



COVID-19



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-219-11-146-152>

Поражение печени COVID-19. Особенности лабораторной и инструментальной диагностики

Тарасенко С.В., Готов Д.А., Песков О.Д., Соколова С.Н., Жучкова У.В., Рахмаев Т.С., Баконина И.В., Богомолов А.Ю., Тюленев Д.О., Бровкина С.Н. Быкова С.Г.

ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, (Высоковольная ул., 9, Рязань, Рязанская обл., 390026, Россия)

Государственное бюджетное учреждение Рязанской области «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи», (ул. Стройкова, д. 85, г. Рязань, 390026, Россия)

Для цитирования: Тарасенко С.В., Готов Д.А., Песков О.Д., Соколова С.Н., Жучкова У.В., Рахмаев Т.С., Баконина И.В., Богомолов А.Ю., Тюленев Д.О., Бровкина С.Н. Быкова С.Г. Поражение печени COVID-19. Особенности лабораторной и инструментальной диагностики. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;215(11): 146–152. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-219-11-146-152

✉ Для переписки:

Жучкова

Ульяна

Владимировна

juchkova.uliana@

gmail.com

Тарасенко Сергей Васильевич, д.м.н., профессор, профессор (звание), заведующий кафедры Госпитальной хирургии; Заслуженный врач РФ; врач-хирург высшей категории, врач-хирург отделения неотложных заболеваний печени и поджелудочной железы

Готов Дмитрий Александрович, ассистент кафедры Госпитальной хирургии; врач-хирург хирургического отделения № 1

Песков Олег Дмитриевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры Госпитальной хирургии; Отличник здравоохранения, врач-хирург высшей категории; врач-хирург отделения неотложных заболеваний печени и поджелудочной железы

Соколова Светлана Николаевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры Госпитальной хирургии; врач-хирург высшей категории; врач-хирург отделения неотложных заболеваний печени и поджелудочной железы

Жучкова Ульяна Владимировна, к.м.н., доцент, врач-хирург первой квалификационной категории, врач-хирург отделения неотложной хирургии

Рахмаев Тимур Саидович, ассистент кафедры Госпитальной хирургии; врач — хирург высшей категории; врач-хирург и врач ультразвуковой диагностики отделения общей хирургии № 1

Баконина Ирина Владимировна, ассистент кафедры Госпитальной хирургии; врач — хирург высшей категории; врач-хирург отделения неотложных заболеваний печени и поджелудочной железы; врач ультразвуковой диагностики

Богомолов Алексей Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии; врач — хирург первой категории;

врач-хирург отделения неотложных заболеваний печени и поджелудочной железы; врач-хирург отделения рентгеноэндovasкулярных методов лечения

Тюленев Даниил Олегович, к.м.н., ассистент, врач-хирург первой квалификационной категории, врач-хирург отделения неотложной хирургии

Бровкина Светлана Николаевна, врач ультразвуковой диагностики

Быкова София Геннадьевна, студентка 6 курса, лечебного факультета

Резюме

Цель исследования — проанализировать патогенез поражения печени при COVID-19, а также изучить особенности диагностики.

Материалы исследования: проанализирована литература и собственные данные по особенностям патогенеза поражения печени, а также проведена оценка лабораторной и инструментальной диагностики у пациентов с COVID-19.

Результаты исследования. У пациентов поражение печени проявлялось повышением печеночных ферментов, а также в диффузном снижении ее плотности при КТ. Тяжесть заболевания обусловлена цитокиновым штормом, вызванным дисфункциональным иммунным ответом на вирус, факторами вирулентности вирусов, а также наличием сопутствующих заболеваний, особенно связанных с патологией печени, например цирроз или стеатоз.

