

ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ

СОГЛАСОВАНО



Главный внештатный специалист
гастроэнтеролог Департамента
здравоохранения города Москвы
д.м.н. Бордин Д.С.

«27» *август*

2020 г.



РЕКОМЕНДОВАНО

Экспертным советом по науке
Департамента здравоохранения
города Москвы

«28»

2020 г.



Ведение пациентов с хроническими заболеваниями печени
в условиях пандемии COVID-19

Методические рекомендации № 66

Москва 2020

УДК 616.36
ББК 55.1
Х-22

Организация-разработчик: Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»

Составители:

Маев Игорь Вениаминович — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А. И. Евдокимова, проректор МГМСУ по учебной работе, вице-президент Российской гастроэнтерологической ассоциации, член Комитета по методическим рекомендациям Всемирной организации гастроэнтерологов, член экспертного совета ВАК по терапевтическим наукам.

Бордин Дмитрий Станиславович, д.м.н., профессор, руководитель отдела патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ МКНПЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, главный внештатный гастроэнтеролог Департамента здравоохранения г. Москвы.

Сандлер Юлия Григорьевна, к.м.н., старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела гепатологии ГБУЗ МКНПЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, Винницкая Елена Владимировна, д.м.н. руководитель научно-исследовательского отдела гепатологии ГБУЗ МКНПЦ имени А.С. Логинова ДЗМ.

Бацких Сергей Николаевич, к.м.н., старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела гепатологии ГБУЗ МКНПЦ имени А.С. Логинова ДЗМ.

Кейян Виталия Александровна, научный сотрудник научно-исследовательского отдела гепатологии ГБУЗ МКНПЦ имени А.С. Логинова ДЗМ.

Хайменова Татьяна Юрьевна, к.м.н., заведующая отделением заболеваний печени ГБУЗ МКНПЦ имени А.С. Логинова ДЗМ.

Мареева Дарья Вячеславовна, к.м.н., врач гастроэнтеролог консультативно-диагностического отделения ГБУЗ МКНПЦ имени А.С. Логинова ДЗМ.

Салиев Кирилл Германович, младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела гепатологии ГБУЗ МКНПЦ имени А.С. Логинова ДЗМ.

Рецензенты:

Ющук Николай Дмитриевич - доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, президент Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии.

Ильченко Людмила Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н.И.

Пирогова Минздрава России.

Предназначение: методические рекомендации адресованы специалистам медицинских организаций, подведомственных Департаменту здравоохранения города Москвы, гастроэнтерологам, гепатологам, врачам-терапевтам, врачам общей практики, а также специалистам, работающим в сфере организации оказания медицинской помощи пациентам с COVID-19.

Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения города Москвы и не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АБП – алкогольная болезнь печени
АИГ - аутоиммунный гепатит
АИЗП – аутоиммунные заболевания печени
АЛТ - аланинаминотрансфераза
АСТ - аспаратаминотрансфераза
АПФ-2 - ангиотензин-превращающий фермент 2
БП – биопсия печени
ВГН - верхняя граница нормы
ВОЗ - всемирная организация здравоохранения
ВРВП – варикозное расширение вен пищевода
ГТП – гамма-глутамилтранспептидаза
ГбФД - Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
ДНК HBV – дезоксирибонуклеиновая кислота вируса гепатита В
ИСТ – иммуносупрессивная терапия
ЛГ – лекарственный гепатит
МНО – международное нормализованное отношение
мРНК – Матричная рибонуклеиновая кислота
МРХПГ – магнитно-резонансная холангиопанкреатография
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
ОАК – общий анализ крови
ОАМ – общий анализ мочи
ОБП – органы брюшной полости
ОТП - ортотопическая трансплантация печени
ОТ-ПЦР - полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией
ПБХ - первичный билиарный холангит
ПВТ – противовирусная терапия
ППД - препарат(ы) прямого противовирусного действия
ПСХ - первичный склерозирующий холангит
ПТИ - протромбиновый индекс
РНК – рибонуклеиновая кислота
ТЭГ - тромбоэластограмма
УДХК – урсодезоксихолевая кислота
УЗИ – ультразвуковое исследование
УЗИ ОБП - ультразвуковое исследование органов брюшной полости
ФП - фиброз печени
ФЭ – фиброэластометрия печени
ХГВ – хронический гепатит В
ХГС – хронический гепатит С
ХЗП – хронические заболевания печени
ЦП – цирроз печени
ЩФ - щелочная фосфатаза
ЭКГ – электрокардиограмма
ЭГДС - эзофагогастродуоденоскопия
ЭРХПГ – эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография
АУС - area under the curve (рус. площадь под кривой) параметр, отражающий суммарную концентрацию лекарственного препарата в плазме крови в течение всего времени наблюдения

COVID-19 (COronaVIrus Disease 2019) - инфекция, вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2

(Peg)IFN- α - пегилированный интерферон альфа

SARS-CoV - коронавирус, вызвавший вспышку тяжелого острого респираторного синдрома 2002г

SARS-CoV-2 – новый коронавирус вызвавший вспышку инфекции в 2019-2020 гг

MELD - Model for End-Stage Liver Disease (рус. модель терминальной стадии болезни печени)

MERS-CoV - коронавирус, вызвавший вспышку Ближневосточного респираторного синдрома

HBsAg - Hepatitis B surface Antigen (рус. поверхностный антиген вируса гепатита В)

HBV DNA - ДНК вируса гепатита В

HCV RNA – РНК вируса гепатита С

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. ВВЕДЕНИЕ.....	6
II. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЕ ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ В УСЛОВИЯХ COVID-19.....	7
2.1 Ведение пациентов с хроническими заболеваниями печени без SARS-CoV-2.....	8
2.1.1 Пациенты с компенсированными хроническими заболеваниями печени.....	8
2.1.2 Пациенты с декомпенсированными хроническими заболеваниями печени.....	9
2.1.3 Проведение инструментальных исследований у пациентов с ХЗП без SARS-CoV-2.....	10
2.2 Пациенты с хроническими заболеваниями печени и COVID-2019.....	10
2.2.1 Тактика ведения пациентов с компенсированными заболеваниями печени и COVID-19.....	11
2.2.2 Пациенты с декомпенсированным циррозом печени и COVID-19:.....	11
2.2.3 Проведение инструментальных исследований у пациентов с хроническими заболеваниями печени и COVID-2019.....	13
3.1. Рекомендации по ведению пациентов с хроническими вирусными гепатитами ..	14
3.1.1. Пациенты без цирроза печени.....	14
3.1.2. Пациенты с циррозом печени.....	15
3.1.3. COVID-19 у пациентов с ХГВ и ХГС.....	16
3.2 Пациенты с аутоиммунными заболеваниями печени (АИЗП).....	17
3.2.1. Пациенты с АИЗП без цирроза печени.....	17
3.2.2. Пациенты с АИЗП на стадии цирроза печени.....	18
3.2.3. Пациенты с АИЗП и COVID-19.....	19
3.3. Рекомендации по ведению пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). ..	19
3.3.1 Пациенты с НАЖБП без цирроза печени.....	19
3.3.2 Пациенты с НАЖБП на стадии цирроза печени.....	20
3.3.3 Пациенты с НАЖБП и COVID-19.....	20
IV. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	21
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	22
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	23

I. ВВЕДЕНИЕ

Основные положения, изложенные в методических рекомендациях направлены для обеспечения наилучшей клинической помощи как можно большему количеству пациентов с хроническими заболеваниями печени (ХЗП) и повышения безопасности в сложных условиях пандемии. При пандемии коронавирусного заболевания 2019 (COVID-19) и значительным увеличением нагрузки на систему здравоохранения существенно возрастает актуальность децентрализации медицинской помощи, упрощения и стандартизации диагностики и терапии.

В настоящее время имеются ограниченные данные о наличии прямого влияния ранее существовавшего заболевания печени на течение COVID-19 и наоборот. Механизмы повреждения печени, которые наблюдаются во время инфекции SARS-CoV-2, изучены частично. Остаются открытые вопросы, а также аспекты для обсуждения о взаимовлиянии ХЗП и коронавируса SARS-CoV-2; есть ли у пациентов с компенсированными ХЗП и COVID-19 повышенный риск декомпенсации или развития острой печеночной недостаточности, как было отмечено для некоторых других системных вирусных инфекций (например, SARS-CoV 2002г, гриппа) - предстоит еще определить. Считается, что инфекция высокопатогенного коронавируса человека может привести к повреждению печени в результате прямого цитопатического действия вируса и/или через общую иммунную активацию и воспаление, вызванные циркулирующими цитокинами.

С другой стороны, пациенты с прогрессирующими ХЗП, в том числе с хроническими гепатитами В и С, аутоиммунными заболеваниями, получающие иммуносупрессивную терапию (ИСТ), пациенты уже на стадии цирроза печени, после трансплантации печени представляют группы, которые подвержены повышенному риску инфекции и/или тяжелому течению COVID-19.

