

УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ COVID-19: ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ Й МОЖЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Д.Г. Живиця

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»

Резюме. В оглядовій статті розглянуто використання L-орнітину-L-аспартату в патогенетичній терапії пацієнтів із супутніми захворюваннями печінки та COVID-19, розвитком гострих змін печінкових показників, порушенням детоксикаційної функції печінки, наявністю латентної або вираженої печінкової енцефалопатії.

Ключові слова: Гепатокс, L-орнітин-L-аспартат, COVID-19, печінкова енцефалопатія.

Hepatic damaging among the patients with COVID-19: pathophysiological mechanisms and treatment perspectives

D.H. Zhyvytsia

Public Enterprise 'Zaporizhzhia Medical Postgraduate Academy of the Ministry of Health of Ukraine'

Abstract. The present review analyzes the use of L-ornithine-L-aspartate within pathogenic therapy for the patients having COVID-19 and concomitant hepatic diseases, development of acute changes of the liver values, impairment of the liver's detoxing function and the presence of the hidden or apparent liver encephalopathy.

Keywords: Hepatotox, L-ornithine-L-aspartate, COVID-19, liver encephalopathy.



© Д.Г. Живиця

Надійшла до редакції 15.12.2020

* Адреса для листування (Correspondence): ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України». бульвар Вінтера, 20, м. Запоріжжя, 69096, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

У 2020 році коронавірусна хвороба — 2019 (COVID-19), спричинена коронавірусом 2-го типу, який викликає тяжкий гострий респіраторний синдром (SARS-CoV-2), перетворилася на пандемію. Станом на 01 грудня 2020 р., за повідомленнями Всесвітньої організації охорони здоров'я, було зареєстровано понад 61,8 млн підтверджених випадків COVID-19, у тому числі 1,4 млн смертей [1].

COVID-19 має широкий спектр клінічних проявів, від безсимптомного перебігу до тяжкої пневмонії, а також різних позалегеневих уражень. У багатьох пацієнтів, особливо з тяжким і критичним станом, спостерігаються печінкові ураження, які виникають унаслідок прогресування захворювання або реакцій на лікарські засоби, незалежно від наявності чи відсутності попередніх захворювань печінки [2, 3].

На сьогодні патогенетичні механізми пошкодження печінки при COVID-19 залишаються не до кінця зрозумілими, але, з огляду на великий тягар хронічних захворювань печінки у всьому світі, пошук можливих терапевтичних підходів до лікування уражень печінки в таких пацієнтів є вкрай актуальним.

Патогенез ураження печінки при COVID-19. Для проникнення в клітини людини SARS-CoV-2 може використовувати трансмембранну екзопептидазу ангіотензин-перетворюючий фермент 2 (ACE 2 — angiotensin converting enzyme 2) [4]. Рецептори ACE2 у великій кількості виявлені в епітеліальних клітинах верхніх дихальних шляхів, у легенях — на альвеолярних епітеліальних клітинах II типу, а також на ендотелії судин, кишечних ентероцитах та інших клітинах [5]. У дослідженні Gu et al. [6], окрім ACE2, виявлено ще 11 можливих рецепторів SARS-CoV-2, зокрема ASGR1 та KREMEN1, що може пояснювати мультиорганність уражень при COVID-19.

Печінка також може стати мішенню при COVID-19. У печінці рецептори ACE 2 в основному представлені на холангіоцитах (60% клітин) та в ендотеліальних клітинах, але не в гепатоцитах (лише 3% клітин) або клітинах Купфера (де рецептори ACE 2 відсутні) [7].

Пошкодження печінки при COVID-19 можна пояснити кількома механізмами:

1. Наявність гіпоксії та серцевої недостатності в пацієнтів із критичним перебігом COVID-19 може сприяти розвитку ішемічного (гіпоксичного) гепатиту [8]. Додаткове застосування методики високого позитивного тиску наприкінці видиху (PEEP) може спричинити розвиток застійних явищ у печінці у зв'язку зі збільшенням тиску в правому передсерді.