EDN: WGFZKX



Выводы. Новая коронавирусная инфекция COVID-19, вызываемая SARS-CoV-2, продолжает распространяться по всему миру. Основной мишенью являются органы дыхательной системы. Однако в числе пациентов с COVID-19 встречались поражения ЦНС, кишечника, миокарда и печени. Дисфункцию печени в большинстве случаев нужно рассматривать как результат вторичного повреждения из-за ССВР, ОРДС, гипоксии, полиорганной недостаточности, воздействия иммунных факторов, и приеме гепатотоксичных препаратов.

Ключевые слова: печень, COVID-19, SARS-CoV-2, АПФ-2, стеатоз, КТ

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-219-11-146-152>

Comparison of access to the superior mesenteric artery during the execution of the pancreatoduodenal resection in patients with borderline-resectable cancer of the pancreatic head

S.V. Tarasenko, D.A. Glotov, O.D. Peskov, S.N. Sokolova, U.V. Zhuchkova, T.S. Rakhmaev, I.V. Bakonina, A.Yu. Bogomolov, D.O. Tyulenev, S.N. Brovkina, S.G. Bykova

Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, (9, Vysokovolt'naya st., Ryazan, 390026, Russia)
City Clinical Hospital of Emergency Medical Care, (85, Stroykova str., Ryazan, 390026, Russia)

For citation: S.V. Tarasenko, O.D. Peskov, S.N. Sokolova, U.V. Zhuchkova, T.S. Rakhmaev, I.V. Bakonina, A.Yu. Bogomolov, D.O. Tyulenev, D.A. Glotov, S.N. Brovkina, S.G. Bykova. Comparison of access to the superior mesenteric artery during the execution of the pancreatoduodenal resection in patients with borderline-resectable cancer of the pancreatic head. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;215(11): 146–152. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-219-11-146-152

✉ **Corresponding author:**
Ulyana V. Zhuchkova
juchkova.uliana@gmail.com

Sergey V. Tarasenko, MD, Professor, Professor (title), Head of the Department of Hospital Surgery; Honored Doctor of the Russian Federation; surgeon of the highest category, surgeon of the Department of emergency diseases of the liver and pancreas
Dmitry A. Glotov, Assistant of the Department of Hospital Surgery; surgeon of the Surgical department No. 1
Oleg D. Peskov, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Hospital Surgery; Excellent health care, surgeon of the highest category; surgeon of the department of emergency diseases of the liver and pancreas
Svetlana N. Sokolova, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Hospital Surgery; surgeon of the highest category; surgeon of the Department of emergency diseases
Ulyana V. Zhuchkova, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, surgeon of the first qualification category, surgeon of the Department of Emergency Surgery
Timur S. Rakhmaev, Assistant of the Department of Hospital Surgery; a surgeon of the highest category, a surgeon and a doctor of ultrasound diagnostics of the Department of General surgery No. 1
Irina V. Bakonina, Assistant of the Department of Hospital Surgery; surgeon of the highest category; surgeon of the department of emergency diseases of the liver and pancreas; doctor of ultrasound diagnostics
Alexey Yu. Bogomolov, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Surgery; surgeon of the first category, surgeon of the department of emergency diseases of the liver and pancreas; surgeon of the department of X-ray endovascular methods of treatment
Daniil O. Tyulenev, Candidate of Medical Sciences, assistant, surgeon of the first qualification category, surgeon of the Department of Emergency Surgery
Svetlana N. Brovkina, ultrasound diagnostics doctor
Sofiya G. Bykova, a 6th-year student of the medical faculty

Summary

The aim of the study — to analyze the pathogenesis of liver damage in COVID-19, as well as to study the features of diagnosis.

Research materials: literature and own data on the peculiarities of the pathogenesis of liver damage were analyzed, as well as an assessment of laboratory and instrumental diagnostics in patients with COVID-19.

The results of the research. In patients, liver damage was manifested by an increase in liver enzymes, as well as a diffuse decrease in its density during CT. The severity of the disease is caused by a cytokine storm caused by a dysfunctional immune response to the virus, viral virulence factors, as well as the presence of concomitant diseases, especially those associated with liver pathology, such as cirrhosis or steatosis.