Рекомендации описывают общие положения ведения больных хроническими заболеваниями печени и COVID-19, а также тактику ведения пациентов с ХЗП на разных стадиях болезни, связанной с динамическим наблюдением при существующем риске инфицирования во время пандемии в целях уменьшения нагрузки на систему здравоохранения и максимальной помощи пациентам.

II. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЕ ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ В УСЛОВИЯХ COVID-19

Повреждения легких считаются основным патогенетическим механизмом, вызванным инфекцией SARS-CoV-2 [1]. Тем не менее, в ряде сообщений отмечается наличие поражения печени при тяжелом течении COVID-19 [4,11,17]. Некоторые данные указывают на то, что у 2–11% пациентов с COVID-19 были сопутствующие болезни печени, а в 14–53% случаев отмечались аномальные уровни аминотрансфераз во время прогрессирования заболевания [17]. Ряд исследований, связанных с инфицированием предыдущими коронавирусами рода Betacoronavirus: SARS-CoV и MERS-CoV, продемонстрировали, что повреждение печени было общим явлением у пациентов и ассоциировано с тяжестью заболевания. При аутопсии пациентов с SARS-CoV методом ОТ-ПЦР геном SARS-CoV был обнаружен не только в легких, но и в паренхиматозных клетках и эндотелии сосудов других органов, в том числе в гепатоцитах [4]. Рассматривается несколько возможных механизмов повреждения воздействия коронавирусной инфекции на печень. Известно, что SARS-CoV, а также и SARS-CoV-2, используют ангиотензин-превращающий фермент 2 (АПФ-2) в качестве рецептора для входа в клетку. Обнаружено, что АПФ-2 в значительной степени экспрессируется на холангиоцитах, что делает печень потенциальной мишенью для вируса. Биопсия печени у пациентов с атипичной пневмонией с SARS-CoV 2002г. показала значительное увеличение митотических клеток с эозинофильными телами и баллоноподобными гепатоцитами, что позволило предположить, что SARS-CoV может индуцировать апоптоз клеток печени и, таким образом, вызывать повреждение печени [5]. Другие исследования показали, что SARS-CoV через специфический белок 7a может индуцировать апоптоз в клеточных линиях различных органов (включая легкие, почки и печень) каспазо-зависимым путем, подтверждая возможность того, что SARS-CoV непосредственно может воздействовать на ткань печени. На ранней стадии инфекции SARS-CoV у пациентов были обнаружены аномальные сывороточные уровни цитокинов и хемокинов: уровни IL-1, IL-6 и IL-10 в сыворотке у пациентов с нарушениями функции печени были выше, чем у пациентов с нормальной функцией печени, предполагая возможную корреляцию между повреждением печени и воспалительными реакциями, вызванными коронавирусной инфекцией. Кроме того, пациенты с SARS с HBV/HCV инфекцией были более склонны к развитию повреждения печени и тяжелого гепатита, что, вероятно, связано с усилением репликации вируса гепатита во время инфекции SARS-CoV [16]. Несмотря на то, что однозначных данных по SARS-CoV-2 не получено, хронический вирусный гепатит, вероятно, не увеличивает риск тяжелого течения COVID-19 [5]. Так, например, ХГВ, который является более распространенным в Китае, чем в Европе, по-видимому, не влияет на исход COVID-19. Кроме того, хотя и нет никаких определенных доказательств предположения этого, иммуносупрессия может даже обеспечить некоторую защиту от иммунопатологических процессов, которые способствуют повреждению легких в случаях с более тяжелыми проявлениями заболевания. Это может быть связано с синдромом активации макрофагов при гипервоспалительном синдроме, характеризующегося цитокиновой бурей и полиорганной недостаточностью. Системные вирусные инфекции нередко связаны с проходящими повышениями трансаминаз, которые могут отражать общую иммунную активацию или воспаление, вызванные циркулирующими цитокинами без нарушения функции печени, так называемый феномен «bystander hepatitis» - гепатит, не участвующий в процессе. Данный факт может иметь место у пациентов с COVID-19, когда печеночная недостаточность не была отмечена, даже при самых тяжелых и смертельных случаях заболевания. Таким образом, остаются вопросы, ответы на которые, вероятно, будут

получены в дальнейшем. Тем не менее, пациенты с хроническими прогрессирующими заболеваниями печени любой этиологии на стадии цирроза, вследствие снижения иммунитета, пациенты после трансплантации печени и, возможно, с аутоиммунными заболеваниями, находятся в группе риска и нуждаются в ряде случаев в дополнительных мероприятиях.

2.1 Ведение пациентов с хроническими заболеваниями печени без SARS-CoV-2

2.1.1 Пациенты с компенсированными хроническими заболеваниями печени

В подавляющем большинстве случаев, пациенты с компенсированным ХЗП, в том числе на стадии цирроза печени класса А по Child-Pugh и MELD ≤ 9 баллов могут продолжить наблюдение и лечение у специалиста поликлиники по месту жительства (Таблица 1, 2). Посещение специализированных центров у данной группы пациентов может быть отложено.

Обычные лабораторные исследования могут проводиться через врача общей практики, терапевта или гастроэнтеролога. При этом непосредственные контакты врача и пациента должны быть сведены к минимуму.

Максимально, по возможности, целесообразно использовать дистанционное (с использованием электронной почты, мессенджеров и т. п.) получение врачом и обсуждение с пациентом результатов лабораторно-инструментальных исследований с фиксацией основных данных консультации в медицинской карте больного.

Мониторирование клинико-лабораторных и инструментальных исследований рекомендуется проводить согласно имеющихся у пациента медицинской документации (выписного эпикриза из истории болезни) или по следующим срокам:

- клинический анализ крови – 1 раз в 6-12 месяцев, при циррозе класса А по Child-Pugh, MELD 9 - 1 раз в 3-6 месяцев;
- биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, ГГТП, ЩФ, билирубин общий/прямой, альбумин) и коагулограмма - 1 раз в 6 месяцев;
- альфа-фетопроtein – 1 раз в год (при ЦП -1 раз в 6 месяцев);
- УЗИ брюшной полости -1раз в год (при ЦП -1 раз в 6 месяцев);
- Эластометрия печени – 1 раз в год.

Всем пациентам с ХЗП для профилактики заражения вирусом следует соблюдать профилактические мероприятия:

- тщательное соблюдение правил личной гигиены и профилактических мероприятий (частое мытье рук с мылом, использование одноразовых салфеток с антисептиком, одноразовых медицинских масок, которые должны сменяться каждые 2 часа);
- орошение полости носа изотоническим раствором хлорида натрия;
- срочное обращение за медицинской помощью в случае появления симптомов острой респираторной инфекции.
- соблюдение правил социального дистанцирования

Кроме того, всем пациентам с ХЗП рекомендовать полный отказ от употребления алкоголя.

Необходимо максимально ограничить, а пациентам с ЦП и портальной гипертензией полностью исключить прием нестероидных противовоспалительных препаратов. Доза парацетамола для пациентов без нарушения функций печени не должна превышать 2-3 г в сутки.

Следует помнить о важности проведения при отсутствии абсолютных противопоказаний для вакцинации против гриппа и *Streptococcus pneumoniae* у пациентов с компенсированным ХЗП. Однако, в период пандемии вакцинация нецелесообразна.

Особая группа пациентов – это пациенты после трансплантации печени. Чаще всего они наблюдаются в специализированных центрах. Однако, в любых случаях динамического наблюдения (в том числе и в условиях поликлиники) этим пациентам рекомендуется строго соблюдать принцип социального дистанцирования и применения методов телекоммуникаций между врачом и пациентом. У стабильных лиц рекомендуется проводить лабораторные анализы (включая оценки уровня такролимуса и др.) согласно выписной медицинской документации. Дозы ИСТ снижать не рекомендуется.

2.1.2 Пациенты с декомпенсированными хроническими заболеваниями печени

Динамическое наблюдение за больными данной категории после выписки из стационара с клинико-лабораторным и инструментальным мониторингом рекомендуется проводить в поликлинике по месту жительства в соответствии с медицинскими рекомендациями (выписной эпикриз из истории болезни).

При наблюдении пациента целесообразно максимально по возможности обеспечивать дистанционный режим с применением имеющихся возможностей (электронная почта, телефонные звонки и т.п.), получение врачом и обсуждение с пациентом результатов лабораторных исследований с фиксацией основных данных консультации в медицинской карте больного, при необходимости, осмотр пациента на дому.

При ведении данной категории пациентов врачам поликлиники целесообразно соблюдать и проводить лечебные мероприятия по профилактике спонтанного бактериального перитонита, прогрессирования печеночной энцефалопатии, риска развития кровотечений для избежания госпитализации.

В случае развития острой декомпенсации на фоне хронической или ухудшения течения заболевания (подозрение на развитие спонтанного бактериального перитонита, гепаторенального синдрома, рефрактерного асцита, риска кровотечения из ВРВП, выраженного прогрессирования печеночной энцефалопатии) врач должен связаться со специализированным центром по диагностике и лечению заболеваний печени и направить пациента на стационарное лечение.

