tract, liver, albumin, rebamipide, ursodeoxycholic acid

Acknowledgments. The study was commissioned and sponsored by PRO.MED.CS Marketing CJSC on behalf of PRO.MED.CS Praha a.s.

For citation: Tikhonov I.N., Ivashkin V.T., Zharkova M.S., Maevskaya M.V., Koloteeva S.N., Sarsenbaeva A.S., Tkachenko L.I., Aronova O.V., Tsvetaeva E.K., Trofimovskaya N.I. Results of the non-interventional observational program: Influence of Novel COroNavirus on the condition of patients with liver and gastrointestinal Tract diseases and the effect of Ursodeoxycholic acid drugs and Rebamipide on the course of COVID-19 infection (CONTUR). *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(21-1):106–119. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-106-119.

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

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день известно, что новая коронавирусная инфекция представляет собой системное заболевание, вовлекающее в патологический процесс практически все органы и системы, в т. ч. желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и печень. У части пациентов симптомы поражения ЖКТ (анорексия, тошнота и рвота, боль в животе, метеоризм и диарея) могут быть первыми симптомами заболеваниями или же могут преобладать в клинической картине. По данным разных авторов, частота этих симптомов варьируется от 16% до 61,3% и чаще встречается при тяжелом течении COVID-19. Лечение COVID-19 остается главной проблемой: большинство препаратов и схем лечения не доказали свою эффективность, а часть из них, наоборот, ввиду развития нежелательных явлений ухудшали прогноз пациентов и клиниче-

ские исходы. Единый терапевтический подход в мировом научном сообществе до сих пор не разработан [1–7].

Частота поражения печени, о которой судят по отклонениям в традиционно используемых тестах (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, билирубин, альбумин, ПИ и МНО), по данным разных авторов, варьируется от 14,8% до 53% (среди умерших – до 78%). В тяжелых случаях наблюдается высокая активность АСТ (более 5 от верхней границы нормы) и низкий уровень альбумина [8, 9]. Обсуждается связь между тяжестью течения инфекционного заболевания и уровнем сывороточных трансаминаз и альбумина, однако каков именно механизм повреждения печени при новой коронавирусной инфекции, до сих пор не вполне ясно [10–13].

Важным в прикладном значении служит выделение групп риска по более неблагоприятному течению новой коронавирусной инфекции (потребность в интенсивной терапии и респираторной поддержке, летальный исход, постковидный синдром, усугубление или дебют нового заболевания печени и органов ЖКТ) и, таким образом, определение показаний для госпитализации и интенсивной терапии [14].

Ряд исследователей считает, что важную роль в развитии поражения легких и системных симптомов COVID-19 играют нарушения в т. н. оси «легкие-кишечник» [15–19]. Одним из факторов, приводящих к патологическим изменениям в этой оси, служит нарушенная проницаемость кишечника. Известно, что ребамипид способен улучшать и восстанавливать барьерную функцию кишечника, что создает предпосылки для применения препарата при COVID-19.

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК), как известно, оказывает гепатопротективный эффект и используется в лечении острого повреждения печени и многих ее хронических заболеваний. Коль скоро поражение печени встречается при коронавирусной инфекции, следует оценить эффективность применения УДХК у пациентов с COVID-19 [20, 21].

Цели настоящей наблюдательной программы:

- изучить связь между COVID-19 и вовлечением в патологический процесс печени и желудочно-кишечного тракта;
- оценить влияние терапии УДХК на поражение печени при COVID-19, течение самой инфекции и ее исходы;
- оценить влияние ребамипида на поражение ЖКТ при COVID-19, течение самой инфекции и ее исходы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось как многоцентровая неинтервенционная наблюдательная программа. В программу были включены пациенты, удовлетворявшие следующим критериям:

- женщины и мужчины в возрасте от 20 до 75 лет в произвольной гендерной и демографической пропорции с вирусными заболеваниями «Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован (подтвержден лабораторным тестированием независимо от тяжести клинических признаков или симптомов – U07.1», «Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус не идентифицирован (COVID-19 диагностируется клинически или эпидемиологически, но лабораторные исследования неубедительны или недоступны) - U07.2»;
- указанные пациенты до инфицирования страдали хроническим заболеванием печени/желудочно-кишечного тракта и принимали по этому поводу УДХК и/или ребамипид;
- у пациентов отмечались отклонения в печеночных тестах, и потому им была назначена УДХК;
- у пациентов имелись симптомы поражения ЖКТ и тяжелые проявления коронавирусной инфекции, и им был назначен ребамипид (см. ниже);
- подписанное информированное согласие на участие в клиническом исследовании.

Проведен ретроспективный анализ клинико-лабораторных данных 531 пациента, которые наблюдались специалистами по поводу новой коронавирусной инфекции. В анализ также включены пациенты, которым был назначен ребамипид (Ребагит) – 12,4% из выборки. Назначение ребамипида в стандартной дозе 100 мг 3 раза в сутки в течение 5 дней проводилось пациентам, у которых был один и более таких симптомов/критериев, как симптомы поражения ЖКТ (диарея, диспепсия, боль в животе), тяжелое поражение легких по КТ-данным (КТ3-4) в сочетании с лихорадкой и высоким уровнем маркёров системного воспаления (С-реактивный белок, ферритин, фибриноген). Короткая продолжительность терапии (вместо стандартной сроком не менее 2 нед.) была продиктована условиями работы в «красной зоне» COVID-госпиталя и необходимостью контроля большого числа лабораторных данных в рамках одной госпитализации.

Со всеми пациентами, получавшими ребамипид, до назначения терапии проводилось анкетирование для оценки спектра гастроинтестинальных симптомов. Через 5 дней проводилась оценка клинической и лабораторной картины и повторное анкетирование пациентов.

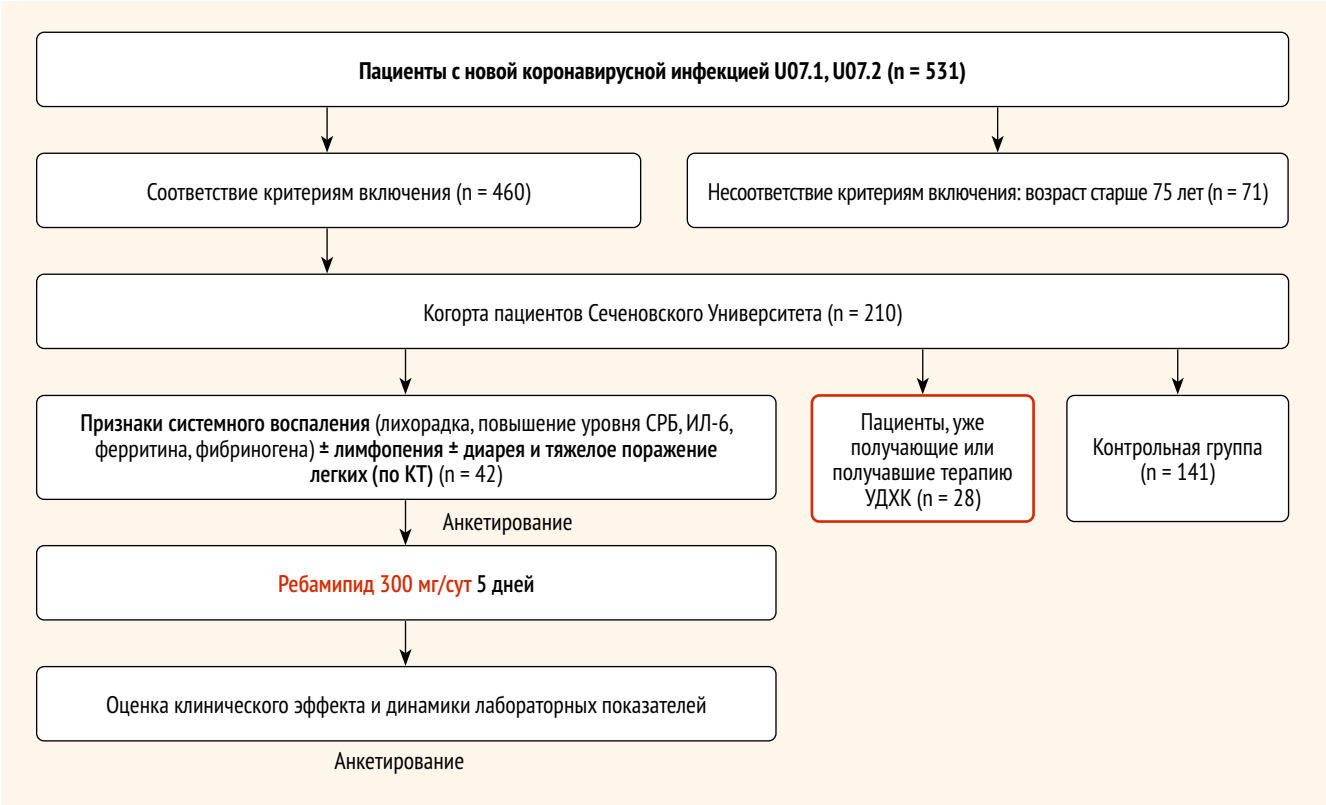
В качестве контрольной группы выбраны оставшиеся пациенты из настоящего исследования, сопоставимые с получавшими ребамипид по возрасту, полу, индексу массы тела и тяжести КТ.