Conclusions. The new COVID-19 coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 continues to spread worldwide. The main target is the organs of the respiratory system. However, among the patients with COVID-19, there were lesions of the central nervous system, intestines, myocardium and liver. Liver dysfunction in most cases should be considered as a result of secondary damage due to CVD, ARDS, hypoxia, multiple organ failure, exposure to immune factors, and taking hepatotoxic drugs.

Keywords: liver, COVID-19, SARS-CoV-2, ACE-2, steatosis, CT

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список терминов:

COVID-19 — Coronavirus Disease 2019, коронавирусная инфекция
SARS-CoV-2 — тяжелый острый респираторный синдром коронавирусом 2
CCBP — синдром системной воспалительной реакции

ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром
АПФ-2 — ангиотензин — превращающего фермента 2
TLR — toll-подобные рецепторы
КТ — компьютерная томография
УЗИ — ультразвуковое исследование

Актуальность

Коронавирус представляет собой оболочечный одноцепочечный РНК-вирус, относящийся к семейству Coronaviridae и подсемейству Orthocoronavirinae. Это один из самых крупных вирусов с размером от 27 до 34 килобаз. В 2020 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) назвала новый коронавирус тяжелый острый респираторный синдром коронавирусом 2 (SARS-CoV-2), а заболевание — коронавирусная болезнь (COVID-19 — Coronavirus Disease 2019),

которая с тех пор классифицируется как пандемия. Охват заболевших варьируется у взрослых в возрасте от 18 до 64 лет, что составляет примерно 70% инфицированного населения. Тем не менее, люди в возрасте 65 лет и старше имеют самые высокие показатели летальности. Основной мишенью коронавирусной инфекции являются органы дыхательной системы, однако среди пациентов с COVID-19 встречались повреждения ЦНС, кишечника, миокарда, почек и печени.

Механизмы повреждения печени при COVID-19

Повреждение и дисфункция печени обусловлены прямым цитопатическим действием вируса COVID-19, а также вторичными эффектами таких факторов, как синдром системной воспалительной реакции (CCBP), гипоксия (связанная с повреждением легких), полиорганная недостаточность, иммуноопосредованное сопутствующее повреждение или обострение ранее существовавшего заболевания печени, применение гепатотоксических препаратов.

Учитывая более высокую экспрессию рецепторов — ангиотензин-превращающий фермента 2 (АПФ-2) в холянгиоцитах, печень является потенциальной мишенью для SARS-CoV-2. Воздействие вируса на холянгиоциты приводит к их дисфункции, также он индуцирует CCBP, приводящую к патологическим изменениям непосредственно в функциональных клетках печени. Экспрессия АПФ-2 в неизмененных гепатоцитах низкая, однако в печени человека с циррозом внутри большинства цирротических узелков был обнаружен АПФ-2. В исследованиях по культивированию гепатоцитов в условиях гипоксии было обнаружено увеличение экспрессии АПФ-2 на уровне мРНК, скорость которой повышается параллельно продолжительности гипоксии. Такие же показатели имеют пациенты со стеатозом печени. Гибель гепатоцитов вызвали вирус или лимфоциты, распознавшие инфицированные клетки, точно сказать нельзя. Но доказано, что COVID-19

может вызвать обострение основного хронического заболевания печени, приводящего к печеночной декомпенсации и острой хронической печеночной недостаточности, которая приведет к смерти.