Гепатоцелюлярна гіпоксія в пацієнтів із COVID-19 може призводити до підвищення експресії ACE 2 та факторів, що активуються гіпоксією (hypoxia-inducible factors (HIFs)). Такі зміни можуть ще більше посилити порушення печінкового метаболізму, зокрема збільшення інтенсивності жирової дистрофії гепатоцитів [9]. Однак ці механізми не можуть пояснити ураження печінки у всіх пацієнтів, оскільки порушення лабораторних показників функції печінки часто трапляються в пацієнтів, яким не потрібна механічна вентиляція легень. Крім того, характер зростання АЛТ у цієї групи пацієнтів не відповідає характерним змінам при гіпоксичному гепатиті [10].

2. Можливе пряме цитопатичне ураження гепатоцитів вірусом SARS-CoV-2, який із кишечника може транслокуватися через порталну систему в печінку і спричинити пряме пошкодження внаслідок активної реплікації в гепатоцитах. У публікації Wang et al. [11] при дослідженні біоптатів печінки померлих пацієнтів із COVID-19 були виявлені здатні до реплікації частинки коронавірусу в цитоплазмі гепатоцитів. Про вірусне ураження гепатоцитів свідчив набряк мітохондрій, розширення ендоплазматичного ретикулу та дисфункція клітинної мембрани. Інфікування гепатоцитів SARS-CoV-2 не можна пояснити лише наявністю рецепторів ACE2. Можливо, рівень експресії ACE 2 у гепатоцитах регулюється при проникненні вірусу, з іншого боку, можуть існувати додаткові корецептори або інші рецептори SARS-CoV-2 на клітинах [11].
3. Розвиток гіперімунної відповіді при COVID-19 також може відігравати роль у пошкодженні печінки. При потрапленні SARS-CoV-2 через порталну систему в печінку відбувається активація неспецифічної ланки імунітету, розвиток запалення й інтенсивна секреція цитокінів. У деяких пацієнтів має місце розвиток цитокінового шторму з інтенсивним збільшенням у плазмі крові цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, фактора некрозу пухлини) та інших гострофазових протеїнів (СРП, феритину). Наслідком цього може бути дисрегуляція неспецифічної імунної відповіді та імуноопосередковане ураження гепатоцитів цитотоксичними CD8-лімфоцитами [12].

Патоморфологічні зміни печінки, виявлені при розтині пацієнтів із COVID-19, характеризуються наявністю мікроемфізматичного стеатозу, помірною імунозапальною активністю в порталних трактах і часточках печінки. Також характерною є наявність ураження дрібних

внутрішньопечінкових судин порталної системи у вигляді гострих (тромбоз) або хронічних змін (фіброз судинної стінки) з розвитком їх аномальної конфігурації. Ці зміни може спричинити безпосередньо вірус SARS-CoV-2 та імунна реакція на нього з порушенням коагуляції і пошкодженням ендотелію судин, а також додатковий токсичний вплив лікарських засобів, що використовуються для лікування пацієнтів [13].

Зміни печінкових показників при COVID-19. Зміни печінкових проб реєструються майже в половині пацієнтів із COVID-19: зокрема, підвищення рівня АСТ та АЛТ у 58,4 та 39,0% пацієнтів відповідно; підвищення ГГТ більше ніж у 3 рази майже в 41%, підвищення ЛДГ — у 20%, підвищення білірубину — у 3%, при нормальному рівні лужної фосфатази майже у всіх випадках [14]. У більшості пацієнтів підвищення рівня трансаміназ спостерігається між 4-м та 17-м днями госпіталізації. При цьому розвиток гострої печінкової недостатності зафіксований лише в окремих пацієнтів [15].

Більш високі рівні АЛТ, АСТ та білірубину були пов'язані з тяжчим перебігом COVID-19, і за наявності ураження печінки ризик розвитку тяжкої форми зростає у 9 разів. При розвитку смерті пацієнтів із COVID-19 частота підвищених печінкових показників становила від 58 до 78%. Рівень альбуміну в сироватці крові також був значно нижчим у пацієнтів, які померли через COVID-19 [16, 17].

