

DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-6-413-420

## Целесообразность комплексного подхода к лечению заболеваний печени у различных пациентов при реабилитации после COVID-19

Г.Б. Селиванова, Н.Г. Потешкина

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

Пандемия новой коронавирусной инфекции сделала актуальной проблему комплексной фармакотерапии COVID-19 с учетом нередкого присутствия в клинической картине симптомов со стороны пищеварительной системы. Желудочно-кишечный тракт активно вовлекается в патогенез новой коронавирусной инфекции как в периоде продромальных явлений COVID-19, так и в острой фазе заболевания, с сохранением ряда жалоб и в рамках постковидного синдрома. Печень — один из главных органов, который наиболее часто поражается при COVID-19 после респираторной системы. Полиэтиологичность поражений печени при COVID-19 включает: прямое вирусное повреждение гепатоцитов и холангиоцитов, системную воспалительную реакцию и цитокиновую агрессию, реактивный гепатит, лекарственное токсическое повреждение, связанную с острым респираторным дистресс-синдромом гипоксию, а также сепсис и полиорганную дисфункцию у терминальных пациентов. Отдельного внимания заслуживает состояние печени при COVID-19 у коморбидных пациентов с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени, а также хроническими заболеваниями печени вирусного и аутоиммунного генеза в анамнезе. Вопросы реабилитации пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции в настоящее время находятся в стадии активной разработки. При этом опыт клинических наблюдений не оставляет сомнений в необходимости учитывать состояние гепатобилиарной системы и наличие коморбидности при реализации программ реабилитации. Индивидуализация подходов в вопросах скорейшего восстановления пациентов после COVID-19 подразумевает знание дифференцированного применения гепатотропных препаратов на основе российских и зарубежных клинических рекомендаций.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** заболевания печени, COVID-19, реабилитация, эссенциальные фосфолипиды, экстракт расторопши, неалкогольная жировая болезнь печени, цитокиновые повреждения, ангиотензинпревращающий фермент, трансаминазы печени, лекарственные поражения печени.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Селиванова Г.Б., Потешкина Н.Г. Целесообразность комплексного подхода к лечению заболеваний печени у различных пациентов при реабилитации после COVID-19. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2021;5(6):413–420. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-6-413-420.

## Feasibility of an integrated approach to the treatment of liver diseases in various patients during post-COVID-19 rehabilitation

G.B. Selivanova, N.G. Poteshkina

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

COVID-19 pandemic has made the problem of its complex pharmacotherapy urgent, taking into account the common presence of symptoms from the digestive system in the clinical picture. The gastrointestinal tract (GIT) is actively involved in the pathogenesis of COVID-19 both in the period of prodromal events and the acute disease phase, with the preservation of several complaints and during the post-COVID-19 syndrome. The liver is one of the main organs that is commonly affected by COVID-19 after the respiratory system. The polyetiological nature of liver lesions in COVID-19 includes the following: direct viral damage to hepatocytes and cholangiocytes, systemic inflammatory response and cytokine aggression, reactive hepatitis, drug toxicity, hypoxia associated with acute respiratory distress syndrome, as well as sepsis and multiple organ dysfunction in terminal patients. Special attention should be paid to the liver condition in COVID-19 in comorbid patients with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease, as well as chronic liver diseases with a history of viral and autoimmune genesis. Rehabilitation issues concerning patients after COVID-19 are currently under active development. At the same time, the experience of clinical cases leaves no doubt that it is necessary to take into account the hepatobiliary system condition and the presence of comorbidity when implementing rehabilitation programs. Methods customization to the issues of early recovery of post-COVID-19 patients implies knowledge of the differentiated use of hepatotropic drugs based on Russian and foreign clinical recommendations.

**KEYWORDS:** liver diseases, COVID-19, rehabilitation, essential phospholipids, milk thistle extract, non-alcoholic fatty liver disease, cytokine damage, angiotensin converting enzyme, liver transaminases, drug-induced liver injuries.

**FOR CITATION:** Selivanova G.B., Poteshkina N.G. Feasibility of an integrated approach to the treatment of liver diseases in various patients during post-COVID-19 rehabilitation. *Russian Medical Inquiry.* 2021;5(6):413–420 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-6-413-420.

## ВВЕДЕНИЕ

Проблема патологии гепатобилиарной системы актуальна для стран всего мира, поскольку распространенность болезней печени продолжает неуклонно увеличиваться во многих странах Европы, в США, России [1]. В частности, в Финляндии и Великобритании наблюдается прогрессирующий рост смертности от заболеваний печени за последние 40 лет, в то время как во Франции и Италии смертность от указанных причин начала регрессировать еще в 1970-х годах и продолжает снижаться до настоящего времени, в основном из-за эффективной профилактической работы с населением [2]. Различия в эпидемиологии заболеваний гепатобилиарной системы отчасти связаны с преобладанием модифицируемых факторов риска, таких как употребление алкоголя, ожирение и риск заражения вирусным гепатитом. В то же время неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) становится все более распространенной в Европе. Показательно, что заболевания печени поражают в основном людей трудоспособного возраста [1]. Важно отметить, что факторы риска заболеваний печени поддаются эффективной профилактике и лечению, поэтому их частота может быть уменьшена, а смертельные случаи предотвращены [1].

