

ISSN 1995-5464 (Print); ISSN 2408-9524 (Online)

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2020372-87>

Характеристика паренхимы печени по данным нативной КТ на этапах лечения COVID-19

Ревишвили А.Ш.¹, Кармазановский Г.Г.^{1,2*}, Шантаревич М.Ю.¹,
Замятина К.А.¹, Сташків В.И.¹, Курочкина А.И.³, Демидова В.С.¹,
Кузнецова С.Ю.¹, Хохлов В.А.¹, Калинин Д.В.¹

¹ ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова” Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, Российская Федерация

³ ФГБУ “Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения” Минздрава России; 127254, г. Москва, ул. Добролюбова, д. 11, Российская Федерация

Цель. Оценить плотность печени при нативной КТ у больных COVID-19 в зависимости от степени поражения легочной паренхимы и назначенного лечения, сравнить данные с биохимическими показателями, а также продемонстрировать изменения плотности в динамике.

Материал и методы. Ретроспективно анализировали данные КТ легких 200 пациентов с COVID-19. У всех пациентов измерили плотность печени, селезенки, подкожной жировой клетчатки (ПЖК) на вошедших в зону сканирования изображениях верхних отделов брюшной полости. Изучили отношение плотности печени к селезенке и к плотности ПЖК. Показатели сравнили между собой в двух группах поражения легочной ткани: КТ 1–2 и КТ 3–4. Детально рассмотрели группу КТ 3–4: плотность печени изучена в динамике, а ее связь с биохимическими показателями — при первичном исследовании. Также выполнено сравнение двух подгрупп: пациентов, принимавших тоцилизумаб, и без назначения тоцилизумаба.

Результаты. Уменьшение плотности печени и коэффициента соотношения плотности печени к плотности селезенки отмечено у 35,5 и 47,5% пациентов соответственно. Плотность печени и коэффициент соотношения плотности печени к плотности селезенки были меньше в группе КТ 3–4, чем в группе КТ 1–2, и составляли 43,9 HU по сравнению с 49,3 HU ($p < 0,008$) и 0,9 по сравнению с КТ 1 соответственно ($p < 0,014$). При первичном исследовании была получена умеренная ($r = -0,30$; $p < 0,05$) и слабая ($r = -0,26$; $p < 0,05$) отрицательная корреляция плотности печени и коэффициента соотношения плотности печени к плотности селезенки с уровнем сывороточного альбумина. При оценке в динамике у пациентов в группе КТ 3–4 с каждым последующим исследованием отметили увеличение плотности паренхимы печени и коэффициента соотношения плотности печени к плотности селезенки. Разница между средними показателями плотности печени при первой и при четвертой КТ составила 11,85 HU. Плотностные показатели печени не зависели от лечения тоцилизумабом.

Заключение. Значения плотности печени были меньше у больных COVID-19 при поражении легочной паренхимы КТ 3–4, увеличивались во время лечения и не зависели от назначения тоцилизумаба. Оценка плотности печени и изучение в динамике может стать полезным параметром в определении тяжести течения заболевания. Сильной взаимосвязи между плотностью при первичной КТ и биохимическими показателями не выявлено. Необходим более детальный анализ этих изменений в динамике, который, возможно, позволит предположить превалирующий механизм поражения печени при COVID-19.

Ключевые слова: печень, COVID-19, КТ, жировой гепатоз, SARS-CoV-2, селезенка.

Ссылка для цитирования: Ревишвили А.Ш., Кармазановский Г.Г., Шантаревич М.Ю., Замятина К.А., Сташків В.И., Курочкина А.И., Демидова В.С., Кузнецова С.Ю., Хохлов В.А., Калинин Д.В. Характеристика паренхимы печени по данным нативной КТ на этапах лечения COVID-19. *Анналы хирургической гепатологии*. 2020; 25 (3): 72–87. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2020372-87>.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Characteristics of the liver parenchyma according to the native CT examinations data at the stages of COVID-19 treatment

Revishvili A.Sh.¹, Karmazanovsky G.G.^{1,2*}, Shantarevich M.Yu.¹, Zamyatina K.A.¹, Stashkiv V.I.¹, Kurochkina A.I.³, Demidova V.S.¹, Kuznetsova S.Yu.¹, Khokhlov V.A.¹, Kalinin D.V.¹

¹ Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation; 27, Bolshaya Serpukhovskaya str., Moscow, 117997, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation; house 1, Ostriviyanova str., Moscow, 117997, Russian Federation

³ Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of the Ministry of Health of the Russian Federation; 11, str. Dobrolyubova, Moscow, 127254, Russian Federation

Purpose. To assess the liver density according to the data of native CT studies in patients with COVID-19, depending on the severity of the pulmonary parenchyma damage and the prescribed treatment, to compare the data with biochemical indicators, and also to demonstrate changes in density indicators over time.

Material and methods. Lung CT data from 200 patients with COVID-19 were retrospectively analyzed. The density of the liver, spleen, and subcutaneous fat tissue was measured in all patients on the images of the upper abdominal cavity that entered the scan area. The ratio of the density of the liver to the spleen and to the density of the fat tissue was assessed. These indicators were compared with each other in two groups of lung tissue damage: CT 1–2 and CT 3–4. The CT 3–4 group was assessed in detail: the density indicators of the liver were studied in dynamics, and their relationship with biochemical indicators – during the initial study. A comparison was also made between two subgroups: patients taking tocilizumab and those without tocilizumab.

Results. A decrease in liver density and the ratio of liver density to spleen density was observed in 35.5% and 47.5% of patients respectively. Liver density and the ratio of liver density to spleen density were lower in the CT 3–4 group than in the CT 1–2 group, and amounted to 43.9 HU versus 49.3 HU ($p < 0.008$) and 0.9 versus 1.0 respectively ($p < 0.014$). In the initial study, there were a moderate ($r = -0.30$; $p < 0.05$) and weak ($r = -0.26$; $p < 0.05$) negative correlation of liver density and the ratio of liver density to spleen density with serum albumin. When assessing the dynamics in patients in the CT 3–4 group, with each subsequent study, an increase in the density of the liver parenchyma and the ratio of liver density to spleen density was noted. The difference between the mean values of liver density at the first and at the fourth CT examinations was 11.85 HU. Liver density values were independent of treatment with tocilizumab.

Conclusion. Liver density values were lower in patients with COVID-19 with the degree of lung parenchyma lesion CT 3–4, increased during treatment and did not depend on the prescription of tocilizumab. Evaluation and monitoring of the dynamics of liver density could become a useful parameter in determining the severity of the disease course. No strong relationships were found between the density parameters during primary CT and any of the biochemical parameters. A more detailed analysis of these changes in dynamics is required, which may suggest the prevailing mechanism of liver damage in COVID-19.

Keywords: liver, COVID-19, CT, fatty liver, SARS-CoV-2, spleen.

For citation: Revishvili A.Sh., Karmazanovsky G.G., Shantarevich M.Yu., Zamyatina K.A., Stashkiv V.I., Kurochkina A.I., Demidova V.S., Kuznetsova S.Yu., Khokhlov V.A., Kalinin D.V. Characteristics of the liver parenchyma according to the native CT examinations data at the stages of COVID-19 treatment. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2020; 25 (3): 72–87. (In Russian). <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2020372-87>.

There is no conflict of interests.

● Введение

COVID-19 представляет собой острую респираторную инфекцию, вызванную β -коронавирусом SARS-CoV-2 [1]. По состоянию на 21 июля 2020 г. в мире зарегистрировано более 14 млн подтвержденных случаев инфекции, 603 691 летальный исход. В России на ту же дату зарегистрировано 777 486 подтвержденных наблюдений COVID-19 и 12 427 смертельных исходов [2]. Для COVID-19 характерны лихорадка, кашель, одышка, утомляемость. У большинства пациентов наблюдают бессимптомное, легкое

или умеренное течение заболевания, однако в 5–10% наблюдений развивается пневмония с гипоксией, острый респираторный дистресс-синдром и полиорганная недостаточность [3]. Данные литературы показывают, что помимо легочных проявлений при COVID-19 может происходить поражение печени, обусловленное совокупностью различных механизмов, среди которых назначение потенциально гепатотоксичных лекарственных препаратов, системный воспалительный ответ, гипоксия, вызванная респираторным дистресс-синдромом, и полиорган-

ная недостаточность [4]. Диагностику COVID-19 проводят с помощью совокупной оценки эпидемиологического анамнеза, клинической картины, результатов лучевых и лабораторных исследований [5]. КТ органов грудной клетки показала чувствительность до 98% в выявлении изменений в легких при COVID-19 (пневмонии) у пациентов с отрицательным результатом ПЦР, кроме того, КТ позволяет оценить эти изменения в динамике [6, 7].