Відомо, що підвищення сироваткового вмісту феритину, ІЛ-6, СРП і прокальцитоніну є ознаками несприятливого перебігу COVID-19. Водночас наявність додаткового підвищення рівня АЛТ і зниження концентрації альбуміну та кількості тромбоцитів свідчить про залучення печінки й прогнозує ще більш тяжку форму захворювання [16].

Медикаментозне ураження печінки при COVID-19. Порушення функції печінки в пацієнтів із COVID-19 може бути пов'язано з прийомом лікарських засобів, що підтверджується виявленням у біоптатах печінки помірного мікровезикулярного стеатозу з наявністю ознак імунноклітинного запалення [20].

У метааналізі Kulkarni et al. частота медикаментозного пошкодження печінки в пацієнтів із COVID-19 становила 25,4% [18]. Із цієї причини, коли в пацієнтів із COVID-19 виникають будь-які зміни печінкових проб, спочатку слід підтвердити або виключити медикаментозне ураження печінки. У багатьох пацієнтів із COVID-19 застосовуються жарознижувальні препарати, зокрема парацетамол, передозування якого є добре відомою причиною гострої печінкової недостатності. Серед

антибіотиків часто використовується азитроміцин, який також може індукувати пошкодження печінки через 1-2 тижні після початку його застосування [19]. При використанні противірусного препарату ремдесивіру в окремих дослідженнях до 23% пацієнтів мали підвищений вміст печінкових трансаміназ, що часто призводило до передчасного припинення лікування [20].

COVID-19 у пацієнтів із НАЖХП. Ризик тяжкого перебігу COVID-19 пов'язаний із чоловічою статтю, віком >60 років, ожирінням, ІМТ, супутніми захворюваннями та неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП). Наявність ожиріння корелює з необхідністю механічної вентиляції легень та ризиком смерті в пацієнтів із COVID-19 [61, 62]. Рівень експресії ACE 2 в жировій тканині вищий, ніж у легеневій тканині, чим пояснюється висока вразливість жирової тканини до проникнення вірусу, його активної реплікації і подальшого поширення в організмі з ураженням інших органів і систем [21, 22].

Пацієнти з ожирінням часто мають коморбідності, зокрема НАЖХП, діабет та гіпертонічну хворобу. Усі ці захворювання є незалежними факторами тяжкого перебігу COVID-19.

У пацієнтів із НАЖХП часто спостерігається підвищення рівня прозапальних цитокінів, що при COVID-19 значно посилює ймовірність гіперпродукції ІЛ-1 та ІЛ-6 і в більшості випадків може викликати цитокіновий шторм. Окрім того, на тлі COVID-19 спостерігається підвищення сироваткового вмісту моноцитарного хемоатрактантного білка 1, який є відомим хемокином, що підвищує активність стеатогепатиту і посилює пошкодження печінки в пацієнтів із НАЖХП [23].

За наявності НАЖХП ризик прогресування COVID-19 зростає в 6 разів (OR, 6,4; 95% CI, 1,5-31,2), а також має місце більша частота порушення функції печінки під час перебування в стаціонарі та триваліший період виділення вірусу [24].

COVID-19 у пацієнтів із хронічним гепатитом і цирозом печінки. Пацієнти з наявними хронічними захворюваннями печінки мають більший ризик ураження печінки SARS-CoV-2. За даними метааналізу Oyelade та ін., у пацієнтів з уже існуючим захворюванням печінки спостерігається підвищений ризик розвитку тяжкої форми COVID-19 (57,33%) і вища летальність (17,65%). Це може бути пов'язано з імунною дисфункцією на тлі цирозу, а також наявністю тромбоцитопенії і лімфоцитопенії в цих пацієнтів [25].