Печень является ключевым органом во всех метаболических процессах. Она имеет уникальную сосудистую систему, получающую большую часть кровоснабжения из желудочно-кишечного тракта по воротной вене, а это значит постоянное поступление чужеродных антигенов и комменсальных бактериальных продуктов. Эти патогены кишечного происхождения стимулируют клетки печени и вызывают особый иммунный ответ через семейство рецепторов распознавания образов, Toll-подобных рецепторов (TLR). Перекрестные помехи между чужеродными антигенами и TLR на иммунных клетках запускают уникальный набор механизмов для индукции иммунитета, приводящих к различным острым и хроническим заболеваниям печени, таких как цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному, из-за выработки иммуноактивирующих и иммунорегуляторных цитокинов. Несмотря на то, что печень обладает способностью к компенсаторной гиперплазии, циркулирующие цитокины вполне могут ее ингибировать. Поэтому, при недостаточном функциональном резерве и триггерных факторов, таких как острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС)

и ССВР, истощающих организм, может развиваться печеночная недостаточность.

Иммуноопосредованное повреждение, вызванное тяжелым ССВР после заражения COVID-19, при котором маркеры воспаления повышаются, что приводит к “цитокиновой буре” Цитокиновый шторм провоцирует внезапное ухудшение состояния пациента, поскольку пациент быстро переходит в состояние полиорганной недостаточности.

Во многих случаях причина развития повреждений печени при COVID-19 ассоциируется с гепатотоксичными препаратами, которые применяются в качестве этиотропного лечения инфекции SARS-CoV-2 и патогенетической терапии COVID-19.

Было доказано, что лопинавир/ритонавир, гидроксихлорохин, азитромицин, умифеновир, фамипиравир, рекомбинантный интерферон бета-1b, обладают потенциальной гепатотоксичностью.

Лопинавир/ритонавир — антиретровирусный препарат, который хорошо взаимодействует с препаратами иммуносупрессивного ряда. Однако его не следует назначать одновременно с ингибиторами mTOR (сиролимус, эверолимус). При одновременном применении с ингибиторами кальциневрина (циклоsporин, такролимус) необходимо контролировать концентрацию лопинавира/ритонавира.

Риск гепатотоксичности низкий у пациентов с хроническими заболеваниями печени, но не рекомендуется пациентам с декомпенсированным циррозом печени.

Антибиотики вызывают развитие идиосинкразического повреждения печени, на первом месте в списке стоит амоксициллин/клавуланат, затем флуклоксациллин, за которым следуют эритромицин. Некоторые лекарственные вещества провоцируют преимущественно гепатоцеллюлярное поражение (амоксициллин/клавуланат, trovafloxacin), другие холестатическое (сульфаметоксозол, пероральный тетрациклин) или смешанное. При назначении антибактериальной терапии пациентам с циррозом нужно оценивать не только потенциальную гепатотоксичность, но и другие побочные эффекты.

Причина гепатотоксичности парацетамола еще до конца не изучена, повреждение печени, вероятно, обусловлено токсичным промежуточным соединением, которое, ковалентно связываясь с гепатоцитами, вызывает некроз центральной части печеночных долек. Альтернативное объяснение некроза подразумевает переокисление липидов и окисление тиольных групп ключевых ферментов печени, в частности Ca²⁺-транслоказ.

Лабораторные показатели

При COVID-19 в общем анализе крови регистрируются лейкопения и тромбоцитопения, в биохимическом повышение С-реактивного белка, который вырабатывается в печени, ферритина, общего билирубина, активности лактатдегидрогеназы, D-димера. Изменения функциональных

показателей печени, обнаруживаемые при COVID-19, ассоциируются с прогрессированием и тяжестью инфекционного процесса. Выявляется высокий уровень ИЛ-1β, ИЛ-6 и ИЛ-10, которые являются провоспалительными цитокинами, снижение CD3+ Т-клеток и NK-клеток.

Инструментальные исследования

Компьютерная томография (КТ) представляет собой рентгенологическое обследование, при котором орган сканируется рентген-лучами. В результате получают послойные снимки, которые объединяются в трехмерные изображения. Томограммы позволяют оценить строение и анатомические особенности печени, выявить патологии, травмы, воспаления и опухоли, а также получить детальную информацию о расположении соседних органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

На КТ-снимках печень в норме имеет четкие ровные края, однородную структуру и плотность +55...+70 HU (изоденсная), внутрипеченочные

и внепеченочные желчные протоки не расширены, вены портальной системы нормального диаметра (9–14 мм).