В исследование также были включены пациенты, получавшие урсодезоксихолевую кислоту, Урсосан (УДХК) в стандартной дозе 15 мг/кг веса тела до заболевания COVID- 19, и те, кому УДХК была назначена в качестве гепатотропного препарата в связи с выявленными в стационаре отклонениями печеночных тестов. На догоспитальном этапе пациенты получали УДХК по поводу следующих заболеваний: неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), n = 5; билиарного сладжа/желчнокаменной болезни, n = 4; гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, n = 2. У всех пациентов наблюдались симптомы поражения печени, и потому им была назначена терапия УДХК, этот препарат они продолжили принимать и после выписки в течение 1 месяца.

Критериям включения в исследование соответствовали 460 пациентов из 531 (92%), данные которых и были в последующем включены в статистическую обработку. Контрольную группу составил 141 пациент. Дополнительно проводился анализ когорты пациентов, получавших урсодезоксихолевую кислоту (n = 28) и ребамипид (n = 42) (*рис. 1*).

Полученные данные обработаны с использованием программы Excel. Количественные данные представлены

● ***Рисунок 1.*** Потоковая диаграмма включения пациентов в исследование
● ***Figure 1.*** Flowchart of the patient enrollment



как среднее ± стандартное отклонение (M ± SD). Взаимозависимость признаков определена методом Спирмена. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимался равным 0,05 (статистически значимыми считались различия данных при $p < 0,05$). Данные из совокупностей с нормальным распределением сравнивались с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходные характеристики пациентов

В исследовании приняли участие 241 мужчина и 219 женщин в возрасте от 20 до 75 лет (средний возраст – 57,3 ± 14,8 лет), соотношение мужчин и женщин статически не отличалось. Возраст мужчин и женщин также статистически не отличался ($p = 0,06285$). Доказанная лабораторными методами инфекция COVID-19 (ПЦР-исследование назофарингеального мазка или серодиагностика иммуноглобулинов класса M/G) была у 70,8% пациентов, в остальных случаях диагноз был установлен на основании клинических, лучевых (специфический для COVID-19 КТ-паттерн «вирусной пневмонии») и эпидемиологических данных [22].

Клинический исход коронавирусной инфекции у большей части пациентов был благоприятным: клиническое выздоровление произошло у 85% пациентов, перевод в отделение интенсивной терапии потребовался в 3% случаев. Среди пациентов, включенных в программу, умерло 12%. Средний койко-день составил 14,3 ± 4,5 (*табл. 1*).

● ***Таблица 1.*** Исходные характеристики пациентов: основные демографические показатели и диагностика коронавирусной инфекции (n = 460)
● ***Table 1.*** Baseline characteristics of patients: basic demographic indicators and diagnosis of coronavirus infection (n = 460)

Параметр	Значение	Величина p при сравнении между мужчинами и женщинами
Пол: мужчины, n (%) женщины, n (%)	241 (52,3) 219 (47,7)	
Возраст, лет, среднее (стандартное отклонение)	57,3 (±14,8)	
Мужчины	55,9 (±14,8)	0,06285
Женщины	58,8 (±14,7)	
ПЦР на SARS-CoV2, n (%)	320 (69,6)	
Положительный, n (%)	242 (70,8)	
Отрицательный, n (%)	78 (29,2)	
Мужчины	127 (71)	0,88170
Женщины	115 (71)	
Серодиагностика (IgM/IgG+), n (%)	95 (20,6)	
Мужчины	50 (52,6)	0,90494
Женщины	45 (47,4)	

Среднее значение веса тела составило 83,3 ± 15,2 кг, у мужчин вес достоверно был больше ($p < 0,00001$). Среднее значение ИМТ по всей группе и в подгруппах у мужчин и женщин соответствовало избыточной массе тела, приближающейся к ожирению 1-й степени (29,04 ± 3,91 кг/м^2), при этом у женщин ИМТ был достоверно больше ($p = 0,02$). Доля лиц с ожирением 1–3 степени не различалась между мужчинами и женщинами (53,5% и 48,0% соответственно).

Пациенты с самостоятельными заболеваниями ЖКТ и печени

Пациенты с самостоятельными заболеваниями ЖКТ и печени составили 46% в исследуемой группе. Заболевания ЖКТ и печени были представлены следующими нозологическими формами:

- неалкогольная жировая болезнь печени – 65%;
- хронический гастрит – 31% (на основании анамнестических и эндоскопических данных без морфологической верификации);
- синдром раздраженной кишки – 19%;
- язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки – 3%;
- Clostridium difficile-ассоциированная болезнь – 2,6%;
- цирроз печени – 1,3%;
- воспалительные заболевания кишечника – 1,1%;
- вирусные гепатиты В и С – 0,8%;
- дивертикулярная болезнь толстой кишки – 0,4%.

В числе сопутствующих заболеваний сахарный диабет 2-го типа (СД) установлен у 11,5% пациентов, заболевания сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность) встречались у 43,3%, заболевания дыхательной системы – у 6,2%, злокачественные заболевания – у 3,5%. Статистически значимых отличий по частоте СД, заболеваний органов дыхания, сердечно-сосудистой системы и злокачественных заболеваний между мужчинами и женщинами не установлено. Эти же группы заболеваний достоверно чаще встречались у пациентов с заболеваниями ЖКТ (*табл. 2*).

Лекарственная терапия пациентов с COVID-19

Назначение лекарственных препаратов происходило согласно Временным рекомендациям Министерства здравоохранения РФ по диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19 (версия 6)[1], а также с учетом внутреннего протокола Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) для пациентов из соответствующего COVID-госпиталя.

Все пациенты получали антибактериальную терапию, противовирусную терапию – 31,2% пациентов, антикоагулянтную терапию (в основном, низкомолекулярные гепарины) – 78,8%, а также упреждающую противоспалительную терапию (системные глюкокортикостероиды) – 54,1% больных или антицитокиновую терапию – 3,2% больных. Из противовирусных препаратов использовался гидроксихлорохин/мефлохин (в сочетании с азитромицином – 16,1%), минорная часть пациентов получала лопинавир/ритонавир – 4,7%. Пациенты, получавшие фавипиравир в рамках клинической апробации в Сеченовском Университете, в исследуемую группу не попали. Из антибактериальных препаратов были назначены следующие лекарства:

- азитромицин/кларитромицин – 50,0%;
- цефтриаксон – 74,7%;
- амоксициллин/клавулановая кислота – 9,7%;
- респираторные фторхинолоны – 45,5%;
  - ванкомицин – 10%;
  - меропенем – 19,1%.

Клинические характеристики COVID-19 в исследуемых группах

Потеря обоняния наблюдалась примерно у трети пациентов (27,9%), что соответствует данным литературы. Достоверных различий между подгруппами по частоте данного симптома не выявлено.

Повышение температуры тела наблюдалось у 98,3% пациентов (из них субфебрильная – у 66,7%, фебрильная – у 31,5%), среди мужчин лихорадка встречалась достоверно чаще ($p = 0,01$). Статистических различий по температуре тела между пациентами с заболеваниями ЖКТ/печени и без них не выявлено ($p = 0,6$). Длительность лихорадки составила в среднем 4,4 ± 3,8 дней, различий в подгруппах по полу и наличию заболеваний ЖКТ/печени не выявлено.

Миалгии беспокоили 28,8% пациентов, достоверных различий между подгруппами по частоте данного симптома не выявлено.

Сухой кашель наблюдался у 75,8% пациентов, достоверно чаще среди мужчин ($p = 0,02$). Статистически значимых различий среди пациентов с заболеваниями ЖКТ и без них не выявлено ($p = 0,9$).

По тяжести пневмонии, исходя из КТ-данных об объеме поражения легочной ткани (КТ 0 – 0%, КТ 1 – менее 25%, КТ 2 – 25–50%, КТ 3 – 50–75%, КТ 4 – критическая степень – более 75%), в исследуемой группе преобладали пациенты со среднетяжелым процессом – 42% КТ 2, примерно треть составили пациенты с нетяжелым поражением легких – 29%, и примерно четверть пациентов с тяжелым поражением легких – 26%. Пациенты с критическим поражением легких составили 3% в исследуемой группе. Более тяжелое поражение легких достоверно чаще наблюдалось среди мужчин ($p = 0,01$ для всей группы и 0,0002 при сравнении в подгруппе КТ3/тяжелая степень). У пациентов с заболеваниями ЖКТ/печени статистически достоверно отмечалось более тяжелое поражение легких с преобладанием среднетяжелого и тяжелого поражения (87,3%) по сравнению с пациентами без заболеваний ЖКТ, у которых преобладало нетяжелое поражение легких (80,6%, $p = 0,009$). При дебюте COVID-19 в виде симптомов поражения ЖКТ/печени также преобладало более тяжелое поражение легких ($p = 0,03$)

Статистически достоверная разница по клиническим исходам болезни (выздоровление без необходимости

[1] Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6 (28.04.2020). Режим доступа: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/116/original/28042020_%D0%9CR_COVID-19_v6.pdf

Таблица 2. Характеристики пациентов исследуемой группы: индекс массы тела, частота ожирения и сопутствующие заболевания (n = 460)

Table 2. Characteristics of patients in the study groups: body mass index, prevalence of obesity and concomitant diseases (n = 460)