Щодо лікування вірусного гепатиту в пацієнтів, які інфікувалися SARS-CoV-2, рекомендується продовжувати лікування гепатиту В та гепатиту С, якщо це лікування розпочато до розвитку

COVID-19. У пацієнтів з автоімунними захворюваннями печінки, якщо вони отримують імуносупресивну терапію, значно підвищується ризик тяжкої форми COVID-19, що підкреслює необхідність їх раннього тестування і раннього спостереження. Наразі не рекомендується зменшувати чи переривати імуносупресивну терапію в цих пацієнтів, окрім тяжких випадків COVID-19 із лімфопенією чи бактеріальною/грибковою суперінфекцією [26].

У пацієнтів із цирозом, окрім підвищеного ризику тяжкої форми COVID-19, значно підвищується ризик декомпенсації, а також можливість розвитку печінкової недостатності (acute-on-chronic liver failure) [27]. При COVID-19 відбувається значна активація цитокінів, які індукують апоптоз та некроз гепатоцитів, що в умовах зменшення резерву печінки може призвести до декомпенсації. При розвитку декомпенсації цирозу ризик смерті збільшується з 26,2 до 63,2%. Для попередження декомпенсації в пацієнтів із цирозом слід ретельно дотримуватися рекомендацій із профілактики спонтанного бактеріального перитоніту і печінкової енцефалопатії [28].

Можливість застосування L-орнітину-L-аспартату в лікуванні пацієнтів із COVID-19 і ураженням печінки. Патогенетичні механізми пошкодження печінки при COVID-19 дуже різноманітні і не до кінця зрозумілі, проте підтримка адекватного печінкового метаболізму є важливим завданням при лікуванні пацієнтів. Тому доцільним видається призначення лікарських засобів, що мають ефективну захисну дію на клітини печінки, до числа яких відноситься L-орнітин-L-аспартат.

L-орнітин-L-аспартат — це суміш ендегенних амінокислот із доведеною ефективністю посилювати виведення аміаку гепатоцитами і скелетними м'язами в пацієнтів із печінковою енцефалопатією. Детоксикаційна функція печінки є однією з основних, і з огляду на провідну роль печінки у виведенні надлишку аміаку, не дивно, що в пацієнтів із гострими та хронічними ураженнями печінки має місце гіперамоніємія [29].

Крім доведеної ролі в детоксикації аміаку, L-орнітин-L-аспартат має безпосередньо захисний вплив на гепатоцити. Головний механізм дії L-орнітину-L-аспартату як детоксиканта аміаку при захворюваннях печінки включає виведення аміаку за допомогою двох різних шляхів, а саме посилення синтезу сечовини (де L-орнітин є проміжним продуктом) перипортальними гепатоцитами і синтезу глутаміну за допомогою ферменту глутамінсинтетази, яка локалізується в перивенулярних гепатоцитах і скелетних м'язах. Використання L-орнітину-L-аспартату приводить до відновлення синтезу глутаміну

в печінці і, відповідно, покращення її метаболічного стану, який був порушений під впливом агресивних факторів (вірус, ішемія, токсин). Додатковим важливим ефектом L-орнітину-L-аспартату є підвищення вмісту глутатіону, який є одним з основних антиоксидантів та який може ефективно протидіяти окисному пошкодженню клітин [30]. У сукупності ці дані становлять переконливе обґрунтування гепатопротекторної дії L-орнітину-L-аспартату, а саме детоксикаційних і антиоксидантних властивостей двох продуктів його метаболізму (глутаміну й глутатіону).

Для лікування пацієнтів з ураженнями печінки середньої тяжкості рекомендована добова доза становить до 4 ампул (40 мл) L-орнітину-L-аспартату, розведеного в 400 мл розчину (0,9% розчину натрію хлориду, 5% розчину глюкози чи розчині Рінгера) внутрішньовенно. У разі наявності тяжкої печінкової енцефалопатії доза може підвищуватися до 8 ампул (80 мл) упродовж 24 годин. Максимальна швидкість введення L-орнітину-L-аспартату становить 5 г на годину (що відповідає вмісту 1 ампули).