При вирусном поражении печени определяется диффузный, однородный стеатоз печени, характеризующийся снижением ее плотности (1-я степень — +26...+47 HU, 2-я степень — +19...+30 HU, 3-я степень — ниже +19 HU), внутрипеченочные сосуды становятся изоденсными или гиперденсными по отношению к ткани печени, в некоторых случаях выявляется гепатомегалия. Для точного определения гепатомегалии, стеатоза, инфаркта печени следует провести ультразвуковое исследование (УЗИ).

Клинические исследования

Клинический случай 1. Пациент 58 лет, COVID-19, объем поражения легких более 75%, активная фаза. Ниже представлены на рисунке 1 компьютерные томограммы, а в таблице 1 отражены биохимические исследования крови данного больного.

Клинический случай 2. На рисунке 2 представлены КТ срезы пациентки 55 лет с COVID-19, в таблице 2 ее биохимические анализы.

Клинический случай 3. На рисунке 3 компьютерные томограммы пациента 53 лет, COVID-19. В легких — положительная эволюция изменений по типу организации. Средняя плотность печени при первичном исследовании 40 HU, при повторном — 50 HU. Ниже представлены биохимический анализ крови (таблица 3) и УЗИ брюшной полости (рисунок 4).

Рисунок 1.

Компьютерные томограммы. Верхний ряд (а–в) — легочное электронное окно, нижний (г–е) — мягкотканное. На уровне сканирования — неоднородное понижение плотности ткани печени с участками до 20–30 HU.

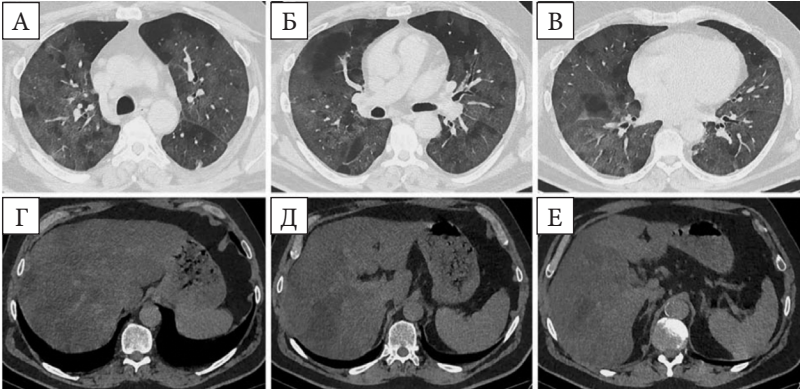


Figure 1.

The top row is a lung window (а–в), the lower one is abdomen window (г–е). There is a patchy decrease of liver density with areas up to +20...+30 HU.

Таблица 1. Биохимический анализ крови

Дата	Ед.изм	16.03.2022	19.03.2022
Билирубин	мкмоль/л	70,2	69,8
Прямой билирубин	мкмоль/л	13	9
Непрямой билирубин	мкмоль/л	57,2	60,8
АЛТ	ЕД/л	56	52
АСТ	Ед/л	55,7	53,5
Общий белок	г/л	45	46
ЛДГ	Е/л	800	753
СРБ	мг/л	351,4	312
ЩФ	Е/л	141	136

Рисунок 2.

КТ срезы на уровне главных бронхов (а, б — легочное электронное окно) и верхних отделов живота (в, г, д, е — мягкотканное электронное окно). Исследования от 09.05.2022 (верхний ряд) и 15.05.2022 (нижний ряд). Средняя плотность печени при первичном исследовании 43 HU, при повторном — 52 HU. При повышении плотности в S4 и на границе S5/6 (стрелки) проявились участки, подозрительные на объемные образования, которые достоверно не визуализировались при первичном сканировании.