Перечень показаний для трансплантации печени в условиях пандемии COVID-19 становится ограниченным для пациентов с декомпенсацией заболевания, включая пациентов с острой и/или острой-на-хронической печеночной недостаточностью, высоким значением MELD - оценки терминальной стадии заболевания печени, пациентов с ГЦК, находящихся на верхних границах миланских критериев. В любом случае, врачу необходимо связываться со специалистами центра трансплантации и определять дальнейшую тактику ведения каждого конкретного пациента. В стационарах рекомендуется сократить программу оценки трансплантации печени до строго необходимой, чтобы сократить пребывание в стационаре и сократить количество консультаций в других отделениях.

Всем пациентам с острой декомпенсацией или развитием клинической картины острой печеночной недостаточности на фоне хронической рекомендуется проводить диагностическое обследование на SARS-CoV-2 [5].

2.1.3 Проведение инструментальных исследований у пациентов с ХЗП без SARS-CoV-2

Ультразвуковое исследование (УЗИ): проведение УЗИ пациентам с компенсированными ХЗП может быть отложено в случае отсутствия клинических и лабораторных признаков декомпенсации заболевания.

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС): проведение пациентам с компенсированными ХЗП печени может быть отложено в случае отсутствия клинических и лабораторных признаков декомпенсации заболевания[5].

Неинвазивную оценку при наличии ВРВП и желудка для определения рисков кровотечения целесообразно проводить всем пациентам с ЦП любого класса с анамнезом варикозного кровотечения или признаками значительной портальной гипертензии (асцит, количество тромбоцитов $<100000/\text{мкл}$). Стратификацию риска кровотечений рекомендуется проводить на основании критериев BAVENO VI: пациенты с эластичностью печени < 20 кПа (по данным эластометрии) и количеством тромбоцитов ≥ 150 тыс. имеют очень низкий риск прогрессирования ВРВП и не нуждаются в проведении плановой ЭГДС [14].

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) для дилатации или замены стента у пациентов с ПСХ, или после трансплантации печени рекомендуется выполнять после тщательного индивидуального анализа риска и пользы, включая риск внутрибольничной инфекции SARS-CoV-2 в зависимости от локальной нагрузки COVID-19 [5].

Биопсия печени (БП) - рекомендуется отложить у пациентов:

- с НАЖБП, с вирусными гепатитами (ХГС и ХГВ) - для определения или уточнения стадии фиброза;
- при наличии минимального или умеренного повышения трансаминаз (АЛТ <5 ВНГ) неизвестной этиологии.

БП рекомендуется выполнять у пациентов:

- при наличии повышения трансаминаз - АЛТ > 5 х ВНГ, неизвестной этиологии, когда ее результат может изменить тактику терапии;
- при подозрении на злокачественные образования печени[5].

2.2 Пациенты с хроническими заболеваниями печени и COVID-2019

По некоторым отчетам у пациентов с тяжелым течением COVID-19 отмечается повышение уровня АЛТ, снижение количества тромбоцитов, пониженный уровень альбумина и не исключается наличие связи (хотя не всех показателей) с более высоким риском смертности [14]. В настоящее время остается неясным, являются ли изменения лабораторных показателей признаком ранее существующего заболевания печени или они отражают тяжелое течение инфекции. Возможно, что повышение АЛТ может быть связано с цитопатическим действием вируса, гипоальбуминемия - являться проявлением тяжелого воспалительного ответа, тромбоцитопения - диссеминированной внутрисосудистой коагуляции. В любом случае, при ведении пациентов с хроническими болезнями печени было бы полезно знать исходные лабораторные показатели в рамках анамнеза заболевания. Целесообразно, врачам, наблюдающих пациентов с ХЗП на амбулаторном этапе, следует информировать больных о необходимости иметь при себе медицинскую документацию в случае госпитализации при подозрении на COVID-19.

2.2.1 Тактика ведения пациентов с компенсированными заболеваниями печени и COVID-19

Вопросы госпитализации пациентов с легким течением COVID-19 и компенсированным заболеванием печени решается индивидуально. Пациенты с подтвержденным COVID-19, имеющие тяжелое поражение печени - высокую биохимическую активность, ЦП на стадии декомпенсации - подлежат госпитализации и стационарному лечению преимущественно в отделениях интенсивной терапии и реанимации.

Пациенты, имеющие факторы риска тяжелого течения COVID-19, вероятно, должны получать всю рекомендуемую терапию по лечению. У пациентов с заболеваниями печени и коморбидной патологией, следует учитывать возможные нежелательные явления, риски межлекарственных взаимодействий, помнить, что больные с нарушенной функцией печени, с ЦП класса В и С по Child-Pugh, подвергаются более высокому риску лекарственной гепатотоксичности, что следует учитывать при назначении этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии COVID-19 у больных ЦП любой этиологии. Также важно в отношении медикаментозных взаимодействий у пациентов, находящихся на ИСТ, когда необходимо контролировать уровни циклоспорина, такролимуса.

В таблице 3 приведены некоторые данные относительно потенциальной гепатотоксичности препаратов, которые в настоящее время могут быть использованы для этиотропной или патогенетической терапии COVID-19 [1, 5]. В настоящее время все препараты, применяемые в качестве этиотропной терапии SARS-CoV-2, используются off-label. Известно, что раннее начало противовирусной терапии, уменьшает тяжесть течения заболевания, вероятно, разумно предположить, что и раннее лечение пациентов с COVID-19 также может быть полезным для предотвращения тяжелой пневмонии. Введение любого этиотропного препарата инфицированным пациентам с ХЗП остается индивидуальным решением, так как эффективность и оптимальные сроки еще предстоит изучению.

Наиболее распространенные препараты для поддерживающего курсового приема с целью предотвращения суб- и декомпенсации - препараты гепатопротективного действия (УДХК, адеметионин и др), β -блокаторы (карведилол, анаприлин), препараты для коррекции печеночной энцефалопатии (L-орнитин-L-аспарат, лактулоза), диуретики [5,16]. В таблице 5 приведены некоторые данные межлекарственных взаимодействий препаратов применяемых в лечении больных ХЗП и COVID-19.

2.2.2 Пациенты с декомпенсированным циррозом печени и COVID-19:

Пациенты с декомпенсированным циррозом печени и COVID-19 должны быть госпитализированы преимущественно в отделение интенсивной терапии и реанимации. При декомпенсации ЦП в период пандемии COVID-19 с клиническими проявлениями системной воспалительной реакции, а также наличии пневмонии/подозрения на пневмонию всем пациентам целесообразно проведение дифференциальной диагностики с вирусом гриппа, человеческими метапневмовирусами, MERS-CoV, парагриппом, SARS-CoV-2, а также обследование для исключения бактериальных возбудителей инфекций. Также, данной группе пациентов при выявлении положительного результата лабораторного теста на РНК SARS-CoV-2 вне зависимости от клинических проявлений рекомендуется проведение противовирусной, патогенетической и симптоматической терапии.

У пациентов с декомпенсированным циррозом следует продолжать лечение связанных с ЦП осложнений, таких как портальная гипертензия, асцит, печеночная энцефалопатия, спонтанный бактериальный перитонит и т. д.

При проведении инфузионной терапии целесообразно фиксировать объем вводимой и выделяемой жидкости в течение суток, ограничить в/в инфузии с учетом количества вводимой и потребляемой жидкости, применять форсированный диурез в случае необходимости.

При декомпенсации ЦП, сопровождающейся резким снижением уровня плазменных факторов свертывания (ПТИ менее 20 % и МНО более 3-3,5) и/или развившейся кровоточивостью (геморрагический синдром), показано переливание свежезамороженной плазмы из расчета 15 мл/кг массы тела с последующим, через 4 - 8 часов, повторным переливанием плазмы в меньшем объеме (5 - 10 мл/кг) [2].

При гепатолиенальном синдроме и цитопении рекомендован - контроль ОАК, подсчет тромбоцитов по Фонио. При тяжелой тромбоцитопении ≤ 25 тыс. показано переливание тромбоцитарной массы, применение стимуляторов тромбопоэза (при отсутствии противопоказаний). При развитии тяжелой лейкопении (лейкоциты ≤ 1 тыс, нейтрофилы ≤ 500 кл), агранулоцитоза – применение колониестимулирующих факторов (например, филграстим 300 мкг в/в или п/к под контролем ОАК).

При анемическом синдроме рекомендовано исследование В12 сыворотки крови, сывороточного железа, трансферрина. Рекомендуется восполнение дефицита В12 (500-1000 мкг в сутки) и фолатов. При железодефицитном характере анемии рекомендован поиск возможного источника кровотечения. При легкой и среднетяжелой анемии пероральная и парентеральная соответственно терапия препаратами железа. При тяжелой и крайне тяжелой анемии (уровень гемоглобина < 70 г/дл) показано переливание эритроцитарной массы.