Параметр	Значение	Величина p при сравнении между мужчинами и женщинами	Величина p при сравнении между пациентами с заболеваниями ЖКТ и печени и без них
Вес, кг, среднее (стандартное отклонение)	83,3 (±15,2)		
мужчины	88,1 (±14,4)	<0,00001	
женщины	80,2 (±15,2)	P (T<=t) 2,6187	
с заболеваниями ЖКТ	92,1		<0,00001
без заболеваний ЖКТ	76,7		
ИМТ, кг/м^2, среднее (стандартное отклонение)	28,9 (±5,6)		
мужчины	28,4 (±4,3)	0,02	
женщины	29,7 (±6,2)		
с заболеваниями ЖКТ	31,6 (±5,7)		<0,00001
без заболеваний ЖКТ	25,8 (±2,3)		
ожирение 1 ст.	144 (±42,4)		
ожирение 2 ст.	28 (±8,2)		
ожирение 3 ст.	10 (±2,9)		
мужчины, n (% от всех мужчин)			
избыточная масса тела	39 (±21,8)		
ожирение 1 ст.	74 (±41,3)		
ожирение 2 ст.	9 (±5,0)		
ожирение 3 ст.	3 (±1,7)		
женщины, n (% от всех женщин)			
избыточная масса тела	23 (±14,1)		
ожирение 1 ст.	70 (±42,9)		
ожирение 2 ст.	19 (±11,7)		
ожирение 3 ст.	7 (±4,3)		
Сопутствующие заболевания органов дыхания, n (%)	21 (±6,2)		
мужчины	8 (±4,5)	0,12	
женщины	13 (±8,02)		
с заболеваниями ЖКТ	14 (±9,2)		0,035
без заболеваний ЖКТ	7 (±4,1)		
Сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, n (%)	147 (±43,2)		
мужчины	76 (±42,5)	0,6	
женщины	71 (±43,8)		
с заболеваниями ЖКТ	84 (±52,2)		0,00001
без заболеваний ЖКТ	63 (±37,3)		
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	39 (±11,5)		
мужчины	18 (±10)	0,4	
женщины	21 (±13)		
с заболеваниями ЖКТ	39 (±23)		< 0,00001
без заболеваний ЖКТ	4 (±2,4)		
Сопутствующие заболевания органов пищеварения, n (%)	212 (±46)	0,1	
мужчины	75 (±46)		
женщины	78 (±48,1)		
Злокачественные заболевания, n (%)	13 (±3,5)	0,6	0,8
мужчины	5 (±3,4)		
женщины	7 (±4,3)		

интенсивной терапии/перевод в ОРИТ) в группах с заболеваниями ЖКТ и печени частота перевода в отделение интенсивной терапии была выше – 19% против 10% (p = 0,009). Среди пациентов, которые были переведены в ОРИТ, преобладали мужчины – 72,3%. Пациенты с заболеваниями ЖКТ и без составили примерно одинаковую долю без статистических различий (p = 0,9). Смертность достоверно не различалась в группах с заболеваниями ЖКТ и печени и без них (p = 0,2).

Дыхательная недостаточность той или иной степени отмечалась у 47,9% пациентов и отсутствовала у 52,1% пациентов, причем статистически достоверных различий между мужчинами и женщинами, пациентами с и без заболеваний ЖКТ не выявлено. С другой стороны, одышка присутствовала достоверно чаще в группе пациентов с заболеваниями ЖКТ, по сравнению с пациентами без оных (p = 0,02).

Проведение ИВЛ потребовалось 13,5% пациентам, значимых различий по полу не выявлено, в то время как пациентам с заболеваниями достоверно чаще требовалась респираторная поддержка (p = 0,002).

Гипотония развилась у 20,3% пациентов, различий между подгруппами по частоте данного симптома не выявлено.

Гастроинтестинальные проявления COVID-19

В данном аспекте рассматривались следующие симптомы: неприятный привкус во рту, тошнота/рвота, снижение/потеря аппетита, диарея, запор, вздутие живота, боль в животе. По частоте гастроинтенстинальных симптомов можно выделить три фенотипа поражения ЖКТ при COVID-19:

- диспепсический фенотип (диспепсические явления/симптомы со стороны верхних отделов ЖКТ, куда можно отнести тошноту/рвоту) – 14,8%;
- снижение аппетита/анорексию – 12,8%;
- неприятный привкус во рту – 8,3%;
- вздутие живота – 17,6%;
- абдоминалгический фенотип (боль в животе) – 22,2%;
- диарейный фенотип –14,8%.

Среди мужчин и женщин достоверных различий в частоте представленных симптомов не выявлено. Пациентов с заболеваниями ЖКТ достоверно чаще беспокоила боль в животе (p = 0,04), по остальным симптомам статистически значимые различия в этих двух подгруппах не выявлены.

Были обнаружены такие симптомы, как желтуха (0,6%) и асцит (0,9%), которые исследователи трактовали как симптомы хронического заболевания печени. У 0,3% пациентов выявлены признаки геморрагического синдрома, которые нельзя однозначно трактовать как проявление печеночной недостаточности при циррозе печени. В большей степени этот симптом можно расценивать как осложнение антикоагулянтной терапии.

В группе, получавшей ребамипид, отмечено статистически значимое уменьшение диареи (t = 0,0008, p < 0,00001) и боли в животе (t = 0,002, p = 0,002). В исследуемых группах с одинаковой частотой встречалась как ранняя, так и поздняя диарея (более 7 дней от начала симптомов) – 45 и 50% соответственно. Под ранней диареей понимают нарушения стула, вызванные собственно коронавирусной инфекцией, под поздней диареей – антибиотик-ассоциированные осложнения и клостридиальную-инфекцию.

Таблица 3. Гастроинтестинальные симптомы в когорте пациентов, получавших терапию ребамипидом (n = 42), и в группе контроля (n = 141)

Table 3. Gastrointestinal symptoms in the cohort of patients treated with rebamipide therapy (n = 42) and in the control group (n = 141)

Параметр/симптом	Значение	Величина t при сравнении между группой, получавшей ребамипид и группой контроля
Диарея, n (%)		
группа, получавшая ребамипид	14 (33,3)	0,0008
группа контроля	29 (69)	
Снижение аппетита, n (%)		
группа, получавшая ребамипид	10 (23,8)	0,6
группа контроля	8 (19)	
Тошнота, n (%)		
группа, получавшая ребамипид	9 (21,4)	0,14
группа контроля	16 (38,1)	
Неприятный привкус во рту, n (%)		
группа, получавшая ребамипид	4 (9,5)	0,79
группа контроля	5 (11,9)	
Боль в животе, n (%)		
группа, получавшая ребамипид	7 (16,7)	0,002
группа контроля	20 (47,6)	
Запор, n (%)		
группа, получавшая ребамипид	0	-
группа контроля	0	
Вздутие живота, n (%)		
группа, получавшая ребамипид	12 (28,6)	0,48
группа контроля	15 (35,7)	
Желтуха, n (%)		
группа, получавшая ребамипид	0	0,49
группа контроля	2 (4,8)	
Асцит, n (%)		
группа, получавшая ребамипид	0	0,14
группа контроля	1 (2,4)	

По остальным симптомам со стороны ЖКТ статистически значимые различия не выявлены. Клинические исходы достоверно не различались между 2 группами (p = 0,4) (*табл. 3*). Наблюдалось достоверное уменьшение боли в животе и диареи на фоне терапии ребамипидом в течение 5 дней.

Лабораторные характеристики COVID-19 в исследуемых группах

Количество эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов достоверно не отличалось во всех исследуемых группах. Число лимфоцитов, имеющее важное прогностическое значение при новой коронавирусной инфекции, было достоверно меньше у пациентов без заболеваний ЖКТ (p = 0,031601), при этом соотношение числа нейтрофилов и лимфоцитов достоверно не различалось во всех исследуемых группах.

У мужчин в исследуемых группах уровень С-реактивного белка, ферритина, прокальцитонина, но не интерлейкина-6, был достоверно выше (p = 0,007, p < 0,00001 и соответственно). И наоборот, статистически значимых отличий в уровне большинства маркеров системного воспаления между пациентами с заболеваниями ЖКТ и печени и без них не выявлено. Только уровень прокальцитонина был достоверно выше у пациентов с заболеваниями ЖКТ (p = 0,001). Уровень Д-димера был достоверно выше у пациентов с заболеваниями ЖКТ (p = 0,00004), и, вероятно, потому этой же подгруппе пациентов достоверно чаще назначались антикоагулянтные препараты (p = 0,016).

Статистической разницы в уровне креатинина между подгруппами не отмечено.

Уровень глюкозы был достоверно выше в группе с хроническими заболеваниями ЖКТ (p < 0,00001), вероятно, за счет пациентов с сахарным диабетом и сочетанным стеатозом печени.

На фоне терапии ребамипидом в течение 5 дней отмечены следующие клинические и статистически значимые изменения:

- уменьшилось число нейтрофилов (но не лимфоцитов, t = 0,01) и соотношение числа нейтрофилов и лимфоцитов (t = 0,009);
- достоверно снизился уровень маркеров системного воспаления С-реактивного белка (P(T<=t) 0,02) и ферритина (P(T<=t) 0,001).

Применение УДХК во время стационарного лечения привело к статистически достоверному снижение показателей системного воспаления: ферритина (p = 0,003), интерлейкина-6 (p < 0,00001) и С-реактивного белка (p < 0,00001).