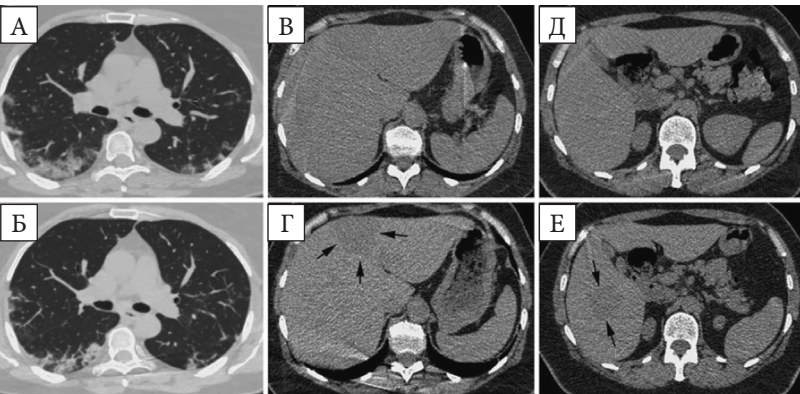


Figure 2.

Scans at the level of the main bronchi (а, б– pulmonary window) and upper part of abdomen (в, г, д, е — abdomen window). Studies from 09.05.2022 (top row) and 15.05.2022 (bottom row). The average liver density in the initial study is +43 HU, and in the follow-up study — +52 HU. Abnormal areas in SIV and at the SV/VI border were detected in the liver when the density increased (arrows), which were not reliably visualized in the initial scan.

Таблица 2. Биохимический анализ крови

Дата	Ед.изм	09.03.2022	15.03.2022
Билирубин	мкмоль/л	73,5	72
Прямой билирубин	мкмоль/л	15,9	12,9
Непрямой билирубин	мкмоль/л	57,6	59,1
АЛТ	ЕД/л	59	51
АСТ	Ед/л	52,6	53,5
Общий белок	г/л	47	49
ЛДГ	Е/л	498	502
СРБ	мг/л	214,6	195
ЩФ	Е/л	138	134

Рисунок 3.

Компьютерные томограммы, срезы на уровне дуги аорты (а, б) и главных бронхов (в, г) в легочном электронном окне и верхних отделов живота (д, е) в мягкотканном электронном окне. Исследования от 03.04.2022 (верхний ряд) и 11.04.2022 (нижний ряд).

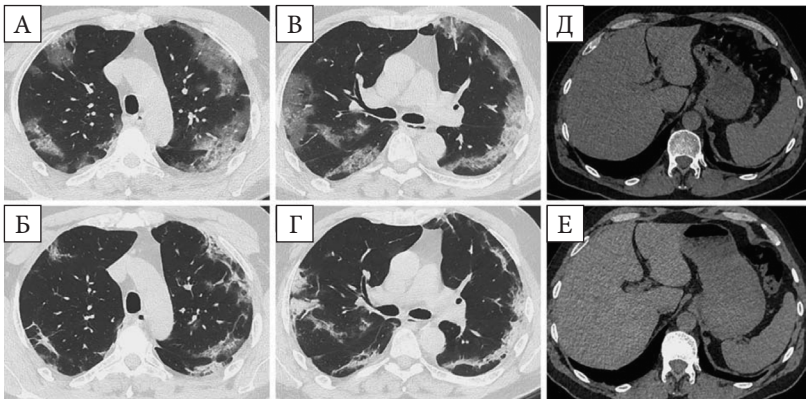


Figure 3.

Scans at the level of the aortic arch (a, б) and main bronchi (в, г), pulmonary window and upper part of abdomen (д, е), abdomen window. Studies from 03.04.2022 (top row) and 11.04.2022 (bottom row).