## COVID-19 и ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ

Пандемия COVID-19 поразила миллионы людей во всем мире. Хорошо известно, что тяжесть течения COVID-19 может варьировать от легкой до тяжелой. У некоторых пациентов наблюдаются только гриппоподобные симптомы, такие как лихорадка, кашель, миалгия и выраженная астенизация, однако у ряда больных могут быстро развиваться острый респираторный дистресс-синдром, острая дыхательная недостаточность и другие жизнеугрожающие осложнения. Нередко у пациентов с COVID-19 наряду с респираторной симптоматикой присутствуют симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и нарушения функции печени по данным биохимического анализа крови. При этом анамнез указывает на заболевания гепатобилиарного тракта [3].

У многих пациентов с COVID-19, особенно протекающим в тяжелой или крайне тяжелой форме, наблюдается вовлечение печени в патологический процесс [4]. Поражение печени, связанное с COVID-19, обычно возникает в результате прогрессирования ранее имеющегося заболевания или вследствие токсических реакций на лекарственные препараты, применяемые для лечения новой коронавирусной инфекции, независимо от состояния печени до заболевания COVID-19 [5]. До настоящего времени все этиологические механизмы поражения печени, вызванного COVID-19, остаются неясными. Все исследователи, занимающиеся данной патологией, едины во мнении, что выявленные изменения могут создавать серьезные трудности в подборе фармакотерапии, а также влиять на прогноз заболевания. Учитывая огромное бремя хронических заболеваний печени во всем мире [6], можно ожидать, что пандемия COVID-19 поставит новые вопросы тактики лечения данных пациентов в случае несовременного скрининга, а также при динамическом наблюдении. Следовательно, вопрос взаимоотношений между ранее существовавшим заболеванием печени и развитием инфекции COVID-19 требует дополнительных исследований.

В настоящее время предлагается несколько механизмов, объясняющих повреждение печени во время инфекции COVID-19. В частности, гипоксия и сердечная недостаточность у пациентов с COVID-19 в критическом состоянии могут предрасполагать к развитию гипоксического варианта гепатита, а применение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) — вызвать застойные явления в печени из-за повышения давления в правом предсердии и препятствования венозному возврату [4]. Однако сами по себе эти механизмы не являются универсальными и не могут в полной мере объяснить поражение печени у большого количества больных COVID-19, поскольку отклонения лабораторных показателей часто встречаются и у стабильных пациентов, которым не требовалась ИВЛ. Более того, характер повышения аминотрансфераз у этой группы больных не согласуется с их типичной динамикой при гипоксическом гепатите [7].

Одним из наиболее значимых механизмов, вовлекающих печень в патологический процесс при новой коронавирусной инфекции, признан рецепторный, реализуемый через рецепторы к ангиотензину II (AGE2). Поскольку рецепторы AGE2 присутствуют во многих клетках организма, включая легкие, сердце, печень, почки и кровеносные сосуды, при заражении SARS-CoV-2 взаимодействует с ними, вызывая прямые цитопатические эффекты. Результаты недавних исследований РНК-секвенирования в образцах печени здорового человека позволяют заключить, что экспрессия AGE2 холангиоцитами составила 59,7% и была значительно выше, чем его экспрессия гепатоцитами, которая составила 2,6% [8]. Несмотря на эти значительные различия в экспрессии AGE2, холестатический тип повреждения не является патогномичным признаком поражения печени при COVID-19, о чем также свидетельствует повышение уровня лейцинаминопептидазы и билирубина только в небольшом количестве случаев [9]. Некоторые исследования выявили существенное повышение активности  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) — потенциального диагностического маркера повреждения холангиоцитов — у серьезно инфицированных пациентов с COVID-19 в 72% случаев [9].

В недавнем исследовании Y. Wang et al. [10] с помощью электронной микроскопии биоптатов ткани печени умерших пациентов с COVID-19 выявили включение типичных частиц коронавируса с шипами в цитоплазму гепатоцитов. Гистологическое повреждение гепатоцитов, патогномичное для COVID-19, проявлялось набуханием митохондрий, дилатацией эндоплазматического ретикулума и дисфункцией клеточных мембран. Кроме того, данное исследование подтвердило способность вируса к репликации в гепатоцитах.

Принципиально важно, что отмечены различия в уровне экспрессии AGE2 в разных органах, пораженных COVID-19 [11]. Сродство SARS-CoV-2 к ткани печени нельзя объяснить только локализацией рецепторов AGE2. Существует вероятность того, что уровень экспрессии AGE2 в гепатоцитах может быть повышен при проникновении вируса. Другой предполагаемый вариант заключается в том, что могут существовать дополнительные рецепторы, или так называемые корорецепторы AGE2 [10]. Кроме того, мембраносвязанные сериновые протеазы клеток печени, взаимодействующие с SARS-CoV-2 и экспрессирующиеся в холангиоцитах и гепатоцитах, необходимы для протеолитической активации и распространения ви-

русных частиц [10]. Однако необходимы дальнейшие исследования для понимания, почему нарушения функции печени, вызванные COVID-19, в основном проявляются повышением сывороточных аминотрансфераз, а не повышением уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) и билирубина. Более того, системная гипервоспалительная реакция при COVID-19 может усугубить повреждение печени. Лабораторные тесты показывают повышение уровня провоспалительных цитокинов в плазме крови, таких как интерлейкин (ИЛ) 1, ИЛ-6 и фактор некроза опухоли- $\alpha$ , что вызывает развитие «цитокинового шторма» у ряда пациентов. Это приводит к гепатоцеллюлярному иммуноопосредованному повреждению печени из-за вирус-индуцированных цитотоксических Т-клеток и индукции дисрегулируемого врожденного иммунного ответа [12]. Иной предполагаемый механизм повреждения печени связан с изменениями сосудистого барьера кишечника и состояния микробиоты. Необходимы дополнительные исследования для доказательства вовлечения печени в патогенез заболевания COVID-19 за счет влияния на высвобождение провоспалительных цитокинов и факторов свертывания, учитывая протромботическое состояние, развивающееся при тяжелом течении COVID-19 [13].