Маркёры воспаления и холестаза

Уровень АЛТ был в норме у 32,4% пациентов, превышал нормальное значение, 40 ед/л, – у 67,6%. Среднее значение АЛТ составило 105,1 ± 74,1 ед/л. Распределение по уровням АЛТ (кратность повышения): до 2 верхних границ нормы (ВГН) – у 32,1% пациентов, от 2 до 5 ВГН – у 19,7%, более 5 ВГН – у 2,4%. Среднее значение АЛТ у мужчин и женщин достоверно не отличалось (p < 0,2). Уровень АЛТ был достоверно выше у пациентов с ожирением (p = 0,0003) и сахарным диабетом (p = 0,001), что можно объяснить высокой степенью вероятности НАЖБП у этих пациентов.

Уровень АСТ был в норме у 30,6% пациентов, превышал нормальное значение у 69,4% пациентов. Среднее значение АЛТ составило 81,2 ± 60,2 ед/л. Распределение по уровням АСТ (кратность повышения): до 2 верхних границ нормы (ВГН) – у 33,5%, от 2 до 5 ВГН – у 12,9%, более 5 ВГН – у 1,9%. Среднее значение показателя достоверно не различалось между мужчинами и женщинами (p = 0,2).

Выявлена прямая корреляция активности АЛТ с наличием лихорадки (p = 0,0118), тяжелым поражением легких по КТ-данным (p = 0,002), но не с дыхательной недостаточностью (p = 0,84), а также с повышением уровня ЛДГ (p < 0,00001) и ферритина (p = 0,00002).

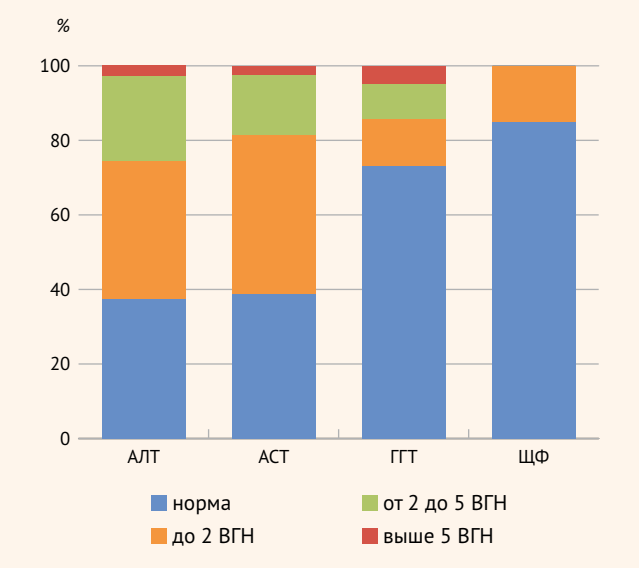
Уровни АЛТ и АСТ достоверно не различались у пациентов, получающих ГКС, антицитокиновую и противовирусную терапию. Достоверно сравнить показатели АЛТ/АСТ у пациентов, получающих антибактериальную терапию, невозможно, т. к. все пациенты получали препараты этой группы. Подгрупповой анализ по классам антибиотиков в задачи настоящего исследования не входил.

Превышение ВГН для ГГТ (151,2 ± 30,4 ед/л) наблюдалось у 27,3% пациентов без статистически значимой разницы между мужчинами и женщинами (p = 0,63284). Кратность превышения верхней границы нормы у ГГТ была следующей: до 2 верхних ВГН – 12,3%, от 2 до 5 ВГН – 9,5%, более 5 ВГН – у 4,9%. Достоверными оказались различия средних значений показателя ГГТ у пациентов с самостоятельными заболеваниями ЖКТ и без них (p < 0,00001). Выявлена положительная корреляция между уровнем ГГТ и применением ГКС и гидроксихлорохина (p = 0,008 и p = 0,00004 соответственно).

Превышение ВГН для ЩФ наблюдалось у 15% больных, достоверных различий по полу и между группами с заболеваниями ЖКТ и без них. Среднее значение ЩФ составило 175 ± 76,5 ед/л. Достоверной связи между уровнем ЩФ и применением ГКС, антибактериальных препаратов, антицитокиновой терапии и гидроксихлорохина/мефлохина не выявлено (*рис. 2*). В исследуемой группе чаще наблюдалось повышение активности АЛТ и АСТ, в меньшей степени – ГГТ. Повышение активности АЛТ и АСТ наблюдалось более чем у 2/3 пациентов.

Рисунок 2. Распределение пациентов по выраженности отклонений в печеночных тестах (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ)

Figure 2. Distribution of patients according to the severity of liver test abnormalities (ALT, AST, GGT, ALP)



Уровень ГГТ и ЩФ был нормальным более чем у 70% пациентов. Преобладали отклонения легкой и умеренной степени выраженности (до 2 ВГН и от 2 до 5 ВГН). Пациентов с высоким уровнем ЩФ (более 2 ВГН) в настоящем исследовании не встречалось. За ВГН активности ГГТ принята международная величина 40 ед/л.

У пациентов, включенных в исследование, клинически значимого повышения уровня билирубина не отмечалось: средний уровень общего билирубина составил 11,6 ± 8,1 мкмоль/л. Достоверной корреляции между уровнем билирубина и уровнем маркеров системного воспаления не выявлено.

Таким образом, отклонения в печеночных тестах наблюдались чаще у пациентов с тяжелым/среднетяжелым течением COVID-19 и коррелировали с лихорадкой, выраженностью дыхательной недостаточности, КТ-картиной, повышением уровня ферритина, прокальцитонина. Достоверной связи между измененными тестами печеночной панели с назначением ГКС, гидроксихлорохина и биологической терапии в данном исследовании не установлено. Все пациенты, включенные в исследование, согласно имеющимся Временным методическим рекомендациям Минздрава РФ[2], получали антибактериальные препараты, поэтому оценить их влияние на печеночные тесты невозможно: группа контроля в данном аспекте отсутствовала.

Назначение УДХК привело к статистически значимому снижению или нормализации показателя АЛТ, а также препятствовало его повышению ($p < 0{,}00001$). Аналогичного влияния терапии УДХК на показатели АСТ, ГГТ и ЩФ в настоящем исследовании не установлено ($p = 0{,}1$, $p = 0{,}9$ и $p = 0{,}2$ соответственно). Применение ребамипида достоверно не влияло на уровень маркеров холестаза и воспаления.

Фенотипы поражения печени при COVID-19

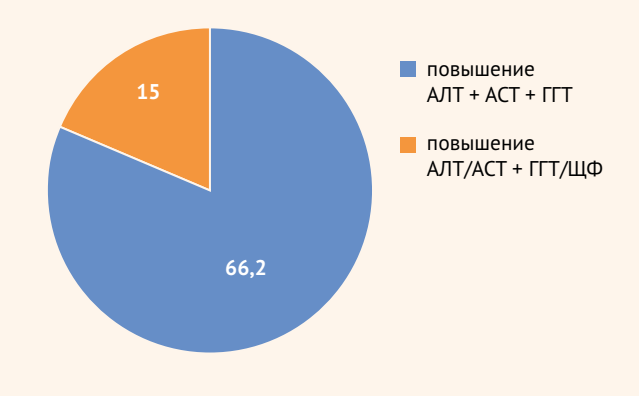
Отклонения печеночных тестов (любого из печеночной панели) наблюдались у 87% пациентов, среди них 53% мужчин и 47% женщин, и 44% с самостоятельными заболеваниями ЖКТ. При этом различий по наличию или отсутствию признаков поражения ни между пациентами с заболеваниями ЖКТ и без них, ни между мужчинами и женщинами не выявлено ($p = 0{,}4$ и $p = 0{,}6$).

Смешанный фенотип поражения печени встречался у 66,2% пациентов в общей выборке. Изолированного цитолитического поражения печени без повышения показателя ГГТ не встречалось. Повышение и ГГТ, и ЩФ (как маркеров холестаза), и маркеров цитолиза (АЛТ/АСТ), т. е. истинно смешанный цитолитически-холестатический фенотип, зарегистрированы у 15% пациентов (*рис. 3*).

Показатели синтетической функции печени

У пациентов, включенных в настоящее исследование, нарушений функции печени не отмечалось. Незначительные отклонения уровня МНО и протромбинового индекса

Рисунок 3. Варианты повреждения печени при COVID-19
Figure 3. Liver injury variants in COVID-19



авторы связывают с коагулопатией в рамках COVID-19 или с назначением антикоагулянтных препаратов.

Интересно рассмотреть прогностическое значение уровня альбумина не как показателя белоксинтетической функции, но как маркёра системного воспаления с учетом многих его неосмотических плейотропных эффектов.

Средний уровень альбумина составил 37,4 ± 12,2 г/л. Достоверной разницы между мужчинами и женщинами в группах с заболеваниями ЖКТ/печение и без них и в группах, получавших ребамипид или УДХК (по сравнению с контрольной группой), не выявлено ($p = 0{,}7$, $p = 0{,}4$, $p = 0{,}8$ соответственно). Достоверной связи уровня альбумина с наличием лихорадки, числом тромбоцитов и с уровнем ферритина не выявлено, в то время как наблюдалась достоверная обратная связь с числом нейтрофилов и лимфоцитов ($p = 0{,}01$ и $p = 0{,}02$ соответственно), с тяжестью поражения легких по КТ ($p < 0{,}00001$) и наличием дыхательной недостаточности ($p = 0{,}002$), уровнем воспалительных маркёров: СРБ ($p = 0{,}0001$), интерлейкина-6 ($p = 0{,}02$), прокальцитонина ($p = 0{,}001$); а также с уровнем ЛДГ ($p = 0{,}01$) и Д-димера ($p < 0{,}00001$). Выявлена достоверная обратная связь между уровнем альбумина и смертельным исходом, и переводом на ИВЛ ($p < 0{,}00001$ и $p < 0{,}00001$). Уровень альбумина статистически значимо различался между группами выздоровевших (среднее значение 38,3 ± 5,7 г/л) и умерших (29,7 ± 3,9 г/л), $p < 0{,}00001$, $P(T<=t)$ $1{,}7 \times 10^{-11}$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Не вызывает сомнения мультисистемное поражение различных органов при коронавирусной инфекции, что объясняется особенностями самой инфекции, развитием эндотоксинемии и т. н. «цитокинового шторма», который приводит к иммуноопосредованному повреждению клеток и тканей. Большее внимание авторы обзоров и метаанализов уделяют поражению легких, сердца, центральной нервной системы [23–25]. Меньшее внимание уделено поражению органов ЖКТ и печени [26, 27].