При отечно-асцитическом синдроме рекомендовано исследование альбумина, электролитов сыворотки крови и креатинина, ОАМ (исключить протеинурию), натрия суточной мочи (исключить дилуционную гипонатриемию). Показана терапия с коррекцией гипоальбуминемии, электролитных расстройств, комбинированная диуретическая терапия калийсберегающими и петлевыми препаратами при условии отсутствия противопоказаний. Максимальная доза фуросемида 120 мг и спиронолактона 400 мг в сутки.

При спонтанном бактериальном перитоните проводят исследование асцитической жидкости (цитоз, асцитической жидкости более 250 клеток в мкл. за счет нейтрофилов подтверждает диагноз). Рекомендуется антибактериальная терапия цефалоспоридами III поколения, антибиотиками резерва, при возможности в соответствии с антибиотикограммой) [2].

При гепаторенальном синдроме показано исследование уровня креатинина и мочевины, альбумина сыворотки, электролитов сыворотки, ОАМ, отмена диуретических препаратов. Рекомендуется альбуминзаместительная терапия, терлипрессин в стартовой дозе 500 мкг 3 раза в сутки в/в под контролем биохимического анализа крови и ЭКГ.

При синдроме портосистемной энцефалопатии показано исследование ОАК, уровня креатинина и мочевины, электролитов сыворотки, уровня аммиака. Рекомендуется терапия: L-орнитин L-аспартат в стартовой дозе 20,0 мл в/в капельно, медленно.

При проведении этиотропной и патогенетической терапии по поводу COVID-19 следует учитывать возможную гепатотоксичность некоторых препаратов, а также потенциальный риск межлекарственных взаимодействий у пациентов с ХЗП на стадии декомпенсации (Таблица 3, 5).

Следует обращать внимание на риск взаимодействия препаратов предназначенных для этиотропной терапии SARS-CoV-2 с вышеуказанными

препаратами обусловленный особенностями метаболизма и фармакокинетики [1,5, 6,16].

Хлорохин метаболизируется преимущественно почками и может вызывать повышение креатинина и мочевины, что в свою очередь может потребовать коррекции дозы антибактериальных препаратов и L-орнитина. При ЦП в исходе гепатолентикулярной дегенерации сочетанное назначение хлорохина с пеницилламином увеличивает вероятность аплазии костного мозга и поражения кожи. Существует повышенный риск развития желудочковой аритмии при использовании гидроксихлорохина одновременно с моксифлоксацином. В случае развития цирроза трансплантата печени и приема пациентом циклоспорина возможно увеличение концентрации циклоспорина в плазме крови при совместном применении циклоспорина и гидроксихлорохина.

Лопинавир+ритонавир может вызвать умеренное повышение AUC кларитромицина, в связи с чем, у больных с нарушением функции почек или печени следует уменьшить дозу кларитромицина при одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром. Концентрации циклоспорина, такролимуса и сиролимуса могут повыситься при одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром, что требует более частого контроля терапевтических концентраций до тех пор, пока концентрации этих препаратов в крови не будут стабилизированы. Не выявлено клинически значимого взаимодействия лопинавира/ритонавира с омепразолом и ранитидином. С учетом сведений о метаболизме не ожидается клинически значимого взаимодействия лопинавира/ритонавира с флувастатином, азитромицином, флуконазолом.

Азитромицин фармацевтически несовместим с гепарином, линкомицин и клиндамицин ослабляют эффективность азитромицина, азитромицин ослабляет (*in vitro*) бактерицидный эффект амоксициллина, следует соблюдать осторожность при одновременном применении азитромицина с левофлоксацином, которые взаимно усиливают антибактериальный эффект. Совместный прием азитромицина и циклоспорина может увеличивать концентрацию в сыворотке последнего.

При оценке взаимодействия всех вышеуказанных препаратов для ПБТ SARS-CoV-2 с системными ГКС отмечается снижение метаболизма и удлинение периода полувыведения последних.

Межлекарственные взаимодействия рекомбинантного интерферона альфа-2b малоизучены, в том числе с препаратами, применяемыми для патогенетической терапии декомпенсированных циррозов печени.

2.2.3 Проведение инструментальных исследований у пациентов с хроническими заболеваниями печени и COVID-2019

Рекомендуется проведение УЗИ ОБП при наличии признаков декомпенсации заболевания (например, впервые развившийся асцит, желтуха, высокий уровень билирубина и др.).

Проведение ЭГДС или ЭРХПГ связаны с повышенным риском распространения SARS-CoV-2: может происходить распространение через капли, содержащих вирус. Показания к эндоскопическому обследованию у пациентов с COVID-19 рекомендуется ограничивать чрезвычайными обстоятельствами: желудочно-кишечное кровотечение, бактериальный холангит или другие угрожающие жизни состояния [4, 6].

Проведение биопсии печени рекомендуется отложить у большинства пациентов что обусловлено наличием COVID-19, как более серьезного и основного заболевания, которое перевешивает диагноз сопутствующего заболевания печени.

3.1. Рекомендации по ведению пациентов с хроническими вирусными гепатитами

Хронические вирусные гепатиты В и С (ХГВ и ХГС) являются, как правило, стабильными и медленно прогрессирующими заболеваниями. Наблюдение за пациентами, имеющими указанные заболевания, обычно не представляет значительных сложностей.

Внедрение в клиническую практику современных вариантов противовирусной терапии (ПВТ) существенно упростило лечение больных хроническими вирусными гепатитами, значительно повысив при этом его эффективность и безопасность. С появлением новых препаратов, обладающих непосредственным мощным ингибирующим действием на вирусы всех генотипов, имеющих высокий генетический барьер к резистентности, работающих независимо от исходной вирусной нагрузки, генетических особенностей пациента и выраженности фиброза в печени, связь указанных факторов с результатами лечения практически исчезла.

Характер естественного течения ХГВ и ХГС, а также изменение качественных характеристик ПВТ позволяет сократить перечень лабораторных и инструментальных исследований, обязательных для выполнения перед назначением лечения, упростить мониторинг в ходе терапии и процессе наблюдения за пациентом.

Очевидно, что на сегодняшний день к ведению больных хроническими вирусными гепатитами может быть привлечен широкий круг специалистов. Проводить адекватную диагностику, наблюдать и лечить таких больных, используя современные режимы ПВТ, под силу не только узким специалистам (инфекционистам и гастроэнтерологам), но и врачам более широкого профиля (терапевтам, педиатрам, семейным врачам и т. д.).

В условиях пандемии COVID-19 и связанным с этим значительным увеличением нагрузки на систему здравоохранения актуальность децентрализации медицинской помощи, упрощения и стандартизации диагностики и терапии существенно возросла.

В подавляющем большинстве случаев больные ХГВ и ХГС могут продолжить наблюдение и лечение у специалиста поликлиники по месту жительства. При этом непосредственные контакты врача и пациента должны быть сведены к минимуму.

3.1.1. Пациенты без цирроза печени

Для больных ХГВ и ХГС с начальным или умеренным фиброзом печени, не нуждающихся в проведении ПВТ, мероприятия по клинико-лабораторному мониторингу включают:

- клинический анализ крови (с определением количества тромбоцитов) – 1 раз в год
- биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, ГГТП, ЩФ, билирубин общий) - 1 раз в 6 месяцев
- исследование HBsAg (количеств.) и вирусной нагрузки (HBV DNA количеств.) – 1 раз в год¹
- УЗИ брюшной полости и эластография печени – 1 раз в год.

Целесообразно дистанционное (с использованием электронной почты, мессенджеров и т. п.) получение врачом и обсуждение с пациентом результатов

¹ - только для больных ХГВ лабораторно-инструментальных исследований с фиксацией основных данных консультации в медицинской карте больного.

Назначение ПВТ больным ХГВ и ХГС без цирроза может быть отложено (до улучшения эпидемиологической обстановки по COVID-19).

При наблюдении беременных женщин исследование вирусной нагрузки¹ и биохимических показателей крови проводится 1 раз в 3 месяца (в начале каждого триместра) [7, 9,15].

Больным ХГС без тяжелых сопутствующих заболеваний, не принимающим дополнительных лекарств, проходящим курс ПВТ препаратами прямого противовирусного действия (ППВД), можно воздержаться от выполнения любых лабораторных тестов и визитов к врачу. Для контроля режима приема препаратов и нежелательных явлений во время лечения достаточно контактов пациента с врачом по телефону (1 раз в 4 недели).

Больным ХГВ, получающим ПВТ (аналоги нуклеоз(т)идов), рекомендуется:

- биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, ГГТП, ЩФ, билирубин общий, молочная кислота, креатинин², фосфор²) - 1 раз в 3 месяца
- исследование вирусной нагрузки (HBV DNA количеств.) – 1 раз в 3 месяца
- общий анализ мочи² – 1 раз в 3 месяца.

Беременных женщин с иммунно-активным ХГВ следует лечить в соответствии с рекомендациями для небеременных.