Прижизненные морфологические исследования паренхиматозных изменений печени, связанных с инфекцией COVID-19, полностью отсутствуют, и основная информация о характере изменений на тканевом и клеточном уровне представлена данными аутопсийных исследований. Z. Xu et al. [13] выполнили первые посмертные исследования образцов печени, которые показали умеренную степень микровезикулярного стеатоза, легкую дольчатую и портальную активность. Это повреждение печени может быть вызвано самой инфекцией SARS-CoV-2 либо индуцировано массивной лекарственной терапией. Другое исследование показало, что повреждение печени, типичное для вирусного генеза, сопровождается инфильтрацией паренхимы цитотоксическими Т-лимфоцитами [14].

Также выявлено обширное поражение сосудов портальной внутрипеченочной системы в виде острых (тромбоз и эктазия просвета) или хронических изменений (фиброзное утолщение сосудистой стенки) с аномальной конфигурацией внутрипеченочных кровеносных сосудов. Эти данные свидетельствуют о том, что дисфункция свертывания крови или повреждение эндотелия могут быть одними из основных пусковых механизмов в патогенезе поражения печени, связанного с COVID-19 [15]. В ряде аутопсийных исследований ткани печени пациентов, находившихся в критическом состоянии во время COVID-19, не обнаружено повреждения желчных протоков или гистологических признаков печеночной недостаточности [16].

Патологические изменения биохимического анализа крови, свидетельствующие о поражении печени, выявлены почти у половины пациентов на протяжении всего заболевания COVID-19. Большой систематический обзор 11 исследований, оценивающих лабораторные параметры печени у 2541 пациента, инфицированного SARS-CoV-2, показал повышение активности АСТ и/или АЛТ в 25%, ЛДГ в 20%, билирубина в 3% случаев и нормальные значения активности ЩФ практически у всех обследуемых [17], что может указывать на ограниченное прямое вирусное поражение холангиоцитов.

Крупнейшее из опубликованных на сегодняшний день исследование, в которое вошли 5700 пациентов, показало, что содержание АСТ и АЛТ обычно повышено у 58,4% и 39,0% пациентов соответственно [18], а в другом исследовании повышение ГГТП наблюдалось в тяжелых случаях течения инфекции и не сопровождалось одновременным повышением ЩФ [19]. Более того, наличие COVID-19 не всегда было связано со значимыми изменениями показателей функции печени, а случаи развития печеночной недостаточности были зарегистрированы крайне редко [20]. Все изложенное нацеливает клиницистов на необходимость дифференцированного подхода к трактовке гипертрансаминаземии в биохимическом анализе крови, поскольку ее генез может быть следствием развившегося миозита, ишемии и синдрома высвобождения цитокинов, а не только повреждения печени [20].

Другой большой метаанализ, включивший 20 ретроспективных исследований с 3428 пациентами с COVID-19, показал, что более высокие уровни АЛТ, АСТ и билирубина были связаны со значительным увеличением тяжести COVID-19 [21]. Крупное исследование показало, что возникновение повреждения печени во время инфекции COVID-19 связано с повышенным в 9 раз риском тяжелого течения заболевания [9]. Во многих недавних исследованиях сообщалось о более высоких уровнях сывороточных АЛТ, АСТ и ГГТП у пациентов с тяжелой формой болезни, чем у пациентов со средней или легкой степенью тяжести [22]. Недавний метаанализ связал повышенные уровни этих маркеров во время госпитализации со смертностью пациентов [23]. Другие исследования связывают увеличение этих параметров с ухудшением показателей компьютерной томографии (КТ) легких, увеличением числа пациентов, нуждающихся в лечении в ОРИТ, и более длительным пребыванием в стационаре [24]. В случаях смерти от COVID-19 частота повышенных показателей функции печени варьировала от 58% до 78% [24].

### COVID-19 и ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

Высказано предположение, что нарушение функции печени у пациентов с COVID-19 также может быть связано с применением лекарственной терапии, и эта гипотеза подтверждена обнаружением умеренного микровезикулярного стеатоза с легким воспалением паренхимы печени у этих пациентов [13]. Q. Cai et al. [9] показали, что более 10% этих пациентов имели повышенный уровень ферментов печени во время госпитализации, что можно трактовать как следствие лекарственной терапии. В метаанализе, проведенном A. Kulkarni et al. [25] (n=20 874), совокупная частота лекарственного поражения печени составила 25,4%. Хорошо известно, что все лекарственные препараты, применяемые в лечении COVID-19 (например, противовирусные средства и хлорохины), метаболизируются в печени [26]. По этой причине всякий раз, когда у пациентов с COVID-19 возникают какие-либо отклонения в печеночных маркерах, необходимо подтвердить или исключить лекарственное поражение [27]. Показано, что многие пациенты, страдающие COVID-19, принимали парацетамол, передозировка которого является точно установленной причиной повреждения печени. Длительное время в схемах лечения COVID-19 использовали гидроксихлорохин [28], при этом сообщалось только о двух случаях

острой печеночной недостаточности, связанной с этим препаратом [29]. Острое повышение аминотрансфераз при использовании гидроксихлорохина также встречалось редко и было зарегистрировано только в четырех случаях [30]. Такие реакции можно отнести к индивидуальной гиперчувствительности. Тем не менее гидроксихлорохин следует с осторожностью назначать пациентам с существующими заболеваниями печени, поскольку он может накапливаться [31].