С 17 апреля по 10 июня 2020 г. НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского был перепрофилирован в Центр оказания медицинской помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией. При поступлении всем пациентам выполняли КТ органов грудной клетки. Закономерно, что в область исследования входили верхние отделы печени и селезенки. На основании процента поражения легочной паренхимы пациентам определяли степень тяжести от КТ 1 до КТ 4 согласно рекомендациям Научно-практического клинического центра диагностики и телемедицинских технологий ДЗ г. Москвы [8]. Кроме первичной КТ, проводили исследования в динамике — через 3–4 дня или при изменении клинической картины. Анализ КТ-признаков поражения паренхимы легких при COVID-19 уже был проведен ранее [9]. Настоящая работа посвящена внелегочным проявлениям заболевания, а именно изучению изменений паренхимы печени.

При анализе КТ пациентов, госпитализированных в период работы Центра с COVID-19, нередко выявляли сопутствующие заболевания, среди которых часто отмечали признаки жирового гепатоза в виде диффузного уменьшения плотности паренхимы печени <45 НУ. Оценка в динамике, как правило, демонстрировала увеличение плотности печени во время лечения. Кроме того, у многих пациентов при биохимическом анализе сыворотки крови отмечали увеличение активности АлАТ, АсАТ, ЛДГ, уровня С-реактивного белка (СРБ), D-димера и ферритина, а также уменьшение уровня альбумина.

Большинству пациентов назначали стандартную трехкомпонентную терапию согласно “Временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19)” Минздрава РФ, которая включала гидроксихлорохин, лопинавир (ритонавир) и азитромицин [10]. После отмены трехкомпонентной терапии также назначали и другие антибиотики различных групп (фторхинолоны, карбапенемы, аминогликозиды, пенициллины и цефалоспорины в комбинации с ингибитором β-лактамаз и др.). Кроме того, при наличии соответствующих показаний по данным клинико-лабораторных исследований некоторым пациентам назначали тоцилизумаб — рекомбинантное гуманизированное моно-

клональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6) из подкласса иммуноглобулинов IgG 1 [11].

Цель работы — оценить плотность печени по данным нативной КТ у больных COVID-19 в зависимости от степени тяжести поражения легочной паренхимы, биохимических показателей и назначаемого лечения, а также продемонстрировать изменения плотностных показателей печени в динамике.

● Материал и методы

Анализировали данные КТ грудной клетки 200 пациентов, среди которых было 87 женщин в возрасте 23–93 лет (средний возраст 62 года) и 113 мужчин 21–89 лет (средний возраст 57 лет). Исследование проводили по стандартному протоколу для КТ органов грудной клетки и реконструкции high-resolution на мультidetекторном компьютерном томографе Philips Ingenuity CT 64 в положении больного лежа на спине с руками за головой. Для стандартного протокола использовали следующие параметры сканирования: коллимация 64 × 0,625, реконструкция 1 мм, инкремент 0,5 мм. По сканограмме планировали зону сканирования, включающую грудную клетку. Анализ полученных изображений осуществляли в модуле просмотра Dicom-изображений медицинского аппаратно-программного комплекса “АрхиМед” (Med-Ray, Россия, 2004).

В зависимости от максимальной степени тяжести поражения легочной паренхимы по КТ, отмечавшейся за время госпитализации, пациентов разделили на две группы. В группу КТ 1–2 были включены 53 пациента (27 с КТ 1 и 26 с КТ 2), а в группу КТ 3–4 — 147 пациентов (81 с КТ 3 и 66 с КТ 4). Критерием включения в группу КТ 3–4 также считали наличие не менее трех исследований в динамике. Во всех исследованиях в зону сканирования входили верхние отделы печени и селезенки. По данным КТ всем пациентам были выполнены следующие измерения: плотность правой и левой долей печени, плотность селезенки. По результатам двух измерений была вычислена средняя плотность печени и с учетом полученных данных рассчитан коэффициент соотношения плотности печени к плотности селезенки. Поскольку у некоторых пациентов были отеки подкожной жировой клетчатки (ПЖК), а значит, не исключен вариант воздействия тканевой и межтканевой жидкости на плотность печени и селезенки, также измеряли плотность ПЖК на передней брюшной стенке и на боковой поверхности вблизи средней подмышечной линии. По результатам двух измерений была вычислена средняя плотность ПЖК и с учетом полученных данных рассчитан коэффициент плотности печени к плотности ПЖК (рисунок). Эти показатели сравнили в двух

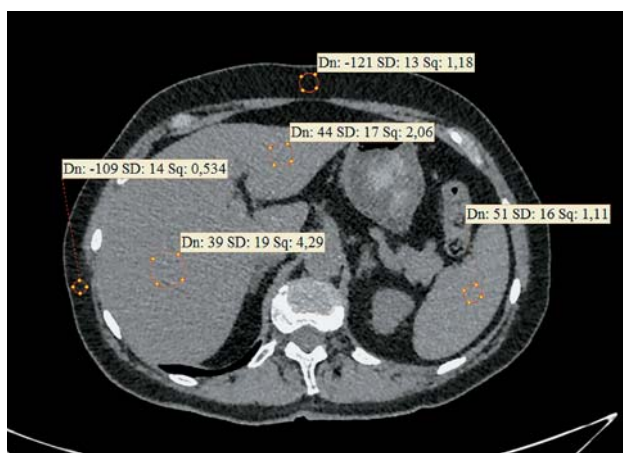


Рисунок. Компьютерная томограмма. Измерение плотности печени, селезенки и ПЖК, вошедшей в зону сканирования.

группах, чтобы установить, зависит ли уменьшение плотности печени от степени тяжести поражения легочной паренхимы по КТ.

На втором этапе исследования более детально анализировали группу КТ 3–4. Для всех пациентов были собраны результаты биохимических исследований, выполненных в день первичного КТ-исследования. Были получены значения активности АЛАТ, АсАТ, ЛДГ, уровня СРБ, D-димера и ферритина для оценки связи между плотностью печени и результатами лабораторных исследований.

На третьем этапе исследования оценили, как и насколько изменяются плотностные показатели в динамике при последующих КТ и у пациентов группы КТ 3–4.

На четвертом этапе пациентов со степенью тяжести по КТ 3 или КТ 4 разделили на две группы. В первую группу включили 91 пациента, которому была назначена трехкомпонентная терапия и антибиотики. Во вторую группу вошли 30 пациентов, которым помимо вышеперечисленных препаратов также назначали тоцилизумаб. Условиями для его назначения считали сочетание данных КТ: значительный объем уплотненной легочной ткани и (или) распространенность поражения легких 50–75% их объема (КТ 3 и более) с двумя и более признаками: снижением SpO_2 , повышением СРБ >60 мг/л или ростом уровня СРБ в 3 раза на 8–14-й дни болезни, лихорадкой >38 °С в течение 5 дней, лейкопенией $<3,0\text{--}3,5 \times 10^9/\text{л}$, лимфопенией $<1 \times 10^9/\text{л}$ и (или) $<15\%$ [12]. Перечисленные плотностные показатели, измеренные как при первичном исследовании, так и в динамике, сравнили в двух группах.

Статистический анализ выполняли с помощью программы Statistica (Statistica for Windows, Copyright® by StatSoft, 1994 лицензионный) с применением методов описательной статис-

тики и t-критерия Стьюдента для сравнения средних значений в двух подгруппах. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для анализа зависимости плотностных показателей печени от результатов биохимических исследований использовали коэффициент корреляции Пирсона.