Как показал анализ полученных данных, вовлечение в патологический процесс печени коррелирует с тяжестью самой инфекции (клиническая картина, повышение

[2] Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 (03.06.2020). Режим доступа: http://edu.rosminzdrav.ru/fileadmin/user_upload/specialists/COVID-19/MR_COVID-19_v7.pdf

уровня маркёров системного воспаления, объем поражения легких по КТ-данным) и, соответственно, ее исходами. Помимо признаков поражения дыхательной системы при COVID-19 наблюдаются симптомы поражения ЖКТ (тошнота, рвота, диарея), которые, согласно полученным нами данным, могут предшествовать появлению респираторных симптомов и выходить на первый план в клинической картине заболевания. Поражение ЖКТ развивается за счет взаимодействия коронавируса с рецепторами к ангиотензинпревращающему ферменту 2 типа (АФП2) и сериновой протеазой TMPRSS2 на эпителиальных клетках кишечника. На сегодняшний день описано уже 12 клеточных рецепторов, с которыми может взаимодействовать SARS-CoV-2 [28–34].

В Российской Федерации встречаются описания единичных наблюдений повреждения печени или обзоры литературы [35–37], но масштабные исследования частоты, фенотипа и особенностей повреждения органов ЖКТ и печени не проводились.

В нашей работе показано, что поражение ЖКТ при новой коронавирусной инфекции может быть представлено тремя формами: диспепсическая, болевая (абдоминалгическая), диарейная. Частота симптомов поражения ЖКТ достоверно выше у пациентов мужского пола с ожирением и сахарным диабетом, а также у пациентов с уже существующими в анамнезе заболеваниями ЖКТ/печени.

На основании полученных данных, мы можем сделать вывод, что неблагоприятными факторами течения новой коронавирусной инфекции служат мужской пол, избыточная масса тела и ожирение, сахарный диабет, наличие дыхательной недостаточности, повышение маркеров системного воспаления (ферритин, СРБ, интерлейкин-6, фибриноген, прокальцитонин), уровня ЛДГ и D-димера. Продемонстрировано, что у пациентов с предшествующими заболеваниями ЖКТ/печени коронавирусная инфекция протекает тяжелее – риски перевода в ОРИТ и смертельного исхода выше. В большей степени это было связано с наличием НАЖБП, которая достоверно чаще встречается у пациентов с ожирением и/или сахарным диабетом.

Поражение печени при COVID-19 носит сложный характер (иммунноопосредованное, микротромботическое/ишемическое, лекарственное, прямое противовирусное). Это подтверждается полученными данными, на основании которых мы выделили два преобладающих фенотипа поражения печени – цитолитический и смешанный (цитолитический-холестатический). Повышение активности АСТ и ГГТ в большей степени коррелирует с тяжестью инфекции. Достоверно чаще при COVID-19 у пациентов с заболеваниями печени и ЖКТ, избыточной массой тела и ожирением, сахарным диабетом наблюдаются отклонения в печеночных тестах.

Повышение показателей печеночной панели, как мы считаем, связано с т. н. ферментитом, а не истинным гепатитом – морфологическая верификация этих отклонений, как правило, отсутствует. Среди механизмов повреждения печени при COVID-19 обсуждаются следующие: системный воспалительный ответ, микротромботическое и ишемическое/гипоксическое повреждение, лекарственная токсичность, прогрессирование ранее существовавшего заболевания печени (например, стеатоза, стеатогепатита, цирроза печени). В настоящее время недостаточно данных для утверждения о прямом повреждении печени вирусом COVID-19, равно как и о влиянии самостоятельных заболеваний печени и/или органов ЖКТ на течение и исход коронавирусной инфекции [38–43].

Отклонения в печеночных тестах у пациентов, включенных в настоящее исследование, статистически не отличались в подгруппах пациентов, которым были назначены гидроксихлорохин/мефлохин и ГКС. В литературе встречаются данные, что применение лопинавира/ритонавира чаще всего ассоциировалось с лекарственно-индуцированным поражением печени [44, 45]. В исследуемых когортах число пациентов, получавших данную противовирусную терапию, было небольшим, и достоверно оценить вклад этого лекарственного фактора в изменения печеночных тестов не представляется возможным. При работе в «красной зоне» сложилось впечатление, что назначение биологической терапии (в первую очередь, тоцилизумаба) приводило к повышению показателей АЛТ и АСТ – это описано и в литературе [46]. Тем не менее при анализе полученных данных достоверной связи не выявлено.

Нами продемонстрирована отчетливая обратная корреляция между уровнем альбумина (даже в пределах общепринятых референсных значений) и тяжестью течения инфекции, повышением маркеров воспаления и неблагоприятным исходом COVID-19 (перевод в ОРИТ, на НИВЛ, смерть), что подчеркивает важную роль альбумина в процессах системного воспаления (помимо его онкотических свойств). Уровень альбумина, даже будучи нормальным в пределах общепринятых референсных значений, может быть важным прогностическим маркёром течения COVID-19. Обсуждается комбинация таких показателей, как уровень альбумина, число тромбоцитов, соотношение числа нейтрофилов и лимфоцитов для разработки прогностических шкал при новой коронавирусной инфекции [47–50].

Лекарственное лечение COVID-19 до сих пор остается крайне неоднозначным вопросом. Анализ полученных данных позволяет выделить два препарата, которые оказывают положительное влияние на течение инфекции и прогноз пациента: урсодезоксихолевая кислота и ребамипид. У пациентов, получавших УДХК до развития COVID-19 или во время инфекции, достоверно реже наблюдалось повышение активности АЛТ. При назначении УДХК пациентам с признаками повреждения печени происходило снижение/нормализация этого маркёра цитолиза. В литературе есть данные о том, что УДХК модулирует процесс апоптоза: уменьшает, если он выражен чрезмерно, и играет роль патогенетического механизма повреждения печени (усиление апоптоза гепатоцитов наблюдается при морфологическом исследовании секционного материала у больных с COVID-19). Прием УДХК был ассоциирован с достоверно более низким уровнем маркеров системного воспаления – ферритина и интере-

лейкина-6, это значит, что УДХК может предупреждать развитие системного воспаления или предупреждать выраженное патологическое повышение показателей при уже развившейся инфекции. Согласно данным литературы, УДХК оказывает положительное влияние на эпителий дыхательных путей при респираторных инфекциях (подавляет апоптоз альвеолоцитов, модулирует Th2-ответ, стимулирует мукоцилиарный клиренс в легких). Эти эффекты могут реализовываться и при новой коронавирусной инфекции [51, 52].

Терапия ребамипидом позволяет быстро уменьшить выраженность диареи, независимо от ее причины (прямое вирусное поражение кишечника, лекарственные осложнения, C. difficile-инфекция, обострения уже существующих заболеваний ЖКТ) и времени возникновения. Впервые в настоящем исследовании продемонстрирован антидиарейный эффект ребамипида. Даже непродолжительный прием ребамипида оказывает значимое влияние на уменьшение маркеров системного воспаления – С-реактивного белка и ферритина, интерлейкина-6. Уменьшается число нейтрофилов и лимфоцитов ($p = 0,009$), которое, как известно, служит важным прогностическим фактором не только при коронавирусной инфекции (например, при сепсисе, циррозе печени и др.).

Основные эффекты ребамипида, которые могут иметь прикладное значение при новой коронавирусной инфекции: индукция синтеза простагландинов E_2 и GI_2, улучшение кровотока в слизистой оболочке ЖКТ и дыхательной системы, уменьшение ее повышенной проницаемости, выведение свободных радикалов, противовоспалительное действие, повышение секреции слизи, уменьшение экспрессии провоспалительных цитокинов интерлейкина-1β и 6, фактора некроза опухоли-α [53, 54].

Кроме того, препарат способен улучшать барьерную функцию кишечника и респираторного тракта, способствовать регенерации слизистой оболочки и предупреждать потерю белков плотных контактов (например, зонулина). Именно нарушенная кишечная проницаемость с попаданием в системный кровоток антигенов, стимулирующих патологический иммунный ответ, например, липополисахаридом грамотрицательных бактерий, может играть важную роль в развитии системного воспаления и более тяжелого течения COVID-19 [55, 56].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, COVID-19 имеет некоторые особенности течения и прогноза у пациентов с заболеваниями ЖКТ и печени. Патогенетически оправдано применение препаратов в лечении новой коронавирусной инфекции, таких как ГКС, антикоагулянтов и антицитокиновых препаратов. Продемонстрированы клинически важные эффекты молекул урсодезоксихолевой кислоты и ребамипида для лечения пациентов с признаками поражения ЖКТ и печени.