Поражение печени, вызванное азитромицином, в редких случаях возникает в течение 1–3 нед. после начала его приема [32]. Имеются ограниченные данные о взаимосвязи поражения печени и приема ремдесивира. В статье, описывающей первых 12 пациентов с COVID-19 в США, сообщалось о повышении ферментов печени у 3 госпитализированных пациентов, которые получали ремдесивир во время клинического ухудшения [33]. В. Сао et al. [34] у пациентов, получавших комбинацию лопинавира/ритонавира для лечения COVID-19, не отметили значительного увеличения гепатотоксичности по сравнению с контрольной группой, тогда как в исследовании Y. Li et al. [4] у 4,8% пациентов отмечено повышение уровня ферментов печени в 2,5 раза.

Некоторые препараты используемые для контроля «цитокинового шторма», могут оказывать негативное влияние на функцию печени у пациентов, уже имеющих поражение печени. Например, метилпреднизолон увеличивает риск спонтанного бактериального перитонита у пациентов с декомпенсированным циррозом печени, также следует учитывать риск реактивации хронического вирусного гепатита В. Применение тоцилизумаба часто сопровождается повышением уровня АЛТ [12]. Таким образом, следует контролировать функции печени, особенно у тех, кто получает лопинавир/ритонавир, ремдесивир или тоцилизумаб [35].

## Неалкогольная жировая болезнь печени и COVID-19

Одним из наиболее частых заболеваний печени во всем мире является НАЖБП, которая диагностируется у 25% взрослого населения в США при отсутствии чрезмерного употребления алкоголя в анамнезе. В ходе ежегодных медицинских осмотров в Японии примерно у трети населения была диагностирована НАЖБП, что составляет примерно 20 млн человек [36]. В одном из крупных мета-анализов на основе публикаций за 1989–2015 гг., посвященных распространенности НАЖБП, который включил 8 515 431 пациента из разных регионов мира, выявлено, что самая высокая распространенность НАЖБП имеет место в Южной Америке и на Ближнем Востоке, а самая низкая — в Африке [37].

В Российской Федерации частота выявления НАЖБП в рамках результатов популяционного исследования DIREG II, представленных в 2014 г., составила 37,1%, НАЖБП занимает первое место в структуре заболеваний печени (71,6%) [38]. В 2020 г. Российским научным медицинским обществом терапевтов (РНМОТ) и Научным обществом гастроэнтерологов России (НОГР) утверждена третья версия рекомендаций для терапевтов «Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение» [39]. В данных рекомендациях делается акцент на системность и многофакторность патогенеза поражения печеночной паренхимы у пациентов

с НАЖБП, особенно при наличии метаболического синдрома и высокого индекса массы тела (ИМТ) [39]. Во втором издании клинических рекомендаций РНМОТ и НОГР «Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19» [40] абсолютно справедливо обращается внимание на то, что НАЖБП часто ассоциируется с компонентами метаболического синдрома, такими как сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ) и ожирение, что требует относить таких пациентов к группе повышенного риска тяжелого течения COVID-19 [40].

В нескольких исследованиях сообщалось, что ожирение является важным прогностическим фактором смертности пациентов с COVID-19. ИМТ был значительно выше у пациентов с тяжелой инфекцией COVID-19. Более того, ожирение коррелировало с необходимостью применения ИВЛ и общей выживаемостью при COVID-19 [41]. Уровень экспрессии AGE2 в жировой ткани значительно выше, чем в легочной. Это открытие последних лет объясняет уязвимость жировой ткани к инвазии SARS-CoV-2 [42]. SARS-CoV-2 может инфицировать жировую ткань, а затем распространиться на другие органы [42]. Пациенты с ожирением имеют высокий риск НАЖБП, что, в свою очередь, повышает риск развития тяжелой формы COVID-19, более высокую вероятность нарушения функции печени от момента поступления и до выписки из стационара и более длительное время, в течение которого происходит выделение вируса. Обнаружено, что НАЖБП связана с прогрессированием COVID-19, определяемым по ухудшению респираторной симптоматики или результатам КТ легких во время госпитализации [40]. У пациентов с НАЖБП часто наблюдается повышенный уровень провоспалительных цитокинов, что делает пациентов более уязвимыми для чрезмерной выработки цитокинов, связанной с COVID-19. Более того, экспрессия AGE2 увеличивается при хроническом повреждении печени и экспериментальной диетической НАЖБП [40]. Таким образом, рекомендуется выявление и наблюдение за пациентами с НАЖБП, инфицированными COVID-19.

Хронические заболевания печени представляют собой серьезное бремя болезней во всем мире. Как правило, пациенты с имеющимся хроническим заболеванием печени могут быть более восприимчивы к поражению печени SARS-CoV-2 [40]. У таких пациентов повышается риск тяжелого течения COVID-19 (57,33% случаев) и риск смертности (17,65%) [43]. Это может быть связано с низким уровнем тромбоцитов и лимфоцитов, а также с иммунной дисфункцией, связанной с циррозом, поэтому этим пациентам следует принимать строгие меры профилактики заболевания инфекцией COVID-19 [43].