Таблица 3.
Биохимический анализ крови

Дата	Ед.изм	03.04.2022	11.04.2022
Билирубин	мкмоль/л	43	41
Прямой билирубин	мкмоль/л	6	5
Непрямой билирубин	мкмоль/л	37	36
АЛТ	ЕД/л	65	62,3
АСТ	Ед/л	59,7	56,4
Общий белок	г/л	46	46
ЛДГ	Е/л	382	325
СРБ	мг/л	120	111
ЩФ	Е/л	130	132

Рисунок 4.
УЗИ органов
брюшной полости

ГБУ РО «ГОРОДСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА № 11»
ОТДЕЛЕНИЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ
УЗИ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

Ф.И.О. [redacted] дата 18.04.22
ПЕЧЕНЬ: увеличена в раз-ках
ТЛД 68 мм КВР 145 мм
Эхогенность несколько повышена
Эхоструктура гетерогенная

НПВ 21 мм ВОРОТНАЯ ВЕНА 8 мм
ЖЕЛЧНЫЙ ПУЗЫРЬ:
форма с перемещением в теле и шейки 90-95 мм
стенки 3,0 мм
испаренности не выявлено

поджелудочная железа: контуры четкие
размеры: головка 2,9 мм, тело 11 мм, хвост 2,3 мм
Эхогенность не изменена
Эхоструктура гетерогенная

Воротная вена: нормальная
Селезенка: размеры 112x42 мм
Эхоструктура гетерогенная контуры ровные

Вывод: увеличение печени, расширение желчного пузыря, увеличение селезенки, гетерогенная эхоструктура печени и селезенки.

Врач Анна Губина

Заключение

Новая коронавирусная инфекция COVID-19, вызываемая SARS-CoV-2, структура которого аналогична структуре SARS и MERS, однако являющаяся более патогенной из-за уникальных свойств ее S-белка, продолжает распространяться по всему миру. Инфекция была объявлена пандемией в еще начале 2020 года, от которой пострадали более 4 миллионов человек со всей планеты, особенно пострадали пожилые и люди с сопутствующими заболеваниями.

В проанализированной литературе нет достоверных данных о том, что SARS-CoV-2 непосредственно поражает функциональные клетки печени. Из этого следует, что дисфункция печени, связанная с коронавирусной инфекцией, в большинстве случаев должна рассматриваться как результат вторичного повреждения из-за ССВР, ОРДС, гипоксии, полиорганной недостаточности, воздействии иммунных факторов, и приеме препаратов, обладающих гепатотоксичностью.

Тяжесть и прогноз заболевания определяется общим состоянием пациента, наличием или отсутствием сопутствующей патологии, факторами вирулентности вируса, биохимическими показателями (повышение печеночных ферментов), результатами КТ, на которых выявляется снижение плотности ткани.