Поступила / Received 06.11.2021
Поступила после рецензирования / Revised 25.11.2021
Принята в печать / Accepted 26.11.2021

Список литературы

1. Mishra S.K., Tripathi T. One year update on the COVID-19 pandemic: Where are we now? *Acta Trop.* 2021;214:105778. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33253656/.
2. Stasi C., Fallani S., Voller F., Silvestri C. Treatment for COVID-19: An overview. *Eur J Pharmacol.* 2020;889:173644. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173644.
3. Mohamed K., Yazdanpanah N., Saghazadeh A., Rezaei N. Computational drug discovery and repurposing for the treatment of COVID-19: A systematic review. *Bioorg Chem.* 2021;106:104490. https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104490.
4. Toor S.M., Saleh R., Sasidharan N.V., Taha R.Z., Elkord E. T-cell responses and therapies against SARS-CoV-2 infection. *Immunology.* 2021;162(1):30–43. https://doi.org/10.1111/imm.13262.
5. Majumder J., Minko T. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. *AAPS J.* 2021;23(1):14. https://doi.org/10.1208/s12248-020-00532-2.
6. Echeverría-Esnal D., Martin-Ontiyuelo C., Navarrete-Rouco M.E., Cuscó M.D.N., Ferrández O., Horcajada J.P., Grau S. Azithromycin in the treatment of COVID-19: a review. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021;19(2):147–163. https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1813024.
7. Fiolet T., Guihur A., Rebeaud M.E., Mulot M., Peiffer-Smadja N., Mahamat-Saleh Y. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(1):19–27. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.08.022.
8. Xu L., Liu J., Lu M., Yang D., Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int.* 2020;40(5):998–1004. https://doi.org/10.1111/liv.14435.
9. Hundt M.A., Deng Y., Ciarlegio M.M., Nathanson M.H., Lim J.L. Abnormal Liver Tests in COVID-19: A Retrospective Observational Cohort Study of 1,827 Patients in a Major U.S. Hospital Network. *Hepatology.* 2020;72(4):1169–1176. https://doi.org/10.1002/hep.31487.
10. Boettler T., Newsome P.N., Mondeli M.U., Maticic M., Cordero E., Cornberg M., Berg T. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. *JHEP Rep.* 2020;2(3):100113. https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100113.
11. Williamson E.J., Walker A.J., Bhaskaran K., Bacon S., Bates C., Morton C.E. et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* 2020;58:430–436. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4.
12. Garrido I., Liberal R., Macedo G. Review article: COVID-19 and liver disease – what we know on 1st May 2020. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52(2):267–275. https://doi.org/10.1111/apt.15813.
13. Piano S., Dalbeni A., Vettore E., Benfaremo D., Mattioli M., Gambino C.G. et al. Abnormal liver function tests predict transfer to intensive care unit and death in COVID-19. *Liver Int.* 2020;40(10):2394–2406. https://doi.org/10.1111/liv.14565.
14. Prins G.H., Olinga P. Potential implications of COVID-19 in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2020;40(10):2568. https://doi.org/10.1111/liv.14484.
15. 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.
16. Ивашкин В.Т., Зольникова О.Ю., Поцхверашвили Н.Д., Кокина Н.И., Буеверова Е.Л., Седова А.В., Трухманов А.С. Перспективы применения пробиотических препаратов при острых инфекциях респираторного тракта. *Пульмонология.* 2019;29(5):612–619. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-5-612-619.
17. Ивашкин В.Т., Зольникова О.Ю., Свистунов А.А., Кокина Н.И., Джахая Н.Л., Поцхверашвили Н.Д. и др. Кортикостероиды в лечении пациентов с поражением легких, обусловленным инфекцией SARS-CoV-2. *Сеченовский вестник.* 2020;11(2):19–28. https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.19-28.
18. Donati Z.S., Agostini D., Piccoli G., Stocchi V., Sestili P. Gut Microbiota Status in COVID-19: An Unrecognized Player? *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:576551. https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.576551.
19. Aktas B., Aslim B. Gut-lung axis and dysbiosis in COVID-19. *Turk J Biol.* 2020;44(3):265–272. https://doi.org/10.3906/biy-2005-102.
20. Cabrera D., Arab J.P., Arrese M. UDCA, NorUDCA, and TUDCA in Liver Diseases: A Review of Their Mechanisms of Action and Clinical Applications. *Handb Exp Pharmacol.* 2019;256:237–264. https://doi.org/10.1007/164_2019_241.
21. Achufusi T.G.O., Safadi A.O., Mahabadi N. Ursodeoxycholic Acid. *StatPearls Publishing.* 2021. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31424887/.

22. Munblit D., Nekliudov N.A., Bugaeva P., Blyuss O., Kislova M., Listovskaya E. et al. Stopcovid Cohort: An Observational Study of 3,480 Patients Admitted to the Sechenov University Hospital Network in Moscow City for Suspected COVID-19 Infection. *Clin Infect Dis*. 2020:73(1):1–11. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1535.
23. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X., et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–1720. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032.
24. Metawea M.I., Walid I.Y. COVID 19 and liver: An A–Z literature review. *Dig Liver Dis*. 2020;53(2):146–152. https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.09.010.
25. Sirivongrangson P., Kulvichit W., Payungporn S., Pisitkun T., Chindamporn A., Peerapornratana S. et al. Endotoxemia and circulating bacteriome in severe COVID-19 patients. *Intensive Care Med Exp*. 2020;8(1):72. https://doi.org/10.1186/s40635-020-00362-8.
26. 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.
27. Marjot T., Webb G.J., Barritt A.S. 4th, Moon A.M., Stamataki Z., Wong V.W., Barnes E. COVID-19 and liver disease: mechanistic and clinical perspectives. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(5):348–364. https://doi.org/10.1038/s41575-021-00426-4.
28. Cha M.H., Regueiro M., Sandhu D.S. Gastrointestinal and hepatic manifestations of COVID-19: A comprehensive review. *World J Gastroenterol*. 2020;26(19):2323–2332. https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i19.2323.
29. Lei H.Y., Ding Y.H., Nie K., Dong Y.M., Xu J.H., Yang M.L. et al. Potential effects of SARS-CoV-2 on the gastrointestinal tract and liver. *Biomed Pharmacother*. 2021;133:111064. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111064.
30. Trottein F., Sokol H. Potential Causes and Consequences of Gastrointestinal Disorders during a SARS-CoV-2 Infection. *Cell Rep*. 2020;32(3):107915. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.107915.
31. 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.
32. Никитин И.Г., Ильченко Л.Ю., Федоров И.Г., Тотолян Г.Г. Поражение печени при COVID-19: два клинических наблюдения. *Альманах клинической медицины*. 2020;48(6):412–421. https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-053.
33. Ильченко Л.Ю., Никитин И.Г., Федоров И.Г. COVID-19 и поражение печени. *Архивъ внутренней медицины*. 2020;10(3):188–197. https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-3-188-197.
34. Винокуров А.С., Никифорова М.В., Оганесян А.А., Винокурова О.О., Юдин А.Л., Юматова Е.А. COVID-19. Поражение печени – особенности визуализации и возможные причины. *Медицинская визуализация*. 2020;24(3):26–36. https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-3-26-36.
35. Nardo A.D., Schneeweiss-Gleixner M., Bakail M., Dixon E.D., Lax S.F., Trauner M. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. *Liver Int*. 2021;41(1):20–32. https://doi.org/10.1111/liv.14730.
36. 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. http://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322072.
37. Cichoż-Lach H., Michalak A. Liver injury in the era of COVID-19. *World J Gastroenterol*. 2021;27(5):377–390. https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i5.377.
38. Kunutsor S.K., Laukkanen J.A. Markers of liver injury and clinical outcomes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2021;82(1):159–198. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.045.
39. Balasubramaniyan V. SARS-CoV-2 infection and the gut-liver axis. *J of Digest Dis*. 2020;21(12):687–695. Available at: https://www.researchgate.net/publication/344955926_SARS-CoV-2_infection_and_the_gut-liver_axis.
40. 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.
41. Serviddio G., Villani R., Stallone G., Scioscia G., Foschino-Barbaro M.P., Lacedonia D. Tocilizumab and liver injury in patients with COVID-19. *Therap Adv Gastroenterol*. 2020;13:1756284820959183. https://doi.org/10.1177/1756284820959183.
42. 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.
43. Serviddio G., Villani R., Stallone G., Scioscia G., Foschino-Barbaro M.P., Lacedonia D. Tocilizumab and liver injury in patients with COVID-19. *Therap Adv Gastroenterol*. 2020;13:1756284820959183. https://doi.org/10.1177/1756284820959183.
44. 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.
45. Johnson A.S., Fatemi R., Winlow W. SARS-CoV-2 Bound Human Serum Albumin and Systemic Septic Shock. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:153. https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00153.
46. Li J, Li M., Zheng S., Li M., Zhang M., Sun M. et al. Plasma albumin levels predict risk for nonsurvivors in critically ill patients with COVID-19. *Biomarkers in Medicine*. 2020;14(10):827–837. https://doi.org/10.2217/bmm-2020-0254.
47. Violi F., Cangemi R., Romiti G.F., Ceccarelli G., Oliva A., Alessandri F. et al. Is Albumin Predictor of Mortality in COVID-19? *Antioxid Redox Signal*. 2021;35(2):139–142. https://doi.org/10.1089/ars.2020.8142.
48. Abdulrab S., Al-Maweri S., Halboub E. Ursodeoxycholic acid as a candidate therapeutic to alleviate and/or prevent COVID-19-associated cytokine storm. *Med Hypotheses*. 2020;143:109897. https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109897.
49. Niu E., Xu X., Zhang R., Lingling S. Ursodeoxycholic acid stimulates alveolar fluid clearance in LPS-induced pulmonary edema via ALX/cAMP/PI3K pathway. *J Cell Physiol*. 2019;234(11):20057–20065. https://doi.org/10.1002/jcp.28602.
50. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Гоник М.И. Применение ребамипида в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Терапевтический архив*. 2020;92(4):98–104. https://doi.org/10.26442/00403660.2020.04.000568.
51. Мороз Е.В., Каратеев А.Е. Ребамипид: эффективная медикаментозная профилактика нпвп-энтеропатии возможна. *Современная ревматология*. 2016;10(4):97–105. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2016-4-97-105.
52. Naito Y., Yoshikawa T. Rebamipide: A gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;4(3):261–270. https://doi.org/10.1586/egh.10.25.
53. Андреев Д.Н., Маев И.В. Ребамипид: доказательная база применения в гастроэнтерологии. *Терапевтический архив*. 2020;92(12):97–104. https://doi.org/10.26442/00403660.2020.12.200455.
54. Андреев Д.Н., Кулиева А.К. Механизмы действия ребамипида: систематизация литературных данных. *Consilium Medicum*. 2020;22(8):41–45. https://doi.org/10.26442/20751753.2020.8.200373.
55. Lijima K., Ichikawa T., Okada S., Ogawa M., Koike T., Ohara S., Shimosegawa T. Rebamipide, a cytoprotective drug, increases gastric mucus secretion in human: evaluations with endoscopic gastrin test. *Dig Dis Sci*. 2009;54(7):1500–1507. https://doi.org/10.1007/s10620-008-0507-4.
56. Maslennikov R., Poluektova E., Ivashkin V., Svistunov A. Diarrhoea in adults with coronavirus disease – beyond incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis (Lond)*. 2021;53(5):348–360. https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1885733.