Иммunosuppressивная терапия аутоиммунных заболеваний печени повышает риск тяжелой инфекции — данная группа пациентов должна быть приоритетной для раннего тестирования на COVID-19. Европейская ассоциация изучения печени (The European Association for the Study of the Liver) в настоящее время не рекомендует снижать иммуносупрессивную терапию у этих пациентов. Уменьшение доз иммуносупрессоров следует рассматривать только после консультации со специалистом и при особых обстоятельствах (например, в случае тяжелой формы COVID-19 с лекарственной лимфопенией или бактериальной/грибковой суперинфекцией) [44]. Пациенты с циррозом печени имеют повышенный риск заражения

SARS-CoV-2, более высокий риск тяжелого течения заболевания, а также повышенный риск печеночной декомпенсации [44].

Декомпенсация функции печени тесно связана с инфекцией COVID-19, увеличивая риск смерти с 26,2% до 63,2%. Примечательно, что 24,3% пациентов с вновь развившейся печеночной декомпенсацией не имели респираторных симптомов COVID-19 на момент постановки диагноза [45]. COVID-19 характеризуется значительной активацией цитокинов, которая вызывает апоптоз и некроз гепатоцитов, что в условиях снижения резерва печени может привести к печеночной декомпенсации [46]. Пациенты с циррозом печени и COVID-19 имели сходную смертность по сравнению с пациентами, страдающими только циррозом, но выше, чем пациенты только с COVID-19 [46]. Наличие цирроза печени предложено рассматривать в качестве независимого предиктора смертности [46].

### КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Для снижения выраженности повреждения печени (окислительного стресса, воспаления, фиброобразования) применяются гепатопротекторы, способные воздействовать на звенья патогенеза заболевания [39]. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрирован целый ряд препаратов из данной фармакотерапевтической группы, с различными механизмами действия и доказательной базой. Терапия пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени, в том числе НАЖБП, в условиях пандемии COVID-19 должна включать гепатопротективные препараты с высоким профилем безопасности и минимальным риском лекарственных взаимодействий [40]. Следует отдавать предпочтение лекарственным средствам, воздействующим сразу на несколько патологических процессов, в том числе и при НАЖБП, а также позволяющим значительно уменьшить лекарственную нагрузку и риск лекарственного поражения печени [40]. Следует оценить риск лекарственных взаимодействий, особенно у пациентов с нарушенной функцией печени, а также получающих иммуносупрессивную терапию, поскольку практически все лекарственные препараты, используемые для этиотропной терапии новой коронавирусной инфекции, обладают негативными побочными эффектами в отношении печени [40]. В условиях пандемии для пациентов с печеночными проявлениями COVID-19 особое значение имеет рациональный, патогенетически обоснованный выбор гепатопротективного препарата [40].

В период, предшествующий пандемии новой коронавирусной инфекции, накопился достаточный опыт успешного применения в клинической практике гепатопротекторов на основе эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ). Фосфолипиды являются важными компонентами мембран клеток организма, которые необходимы для образования, регенерации и активности мембран, в том числе гепатоцитов. В доклинических исследованиях *in vitro* и *in vivo* показано, что ЭФЛ восстанавливают структуру и текучесть мембран, ингибируют и корректируют фиброзные процессы, влияют на апоптоз и модулируют метаболизм липидов, а также обладают противовоспалительными и антиоксидантными свойствами [39].

Согласно Российским рекомендациям по НАЖБП, показано применение препаратов на основе ЭФЛ в течение

12–24 нед. в качестве поддерживающей терапии [39]. В латвийском руководстве по НАЖБП также заявлено, что антиоксидантные и антифибротические эффекты ЭФЛ оправдывают их использование у пациентов с НАЖБП и неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) [47]. Согласно китайскому руководству по НАЖБП применение ЭФЛ рассматривается как один из вариантов лечения НАЖБП и НАСГ [48]. Польские эксперты считают, что окислительный стресс является одним из наиболее важных звеньев в патогенезе НАСГ, и включают ЭФЛ в свой перечень антиоксидантных препаратов [49]. Эффективность ЭФЛ в терапии заболеваний печени реализуется за счет способности фосфатидилхолина включаться в поврежденные участки мембран гепатоцитов. ЭФЛ способны конкурентно замещать эндогенные фосфолипиды с меньшим количеством полиненасыщенных жирных кислот, что увеличивает пластичность мембран, улучшает и стабилизирует их функционирование. Они обладают антиоксидантным, цитопротективным и противовоспалительным действием, на фоне их применения показано значимое снижение трансаминаз (АЛТ, АСТ, ГГТП) и липидного профиля [39]. ЭФЛ могут быть рекомендованы пациентам с НАЖБП и сопутствующей сердечно-сосудистой и метаболической патологией (АГ, СД 2 типа, дислипидемия, ожирение). В зависимости от соотношения количества линолевой и линоленовой кислот у препаратов ЭФЛ могут отмечаться дополнительные гиполлипидемические свойства [39]. Эссенциальные фосфолипиды также рекомендуется рассмотреть при лекарственных поражениях печени, поскольку в ряде клинических исследований показана их эффективность у данной категории больных [39].