При вирусной нагрузке ДНК HBV > 200 000 МЕ/мл в начале 3-го триместра беременности, для предотвращения перинатальной передачи вируса рекомендуется проведение ПВТ, которую можно завершить через 12 недель после родоразрешения.

Для профилактики перинатальной передачи вируса и лечения беременных женщин с ХГВ предпочтение следует отдавать препаратам тенофовира, обладающего хорошей противовирусной активностью и высоким барьером к резистентности.

Дети, рожденные от женщин, больных ХГВ, должны проходить иммунопрофилактику (вакцинацию против гепатита В с дополнительным введением новорожденному иммуноглобулина против гепатита В).

Женщинам, наблюдающимся по поводу ХГВ и ХГС, а также получающим ПВТ аналогами нуклеоз(т)идов по поводу ХГВ, грудное вскармливание не противопоказано.

3.1.2. Пациенты с циррозом печени

Больные ХГВ и ХГС с тяжелым фиброзом и циррозом печени нуждаются в безотлагательном начале ПВТ. Схемы ПВТ, рекомендуемые пациентам с компенсированным циррозом (класс А по Child-Pugh), аналогичны применяемым у больных с начальным или умеренным фиброзом печени.

При наличии у таких пациентов неуспешного опыта ПВТ в анамнезе, тяжелых сопутствующих заболеваний и связанной с этим медикаментозной терапии, для определения оптимальной схемы ПВТ больной может быть направлен на очную консультацию к узкому специалисту (с соблюдением мероприятий санитарно-эпидемиологического режима).

Пациенты с компенсированным циррозом (класс А по Child-Pugh), получающие или прошедшие курс ПВТ по поводу ХГВ и ХГС, могут продолжить наблюдение у специалиста поликлиники по месту жительства. Учитывая имеющийся у них

¹ - только для больных ХГВ

²- принимающим тенофовир

повышенный риск формирования первичного рака печени, дополнительно к указанным выше мероприятиям по мониторингу рекомендуется

- исследование крови на α -фетопротеин - 1 раз в 6 месяцев
- проведение УЗИ брюшной полости - 1 раз в 6 месяцев.

Назначение и проведение ПВТ больным с декомпенсированным циррозом печени в исходе ХГВ и ХГС, а также их наблюдение должно осуществляться в специализированных центрах, имеющих возможность проведения экстренной трансплантации печени.

Назначение препаратов (Peg)IFN- α не рекомендуется больным с компенсированным циррозом печени и противопоказано больным с декомпенсированным циррозом, а также беременным женщинам.

3.1.3. COVID-19 у пациентов с ХГВ и ХГС

Повышенному риску инфицирования SARS-CoV-2 вследствие имеющегося иммунодефицита подвержены больные с циррозом печени, печеночной недостаточностью, а также получающие иммуносупрессивную терапию (после трансплантации печени). Для этой категории больных ХГВ и ХГС мероприятия по неспецифической профилактике заражения имеют особое значение.

Пациентам с хроническим вирусным гепатитом (особенно - имеющим тяжелое поражение печени) для профилактики заражения коронавирусом следует рекомендовать:

- тщательное соблюдение правил личной гигиены и профилактических мероприятий (частое мытье рук с мылом, использование одноразовых салфеток с антисептиком, одноразовых медицинских масок, которые должны сменяться каждые 2 часа)
- орошение полости носа изотоническим раствором хлорида натрия
- срочное обращение за медицинской помощью в случае появления симптомов острой респираторной инфекции.

Инфицирование SARS-CoV-2 больного ХГВ или ХГС с компенсированным заболеванием печени, по-видимому, не несет повышенной опасности. Угрозу жизни COVID-19 может представлять для пациентов с декомпенсированным циррозом и связанными с ним проявлениями печеночной недостаточности, портальной гипертензии и осложнениями (асцит, желтуха, печеночная энцефалопатия, спонтанный бактериальный перитонит, гепаторенальный синдром и т. д.) [3, 7, 15].

Всем больным хроническим вирусным гепатитом и COVID-19 рекомендуется полный отказ от употребления алкоголя. Им следует максимально ограничить, а больным с печеночной недостаточностью полностью исключить прием нестероидных противовоспалительных препаратов. Доза ацетаминофена для пациентов без нарушения функций печени не должна превышать 3 г в сутки.

При проведении этиотропной и патогенетической терапии по поводу COVID-19 следует учитывать возможную гепатотоксичность некоторых препаратов, а также потенциальный риск межлекарственных взаимодействий у пациентов, получающих ПВТ по поводу ХГВ или ХГС (Таблица 4).

Риск декомпенсации заболевания у больных с циррозом и развития острой-на-хроническую печеночной недостаточности еще предстоит уточнить, однако, на данный момент он представляется высоким.

Пациенты с подтвержденным COVID-19, имеющие тяжелое поражение печени в исходе ХГВ или ХГС, подлежат стационарному лечению в отделениях интенсивной терапии и реанимации.

3.2 Пациенты с аутоиммунными заболеваниями печени (АИЗП)

Аутоиммунные заболевания печени, развиваются у лиц с генетической предрасположенностью под воздействием различных факторов внешней среды, эпигенетическими изменениями и нарушениями в иммунной системе вследствие потери иммунологической толерантности к аутоантигенам [10]. Поэтому, пациенты с АИЗП, особенно с аутоиммунным гепатитом (АИГ), и его вариантными формами, т. к. эти пациенты в преимущественном большинстве находятся на ИСТ, а также пациенты с первичным билиарным холангитом (ПБХ), первичным склерозирующим холангитом (ПСХ) могут относиться к группе повышенного риска инфицирования SARS-CoV-19 и/или развития тяжелого течения COVID-19 и нуждаются в тщательном динамическом наблюдении.

Для этой категории больных мероприятия по неспецифической профилактике заражения имеют особое значение (см. раздел 3.1.3).

Инфицирование SARS-CoV-2 у пациентов с АИЗП на стадии биохимической ремиссии на фоне ИСТ и без ЦП, по всей вероятности, не несет повышенной опасности. Вероятно, определенные категории больных будут нуждаться в раннем проведении этиотропной терапии SARS-CoV-2 под контролем специалиста. Угрозу жизни COVID-19 может представлять для пациентов с декомпенсированным циррозом и связанными с ним проявлениями печеночной недостаточности, портальной гипертензии и осложнениями (асцит, желтуха, печеночная энцефалопатия, спонтанный бактериальный перитонит, гепаторенальный синдром и т. д.). Такая категория пациентов нуждается в лечении в отделениях реанимации и неотложной терапии.

3.2.1. Пациенты с АИЗП без цирроза печени

В подавляющем большинстве случаев пациенты с ПБХ, ПСХ без цирроза, а также пациенты с АИГ и перекрестными синдромами, находящиеся на ИСТ поддерживающей биохимическую ремиссию без признаков прогрессирования заболевания могут продолжить наблюдение и лечение у терапевта или гастроэнтеролога поликлиники по месту жительства.

Непосредственные контакты врача и пациента должны быть сведены к минимуму. По возможности целесообразно использовать дистанционное (с использованием электронной почты, мессенджеров и т.п.) получение врачом и обсуждение с пациентом результатов лабораторно-инструментальных исследований с фиксацией основных данных консультации в медицинской карте больного. При необходимости коррекции терапии или прогрессирования заболевания врач поликлиники связывается по телефону со специалистами специализированного (гепатологического) центра и определяется дальнейшая тактика ведения пациента.

Пациентам с АИГ или его вариантными формами, которые находятся на ИСТ, поддерживающей биохимическую ремиссию (ГКС и/или азатиоприн) не рекомендуется снижение или прекращение ИСТ. Решение вопроса об инициации ИСТ необходимо решать индивидуально с учетом тяжести АИЗП и комплаентности пациента.

Мониторирование клинико-лабораторных показателей следует проводить согласно имеющимся у пациента медицинской документации (выписного эпикриза из истории болезни) или по следующим схемам:

- клинический анализ крови – 1 раз в 3-6 месяцев
- биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, ГГТП, ЩФ, билирубин общий/прямой, альбумин, креатинин, холестерин, глюкоза, калий) и коагулограмма (МНО/ПТИ)- 1 раз в 3 - 6 месяцев

- УЗИ и ЭГДС проводить в случае прогрессирования заболевания, или УЗИ ОБП 1 раз в 6 месяцев, ЭГДС 1 раз в 1-2 года.

Пациенты, которым инициирована ИСТ с применением системных или топических ГКС и азатиоприна должны наблюдаться с мониторингом лабораторных показателей согласно выписной медицинской документации.

В случае отсутствия клинически значимых отклонений или отрицательной динамики от предыдущих показателей, продолжать терапию в амбулаторных условиях.