У дослідженні Grungreiff et al. [31] застосування L-орнітину-L-аспартату приводило до дозозалежного зменшення підвищеного рівня ферментів (АЛТ, АСТ і ГГТ) у пацієнтів із жировою інфільтрацією печінки. При COVID-19 пошкодження печінки залежить від різних факторів, але патоморфологічні прояви дуже схожі — розвиток мікроемулярного стеатозу, і тому застосування L-орнітину-L-аспартату в таких пацієнтів, особливо із супутньою НАЖХП, є досить обґрунтованим і може попередити прогресування печінкового ураження.

Ще одним додатковим важливим ефектом L-орнітину-L-аспартату є 2,5-кратне збільшення рівнів L-аргініну в плазмі, який є субстратом синтезу NO, і, відповідно, значне поліпшення печінкової мікроциркуляції і мікросудинної перфузії [32]. У патогенезі будь-яких захворювань печінки порушення печінкової мікроциркуляції і розвиток спазму судин є важливими факторами печінкового пошкодження. Тому застосування препаратів, які впливають на спазм, зокрема L-орнітину-L-аспартату, може забезпечити ефективну стратегію лікування пацієнтів із печінковими ураженнями. У дослідженні Ergolova et al. застосування L-орнітину-L-аспартату в пацієнтів із неалкогольним стеатогепатитом зменшувало спротив судин і покращувало печінкову мікроциркуляцію незалежно від ступеня фіброзу [33].

Таким чином, L-орнітин-L-аспартат може додатково використовуватися в патогенетичній терапії пацієнтів із супутніми захворюваннями

печінки і COVID-19, розвитком гострих змін печінкових показників, порушенням детоксикаційної функції печінки, наявністю латентної або вираженої печінкової енцефалопатії.

На ринку України молекула L-орнітину-L-аспартату представлена вітчизняним препаратом Гепатокс, виготовленим у Німеччині, виробництво

компанії Nikorpharm. Теоретичні дані та клінічний досвід свідчать, що включення до схеми комплексного лікування пацієнтів із супутніми захворюваннями печінки і COVID-19 препарату Гепатокс може мати сприятливий вплив на клінічний перебіг захворювання, зменшення тяжкості стану пацієнта і прискорити одужання.