● Результаты

Среди 200 пациентов при первичной КТ у 71 (35,5%) отмечено уменьшение плотности печени менее 45 НУ. Из них максимальная степень тяжести при КТ 1 отмечена у 5 (7%) пациентов, при КТ 2 – у 9 (12,7%), при КТ 3 – у 30 (42,3%) и при КТ 4 – у 27 (38%). Уменьшение коэффициента соотношения плотности печени к плотности селезенки <1 отмечено у 95 (47,5%) больных: при КТ 1 – у 5 (5,2%), при КТ 2 – у 12 (12,6%), при КТ 3 – у 40 (42,1%) и при КТ 4 – у 38 (40%). При сравнении средних значений плотностных показателей плотность печени в группе КТ 3–4 была значимо меньше, чем в группе КТ 1–2, и составляла 43,9 НУ по сравнению с 49,3 НУ соответственно ($p < 0,008$). Коэффициент соотношения плотности печени к плотности селезенки также был меньше в группе КТ 3–4, чем в группе КТ 1–2, и составлял 0,9 по сравнению с 1,0 ($p < 0,014$). При этом средняя плотность ПЖК в двух группах была практически одинакова (–111,8 НУ в группе КТ 1–2 и –111,6 НУ в группе КТ 3–4), а коэффициент соотношения плотности печени к плотности ПЖК был несколько меньше в группе КТ 3–4 (табл. 1).

При оценке результатов биохимических исследований у подавляющего большинства пациентов отмечено повышение активности ЛДГ, уровня СРБ и ферритина. Повышение активности АЛАТ и АсАТ в сыворотке крови определяли у 23 и 34% пациентов соответственно. Уменьшение уровня альбумина наблюдали у 30% пациентов. Важно отметить, что не у всех 147 пациентов в группе КТ 3–4 при первичной КТ были получены результаты всего перечня биохимических показателей. Число наблюдений, а также средние значения, медиана и доля пациентов с отклонениями биохимических показателей от нормы представлены в табл. 2.

Таблица 1. Сравнение средних значений плотности

Орган, ткань	Плотность, НУ		<i>p</i>
	КТ 1–2 (<i>n</i> = 53)	КТ 3–4 (<i>n</i> = 147)	
Печень	49,27	43,90	0,007965
Селезенка	47,34	48,28	0,479936
Печень/селезенка	1,04	0,93	0,013650
ПЖК	–111,79	–111,61	0,907841
Печень/ПЖК	–0,44	–0,40	0,056455

Таблица 2. Средние значения и число больных с отклонением биохимических показателей от нормы

Показатель	Число наблюдений, абс.	<i>m</i>	<i>M</i>	Число наблюдений с отклонением от нормы, абс. (%)
АлАТ, ед/л	137	42,53	31	31 (23)
АсАТ, ед/л	140	48,14	38,5	47 (34)
СРБ, мг/л	136	105,74	92	133 (98)
ЛДГ, ед/л	95	351	305	82 (86)
Ферритин, нг/мл	67	1093,53	713	57 (85)
Альбумин, г/л	80	35,51	36	24 (30)
D-димер, мкг/л	46	1022,38	358	13 (28)

Таблица 3. Взаимосвязь плотности печени и результатов биохимических анализов при первичном исследовании ($p < 0,05$)

Показатель	Плотность печени (<i>r</i>)	Отношение плотности печени к плотности селезенки (<i>r</i>)
АлАТ, ед/л	-0,12	-0,17
АсАТ, ед/л	-0,11	-0,14
СРБ, мг/л	-0,05	-0,11
ЛДГ, ед/л	-0,12	-0,15
Ферритин, нг/мл	-0,17	-0,12
Альбумин, г/л	-0,30	-0,26
D-димер, мкг/л	-0,02	-0,02

Таблица 4. Средние значения и медиана плотности в группе КТ 3–4 в динамике

Орган, ткань	Плотность, НУ							
	1-я КТ (<i>n</i> = 147)		2-я КТ (<i>n</i> = 147)		3-я КТ (<i>n</i> = 147)		4-я КТ (<i>n</i> = 63)	
	<i>m</i>	<i>M</i>	<i>m</i>	<i>M</i>	<i>m</i>	<i>M</i>	<i>m</i>	<i>M</i>
Печень	43,90	47,50	45,77	47,50	51,91	53,50	55,75	57,50
Селезенка	48,28	49,00	47,48	48,00	47,05	48,00	49,33	48,00
Печень/селезенка	0,93	0,99	1,00	0,98	1,15	1,13	1,15	1,15
ПЖК	-111,61	-113,00	-109,70	-110,50	-108,51	-108,50	-109,43	-111,50
Печень/ПЖК	-0,40	-0,42	-0,43	-0,42	-0,49	-0,49	-0,52	-0,52

При анализе взаимосвязи плотностных показателей печени и результатов биохимических анализов, полученных при первичном исследовании, отмечена умеренная отрицательная корреляция между плотностью печени и уровнем альбумина в сыворотке крови ($r = -0,30$; $p < 0,05$). Выявлена и слабая отрицательная корреляция между коэффициентом соотношения плотности печени к плотности селезенки и уровнем альбумина в сыворотке крови ($r = -0,26$; $p < 0,05$). Взаимосвязи с остальными биохимическими показателями выявлено не было (табл. 3).

При оценке в динамике у пациентов группы КТ 3–4 с каждым последующим исследованием отмечали увеличение плотности паренхимы печени и коэффициента соотношения плотности печени к плотности селезенки. Разница между средней плотностью печени при первой и при четвертой КТ составила 11,85 НУ. При этом максимальный “прирост” плотности печени отмечен при третьей КТ и составлял 6,14 НУ. При четвертой КТ плотность печени увеличивалась

на 3,98 НУ. Среднее значение коэффициента соотношения плотности печени к плотности селезенки между первым и четвертым исследованиями возросло с 0,93 до 1,15. Стоит отметить, что четыре последовательные КТ были выполнены только 63 пациентам из 147, отнесенных к группе КТ 3–4. Изменение в динамике плотности селезенки и ПЖК не превышало 2 НУ, при этом отмечали постепенное увеличение коэффициента соотношения плотности печени к плотности ПЖК (табл. 4).

При оценке зависимости плотностных показателей в динамике от применения тоцилизумаба отмечено, что при первых трех КТ в группе больных, которым назначали тоцилизумаб, плотность печени была несколько больше. Коэффициент соотношения плотности печени к плотности селезенки также был больше в группе тоцилизумаба при первых двух КТ. Однако значимых различий ни при одном из исследований, выполненных на протяжении госпитализации, выявлено не было. При этом четыре последова-

Таблица 5. Зависимость средних значений плотности в динамике от назначения тоцилизумаба

Орган, ткань	Плотность, НУ		p
	без тоцилизумаба	с тоцилизумабом	
1-я КТ	n = 91	n = 30	—
Печень	43,08	44,17	0,68
Селезенка	47,87	48,73	0,69
Печень/селезенка	0,93	0,92	0,93
ПЖК	-111,47	-111,22	0,91
Печень/ПЖК	-0,40	-0,40	0,86
2-я КТ	n = 91	n = 30	—
Печень	44,62	47,15	0,29
Селезенка	47,34	48,73	0,45
Печень/селезенка	0,97	1,05	0,32
ПЖК	-108,89	-111,22	0,30
Печень/ПЖК	-0,42	-0,43	0,84
3-я КТ	n = 91	n = 30	—
Печень	51,10	51,68	0,80
Селезенка	47,55	46,93	0,70
Печень/селезенка	1,12	1,10	0,89
ПЖК	-108,21	-109,23	0,67
Печень/ПЖК	-0,07	-0,05	0,50
4-я КТ	n = 38	n = 19	—
Печень	55,42	55,29	0,96
Селезенка	49,24	49,95	0,69
Печень/селезенка	1,14	1,12	0,73
ПЖК	-110,62	-108,18	0,38
Печень/ПЖК	-0,51	-0,52	0,78

тельные КТ были выполнены только 38 пациентам, которым препарат не назначали, и 19 пациентам в группе назначения тоцилизумаба (табл.5).