При клинически значимых лабораторных изменениях (повышение АЛТ/АСТ $>5 \times$ ВГН, ЩФ $> 2,5/3 \times$ ВГН, ГГТП $> 7 \times$ ВГН, общего билирубина $> 2,5 \times$ ВГН или повышения исходных показателей в 2 и более раз), а также изменений клинической картины в целом, при необходимости коррекции терапии рекомендуется связаться со специалистами гепатологического центра для определения дальнейшей тактики.

В случае подозрения на аутоиммунное заболевание печени, лечение без гистологического диагноза может быть рассмотрено на основе индивидуальных факторов риска и пользы.

3.2.2. Пациенты с АИЗП на стадии цирроза печени

Пациенты с компенсированным циррозом (класс А по Child-Pugh), получающие ИСТ, могут продолжить наблюдение у специалиста поликлиники по месту жительства. Максимально строго соблюдать режим физического дистанцирования.

Мониторирование клинико-лабораторных показателей рекомендуется проводить согласно медицинской документации пациента (выписного эпикриза из истории болезни) или по следующим схемам:

- клинический анализ крови – 1 раз в 3 месяца
- биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, ГГТП, ЩФ, билирубин общий/прямой, альбумин, креатинин, холестерин, глюкоза, калий, натрий) и коагулограмма (МНО/ПТИ) - 1 раз в 1-3 месяца
- УЗИ и ЭГДС - рассмотреть возможность отсрочки (при циррозе печени класс А по Child-Pugh), проводить в случае прогрессирования заболевания. УЗИ ОБП - 1 раз в 3-6 месяцев (в зависимости от класса ЦП), ЭГДС 1 раз в 1 год, предварительно провести неинвазивный скрининг риска кровотечений по BAVENO VI [14].

Учитывая имеющийся у пациентов с аутоиммунными заболеваниями на стадии ЦП повышенный риск формирования гепатоцеллюлярной карциномы или холангиокарциномы (при ПСХ, АИГ/ПСХ), следует дополнительно проводить мониторинг:

- исследование крови на α -фетопротеин - 1 раз в 6 месяцев
- проведение УЗИ брюшной полости - 1 раз в 6 месяцев.

Пациенты с АИЗП на стадии ЦП класс В или С по Child-Pugh нуждаются в более тщательном и частом мониторинге показателей, включая удаленный доступ контактов с пациентами. Динамическое мониторирование клинической картины и лабораторных показателей, а также коррекцию терапии проводить согласно выписной медицинской рекомендации у каждого пациента индивидуально.

В случае декомпенсации заболевания, развития острой печеночной недостаточности на фоне хронической, всем пациентам с АИЗП рекомендуется проводить диагностическое обследование на SARS-CoV-2 и направлять на госпитализацию в специализированное отделение в зависимости от результатов тестирования [5].

3.2.3. Пациенты с АИЗП и COVID-19

Вопросы госпитализации пациента с легким течением COVID-19 и компенсированным АИЗП решаются индивидуально. Пациенты с подтвержденным COVID-19, имеющие тяжелое поражение печени в исходе АИЗП, подлежат стационарному лечению в отделениях интенсивной терапии и реанимации.

Сокращения доз ИСТ следует рассматривать только при особых обстоятельствах (лимфопения, вызванная медикаментозным лечением; бактериальная и/или грибковая суперинфекция в случае тяжелого COVID-19) после консультации со специалистом.

У пациентов с декомпенсированным циррозом рекомендуется продолжать лечение связанных с ЦП осложнений, таких как печеночная энцефалопатия, асцит, гепато-ренальный синдром, спонтанный бактериальный перитонит.

У пациентов после трансплантации печени может потребоваться коррекция дозы ингибиторов кальциневрина/mTOR в зависимости от инициированной противовирусной терапии (Таблица 4) [5, 6].

При проведении этиотропной и патогенетической терапии по поводу COVID-19 следует учитывать возможную гепатотоксичность некоторых препаратов, а также потенциальный риск межлекарственных взаимодействий у пациентов с АИЗП (Таблица 4, 5) [5, 6].

3.3. Рекомендации по ведению пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП).

Пациенты с НАЖБП чаще всего имеют в рамках метаболического синдрома сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, артериальная гипертензия, ожирение, нередко диабетическую нефропатию, хроническую сердечно-сосудистую недостаточность, что в случае инфицирования SARS-COV-2 значительно повышает риск развития тяжелого течения COVID -19. Поэтому такие пациенты должны строго соблюдать режим социального дистанцирования и профилактических мероприятий, принятых при пандемии.

3.3.1 Пациенты с НАЖБП без цирроза печени

Пациенты с НАЖБП на стадии стеатоза, как правило имеют доброкачественное течение, не нуждаются в проведении патогенетической терапии и рутинный динамический контроль клинико-лабораторных показателей возможно отложить.

Пациентам с НАЖБП на стадии стеатогепатита рекомендуется проведение мониторинга лабораторных показателей согласно выписной медицинской документации или по следующей схеме:

- Биохимический анализ крови: АСТ, АЛТ, ГГТП, ЩФ, холестерин, триглицериды, глюкоза, креатинин – 1 раз в 3-6 месяцев (в зависимости от исходных данных)
- Общий анализ крови -1 раз в 6-12 месяцев
- Коагулограмма -1 раз в 6-12 месяцев
- УЗИ ОБП – 1 раз в 6 месяцев (по возможности, отложить проведение данного исследования)
- ЭГДС – строго по показаниям.

В случае отсутствия клинически значимых лабораторных отклонений, отрицательной динамики от предыдущих показателей, провести коррекцию терапии и продолжить терапию в поликлинике под контролем терапевта или гастроэнтеролога.

При наличии клинически значимых изменений (декомпенсация сахарного диабета, неконтролируемой артериальной гипертензии) целесообразно связаться с соответствующим специалистом для определения дальнейшей тактики ведения. В случае декомпенсации заболевания, развития острой печеночной недостаточности, рекомендуется проводить диагностические обследования на SARS-CoV-2 и направлять на госпитализацию в специализированное отделение в зависимости от результатов тестирования [5].

3.3.2 Пациенты с НАЖБП на стадии цирроза печени

Ведение данных пациентов не отличается от ведения пациентов с циррозом печени любой другой этиологии (см. раздел 2.1).

3.3.3 Пациенты с НАЖБП и COVID-19

Ведение данной когорты пациентов не отличается от ведения пациентов с циррозом печени любой другой этиологии (см. раздел 2.2). Следует помнить, что чаще всего это пациенты с коморбидной патологией и при лечении COVID-19 у данной категории больных целесообразно иметь данные о лекарственном анамнезе сопутствующей патологии, учитывать наличие/степень печеночной недостаточности и риски развития межлекарственных взаимодействий (Таблица 4, 5).

IV. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронические болезни печени, включающие гепатиты и циррозы вирусной, аутоиммунной, алкогольной этиологии, развивающиеся в исходе неалкогольной жировой болезни печени, представляют собой серьезное бремя болезней во всем мире. В настоящее время взаимодействие между существующим заболеванием печени и COVID-19 пока не изучено. Особенностью COVID-19 являются выраженные нарушения со стороны иммунной системы, включающие лимфопению, снижение уровня CD4 + Т-клеток и аномальные уровни цитокинов (гиперцитокиновый синдром), что объясняет тяжесть течения и высокую летальность.

Требуются дальнейшие клинические наблюдения для оценки особенностей повреждения печени при хроническом гепатите В в иммунотолерантной фазе, при вирусной супрессии, вызванной длительным лечением аналогами нуклеоз(т)идов, и активной репликации вируса после коинфекции с SARS-CoV-2.

Необходимо изучение влияния введения глюкокортикоидов на прогноз заболевания у пациентов с COVID-19 и аутоиммунными заболеваниями печени.

С учетом экспрессии рецептора АПФ-2 в холангиоцитах, также необходимо контролировать, влияние инфицирования SARS-CoV-2 на холестаза у пациентов с первичным билиарным холангитом и увеличению ЩФ и ГГТП. Кроме того, пациенты с COVID-19 и циррозом печени или раком печени могут быть более восприимчивыми к инфекции SARS-CoV-2 из-за их системного иммунодефицита. Тяжесть, смертность и частота осложнений у этих пациентов, включая вторичную инфекцию, печеночную энцефалопатию, кровотечения из ВРВП и печеночную недостаточность, требуют дальнейшего изучения.

Учитывая ослабление иммунитета у тяжелых пациентов с COVID-19 с существующими состояниями ХЗП, такими как декомпенсированное заболевание печени, особенно у коморбидных и пожилых пациентов, необходимо более интенсивное наблюдение или индивидуально подобранные терапевтические подходы. С клинической точки зрения, при ведении пациентов с ХЗП и COVID-19, рекомендуется активно обращать внимание на мониторинг биохимических показателей печени, применение лекарственных препаратов, которые могут быть противопоказаны при ХЗП, особенно на стадии декомпенсации, межлекарственные взаимодействия. Ведение таких пациентов вероятно потребует проведение поддерживающей гепатопротективной терапии на фоне терапии COVID-19.