Препараты на основе расторопши пятнистой могут быть рекомендованы для лечения пациентов с признаками НАЖБП — стеатоза печени и стеатогепатита, особенно при сопутствующих токсических и лекарственных поражениях печени [39]. Силибинин — наиболее активный компонент расторопши — является основным действующим веществом. Некоторые исследования показали, что лечение препаратами на основе расторопши связано с улучшением окислительного профиля из-за способности подавлять выработку провоспалительных цитокинов. Наблюдается снижение выраженности стеатоза печени при одновременном действии правильной диеты, препаратов расторопши пятнистой и витамина Е [39]. Доказана эффективность препаратов расторопши при лекарственных поражениях печени, связанных с приемом диаммония глицирризината, винкристина, преднизолона, метотрексата, меркаптопурина, тиогуанина, такрина, психотропных и противотуберкулезных препаратов [39]. Антиоксиданты расторопши пятнистой также проявляют гепатопротективные свойства у пациентов с НАЖБП благодаря своим противовоспалительным, антиапоптотическим, антифибротическим, эндокринно-метаболическим и желчегонным эффектам [39]. В метаанализе исследований с участием пациентов с НАЖБП (опубликован в 2017 г.) активные компоненты экстракта расторопши в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами снижали уровни АЛТ и АСТ в сыворотке крови [50].

Следует отметить, что в Российской Федерации зарегистрирован и уже длительное время успешно применяется комбинированный гепатопротектор на основе фосфолипидов и экстракта плодов расторопши пятнистой

в форме капсул — Фосфонциале® (ЗАО «Канонфарма Продакшн»). Фармакотерапевтическая группа — гепатопротективное средство. Фармакологическое действие препарата: комбинированный препарат для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей. Данный препарат нормализует метаболизм липидов, белков и фосфолипидов, стимулирует синтез белка, способствует активации и защите фосфолипидозависимых ферментных систем, улучшает функциональное состояние печени и ее детоксицирующую функцию, способствует сохранению и восстановлению структуры гепатоцитов, тормозит формирование соединительной ткани в печени [51]. Применяется в составе комплексной терапии хронического гепатита невирусной этиологии, жировой дистрофии печени различного генеза, алкогольного гепатита, цирроза печени, нарушений функции печени при других соматических заболеваниях, псориаза, нарушений липидного обмена, а также для профилактики печеночных поражений при хронической интоксикации (продолжительный прием лекарств, алкоголя, работа на вредном производстве) [51].

Имеются результаты российского клинического открытого сравнительного рандомизированного исследования эффективности гепатопротектора на основе фосфолипидов и экстракта плодов расторопши пятнистой при алкогольном поражении печени у 50 пациентов на стадии стеатоза и стеатогепатита. Пациенты из основной группы (n=25) получали гепатопротектор на основе фосфолипидов и экстракта плодов расторопши пятнистой, пациенты из контрольной группы — гепатопротектор на основе только фосфолипидов [52]. После проведенного курса терапии в течение 3 мес. в обеих группах выявлено достоверное уменьшение ранее увеличенных размеров печени, оцениваемых с помощью ультразвукового исследования. Через 2 нед. лечения полностью регрессировали клинические проявления диспептического синдрома у 20% пациентов из основной группы, в то время как в группе сравнения те же симптомы регрессировали только у 8% [52]. К концу исследования минимальная активность трансаминаз сохранялась у 8% пациентов основной группы и у 16% пациентов группы сравнения, у остальных пациентов обеих групп уровень трансаминаз снизился до нормы. Нормализация показателей липидного обмена получена по результатам трехмесячного курса лечения в 84% случаев в основной группе против 76% в контрольной группе. По окончании исследования отмечено улучшение показателей качества жизни в обеих группах, оцениваемого по шкале SF-36. Однако показатели «физическая активность», «физическое состояние», «общее ощущение здоровья», «жизненная активность» были выше у пациентов основной группы [52].

Гепатопротективная активность гепатопротектора на основе фосфолипидов и экстракта плодов расторопши пятнистой также подтверждена в комплексной терапии больных хроническим алкогольным гепатитом на фоне цирроза печени. Через 25 дней терапии отмечено достоверное улучшение лабораторных показателей крови (ЩФ, билирубин, альбумин, протромбиновый индекс). Кроме того, на фоне приема данного препарата выявлено статистически достоверное увеличение в плазме крови витаминов Е и группы В, чего не наблюдалось в контрольной группе, которая получала дезинтоксикационную и метаболическую терапию [52].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о высокой эффективности Фосфонциале® в лечении заболеваний печени различного генеза. С учетом многофакторности поражения печени при новой коронавирусной инфекции доказательная база эффективности данного препарата, сформированная до начала пандемии COVID-19, а также подробное обоснование эффективности компонентов данного препарата (представлено в Российских клинических рекомендациях по НАЖБП и ведению пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии новой коронавирусной инфекции) позволяют широко использовать его в схемах реабилитации пациентов после перенесенного COVID-19 [39, 40].

## Благодарность

Редакция благодарит компанию «ЗАО Канонфарма Продакшн» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

## Acknowledgement

Editorial Board is grateful to Canonpharma Production JSC for their assistance in the technical editing of this publication.