● Обсуждение

Согласно полученным результатам, у 35,5% пациентов с COVID-19 при первичной КТ отмечено уменьшение плотности печени и у 47,5% коэффициент соотношения плотности печени к плотности селезенки был <1. Эти показатели были достоверно меньше в группе КТ 3–4 по сравнению с группой КТ 1–2. Другими словами, при COVID-19 наблюдается гепатит, характеризующийся уменьшением плотности печени при КТ.

Полученные результаты подтверждают данные других авторов, анализировавших 115 пациентов с COVID-19, среди которых уменьшение плотности печени при КТ отметили у 26,09%, преимущественно у пациентов с тяжелым течением заболевания (58,82%). Авторы продемонстрировали, что тяжесть заболевания коррелирует не только с активностью АсАТ, уровнем СРБ и процентом поражения паренхимы легких, но и с уменьшением соотношения плотности печени к плотности селезенки <1 [13].

С течением заболевания на контрольных КТ отмечали увеличение средних значений плотно-

сти печени с 43,9 НУ до 55,75 НУ и коэффициента соотношения плотности печени к плотности селезенки с 0,93 до 1,15, что не позволяет рассматривать такое поражение исключительно как преморбидное состояние и может свидетельствовать о преходящем характере изменений.

В литературе описаны различные возможные механизмы повреждения печени при COVID-19, среди которых назначение потенциально гепатотоксичных лекарственных препаратов, системный воспалительный ответ, гипоксия, вызванная респираторным дистресс-синдромом, и полиорганная недостаточность [4, 14].

Предположение о том, что увеличение плотности печени может быть обусловлено воздействием тканевой и межтканевой жидкости аналогично отеку ПЖК, было опровергнуто практически неизменными значениями плотности ПЖК и увеличением абсолютных значений коэффициента соотношения плотности печени к плотности ПЖК в динамике.

Исследователи анализировали клинико-лабораторные данные 99 пациентов с COVID-19. При этом отмечали увеличение активности АсАТ у 35% пациентов, АлАТ — у 28%, ЛДГ — у 76%, уровня СРБ — у 86%, D-димера — у 36%, ферритина — у 63%; уменьшение уровня альбумина наблюдали у 98% пациентов [15]. Согласно данным других авторов, у 14–53% пациентов с COVID-19 регистрировали увеличение активности АсАТ и АлАТ и в 2–11% наблюдений инфекция развивалась на фоне хронических заболеваний печени [16]. Результаты исследования, включавшего 1099 пациентов из 552 больниц, показали, что увеличение активности АлАТ и АсАТ было более выражено у пациентов с тяжелым течением заболевания [17].

Аналогично данным литературы, в представленном исследовании у многих пациентов при биохимическом анализе сыворотки крови отметили отклонение упомянутых показателей от нормы. При этом большинство биохимических показателей не было связано с изменениями плотностных показателей при первичной КТ. Тем не менее была получена умеренная и слабая отрицательная корреляция уровня сывороточного альбумина с плотностью печени при КТ и коэффициентом соотношения плотности печени к плотности селезенки.

Анализу подвергли результаты биохимических анализов 202 пациентов для изучения проявлений неалкогольного жирового гепатоза при COVID-19. Согласно полученным результатам, поражение печени отмечено у 101 (50%) и 152 (75,2%) пациентов при поступлении и за время госпитализации соответственно. В 67 (33,2%) наблюдениях отмечены стойкие нарушения функции печени с момента поступления и до последнего исследования. В 39 (19,3%) наблюдени-

ях выявлены прогрессирующие изменения, и у 163 (80,7%) больных отмечена стабилизация [18]. В одном из исследований было продемонстрировано, что среди целого ряда биохимических показателей во время лечения изменялись только уровень СРБ и активность АсАТ; кроме того, их значения были значимо меньше у бессимптомных пациентов [19]. Таким образом, необходим более подробный анализ биохимических показателей в динамике в совокупности с изменениями плотности печени при КТ, который, возможно, позволит предположить, какой из механизмов повреждения печени при COVID-19 является доминирующим.

Ряд авторов высказали предположение, что повреждение печени может быть обусловлено взаимодействием SARS-CoV-2 с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 (angiotensin-converting enzyme 2 receptors – ACE2), которые помимо альвеолоцитов также присутствуют на эпителиальных клетках желчных протоков в концентрации, в 20 раз превышающей концентрацию в гепатоцитах [20]. Однако у пациентов с COVID-19 редко отмечали значительное повышение активности сывороточной ЩФ, γ -ГТП и уровня билирубина, которые могли бы отражать повреждение желчных протоков. Кроме того, патоморфологическое исследование не показало какого-либо значительного повреждения гепатоцитов или холангиоцитов. Ни в одном из изученных образцов не были обнаружены внутридерные или цитоплазматические вирусные включения, которые описаны, например, в альвеолоцитах [21].

При патоморфологическом исследовании печени пациента с COVID-19 выявляли микровезикулярный стеатоз, очаговый некроз гепатоцитов, преобладание нейтрофилов в лобулярных и портальных инфильтратах, микротромбы в синусоидах, которые в большей степени могут быть обусловлены лекарственным повреждением печени, а не SARS-CoV-2 [22].

Большинство пациентов в представленном исследовании получали стандартную трехкомпонентную терапию, которая включала гидроксихлорохин, лопинавир (ритонавир) и азитромицин. После отмены трехкомпонентной терапии назначали антибактериальную терапию, как правило представлявшую собой комбинацию препаратов различных групп. По этой причине оценить, какой из назначаемых препаратов вносил больший вклад в уменьшение плотностных показателей, невозможно. Кроме того, при лечении многие пациенты с COVID-19 получали жаропонижающие препараты, в частности парацетамол, прием которого в дозе более 7,5–10 г может вызывать поражение печени с увеличением активности АлАТ и АсАТ [23]. Согласно данным литературы, прием пациентом до или во

время госпитализации ряда противовирусных препаратов, таких как осельтамивир, арбидол или лопинавир, также может сопровождаться некоторым гепатотоксическим эффектом. Среди пациентов с поражением печени при COVID-19 доля принимавших лопинавир (ритонавир) была больше (57,8%), чем среди пациентов с нормальной функцией печени (31,3%) [24].

Согласно полученным результатам, при сравнении плотностных показателей, измеренных в динамике по группам, в которых назначали и не назначали тоцилизумаб, значимых различий ни при одном из исследований, выполненных на протяжении госпитализации, выявлено не было.

Недавние исследования показали, что у 15,7% пациентов с COVID-19 развивается тяжелая пневмония и “цитокиновый шторм”, который сопровождается повышением уровня цитокинов, особенно интерлейкина 6 (IL-6), и является важным фактором, приводящим к быстрому прогрессированию заболевания [17]. Этот процесс способен вызывать массивные повреждения не только в легких, но и в печени, сердце и почках. Однако, учитывая полученные данные при сравнении групп больных, получавших и не получавших тоцилизумаб, этот механизм, вероятно, не является доминирующим.

Помимо перечисленных механизмов поражения печени при COVID-19, респираторный дистресс-синдром и полиорганная недостаточность способны вызывать гипоксию и шок, обуславливать ишемию и реперфузионную дисфункцию печени. Уменьшение содержания кислорода и накопление липидов в гепатоцитах во время шока и при гипоксических состояниях могут привести к гибели клеток. Последующее увеличение активных форм кислорода и продуктов перекисного окисления может действовать как вторичный посредник, дополнительно усиливая высвобождение множества провоспалительных факторов и повреждение печени [25].

● Заключение

Согласно полученным результатам, значения плотностных показателей печени были меньше у пациентов с COVID-19 с более высокой степенью поражения легочной паренхимы по КТ. С течением заболевания плотность печени увеличивалась, что указывает на обратимый характер изменений. Оценка и изучение в динамике показателей плотности печени на вошедших в зону сканирования КТ-изображениях верхних отделов брюшной полости не требует проведения дополнительных исследований и может стать полезным параметром в определении тяжести течения заболевания.