Дальнейшие исследования должны быть сосредоточены на причинах повреждения печени при COVID-19 и влиянии существующих сопутствующих заболеваний печени на лечение и исход COVID-19.

С целью определения влияния COVID-19 на пациентов с ХЗП и после ОТП, а также влияния таких факторов, как возраст, сопутствующие заболевания, иммуносупрессивная терапия на результаты COVID-19 создан реестр *COVID-Hep.net*. Европейская ассоциация по изучению заболеваний печени (EASL) призывает клиницистов, занимающихся лечением пациентов с заболеваниями печени во всем мире, сообщать обо всех случаях COVID-19 у пациентов с ХЗП (с циррозом и без него) и после ОТП, независимо от степени тяжести COVID-19 (включая бессимптомных пациентов, выявленных с помощью скрининговых систем).

Отчет (оконченный случай) можно отправить по электронной ссылке <https://www.covid-hep.net/>

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия 6 (24.04.2020)
<https://yandex.ru/turbo?text=https%3A%2F%2Fedu-rosminzdrav.ru.com%2Fprofilaktika-diagnostika-i-lechenie-covid-19%2F>
2. В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская, Ч.С. Павлов, Е.А. Федосына, Е.Н. Бессонова, И.Ю. Пирогова, Д.В. Гарбузенко. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии колопроктологии 2016; 26(4)
3. AASLD-IDSА. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C.
<http://www.hcvguidelines.org>.
4. Bangash M N, Patel J, Parekh D. COVID-19 and the liver: little cause for concern. Lancet Gastroenterol Hepatol 2020;[https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30084-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30084-4)
5. Boettler T, Newsome PN, Mondelli MU, Maticic M, Cordero E, Cornberg M, Berg T, Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper, JHEP Reports (2020) doi: org/10.1016/j.jhepr.2020.100113.
6. Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury: LiverTox®
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>
7. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J. Hepatol. 2017; 67: 370–398.
8. EASL-EASD-EASO. Clinical Practice Guidelines for the management of nonalcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2016;64(6):1388-402
9. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. J Hepatol 2018;69:461–511
10. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. J Hepatol 2015;63:971–1004. doi.org/10.1016/j.jhep.2015.09.016
11. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. N Engl J Med. 2020; (published online Feb 28.) doi:10.1056/NEJMoa2002032
12. Kamath, P.S. and Kim, W.R. (2007), The model for end stage liver disease (MELD). Hepatology, 45: 797-805. doi:10.1002/hep.21563
13. Pugh R.N.H., Murray-Lyon I.M., Danson J.L. et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices // Brit. J. Surg. – 1973. – Vol. 60. – № 8. – P. 646-648.
14. R. Franchis. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. Journal of hepatology. 2015, vol. 63, P. 743–752. 63. 10.1016/j.jhep.2015.05.022.
15. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. Hepatology. 2018;67(4):1560–1599. doi:10.1002/hep.29800
16. The Liverpool Drug Interaction Group (based at the University of Liverpool, UK), in collaboration with the University Hospital of Basel (Switzerland) and Radboud UMC (Netherlands). Recommendations for interactions with experimental COVID-19 therapies. <https://www.covid19-druginteractions.org>
17. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020; (published online March 4.) doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1

Таблица-1. Классификация степени тяжести цирроза печени по Child- Turcott- Pugh (СТР) [13]

Child-Turcott-Pugh (СТР)			
Баллы	1	2	3
Энцефалопатия	нет	1-2	3-4
Асцит	нет	легкий	умеренный
Альбумин, г/л	35>	28-35	<28
МНО	<1,7	1,71-2,20	>2,20
Билирубин, мкмоль/л	<34	35-50	>50
баллы	класс	смертность в 3 месячный период	
5-6	A	4%	
7-9	B	14%	
10-15	C	51%	

Таблица-2. Модель терминальной стадии болезни печени MELD (Model for End-Stage Liver Disease) [12]

MELD Score	
$\text{MELD} = (0.957 * \ln(\text{креатинин, мг/дл}) + 0.378 * \ln(\text{билирубин, мг/дл}) + 1.12 * \ln(\text{МНО}) + 0.643)$	
Баллы	3-х месячная смертность
>40	71,3%
30-39	52,6%
20-29	19,6%
10-19	6,0%
<9	1,9%

Таблица-3. Используемые препараты, для лечения COVID-19 у взрослых и рекомендации для пациентов с заболеваниями печени или после трансплантации печени [1, 5, 6]

Лекарственный препарат	Фармакологическое действие на SARS-COV-2	Применимость и риски для пациентов с заболеваниями печени и после трансплантации печени
Ремдесивир ^{1,2,3}	<ul style="list-style-type: none"> • Нуклеозидный аналог, ингибирует вирусную РНК-зависимую РНК-полимеразу (завершена 3 фаза исследований терапии лихорадки Эбола) • Ингибирует SARS-COV-2 in vitro • Зарегистрированные случаи положительного результата терапии COVID-19 	<ul style="list-style-type: none"> • Риск межлекарственных взаимодействий низкий • Опыт назначения при циррозе печени отсутствует, но аналоги нуклеозидов могут быть безопаснее, чем другие классы ЛП (основываясь на опыте терапии ХГВ и ХГС) • Возможен гепатотоксический эффект (↑АЛТ)
Хлорохин/ Гидроксихлорохин/ мефлохин	<ul style="list-style-type: none"> • Интерференция с рецепторами АПФ-2 • Ингибирует синтез нуклеиновых кислот • Ингибирует интенсивность выработки лизосомальных ферментов, подавляет хемотаксис и реактивность лимфоцитов • Ингибирует нейтральную протеазу и коллагеназу • Используются для лечения малярии и амебиаза 	<ul style="list-style-type: none"> • Необходимо исключить недостаточность ГбФД перед назначением лечения • Межлекарственное взаимодействие с иммуносупрессивными препаратами • Необходим контроль концентрации циклоспорина, такролимуса, сиролимуса, эверолимуса • Редко вызывает транзиторное ↑АЛТ, крайне редко вызывает острый токсический гепатит (LiverTox: Хлорохин – категория D; Гидроксихлорохин - категория C)
Азитромицин	<ul style="list-style-type: none"> • Полусинтетический антибиотик из группы макролидов, имеются данные о повышении эффективности в отношении COVID-19 при совместном применении с гидроксихлорохином. 	<ul style="list-style-type: none"> • При совместном применении с нелфинавиром, необходим контроль функциональных проб печени. • При совместном назначении, необходим контроль концентрации в крови циклоспорина и фенитоина • Редко вызывает транзиторное ↑АЛТ, крайне редко вызывает острый токсический гепатит (LiverTox: категория A)
Лопинавир, Ритонавир	<ul style="list-style-type: none"> • Антивиральный препарат для лечения ВИЧ • Данные об эффективности получены in vitro • Нет данных эффективности in vivo при тяжелой форме COVID-19 • Многие центры прекратили его применение 	<ul style="list-style-type: none"> • Известные и хорошо изученные межлекарственные взаимодействия с препаратами иммуносупрессивного действия: не следует назначать одновременно ингибиторы mTOR (сиролимус, эверолимус), для ингибиторов кальциневрина (циклоспорин, такролимус) необходим тщательный мониторинг за концентрацией препарата • Существуют данные применения у пациентов с циррозом печени • Риск гепатотоксичности низкий у пациентов с ХЗП • Не рекомендуется применение у пациентов с декомпенсированным циррозом печени (LiverTox: Лопинавир – категория D; Ритонавир - категория C)
Тоцилизумаб	<ul style="list-style-type: none"> • Гуманизированное моноклональное антитела к рецепторам IL-6 • Используется для лечения гиперцитокинового синдрома, который наблюдается у больных с COVID-19 	<ul style="list-style-type: none"> • Возможно ↑АЛТ, реже, развитие тяжелого гепатита с желтухой • Противопоказан пациентам с декомпенсированным циррозом • Риск реактивации HBV-инфекции (LiverTox: Тоцилизумаб – категория D; Сарилумаб - категория E)
Сарилумаб		
Метилпреднизолон	<ul style="list-style-type: none"> • ГКС взаимодействуют с цитоплазматическими рецепторами, образуя комплекс, проникающий в ядро клетки и стимулирующий синтез мРНК, снижая провоспалительный цитокинез 	<ul style="list-style-type: none"> • Повышается риск присоединения вторичной инфекции (напр. спонтанный бактериальный перитонит)