References

1. Mishra S.K., Tripathi T. One year update on the COVID-19 pandemic: Where are we now? *Acta Trop*. 2021;214:105778. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33253656/.
2. Stasi C., Fallani S., Voller F., Silvestri C. Treatment for COVID-19: An overview. *Eur J Pharmacol*. 2020;889:173644. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173644.
3. Saghazadeh A., Rezaei N. Computational drug discovery and repurposing for the treatment of COVID-19: A systematic review. *Bioorg Chem*. 2021;106:104490. https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104490.
4. Toor S.M., Saleh R., Sasidharan N.V., Taha R.Z., Elkord E. T-cell responses and therapies against SARS-CoV-2 infection. *Immunology*. 2021;162(1):30–43. https://doi.org/10.1111/imm.13262.
5. Majumder J., Minko T. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. *AAPS J*. 2021;23(1):14. https://doi.org/10.1208/s12248-020-00532-2.
6. Echeverría-Esnal D., Martin-Ontiyuelo C., Navarrete-Rouco M.E., Cuscó M.D.N., Ferrández O., Horcajada J.P., Grau S. Azithromycin in the treatment of COVID-19: a review. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021;19(2):147–163. https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1813024.
7. Fiolet T., Guihur A., Rebeaud M.E., Mulot M., Peiffer-Smadja N., Mahamat-Saleh Y. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(1):19–27. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.08.022.
8. Xu L., Liu J., Lu M., Yang D., Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int*. 2020;40(5):998–1004. https://doi.org/10.1111/liv.14435.
9. Hundt M.A., Deng Y., Ciarlegio M.M., Nathanson M.H., Lim J.L. Abnormal Liver Tests in COVID-19: A Retrospective Observational Cohort Study of 1,827 Patients in a Major U.S. Hospital Network. *Hepatology*. 2020;72(4):1169–1176. https://doi.org/10.1002/hep.31487.
10. Boettler T., Newsome P.N., Mondeli M.U., Maticic M., Cordero E., Cornberg M., Berg T. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. *JHEP Rep*. 2020;2(3):100113. https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100113.
11. Williamson E.J., Walker A.J., Bhaskaran K., Bacon S., Bates C., Morton C.E. et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;58:430–436. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4.

12. Garrido I., Liberal R., Macedo G. Review article: COVID-19 and liver disease – what we know on 1st May 2020. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52(2):267–275. https://doi.org/10.1111/apt.15813.
13. Piano S., Dalbeni A., Vettore E., Benfaremo D., Mattioli M., Gambino C.G. et al. Abnormal liver function tests predict transfer to intensive care unit and death in COVID-19. *Liver Int.* 2020;40(10):2394–2406. https://doi.org/10.1111/liv.14565.
14. Prins G.H., Olinga P. Potential implications of COVID-19 in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2020;40(10):2568. https://doi.org/10.1111/liv.14484.
15. 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 gastroehnterologii, 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.
16. Ivashkin V.T., Zolnikova O.Yu., Potskhverashvili N.D., Kokina N.I., Buyeverova E.L., Sedova A.V., Trukhmanov A.S. Perspectives of treatment with probiotics in acute respiratory infections. *Pulmonologiya.* 2019;29(5):612–619. (In Russ.) https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-5-612-619.
17. Ivashkin V.T., Zolnikova O.Yu., Svistunov A.A., Kokina N.I., Dzhakhaya N.L., Potskhverashvili N.D. et al. Corticosteroids in the treatment of SARS-CoV-2 related lung disease. *Sechenovskiy vestnik = Sechenov Medical Journal.* 2020;11(2):19–28. (In Russ.) https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.19-28.
18. Donati Z.S., Agostini D., Piccoli G., Stocchi V., Sestili P. Gut Microbiota Status in COVID-19: An Unrecognized Player? *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:576551. https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.576551.
19. Aktas B., Aslim B. Gut-lung axis and dysbiosis in COVID-19. *Turk J Biol.* 2020;44(3):265–272. https://doi.org/10.3906/biy-2005-102.
20. Cabrera D., Arab J.P., Arrese M. UDCA, NorUDCA, and TUDCA in Liver Diseases: A Review of Their Mechanisms of Action and Clinical Applications. *Handb Exp Pharmacol.* 2019;256:237–264. https://doi.org/10.1007/164_2019_241.
21. Achufusi T.G.O., Safadi A.O., Mahabadi N. Ursodeoxycholic Acid. *StatPearls Publishing.* 2021. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31424887/.
22. Munblit D., Nekliudov N.A., Bugaeva P., Blyuss O., Kislova M., Listovskaya E. et al. Stopcovid Cohort: An Observational Study of 3,480 Patients Admitted to the Sechenov University Hospital Network in Moscow City for Suspected COVID-19 Infection. *Clin Infect Dis.* 2020:73(1):1–11. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1535.
23. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X., et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–1720. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032.
24. Metawea M.I., Walid I.Y. COVID 19 and liver: An A–Z literature review. *Dig Liver Dis.* 2020;53(2):146–152. https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.09.010.
25. Sirivongrangson P., Kulvichit W., Payungporn S., Pisitkun T., Chindamporn A., Peerapornratana S. et al. Endotoxemia and circulating bacteriome in severe COVID-19 patients. *Intensive Care Med Exp.* 2020;8(1):72. https://doi.org/10.1186/s40635-020-00362-8.
26. 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.
27. Marjot T., Webb G.J., Barritt A.S. 4th, Moon A.M., Stamataki Z., Wong V.W., Barnes E. COVID-19 and liver disease: mechanistic and clinical perspectives. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18(5):348–364. https://doi.org/10.1038/s41575-021-00426-4.
28. Cha M.H., Regueiro M., Sandhu D.S. Gastrointestinal and hepatic manifestations of COVID-19: A comprehensive review. *World J Gastroenterol.* 2020;26(19):2323–2332. https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i19.2323.
29. Lei H.Y., Ding Y.H., Nie K., Dong Y.M., Xu J.H., Yang M.L. et al. Potential effects of SARS-CoV-2 on the gastrointestinal tract and liver. *Biomed Pharmacother.* 2021;133:111064. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111064.
30. Trottein F., Sokol H. Potential Causes and Consequences of Gastrointestinal Disorders during a SARS-CoV-2 Infection. *Cell Rep.* 2020;32(3):107915. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.107915.
31. 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.
32. Nikitin I.G., Ilchenko L.Yu., Fedorov I.G., Totolyan G.G. Liver injury in COVID-19: two clinical cases. *Almanakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine.* 2020;48(6):412–421. (In Russ.) https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-053.
33. Ilchenko L.Yu., Nikitin I.G., Fedorov I.G. COVID-19 and Liver Damage. *Arkhiv vnutrenney meditsiny = The Russian Archives of Internal Medicine.* 2020;10(3):188–197. (In Russ.) https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-3-188-197.
34. Vinokurov A.S., Nikiforova M.V., Oganesyan A.A., Vinokurova O.O., Yudin A.L., Yumatova E.A. COVID-19. Liver damage – visualisation features and possibles causes. *Meditsinskaya vizualizatsiya = Medical Visualization.* 2020;24(3):26–36. (In Russ.) https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-3-26-36.
35. Nardo A.D., Schneeweiss-Gleixner M., Bakail M., Dixon E.D., Lax S.F., Trauner M. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. *Liver Int.* 2021;41(1):20–32. https://doi.org/10.1111/liv.14730.
36. 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. http://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322072.
37. Cichoż-Lach H., Michalak A. Liver injury in the era of COVID-19. *World J Gastroenterol.* 2021;27(5):377–390. https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i5.377.
38. Kunutsor S.K., Laukkanen J.A. Markers of liver injury and clinical outcomes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2021;82(1):159–198. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.045.
39. Balasubramaniyan V. SARS-CoV-2 infection and the gut-liver axis. *J of Digest Dis.* 2020;21(12):687–695. Available at: https://www.researchgate.net/publication/344955926_SARS-CoV-2_infection_and_the_gut-liver_axis.
40. 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.
41. Serviddio G., Villani R., Stallone G., Scioscia G., Foschino-Barbaro M.P., Lacedonia D. Tocilizumab and liver injury in patients with COVID-19. *Therap Adv Gastroenterol.* 2020;13:1756284820959183. https://doi.org/10.1177/1756284820959183.
42. 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.
43. Serviddio G., Villani R., Stallone G., Scioscia G., Foschino-Barbaro M.P., Lacedonia D. Tocilizumab and liver injury in patients with COVID-19. *Therap Adv Gastroenterol.* 2020;13:1756284820959183. https://doi.org/10.1177/1756284820959183.
44. 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.
45. Johnson A.S., Fatemi R., Winlow W. SARS-CoV-2 Bound Human Serum Albumin and Systemic Septic Shock. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:153. https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00153.
46. Li J, Li M., Zheng S., Li M., Zhang M., Sun M. et al. Plasma albumin levels predict risk for nonsurvivors in critically ill patients with COVID-19. *Biomarkers In Medicine.* 2020;14(10):827–837. https://doi.org/10.2217/bmm-2020-0254.
47. Violi F., Cangemi R., Romiti G.F., Ceccarelli G., Oliva A, Alessandri F. et al. Is Albumin Predictor of Mortality in COVID-19? *Antioxid Redox Signal.* 2021;35(2):139–142. https://doi.org/10.1089/ars.2020.8142.
48. Abdulrab S., Al-Maweri S., Halboub E. Ursodeoxycholic acid as a candidate therapeutic to alleviate and/or prevent COVID-19-associated cytokine storm. *Med Hypotheses.* 2020;143:109897. https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109897.
49. Niu E., Xu X., Zhang R., Lingling S. Ursodeoxycholic acid stimulates alveolar fluid clearance in LPS-induced pulmonary edema via ALX/cAMP/PI3K pathway. *J Cell Physiol.* 2019;234(11):20057–20065. https://doi.org/10.1002/jcp.28602.
50. Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S., Gonik M.I. Rebamipide using in gastroesophageal reflux disease treatment. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive.* 2020;92(4):98–104. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/00403660.2020.04.000568.
51. Moroz E.V., Karateev A.E. Rebamipide: effective drug prevention of nsaid enteropathy is possible. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2016;10(4):97–105. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/1996-7012-2016-4-97-105.
52. Naito Y., Yoshikawa T. Rebamipide: A gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;4(3):261–270. https://doi.org/10.1586/egh.10.25.
53. Andreev D.N., Maev I.V. Rebamipide: evidence base for use in gastroenterology. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive.* 2020;92(12):97–104. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/00403660.2020.12.200455.
54. Andreev D.N., Kulieva A.K. Mechanisms of action of rebamipide: systematic review. *Consilium Medicum.* 2020;22(8):41–45. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/20751753.2020.8.200373.
55. Lijima K., Ichikawa T., Okada S., Ogawa M., Koike T., Ohara S., Shimosegawa T. Rebamipide, a cytoprotective drug, increases gastric mucus secretion in human: evaluations with endoscopic gastrin test. *Dig Dis Sci.* 2009;54(7):1500–1507. https://doi.org/10.1007/s10620-008-0507-4.
56. Maslennikov R., Poluektova E., Ivashkin V., Svistunov A. Diarrhoea in adults with coronavirus disease – beyond incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis (Lond).* 2021;53(5):348–360. https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1885733.