Данные литературы предлагают рассматривать поражение печени при COVID-19 как результат вторичного повреждения печени, вызванного

рядом факторов, среди которых также использование гепатотоксичных лекарственных препаратов и системная воспалительная реакция. Однако сравнение групп, в которых применяли тоцилизумаб, с группами без применения препарата продемонстрировало, что плотностные показатели печени не зависят от его назначения.

Кроме того, при COVID-19 у многих пациентов отмечено отклонение от нормы ряда биохимических показателей, которые в той или иной мере свидетельствовали о поражении печени. В проведенном исследовании сильной взаимосвязи между плотностными показателями при первичной КТ и каким-либо из биохимических показателей выявлено не было. Тем не менее необходим более подробный анализ в динамике, который, возможно, позволит предположить преобладающий механизм поражения печени при COVID-19.

Участие авторов

Ревишвили А.Ш. — корректура, утверждение окончательного варианта текста статьи.

● Introduction

COVID-19 is an acute respiratory infection, caused by beta-coronavirus SARS-CoV-2 [1]. As of July 21, 2020, there are more than 14 million confirmed cases of the infection worldwide, including 603,691 deaths. As of the same date, 777,486 confirmed cases of COVID-19 and 12,427 deaths were registered in Russia [2].

Fever, cough, shortness of breath, and fatigue characterize COVID-19. Most patients have an asymptomatic, mild or moderate course of the disease, but in 5–10% of cases pneumonia with hypoxia, acute respiratory distress syndrome, and multiple organ failure develop [3].

Literature data show, that, except for the pulmonary manifestations, COVID-19 may lead to liver damage, caused by a combination of various mechanisms, including the administration of potentially hepatotoxic drugs, systemic inflammatory response, hypoxia, caused by respiratory distress syndrome, and multiple organ failure [4].

Covid-19 diagnostics is performed with a combined assessment of the epidemiological anamnesis, clinical presentation, and results of radiology and laboratory examinations [5].

Computed tomography (CT) of the chest organs showed up to 98% of sensitivity in detecting changes in the lungs of the patients with COVID-19 pneumonia and a negative PCR result, in addition, CT allows us to evaluate these changes in dynamics [6, 7].

From April 17 to June 10, 2020 the Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery was

Кармазановский Г.Г. — идея, дизайн, корректура, утверждение окончательного варианта текста статьи.

Шантаревич М.Ю. — сбор и анализ первичных КТ-данных, написание текста статьи.

Замятина К.А. — сбор и анализ первичных КТ-данных, написание текста статьи, внесение дополнений и изменений в текст, анализ англоязычной литературы.

Сташків В.И. — сбор и анализ первичных КТ-данных, написание текста статьи, внесение дополнений и изменений в текст, анализ англоязычной литературы.

Курочкина А.И. — статистическая обработка данных КТ-исследований.

Демидова В.С. — сбор и анализ данных биохимических исследований, анализ литературы.

Кузнецова С.Ю. — организация работы ИТ-системы, идеология электронной истории болезни, написание текста статьи.

Хохлов В.А. — идеология электронной истории болезни и ее реализация, работа с клиническими и лабораторными данными пациентов, сбор данных.

Калинин Д.В. — патолого-морфологические и рентгенологические сопоставления, анализ литературы.

redesignated as a Center for providing medical care to patients with the new coronavirus infection. At admission, all patients underwent chest CT. It is natural, that the upper sections of the liver and spleen were also examined. Based on the percentage of lung parenchyma lesion, patients were assigned with a degree of severity of disease from CT1 to CT4 according to the recommendations of the “Scientific and practical clinical center for diagnostics and telemedical healthcare technologies of the Moscow Healthcare Department” [8]. Except for the primary CT-scans, follow-up examinations were carried out every 3–4 days or when clinical presentation changed. We have previously analyzed CT-signs of lung parenchyma damage with COVID-19 [9]. This research is devoted to extra-pulmonary manifestations of the disease, particularly, changes in the liver parenchyma.

Analyzing CT scans of the patients admitted to our COVID-19 Center, we show co-morbid conditions. Among them, signs of hepatic steatosis in the form of a diffuse decrease in the liver parenchyma CT density less than 45 HU were quite frequent. Assessment of liver CT density in dynamics, as a rule, showed an increase in its density during time of hospitalization. In addition, biochemical analysis of blood serum of many patients showed an increase in levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), C-reactive protein (CRP), lactate dehydrogenase (LDH), D-dimer and ferritin above normal, and a decrease in albumin levels.

During hospitalization, most patients received standard three-component therapy in accordance

with the “Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)” of the Ministry of Health of the Russian Federation, which included hydroxychloroquine, lopinavir/ritonavir and azithromycin [10]. During treatment, other antibiotics of various groups were also prescribed (fluoroquinolones, carbapenems, aminoglycosides, penicillins and cephalosporins in combination with a beta-lactamase inhibitor, etc.) after cessation of the three-component therapy. In addition, in case of appropriate indications in clinical and laboratory studies, some patients were treated by tocilizumab – a recombinant humanized monoclonal antibody to human interleukin-6 receptor (IL-6) from the IgG 1 immunoglobulin subclass [11].

The research goal is evaluation of the liver CT density, depending on the severity of pulmonary parenchyma damage, biochemical parameters and prescribed treatment, and demonstration of liver CT density changes in dynamics, based on native CT studies in COVID-19 patients.

Materials and methods

We have analyzed chest CT scans of 200 patients, including 87 women aged from 23 to 93 years (the average age is 62 years) and 113 men aged from 21 to 89 years (the average age is 57 years). The study was performed using a standard Protocol for chest CT and high-resolution reconstruction on a Philips Ingenuity CT 64 multi-detector scanner with the patient lying in prone position with his hands thrown back behind his head. The following scanning parameters were used for the standard protocol: 64×0.625 collimation, 1 mm reconstruction, 0.5 mm increment. A scan area including the chest was planned by the plan scan. Assessment of the scans was carried out in the DICOM-images viewing module of medical hardware-software complex “ArchiMed” (Med-Ray, Russia, 2004).

Patients were divided into two groups, depending on the maximum severity of the pulmonary parenchyma lesion on CT scans, observed during hospitalization. The CT 1–2 group included 53 patients (27 with CT1 and 26 with CT2), and the CT 3–4 group included 147 patients (81 with CT3 and 66 with CT4). A criterion for inclusion in the CT 3–4 group was also presence of at least three CT scans series in dynamics. All studies included the upper sections of liver and spleen in the scanning area. According to CT images, the following measurements were made in all patients: the CT density of the right and left lobes of the liver and the CT density of the spleen. Based on the results of two measurements, the average liver CT density was calculated and the ratio of liver CT density to spleen CT density was calculated, based on the received data. Taking into account the fact, that some patients had edema of subcutaneous fat, which means that tissue and in-

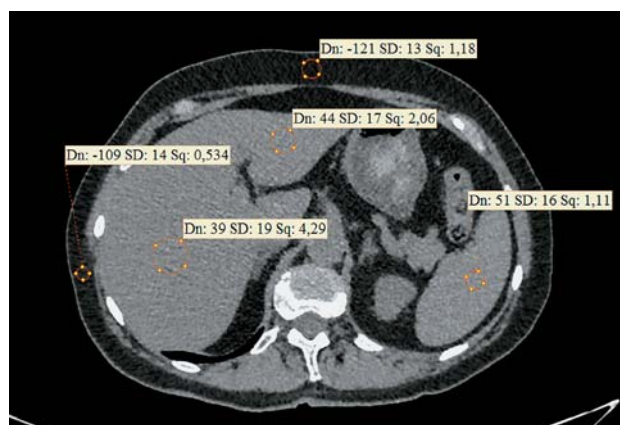


Figure. CT-scan. Measurement of the density of the liver, spleen and subcutaneous fat tissue included in the scanning zone.

terstitial fluid could influence the CT density of the liver and spleen, the density of subcutaneous fat was also measured on the anterior abdominal wall and on the lateral surface near the mid-axillary line. Based on the results of the two measurements, the average CT density of the subcutaneous fat was calculated. The ratio of the liver CT density to the subcutaneous fat CT density was calculated, using the received data (figure). These indicators were compared in two groups to determine, whether the decrease in liver CT density depends on the severity of the pulmonary parenchyma lesion according to the CT examinations.