Дексаметазон	<ul style="list-style-type: none"> • В большинстве случаев используется при лечении септического шока • В настоящее время не рекомендуется ВОЗ 	<ul style="list-style-type: none"> • Увеличивается риск репликации SARS-COV-2 • Повышает риск декомпенсации цирроза печени • Повышает риск реактивации HBV-инфекции
Реконвалесцентная сыворотка ²	<ul style="list-style-type: none"> • Описаны случаи эффективности терапии COVID -19 	<ul style="list-style-type: none"> • Нет опыта назначения больным с хроническими заболеваниями печени
Умифеновир (Арбидол) ^{2,3}	<ul style="list-style-type: none"> • Может ингибировать поверхностный вирусный белок (гемагглютинин), что предотвращает проникновение вируса внутрь клеток и стимулирует иммунный ответ • В некоторых странах используется для лечения гриппа 	<ul style="list-style-type: none"> • Возможно взаимодействие между арбидолом и индукторами и ингибиторами CYP3A4 • Потенциально метаболизируется в печени и кишечнике • Назначение пациентам с циррозом печени с осторожностью, вероятно, более безопасно с ЦП класс А по Child-Pugh (нет данных, необходим мониторинг функциональных проб печени)
Фавипиравир ^{1,2,3} /Фавилавир ^{1,2,3}	<ul style="list-style-type: none"> • Аналог гуанина, ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы, одобрен в Японии для лечения гриппа • Предварительные данные при изучении 80 больных COVID-19 	<ul style="list-style-type: none"> • Метаболизируется ксантин-оксидазой, альдегидоксидазой. • Изоферменты CYP450 не участвуют в метаболизме • Возможно повышение АЛТ и АСТ • Нет данных при циррозе печени
Софосбувир ^{2,3} , возможна комбинация с Рибавирином ²	<ul style="list-style-type: none"> • Нуклеотидный аналог, ингибитор РНК-полимеразы • Одобрен для лечения хронического гепатита С • In vitro данные показывают связь с РНК-зависимой РНК-полимеразой SARS-CoV-2 	<ul style="list-style-type: none"> • Хороший результат лечения хронического гепатита С, в том числе больных с декомпенсированным циррозом • У пациентов с циррозом печени иногда терапия осложняется декомпенсацией, может вызвать реактивацию гепатита В у коинфицированных пациентов • Рибавирин может вызывать гемолитическую анемию (LiverTox: Софосбувир, Рибавирин – категория E)
Барицитиниб ^{2,3}	<ul style="list-style-type: none"> • Ингибитор янус-киназы, способен прерывать эндоцитоз вируса и внутриклеточную сборку вирусных частиц • Может влиять как на воспаление, так и на проникновение клеточных вирусов 	<ul style="list-style-type: none"> • Возможно транзиторное, незначительное повышение АЛТ • противопоказан при наличии декомпенсированного цирроза (LiverTox: Барицитиниб – категория E)
Рекомбинантный интерферон альфа	<ul style="list-style-type: none"> • Стимулирует процесс презентации антигена иммунокомпетентным клеткам, модулирует активность киллеров, участвующих в противовирусном иммунитете 	<ul style="list-style-type: none"> • Возможно транзиторное, минимальное или умеренное повышение уровня аминотрансфераз • Иногда, прием был связан с индукцией аутоиммунных состояний, в том числе аутоиммунного гепатита у восприимчивых лиц (LiverTox: Интерферон альфа – категория A)
Рекомбинантный интерферон бета-1b	<ul style="list-style-type: none"> • Применяется для лечения рассеянного склероза, обладает противовирусным и иммуномодулирующим эффектом 	<ul style="list-style-type: none"> • Является хорошо известной причиной возникновения токсического гепатита минимальной активности, который иногда может развиваться в более тяжелое поражение печени с желтухой (LiverTox: Интерферон бета-1b – категория A)
Эмапалумаб ^{1,2,3}	<ul style="list-style-type: none"> • нейтрализует интерферон гамма 	<ul style="list-style-type: none"> • Прием ассоциируется с умеренным транзиторным повышением уровня АЛТ, обычно возникающим через несколько недель после начала лечения • Риск реактивации туберкулеза, пневмоцистной инфекции, опоясывающего лишая • Риск реактивации HBV инфекции (LiverTox: Эмапалумаб – категория E)
Мезилат камостата ^{1,2,3}	<ul style="list-style-type: none"> • Блокирует сериновую протеазу TMPRSS2 in vitro 	<ul style="list-style-type: none"> • Нет данных о лечении пациентов с ХЗП • Лекарственные взаимодействия неизвестны

Анакинра ^{2,3}	<ul style="list-style-type: none"> • Запланированы клинические исследования антагониста рецептора интерлейкина 1 для COVID-19 	<ul style="list-style-type: none"> • Прием ассоциируется с низкой скоростью повышения сывороточных ферментов, редкие случаи острого токсического гепатита (LiverTox: Анакинра – категория C)
-------------------------	--	---

¹ -в настоящий момент не зарегистрирован на территории РФ

² -препарат отсутствует во временных методических рекомендациях «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия 6 Министра здравоохранения Российской Федерации.

³ - эти препараты включены, т.к. они являются наиболее часто обсуждаемыми соединениями для COVID-19 и могут не иметь клинической эффективности (некоторые из них были рассмотрены на основе наблюдений in vitro или их способа действия).

Классификация вероятности лекарственно-индуцированного поражения печени (LiverTox®):

Категория А. Прямое или идиосинкразическое поражение печени.

Категория В. Высокая вероятность идиосинкразического поражения печени.

Категория С. Вероятно, способен вызывать идиосинкразическое поражение печени.

Категория D. Единичные сообщения о случаях вероятной гепатотоксичности.

Категория Е. Предположительная, не доказанная гепатотоксичность.

Категория Х. Влияние на печень неизвестно.

Таблица-4. Риск межлекарственных взаимодействий

	SOF/ VEL	OBV/ PTV/r + DSV	GZR/ EBR	SOF/ VEL/ VOX	GLE/ PIB	DCV	ETV	TDF	TAF
Лопинавир + ритонавир*	◆	●	●	●	●	■	◆	■	■
Хлорохин/ гидроксихлорохин	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Мефлохин	◆	■	◆	■	■	■	◆	◆	◆
Метилпреднизолон	◆	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Азитромицин	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Этопозид	◆	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆

DSV - dasabuvir; DCV - daclatasvir; EBR - elbasvir; ETV - entecavir; GLE - glecaprevir; GZR - grazoprevir; OBV - ombitasvir; PIB - pibrentasvir; PTV - paritaprevir; r - ritonavir; SOF - sofosbuvir; TDF - tenofovir disoproxil fumarate; TAF - tenofovir alafenamide; VEL - velpatasvir; VOX – voxilaprevir.



- клинически значимых взаимодействий не ожидается



- потенциальное взаимодействие, которое может потребовать корректировки доз, изменения времени введения или дополнительного мониторинга



- препараты не должны назначаться одновременно

* - противопоказан больным с декомпенсированным циррозом печени

Таблица-5. Риск межлекарственных взаимодействий возможных к назначению лекарственных средств для лечения COVID-19 у взрослых и наиболее часто применяемых препаратов для лечения заболеваний печени [16]

	АТВ	ЛПР/р	РДВ	ФВР	ХХН	ГХХН	РБВ	ТЦЗБ	ИФН-б
Цефтриаксон	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ципрофлоксацин	◆	■	◆	◆	■	■	◆	◆	◆
Офлоксацин	◆	■	◆	◆	■	■	◆	◆	◆
Эртапенем	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Имипенем/Циластатин	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Метронидазол	◆	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ванкомицин	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Рифаксимин	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Инсулин	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Метформин	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Флуконазол	◆	■	◆	◆	■	■	◆	◆	◆
Пропранолол	◆	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Карведилол	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Эзомепразол	●	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Рабепразол	●	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Омепразол	●	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Пантопразол	●	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Лактулоза	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Антациды	■	◆	◆	◆	■	■	◆	◆	◆
Азатиоприн	◆	◆	◆	◆	■	■	■	■	■
Циклоспорин	■	■	◆	◆	■	■	▲	◆	◆
Микофенолат	◆	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Такролимус	■	■	◆	◆	■	■	▲	◆	◆
Сиролимус	●	●	◆	◆	■	■	▲	◆	◆
Будесонид	●	●	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Метилпреднизолон	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Преднизолон	■	■	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Спиронолактон	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Фуросемид	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Торасемид	◆	▲	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Эплеренон	●	●	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
L-орнитин-L-аспартат	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Урсодезоксихолевая к-та	◆	L ▲	R ●	?	?	▲	◆	◆	◆
Обетихолевая к-та	■	■	?	?	◆	◆	◆	◆	◆

◆	Не ожидается клинически значимого взаимодействия ■ - относится только к ритонавиру
▲	Потенциальное взаимодействие слабой интенсивности, низкая вероятность необходимости мониторинга, изменения дозы или длительности приема ■ - относится только к лопинавиру
■	Потенциальное взаимодействие, может потребовать тщательного мониторинга, изменения дозы, длительности приема
●	Совместное использование запрещено

АТВ	Атазанавир	ГХХН	Гидроксихлорохин
ЛПР/р	Лопинавир/Ритонавир	РБВ	Рибавирин
РДВ	Ремдесвир	ТЦЗБ	Тоцилизумаб
ФВР	Фавипиравир	ИФН-β	Интерферон бета
ХХН	Хлорохин		