## Литература/References

1. Pimpin L., Cortez-Pinto H., Negro F. et al. EASL HEPAHEALTH Steering Committee Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol.* 2018;69(3):718–735. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.05.011.
2. Webber L., Divajeva D., Marsh T. et al. The future burden of obesity-related diseases in the 53 WHO European-Region countries and the impact of effective interventions: a modelling study. *BMJ Open.* 2014;4(7):e004787. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-004787.
3. Dong Z.Y., Xiang B.J., Jiang M. et al. The Prevalence of Gastrointestinal Symptoms, Abnormal Liver Function, Digestive System Disease and Liver Disease in COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2021;55(1):67–76. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001424.
4. Li Y., Xiao S.Y. Hepatic involvement in COVID-19 patients: Pathology, pathogenesis, and clinical implications. *J Med Virol.* 2020;92(9):1491–1494. DOI: 10.1002/jmv.25973.
5. Sun J., Aghemo A., Forner A., Valenti L. COVID-19, and liver disease. *Liver Int.* 2020;40:1278–1281. DOI: 10.1002/jmv.25973.
6. Musa S. Hepatic and gastrointestinal involvement in coronavirus disease 2019 (COVID-19): what do we know till now? *Arab J Gastroenterol.* 2020;21:3–8. DOI: 10.1016/j.ajg.2020.03.002.
7. Bangash M.N., Patel J., Parekh D. COVID-19, and the liver: little cause for concern. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5:529–530. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30084-4.
8. Chai X., Hu L., Zhang Y. bioRxiv; 2020. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. DOI: 10.1101/2020.02.03.931766.
9. Cai Q., Huang D., Yu H. et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J Hepatol.* 2020;73(3):566–574. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.04.006.
10. Wang Y., Liu S., Liu H. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J Hepatol.* 2020;73(4):807–816. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.05.002.
11. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L.C. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203:631–637. DOI: 10.1002/path.1570.
12. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet North Am Ed.* 2020;395:1033–1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
13. Xu Z., Shi L., Wang Y. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8:420–422. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.

14. Ji D., Qin E., Xu J. et al. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: a retrospective study. *J Hepatol.* 2020;73:451–453. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.044.
15. Sonzogni, A., Previtali G., Seghezzi M. et al. Liver and COVID 19 Infection: A Very Preliminary Lesson Learnt from Histological Post-mortem Findings in 48 patients. Preprints 2020, 2020040438. DOI: 10.20944/preprints202004.0438.v1.
16. Liu Q., Wang R., Qu G. General anatomy report of novel coronavirus pneumonia death corpse. *J Forensic Med.* 2020;36:19–21.
17. Kukla M., Skonieczna-Żydecka K., Kotfis K. COVID-19, MERS and SARS with concomitant liver injury — systematic review of the existing literature. *J Clin Med.* 2020;9:1420. DOI: 10.3390/jcm9051420.
18. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020;323:2052–2059. DOI: 10.1001/jama.2020.6775.
19. Xu L., Liu J., Lu M. et al. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int.* 2020;40:998–1004. DOI: 10.1111/liv.14435.
20. Weber S., Mayerle J., Irlbeck M., Gerbes A.L. Severe liver failure during SARS-CoV-2 infection. *Gut.* 2020;69:1365–1367. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321350.
21. Parohan M., Yaghoubi S., Seraj A. Liver injury is associated with severe Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of retrospective studies. *Hepatol Res.* 2020;50(8):924–935. DOI: 10.1111/hepr.13510.
22. Bloom P.P., Meyerowitz E.A., Reinus Z. Liver Biochemistries in Hospitalized Patients With COVID-19. *Hepatology.* 2021;73(3):890–900. DOI: 10.1002/hep.31326.
23. Lei F., Liu Y.-M., Zhou F. Longitudinal association between markers of liver injury and mortality in COVID-19 in China. *Hepatology.* 2020;72(2):389–398. DOI: 10.1002/hep.31301.
24. Wang D., Hu B., Hu C. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323:1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
25. Kulkarni A.V., Kumar P., Tevethia H.V. Systematic review with meta-analysis: liver manifestations and outcomes in COVID-19. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52:584–599. DOI: 10.1111/apt.15916.
26. Rismanbaf A., Zarei S. Liver and kidney injuries in COVID-19 and their effects on drug therapy, a letter to editor. *Arch Acad Emerg Med.* 2020;8:e17. DOI: 10.22037/aaem.v8i1.590.
27. Li J., Fan J.-G. Characteristics and Mechanism of Liver Injury in 2019 Coronavirus Disease. *J Clin Transl Hepatol.* 2020;8:1–5. DOI: 10.14218/JCTH.2020.00019.
28. Boeckmans J., Rodrigues R.M., Demuyser T. COVID-19 and drug-induced liver injury: a problem of plenty or a petty point? *Arch Toxicol.* 2020;94:1367–1369. DOI: 10.1007/s00204-020-02734-1.
29. Makin A.J., Wendon J., Fitt S. Fulminant hepatic failure secondary to hydroxychloroquine. *Gut.* 1994;35:569–570. DOI: 10.1136/gut.35.4.569.
30. Cheema B., Triplett D., Krishnamurthy P. Hydroxychloroquine-induced acute liver injury. *Am J Gastroenterol.* 2019;114:S1286.
31. Sultan S., Altayar O., Siddique S.M. AGA institute rapid review of the gi and liver manifestations of COVID-19, meta-analysis of international data, and recommendations for the consultative management of patients with COVID-19. *Gastroenterology.* 2020;159:320–334. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.001.
32. Martinez M.A., Vuppalanchi R., Fontana R.J. Clinical and histologic features of azithromycin-induced liver injury. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:369–376. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.07.054.
33. Kujawski S.A., Wong K.K., Collins J.P. First 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. 2020. DOI: 10.1101/2020.03.09.20032896.
34. Cao B., Wang Y., Wen D. A trial of Lopinavir–Ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;382:1787–1799. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282.
35. Fix O.K., Hameed B., Fontana R.J. Clinical best practice advice for hepatology and liver transplant providers during the COVID-19 pandemic: AASLD Expert Panel Consensus Statement. *Hepatology.* 2020;72:287–304. DOI: 10.1002/hep.31281.
36. Tanaka N., Kimura T., Fujimori N. et al. Current status, problems, and perspectives of non-alcoholic fatty liver disease research. *World J. Gastroenterol.* 2019; 25(2):163–177. DOI: 10.3748/wjg.v25.i2.163.
37. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease. Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64(1):73–84. DOI: 10.1002/hep.28431.
38. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016;26(2):24–42. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42.
- [Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S. et al. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2016;26(2):24–42 (in Russ.)). DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42.
39. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;1(1):4–52. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52.
- [Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Turkina S.V. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2021;1(1):4–52 (in Russ.)). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52.
40. Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Педь В.И. и др. Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов и Научного общества гастроэнтерологов России (2-е издание). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;(3):5–82. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-187-3-5-82.
- [Grinevich V.B., Gubonina I.V., Doshchitsin V.L. et al. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National Consensus Statement 2020. Clinical Practice Guidelines by the Russian scientific medical society of internal medicine (RSMSIM) and the Gastroenterological Scientific Society of Russia (2nd edition). *Ekspperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2021;(3):5–82 (in Russ.)). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-187-3-5-82.
41. Kassir R. Risk of COVID-19 for patients with obesity. *Obes Rev.* 2020;21(6):e13034. DOI: 10.1111/obr.13034.
42. Jia X., Yin C., Lu S. et al Two things about COVID-19 might need attention. Preprints. 2020. DOI: 10.20944/preprints202002.0315.v1.
43. Qi X., Liu Y., Wang J. Clinical course and risk factors for mortality of COVID-19 patients with pre-existing cirrhosis: a multicentre cohort study. *Gut.* 2021;70(2):433–436. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321666.
44. Kushner T., Cafardi J. Chronic liver disease and COVID-19: alcohol Use disorder/alcohol-associated liver disease, nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis, autoimmune liver disease, and compensated cirrhosis. *Clin Liver Dis.* 2020;15:195–199. DOI: 10.1002/cld.974.
45. Moon A.M., Webb G.J., Aloman C. High mortality Rates for SARS-CoV-2 infection in patients with pre-existing chronic liver disease and cirrhosis: preliminary results from an international registry. *J Hepatol.* 2020;73(3):705–708. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.05.013.
46. Bajaj J.S., Garcia-Tsao G., Biggins S. Comparison of mortality risk in patients with cirrhosis and COVID-19 compared with patients with cirrhosis alone and COVID-19 alone: multicentre matched cohort. *Gut.* 2021;70(3):531–536. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322118.
47. Society of Digestive Diseases (Latvia). Clinical practical guidelines for diagnostics, treatment and monitoring of non-alcoholic fatty liver disease 2020. (Electronic resource.) URL: [globalliverforum.com/-/media/Project/One-Sanofi\\_Web/Websites/Chc/Essentiale/Liver-Health-forum-HCP/Home/resources-for-your-clinical-practice/Vadlinijas\\_en-GB.pdf](http://globalliverforum.com/-/media/Project/One-Sanofi_Web/Websites/Chc/Essentiale/Liver-Health-forum-HCP/Home/resources-for-your-clinical-practice/Vadlinijas_en-GB.pdf). Accessed 07 Apr 2020 (access date 13.07.2021).
48. Fan J.G., Wei L., Zhuang H. et al. Guidelines of prevention and treatment of nonalcoholic fatty liver disease (2018, China). *J Dig Dis.* 2019;20(4):163–173. DOI: 10.1111/1751-2980.12685.
49. Hartleb M., Wunsch E., Milkiewicz P. et al. Postępowanie z chorymi na niealkoholową tłuszczyczeniową chorobę wątroby: Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów NAFLD. 2019. *Med Prakt.* 2019;10:47–74.