At the second stage of this study, the CT 3–4 group was analyzed in more details. For all patients, data from biochemical tests, performed on the day of the initial CT study, were collected. Values of ALT, AST, CRP, LDH, D-dimer and ferritin were obtained to assess, whether there is a link between liver CT density and laboratory data.

At the third stage of the study, we evaluated, how the above-described CT density changes in dynamics during subsequent CT examinations in patients from the CT 3–4 group.

At the fourth stage, patients with the severity of CT 3 or CT 4 were divided into two groups. The first group included 91 patients, who were treated by three-component therapy and antibiotics. The second group included 30 patients, who additionally were treated by tocilizumab. Decision for its administration were based on a combination of CT data: a significant volume of compacted lung tissue and (or) prevalence of 50–75% of lung damage (CT3 or more) with 2 or more clinical symptoms: a decrease in SpO_2 , an increase in $CRP > 60$ mg/l or an increase in the level of CRP in 3 times on 8–14 days of the disease, fever $> 38^\circ C$ for 5 days, leukocytopenia $< 3,0\text{--}3,5 \times 10^9/l$, lymphocytopenia $< 1 \times 10^9/l$ and/or $< 15\%$ [12]. The above-mentioned CT density, measured both at the initial CT study and in dynamics, were compared in the two groups.

Table 1. Comparison of mean density values

Organ, tissue	CT Density, HU		<i>p</i>
	CT 1–2 (<i>n</i> = 53)	CT 3–4 (<i>n</i> = 147)	
Liver	49.27	43.90	0.007965
Spleen	47.34	48.28	0.479936
Liver/ spleen	1.04	0.93	0.013650
Subcutaneous fat	–111.79	–111.61	0.907841
Liver/subcutaneous fat	–0.44	–0.40	0.056455

Statistical analysis was performed using the STATISTICA package for statistical data analysis (Statistica for Windows, Copyright® by StatSoft, 1994 licensed), using descriptive statistics and Student's t-test methods to compare the average values in two subgroups. The differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. To analyze the dependence of liver density indicators on the values of biochemical tests, the Pearson correlation coefficient was used.

● Results

Among 200 patients at the primary CT study, 71 patients (35.5 %) showed a decrease in liver CT density of less than 45 HU. Among them, the maximum severity of CT 1 was observed in 5 patients (7%), CT 2 – in 9 patients (12.7%), CT 3 – in 30 patients (42.3%) and CT4 – in 27 patients (38%). A decrease in the liver to spleen density ratio less than 1 was observed in 95 patients (47.5%), including: 5 patients with CT 1 (5.2%), 12 patients with CT 2 (12.6%), 40 patients with CT 3 (42.1%) and 38 patients with CT 4 (40%). When comparing the average values of CT density, the liver CT density in the CT 3–4 group was significantly lower than in the CT 1–2 group, 43.9 HU vs. 49.3 HU, respectively ($p < 0.008$). The liver to spleen density ratio was also lower in the CT 3–4 group than in the CT 1–2 group, and was 0.9 vs. 1.0, respectively ($p < 0.014$). At the same time, the average subcutaneous fat density in the two groups was almost the same (–111.8 HU in the CT 1–2 group and –111.6 HU in the CT 3–4 group), and the ratio of liver CT density to subcutaneous fat CT density was slightly lower in the CT 3–4 group (table 1).

The results of biochemical tests of the vast majority of the patients showed an increase in the level of CRP, LDH and ferritin. An increase of ALT and AST levels in the serum was detected in 23% and 34% of patients, respectively. A decrease in albumin levels was observed in 30% of patients. It is important to note, that not all 147 patients of the CT 3–4 group had the results of the entire list of biochemical parameters at the time of the initial CT examination. The number of CT scan series, as well as the average values, medians, and percentage of patients with deviations in biochemical parameters are presented in table 2.

Data analysis to identify possible correlation between liver CT density and biochemical tests at initial examination, showed moderate negative correlation between the liver CT density and albumin level in serum ($r = -0.30$; $p < 0.05$). There was also noticed a weak negative correlation between the liver to spleen density ratio and albumin level in serum ($r = -0.26$; $p < 0.05$) was also noticed. There was no correlation with other biochemical parameters (table 3).

The dynamics of CT density in patients of the CT 3–4 group show an increase the liver parenchyma CT density and the liver to spleen density ratio in each subsequent study. The difference between the average CT densities of the liver in the first and in the fourth CT scans series was 11.85 HU. At the same time, the maximum “increase” in liver CT density was observed at the third CT examination (6.14 HU). At the fourth CT examination, the liver CT density increased by 3.98 HU. The average value of the liver to spleen density ratio increased from 0.93 to 1.15 between the first and fourth examinations. It is noteworthy, that four consecutive CT examinations were performed only in 63 patients out of 147, assigned to the CT 3–4 group. The change in the dynamics of spleen and subcutaneous fat densities did not exceed 2 HU, but there was a gradual increase in the absolute values of the ratio of liver density to subcutaneous fat density (table 4).

When assessing the dynamics of CT density in groups with and without treatment by tocilizumab, the first three CT examinations in the group with tocilizumab the liver CT density was slightly higher. The liver to spleen density ratio was also higher in the tocilizumab group in the first two CT examinations. However, no significant differences were found in any

Table 2. Mean values and number of patients with deviation of biochemical parameters from the normal state

Parameters	<i>n</i>	<i>m</i>	<i>M</i>	Above/below the norm, <i>n</i> (%)
ALT, IU/L	137	42.53	31	31 (23)
AST, IU/L	140	48.14	38.5	47 (34)
CRP, mg/l	136	105.74	92	133 (98)
LDH, IU/L	95	351	305	82 (86)
Ferritin, mg/ml	67	1093.53	713	57 (85)
Albumin, g/l	80	35.51	36	24 (30)
D-dimer, mkg/l	46	1022.38	358	13 (28)

Table 3. Correlation of liver density values and data of biochemical analyzes in the primary study ($p < 0.05$)

Parameters	Liver CT density (r)	Liver density/spleen density ratio (r)
ALT, IU/L	-0.12	-0.17
AST, IU/L	-0.11	-0.14
CRP, mg/l	-0.05	-0.11
LDH, IU/L	-0.12	-0.15
Ferritin, mg/ml	-0.17	-0.12
Albumin, g/l	-0.30	-0.26
D-dimer, mkg/l	-0.02	-0.02

Table 4. Average values and medians of density indicators in the CT 3–4 group in dynamics

Organ, tissue	Density, HU							
	1st CT ($n = 147$)		2nd CT ($n = 147$)		3rd CT ($n = 147$)		4th CT ($n = 63$)	
	m	M	m	M	m	M	m	M
Liver	43.90	47.50	45.77	47.50	51.91	53.50	55.75	57.50
Spleen	48.28	49.00	47.48	48.00	47.05	48.00	49.33	48.00
Liver/ spleen	0.93	0.99	1.00	0.98	1.15	1.13	1.15	1.15
Subcutaneous fat	-111.61	-113.00	-109.70	-110.50	-108.51	-108.50	-109.43	-111.50
Liver/subcutaneous fat	-0.40	-0.42	-0.43	-0.42	-0.49	-0.49	-0.52	-0.52

Table 5. The dependence of the average values of density in dynamics on the prescription of tocilizumab