Литература | References

1. Lee IC, Huo TI, Huang YH. Gastrointestinal and liver manifestations in patients with COVID-19. *J Chin Med Assoc.* 2020 Jun;83(6):521-523. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000319.
2. Zairatians O.V. Pathological anatomy of COVID-19. Atlas. Moscow, DZM, 2020. 116 p. (in Russ.)
Патологическая анатомия COVID-19. Атлас / Под общ. ред. Зайратьянца О.В. М.: ДЗМ, 2020. 116 с.
3. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020; 181 (2): 271–280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
4. Cai Q., Huang D., Yu H. et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J. Hepatol.* 2020; S0168-8278(20)30218-X. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.006
5. Zhang C., Shi L., Wang F.S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 5 (5): 428–430. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30057-1.
6. Chai X., Hu L., Zhang Y., Han W., Lu Z., Ke A. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *bioRxiv.* 2020;02(03):931766. doi: 10.1101/2020.02.03.931766.
7. Garrido I., Liberal R., Macedo G. Review article: COVID-19 and liver disease — what we know on 1st May 2020. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2020 Jul;52(2): 267-275. doi: 10.1111/apt.15813.
8. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (4): 420–422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
9. Zhang Y., Zheng L., Liu L., Zhao M., Xiao J., Zhao Q. Liver impairment in COVID-19 patients: A retrospective analysis of 115 cases from a single centre in Wuhan city. *Liver Int.* 2020; 10.1111/liv.14455. doi: 10.1111/liv.14455.
10. Lai C.C., Shih T.P., Ko W.C., Tang H.J., Hsueh P.R. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020; 55 (3): 105924. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105924.
11. Shi J., Li Y., Zhou X. et al. Lactate dehydrogenase and susceptibility to deterioration of mild COVID-19 patients: a multicenter nested case-control study. *BMC Med.* 2020; 18 (1): 168. doi: 10.1186/s12916-020-01633-7
12. Liu X., Shi S., Xiao J. et al. Prediction of the severity of Corona Virus Disease 2019 and its adverse clinical outcomes. *Jpn J Infect Dis.* 2020 Nov 24;73(6):404-410. doi: 10.7883/yoken.JJID.2020.194.
13. Arablinsky A.V., Chechenov M.Kh. Possibilities of computed tomography and computed tomographic angiography methods in the diagnosis of varying severity of fatty infiltration of the liver. *Diagnostic and interventional radiology.* 2009; 3 (3): 9–19. (in Russ.)
Араблинский А.В., Чеченов М.Х. Возможности методов компьютерной томографии и компьютерно-томографической ангиографии в диагностике различной выраженности жировой инфильтрации печени. *Диагностическая и интервенционная радиология.* 2009; 3 (3): 9–19.
14. Davydova A.V. Biochemical blood test in the differential diagnosis of liver diseases: A textbook for doctors. State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education of the Institute of State Medical University of the Ministry of Health of Russia. Irkutsk: IGMU, 2013. 64 p. (in Russ.)
Давыдова А.В. Биохимический анализ крови в дифференциальной диагностике заболеваний печени: Учебное пособие для врачей. ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России. Иркутск: ИГМУ, 2013. 64 с.
15. Koryachkin V.A., Emanuel V.L., Strashnov V.I. Diagnostic activity: a textbook for secondary vocational education. 2nd edition, revised and additional Moscow. Yurayt Publishing House, 2019. 462 p. (in Russ.)
Корячкин В.А., Эмануэль В.Л., Страшнов В.И. Диагностическая деятельность: учебник для СПО. 2-е изд., испр. и доп. М.: Изд-во Юрайт, 2019. 462 с.
16. Prompetchchara E., Ketloy C., Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 2020; 38 (1): 1–9. doi: 10.12932/AP-200220-0772.
17. Feng G., Zheng K.I., Yan Q.Q., Rios R.S., Targher G., Byrne C.D., Poucke S.V., Liu W.Y., Zheng M.H. COVID-19 and Liver Dysfunction: Current Insights and Emergent Therapeutic Strategies. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2020; 8 (1): 18–24. doi: 10.14218/JCTH.2020.00018.
18. Zhang X.J., Cheng X., Yan Z.Z. et al. An ALOX12-12-HETE-GPR31 signaling axis is a key mediator of hepatic ischemia-reperfusion injury. *Nat. Med.* 2018; 24 (1): 73–83. doi: 10.1038/nm.4451.
19. Bangash M.N., Patel J., Parekh D. COVID-19 and the liver: little cause for concern. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020; S2468-1253(20)30084-4. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30084-4.
20. O'Grady J.G., Alexander G.J., Hayllar K.M., Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology.* 1989; 97: 439–445.
21. Bessems J.G., Vermeulen N.P. Paracetamol (acetaminophen)-induced toxicity: molecular and biochemical mechanisms, analogues and protective approaches. *Crit. Rev. Toxicol.* 2001 Jan;31(1):55-138. doi: 10.1080/20014091111677.