50. De Avelar C.R., Pereira E.M., de Farias Costa P.R. et al. Effect of silymarin on biochemical indicators in patients with liver disease: systematic review with meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2017;23(27):5004–5017. DOI: 10.3748/wjg.v23.i27.5004.

51. Инструкция по медицинскому применению препарата Фосфонциале®. (Электронный ресурс.) URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=b79ed837-6736-45a2-9793-152e2d6283aa&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b79ed837-6736-45a2-9793-152e2d6283aa&t=) (дата обращения: 13.07.2021).

[Instructions for medical use of the drug Fosfontziale®. (Electronic resource.) URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=b79ed837-6736-45a2-9793-152e2d6283aa&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b79ed837-6736-45a2-9793-152e2d6283aa&t=) (access date: 13.07.2021) (in Russ.)].

52. Голованова Е.В. Комплексный подход к терапии хронических диффузных поражений печени. *Трудный пациент.* 2010;4(8):40–44.

[Golovanova E.V. An integrated approach to the treatment of chronic diffuse liver lesions. *Trudnyu patsiyent.* 2010;4(8):40–44 (in Russ.)].

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Селиванова Галина Борисовна** — д.м.н., профессор, профессор кафедры общей терапии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

**Потешкина Наталия Георгиевна** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой общей терапии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0001-9803-2139.

**Контактная информация:** Селиванова Галина Борисовна, e-mail: [galina.selivanova@rambler.ru](mailto:galina.selivanova@rambler.ru).

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах и методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 14.07.2021.**

**Поступила после рецензирования 06.08.2021.**

**Принята в печать 31.08.2021.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Galina B. Selivanova** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Professor of the Department of General Therapy of the Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation.

**Natalia G. Poteshkina** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of General Therapy of the Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9803-2139.

**Contact information:** Galina B. Selivanova, e-mail: [galina.selivanova@rambler.ru](mailto:galina.selivanova@rambler.ru).

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

**Received 14.07.2021.**

**Revised 06.08.2021.**

**Accepted 31.08.2021.**