Organ, tissue	Density, HU		p
	- tocilizumab	+ tocilizumab	
1st CT	$n = 91$	$n = 30$	—
Liver density	43.08	44.17	0.68
Spleen density	47.87	48.73	0.69
Liver density/ spleen density	0.93	0.92	0.93
Subcutaneous fat density	-111.47	-111.22	0.91
Liver density/ subcutaneous fat density	-0.40	-0.40	0.86
2nd CT	$n = 91$	$n = 30$	—
Liver density	44.62	47.15	0.29
Spleen density	47.34	48.73	0.45
Liver density/ spleen density	0.97	1.05	0.32
Subcutaneous fat density	-108.89	-111.22	0.30
Liver density/ subcutaneous fat density	-0.42	-0.43	0.84
3rd CT	$n = 91$	$n = 30$	—
Liver density	51.10	51.68	0.80
Spleen density	47.55	46.93	0.70
Liver density/ spleen density	1.12	1.10	0.89
Subcutaneous fat density	-108.21	-109.23	0.67
Liver density/ subcutaneous fat density	-0.07	-0.05	0.50
4th CT	$n = 38$	$n = 19$	—
Liver density	55.42	55.29	0.96
Spleen density	49.24	49.95	0.69
Liver density/ spleen density	1.14	1.12	0.73
Subcutaneous fat density	-110.62	-108.18	0.38
Liver density/ subcutaneous fat density	-0.51	-0.52	0.78

of the CT examinations, performed during hospitalization. At the same time, four consecutive CT examinations were performed only in 38 patients in group without tocilizumab, and in 19 patients from the tocilizumab group (table 5).

● Discussion

According to our results, 35.5% of patients with COVID-19 showed a decrease of liver CT density at the primary CT examination, and 47.5% had liver to spleen density ratio less than one. These indicators were significantly lower in the CT 3–4 group compared to the CT 1–2 group. In other words, COVID-19 encourages hepatitis, characterized by a decrease of liver CT density.

Our results confirm Ping Lei and co-authors' data. They analyzed 115 patients with COVID-19, among which a decrease of liver CT density was observed in 26.09%, and it prevailed in patients with severe disease course (58.82%). The authors have shown, that severity of the disease correlates not only with the values of AST, CRP and the percentage of lung parenchyma damage, but also with a decrease in the liver to spleen density ratio to less than one [13].

Over the course of the disease, control CT scans showed an increase in the average values of liver CT density from 43.9 HU to 55.75 HU, and the liver to spleen density ratio from 0.93 to 1.15. This does not allow us to consider the changes in liver parenchyma solely as a premorbid pathology, and they may imply a transient nature of the changes.

Various possible mechanisms of liver damage in COVID-19, including administration of potentially hepatotoxic medications, systemic inflammatory response, hypoxia, caused by respiratory distress syndrome, and multiple organ failure were described [4, 14].

The assumption that increasing in liver CT density may be caused by exposure of tissue and interstitial fluid, similar to subcutaneous fat edema, was rejected. Density values of subcutaneous fat and increase the absolute values of the ratio of the liver density to the subcutaneous fat density were almost constant when evaluating in dynamics.

Nanshan Chen and co-authors analyzed clinical and laboratory data from 99 patients with COVID-19. They observed an increase in AST in 35% of patients, ALT in 28%, LDH in 76%, CRP in 86%, D-dimer in 36%, ferritin in 63%, and a decrease in albumin was observed in 98% of patients [15]. According to Zhang C and co-authors' data, 14–53% of patients with COVID-19 were registered with increased AST and ALT, and in 2–11% of the cases, the infection developed in the setting of chronic liver diseases [16]. Results of the study of a group of 1099 patients from 552 hospitals showed that the increase in ALT and AST was more pronounced in patients with severe course of disease [17].

Similar to the literature data, in our study, many patients with biochemical analysis of blood serum showed a deviation of the above-mentioned parameters. At the same time, most of the biochemical parameters were not associated with changes in CT density during the primary CT examination. Nevertheless, a moderate and weak negative correlation between serum albumin level, and CT-liver density, and the liver to spleen density ratio was obtained.

Ji D. and co-authors analyzed data from biochemical tests of 202 patients in order to study manifestations of non-alcoholic hepatic steatosis in COVID-19. According to the results, liver damage was observed in 101 (50%) and 152 (75.2%) patients at admission and during hospitalization, respectively. In 67 (33.2%) cases, persistent liver disorders were noted from the time of admission until the last study. In 39 (19.3%) cases, progressive changes were revealed, and in 163 (80.7%) patients, stabilization was noted. [18]. Heshui Shi and co-authors demonstrated, that only CRP and AST among other biochemical parameters changed during treatment, and their level was significantly lower in asymptomatic patients [19]. Thus, a more detailed analysis of biochemical parameters in dynamics in conjunction with changes in liver CT density is needed, as it may help to suggest, which of the mechanisms of liver damage in COVID-19 is dominant.

Some authors have suggested, that liver damage may be caused by the interaction of SARS-CoV-2 with angiotensin-converting enzyme 2 receptors (ACE2), which are detected not only in alveolocytes, but also in bile duct epithelial cells at a concentration, 20 times higher than that in hepatocytes [20]. However, patients with COVID-19 rarely showed significant increases in serum alkaline phosphatase, bilirubin, or gamma-glutamyltransferase, which

could reflect damage to the bile ducts. In addition, pathomorphological study did not show any significant damage to hepatocytes or cholangiocytes. Intracellular or intracytoplasmic viral inclusions, which are described, for example, in alveolocytes, were not detected in any of the studied samples [21].

Pathomorphological examination of the liver of a patient with COVID-19 revealed microvesicular steatosis, focal necrosis of hepatocytes, the predominance of neutrophils in lobular and portal infiltrates, microthrombs in sinusoids, which might be associated with drug liver damage, rather than SARS-CoV-2 [22].

Most of the patients in our study administered standard three-component therapy, which included hydroxychloroquine, lopinavir/ritonavir, and azithromycin. After cessation of three-component therapy, antibacterial therapy was prescribed, usually a combination of drugs of different groups. For this reason, it is impossible to assess, which of the drugs made a greater contribution to the reduction of CT liver density. In addition, many patients with COVID-19 received antipyretics during treatment, paracetamol in particular, which could cause liver damage with a rise in ALT and AST at a dose of more than 7.5–10 g [23]. According to the literature, taking a number of antiviral medications, such as oseltamivir, arbidol, or lopinavir, before or during hospitalization, may also cause some hepatotoxic effects. Thus, among patients with liver damage in COVID-19, the proportion of those taking lopinavir/ritonavir was higher (57.8%) than among patients with normal liver function (31.3%) [24].

According to the results of our study, no significant differences between CT density, measured in dynamics in groups with and without tocilizumab, were found in any of the examinations, performed during the hospitalization.

Recent studies have shown, that 15.7% of patients with COVID-19 develop severe pneumonia and cytokine storm, which is accompanied by increased levels of cytokines, interleukin 6 (IL-6) especially. That is an important factor, leading to rapid disease progression [17]. This process can cause multiple injuries not only in the lungs, but also in the liver, heart, and kidneys. However, considering the data we obtained, when comparing groups with and without tocilizumab, this mechanism is, probably, not dominant.

In addition to the above-mentioned mechanisms of liver damage in COVID-19, respiratory distress syndrome and multiple organ failure can cause hypoxia and shock. Thus, they can cause ischemia and liver dysfunction. Reduced oxygen content and accumulation of lipids in hepatocytes during shock and hypoxic conditions can lead to cell death. A subsequent increase in the amount of reactive oxygen species and their peroxidation products can act as a secondary intermediary, further enhancing the release of many pro-inflammatory factors and liver damage [25].

● Conclusion

According to our results, the values of liver CT density were lower in patients with COVID-19 with a higher degree of CT pulmonary parenchyma damage. Over the disease course, the liver density increased, which indicates the reversible nature of such changes. Assessment and monitoring of the dynamics of liver CT density on CT scans of the upper abdominal cavity included in the lung scanning area does not require additional CT examination and can become a useful parameter in determining the severity of the disease.

Literature suggests considering liver damage in COVID-19 as a result of secondary liver damage caused by a number of factors, including the use of hepatotoxic drugs and systemic inflammatory response. However, a comparison of groups with and without tocilizumab administration demonstrated that treatment with tocilizumab does not affect liver density.