Информация об авторах:

Тихонов Игорь Николаевич, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, врач-гастроэнтеролог отделения гепатологии, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1; https://orcid.org/0000-0002-0532-9126; antihbs@gmail.com

Ивашкин Владимир Трофимович, академик РАН, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист-гастроэнтеролог Министерства здравоохранения РФ, президент Российского общества по изучению печени Российской гастроэнтерологической ассоциации, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, директор Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1; https://orcid.org/0000-0002-6815-6015; kont07@yandex.ru

Жаркова Мария Сергеевна, к.м.н., заведующая отделением гепатологии, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1; https://orcid.org/0000-0001-5939-1032; zharkovamria@mail.ru

Маевская Марина Викторовна, д.м.н., профессор, врач лечебно-диагностического отделения №3, Университетская клиническая больница №2, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1; https://orcid.org/0000-0001-8913-140X; mvmaevskaya@me.com

Колотеева Светлана Николаевна, врач-терапевт, Хабаровская районная больница №24; 680510, Россия, Хабаровский край, с. Тополево, ул. Школьная, д. 8, лит. А; https://orcid.org/0000-0001-9888-768X; svetysik2103shab@mail.ru

Сарсенбаева Айман Силкановна, д.м.н., главный внештатный гастроэнтеролог Управления здравоохранения администрации г. Челябинска, профессор кафедры терапии, Институт дополнительного профессионального образования, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; https://orcid.org/0000-0001-5922-2271; aiman-ss@yandex.ru

Ткаченко Лариса Ивановна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой инфекционных болезней и фтизиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; https://orcid.org/0000-0002-9343-4005; larisa308@mail.ru

Аронова Ольга Викторовна, к.м.н., врач-гастроэнтеролог, Поликлиника №3 Управления делами Президента Российской Федерации; 129090, Россия, Москва, Грохольский пер., д. 31; https://orcid.org/0000-0001-8747-2876; olga-aronova@yandex.ru

Цветаева Екатерина Кирилловна, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1; врач ультразвуковой диагностики, заведующая отделением ультразвуковой диагностики, Щёлковская областная больница; 141100, Россия, Московская обл., Щёлково, ул. Парковая, д. 10; https://orcid.org/0000-0002-1323-1751; vrachiska89@mail.ru

Трофимовская Наталья Игоревна, аспирант кафедры внутренних болезней, врач-гастроэнтеролог, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119192, Россия, Москва, Ломоносовский пр., д. 27, корп. 1; https://orcid.org/0000-0002-7681-6423; n.trofimovskaya@mail.ru

Information about the authors:

Igor N. Tikhonov, Teaching Assistant of Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Gastroenterologist, Department of Hepatology, V. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University; 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119991, Russia; https://orcid.org/0000-0002-0532-9126; antihbs@gmail.com

Vladimir T. Ivashkin, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief External Gastroenterologist of the Ministry of Health of Russia, the President of the Russian Society for the Study of the Liver, Russian Gastroenterological Association, Head of Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Director of V. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University; 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119991, Russia; https://orcid.org/0000-0002-6815-6015; kont07@yandex.ru

Maria S. Zharkova, Cand. Sci. (Med.), Head of Department of Hepatology, V. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University; 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119991, Russia; https://orcid.org/0000-0001-5939-1032; zharkovamria@mail.ru

Marina V. Maevskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Physician of Diagnostic and Treatment Department No. 3, University Clinical Hospital No. 2, Sechenov First Moscow State Medical University; 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119991, Russia; https://orcid.org/0000-0001-8913-140X; mvmaevskaya@me.com

Svetlana N. Koloteeva, General Physician, Khabarovsk Regional Hospital No. 24; 8, letter A, School St., vil. Topolevo, Khabarovsk Region, 680510, Russia; https://orcid.org/0000-0001-9888-768X; svetysik2103shab@mail.ru

Aiman S. Sarsenbaeva, Dr. Sci. (Med.), Chief External Gastroenterologist of Chelyabinsk Health Care Authority, Professor of Therapy Department, Institute of Continuing Professional Education, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; https://orcid.org/0000-0001-5922-2271; aiman-ss@yandex.ru

Larisa I. Tkachenko, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Department of Infectious Diseases and Phthisiology, Stavropol State Medical University; 310, Mir St., Stavropol, 355017, Russia; https://orcid.org/0000-0002-9343-4005; larisa308@mail.ru

Olga V. Aronova, Cand. Sci. (Med.), Gastroenterologist, Polyclinic No. 3 of the Administrative Department of the President of the Russian Federation; 31, Grokholsky lane, Moscow, 129090, Russia; https://orcid.org/0000-0001-8747-2876; olga-aronova@yandex.ru

Ekaterina K. Tsvetaeva, Postgraduate Student, Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University; 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119991, Russia; Ultrasonic Medical Investigation Specialist, Head of Department of Ultrasonic Diagnosis, Shchelkovo regional hospital; 10, Parkovaya St., Shchelkovo, Moscow Region, 141100, Russia; https://orcid.org/0000-0002-1323-1751; vrachiska89@mail.ru

Natalia I. Trofimovskaya, Postgraduate Student, Department of Internal Diseases, Gastroenterologist, Lomonosov Moscow State University; 1, Lenin Hills, Moscow, 119991, Russia; https://orcid.org/0000-0002-7681-6423; n.trofimovskaya@mail.ru