Список використаної літератури

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic, 2020. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-1-december-2020>
2. Li Y., Xiao S. Hepatic involvement in COVID-19 patients: pathology, pathogenesis and clinical implications [Review] // *J. Med. Virol.* — 2020. — 92. — P. 1491-1494.
3. Sun J., Aghemo A., Forner A., Valenti L. COVID-19, and liver disease // *Liver Int.* — 2020. — 40. — P. 1278-1281.
4. Walls A.C., et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein // *Cell.* — 2020. — 181. — P. 281-292.
5. Singh H., Choudhari R., Nema V., Khan A.A. ACE2 and TMPRSS2 polymorphisms in various diseases with special reference to its impact on COVID-19 disease // *Microb. Pathog.* — 2020. — 150. — P. 104621.
6. Gu, Y. et al. Interaction network of SARS-CoV-2 with host receptome through spike protein. Preprint at 10.1101/2020.09.09.287508 (2020).
7. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L., Lely A.T., Navis G., van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis // *J. Pathol.* — 2004. — 203. — P. 631-637.
8. Gao Q.Y., Chen Y.X., Fang J.Y. 2019 Novel coronavirus infection and gastrointestinal tract // *J. Dig. Dis.* — 2020. — 21. — P. 125-126.
9. Chen J., Chen J., Fu H., Li Y., Wang L., Luo S. Hypoxia exacerbates nonalcoholic fatty liver disease via the HIF-2alpha/PPARalpha pathway // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2019. — 317. — E710-E722.
10. Bangash M.N., Patel J., Parekh D. COVID-19, and the liver: little cause for concern // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* — 2020. — 5. — P. 529-530.
11. Wang Y., Liu S., Liu H., et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19 // *J. Hepatol.* — 2020. — 73. — P. 807-816.
12. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression // *Lancet North Am. Ed.* — 2020. — 395. — P. 1033-1034.
13. Xu Z., Shi L., Wang Y., et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // *Lancet Respir. Med.* — 2020. — 8. — P. 420-422.
14. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area // *JAMA.* — 2020. — 323. — P. 2052-2059.
15. Weber S., Mayerle J., Irlbeck M., Gerbes A.L. Severe liver failure during SARS-CoV-2 infection // *Gut.* — 2020. — 69. — P. 1365-1367.
16. Zhou F., Yu T., Du R., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet.* — 2020. — 395. — P. 1054-1062.
17. 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. — P. 924-935.
18. Kulkarni A.V., Kumar P., Tevethia H.V., et al. Systematic review with meta-analysis: liver manifestations and outcomes in COVID-19 // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2020. — 52. — P. 584-599.
19. Martinez M.A., Vuppalanchi R., Fontana R.J., et al. Clinical and histologic features of azithromycin-induced liver injury // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2015. — 13. — P. 369-376.
20. Wang Y., Zhang D., Du G., et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial // *Lancet.* — 2020. — 395. — P. 1569-1578.
21. Caussy C., Wallet F., Laville M., Disse E. Obesity is associated with severe forms of COVID-19 // *Obesity.* — 2020. — 28. — P. 1175.
22. Bourgeois C., Gorwood J., Barrail-Tran A., et al. Specific biological features of adipose tissue, and their impact on HIV persistence // *Front. Microbiol.* — 2019. — 10. — P. 2837.
23. Boeckmans J., Rodrigues R.M., Demuyser T., et al. COVID-19 and drug-induced liver injury: a problem of plenty or a petty point? // *Arch. Toxicol.* — 2020. — 94. — P. 1367-1369.
24. Ji D., Qin E., Xu J., Zhang D., Cheng G., Wang Y. et al. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: A retrospective study // *J. Hepatol.* — 2020. — 73 (2). — P. 451-453.
25. Oyelade T., Alqahtani J., Canciani G. Prognosis of COVID-19 in patients with liver and kidney diseases: an early systematic review and meta-analysis // *Trop. Med. Infect. Dis.* — 2020. — 5. — P. 80.
26. Boettler T., Newsome P.N., Mondelli M.U., et al. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID Position Paper // *JHEP Rep.* — 2020. — 2. — P. 100113.
27. 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. — P. 195-199.
28. Bonnel A.R., Bunchorntavakul C., Reddy K.R. Immune Dysfunction and infections in patients with cirrhosis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — 9. — P. 727-738.
29. Butterworth R.F., Kircheis G., Hilger N., McPhail MJW. Effect of L-ornithine L-aspartate for the treatment of hepatic encephalopathy and hyperammonemia in cirrhosis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Clin. Exp. Hepatol.* — 2018. — 8 (3). — P. 301-313.
30. Najmi A.K., Pillai K.K., Pal S.N., Akhtar M., Aqil M., Sharma M. Effect of L-ornithine L-aspartate against thioacetamide-induced hepatic damage in rats // *Ind. J. Pharmacol.* — 2010. — 42. — P. 384-387.
31. Grüngreif K., Lambert-Baumann J. Efficacy of L-ornithine L-aspartate granules in chronic liver diseases // *Med. Welt.* — 2001. — 52. — P. 219-226.
32. Ramalho F.S., Fernandez-Monteiro I., Rosello-Catafau J., Peralta C. Hepatic microcirculatory failure // *Acta Cir. Bras.* — 2006. — 21. — P. 48-53.
33. Ermolova T., Ermolov S. Correction of intrahepatic microcirculation disorders by L-ornithine L-aspartate in chronic liver disease patients // *J. Hepatol.* — 2018. — 68 (1). — P. 585-586.