In addition, many patients with COVID-19 had deviations in a number of biochemical parameters, which indicated some liver damage. In the study, no strong correlations was found between the CT density in primary CT scan and any biochemical parameter, a more detailed analysis in dynamics. However, a more detailed dynamic analysis is needed, which

may suggest the prevailing mechanism of liver damage in COVID-19.

Authors participation

Revishvili A.Sh. — proofreading, approval of the final version of the text of the article.

Karmazanovsky G.G. — idea, design, proofreading, approval of the final version of the text of the article.

Shantarevich M.Yu. — collection and analysis of primary CT data, writing the text of the article.

Zamyatina K.A. — collection and analysis of primary CT data, writing the text of the article, making additions and changes to the text, analysis of English literature.

Stashkiv V.I. — collection and analysis of primary CT data, writing the text of the article, making additions and changes to the text, analysis of English-language literature.

Kurochkina A.I. — statistical analysis of CT data.

Demidova V.S. — collection and analysis of biochemical research data, literature analysis.

Kuznetsova S.Yu. — organization of the IT system, the ideology of the electronic medical history, writing the text of the article.

Khokhlov V.A. — the ideology of an electronic medical history and its implementation, work with clinical and laboratory data of patients, data collection.

Kalinin D.V. — pathological, morphological and radiological comparisons, literature analysis.

● Список литературы

- Gorbalenya A.E., Baker S.C., Baric R.S., de Groot R.J., Drosten C., Gulyaeva A.A., Haagmans B.L., Lauber C., Leontovich A.M., Neuman B.W., Penzar D., Perlman S., Poon L.L.M., Samborskiy D.V., Sidorov I.A., Sola I., Ziebuhr J. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol.* 2020; 5 (4): 536–544. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>.
- Coronavirus disease (COVID-19) Situation dashboard. World Health Organization, 24 May 2020. <https://covid19.who.int>.
- Zhai P., Ding Y., Wu X., Long J., Zhong Y., Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020; 55 (5): 105955. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105955>.
- 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. Translat. Hepatol.* 2020; 8 (1): 18–24. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2020.00018>.
- Лучевая диагностика коронавирусной болезни (COVID-19): организация, методология, интерпретация результатов. Препринт № ЦДТ. 2020. II Версия 2 (17.04.2020). Текст: электронный.
- Fang Y., Zhang H., Xie J., Lin M., Ying L., Pang P., Ji W. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology.* 2020; 296 (2): E115–E117. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200432>.
- Xie X., Zhong Z., Zhao W., Zheng C., Wang F., Liu J. Chest CT for typical 2019-nCoV pneumonia: relationship to negative RT-PCR testing. *Radiology.* 2020; 296 (2): E41–E45. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200343>.
- Морозов С.П., Проценко Д.Н., Сметанина С.В., Андрейченко А.Е., Амброси О.Е., Баланюк Э.А., Владимирский А.В., Ветшева Н.Н., Гомболевский В.А., Епифанова С.В., Ледихова Н.В., Лобанов М.Н., Павлов Н.А., Панина Е.В., Полищук Н.С., Ридэн Т.В., Соколина И.А., Туравилова Е.В., Федоров С.С., Чернина В.Ю., Шулькин И.М. Лучевая диагностика коронавирусной болезни (COVID-19): организация, методология, интерпретация результатов. М.: ДЗ г. Москвы, 2020. 81 с. http://medradiology.moscow/f/luchevaya_diagnostika_koronavirusnoj_infekcii_covid-19_v2.pdf.
- Кармазановский Г.Г., Замятина К.А., Сташкив В.И., Шантаревич М.Ю., Кондратьев Е.В., Семенов Ф.М., Кузнецова С.Ю., Козлова А.В., Плотников Г.П., Попов В.А., Чупин А.В., Грицкевич А.А., Чилилов А.М., Печетов А.А., Курочкина А.И., Хохлов В.А., Калинин Д.В. Компьютернотомографическая диагностика и мониторинг течения вирусной пневмонии, обусловленной вирусом SARS-CoV-2, при работе “Госпиталя COVID-19” на базе Федерального специализированного медицинского научного центра. Медицинская визуализация. 2020; 24 (2): 11–36. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-2-11-36>.
- Информация о новой коронавирусной инфекции для медицинских работников. 2020. https://www.rosminzdrav.ru/ministry/med_covid19.
- Assessment Report ForRoActemra [Internet] 1st ed. London: European Medicines Agency; 2009. [accessed 2017 January3].

- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/000955/WC500054888.pdf.
12. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). 2020; Версия 6 (28.04.2020). 165 с. https://www.rosminzdrav.ru/ministry/med_covid19.
 13. Lei P., Zhang L., Han P., Zheng Ch., Tong Q., Shang H., Yang F., Hu Yu., Li X., Son Yu. Liver injury in patients with COVID-19: clinical profiles, CT findings and their correlation with the severity. *Eur. J. Pediatr.* 2020; 18: 1–18. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-28692/v1>.
 14. Xu L., Liu J., Lu M., Yang D., Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int.* 2020; 40 (5): 998–1004. <https://doi.org/10.1111/liv.14435>.
 15. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., Qiu Y., Wang J., Liu Y., Wei Y., Xia Jia'an, Yu T., Zhang X., Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395 (10223): 507–513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
 16. Zhang C., Shi L., Wang F.S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 5 (5): 428–430. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30057-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1).
 17. Guan W., Ni Z., Hu Yu., Liang W., Ou C., He J., Liu L., Shan H., Lei C., Hui D.S.C., Du B., Li L., Zeng G., Yuen K.-Y., Chen R., Tang C., Wang T., Chen P., Xiang J., Li S., Wang Jin-lin, Liang Z., Peng Y., Wei L., Liu Y., Hu Ya-hua, Peng P., Wang Jian-ming, Liu J., Chen Z., Li G., Zheng Z., Qiu S., Luo J., Ye C., Zhu S., Zhong N. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (18): 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
 18. Ji D., Qin E., Xu J., Zhang D., Cheng G., Wang Y., Lau G. Implication of non-alcoholic fatty liver diseases (NAFLD) in patients with COVID-19: a preliminary analysis. *J. Hepatol.* 2020; 73 (2): 451–453. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.044>.
 19. Shi H., Han X., Jiang N., Cao Y., Alwalid O., Gu J., Zheng C. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20 (4): 425–434. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4).
 20. Kumar P., Sharma M., Kulkarni A., Rao P.N. Pathogenesis of liver injury in coronavirus disease 2019. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2020; May 20. (in press, corrected proof available online [accessed: 2020 June 01]) [https://www.jcehepatology.com/article/S0973-6883\(20\)30074-8/abstract](https://www.jcehepatology.com/article/S0973-6883(20)30074-8/abstract). <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2020.05.006>.
 21. 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. Preprint February 04, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.03.931766>.
 22. Hanley B., Lucas S.B., Youd E., Swift B., Osborn M. Autopsy in suspected COVID-19 cases. *J. Clin. Pathol.* 2020; 73 (5): 239–242. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2020-206522>.
 23. Hodgman M.J., Garrard A.R. A review of acetaminophen poisoning. *Crit. Care Clin.* 2012; 28 (4): 499–516. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2012.07.006>.
 24. Fan Z., Chen L., Li J., Cheng X., Yang J., Tian C., Zhang Y., Huang S., Liu Z., Cheng J. Clinical features of COVID-19-related liver damage. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 18 (7): 1561–1566. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.002>.
 25. Zhang X.J., Cheng X., Yan Z.Z., Fang J., Wang X., Wang W., Liu Z.-Y., Shen L.-J., Zhang P., Wang P.-X., Liao R., Ji Y.-X., Wang J.-Y., Tian S., Zhu X.-Y., Zhang Y., Tian R.-F., Wang L., Ma X.-L., Huang Z., She Z.-G., Li H. An ALOX12-12-HETE-GPR31 signaling axis is a key mediator of hepatic ischemia-reperfusion injury. *Nat. Med.* 2018; 24 (1): 73–83. <https://doi.org/10.1038/nm.4451>.

References

1. Gorbalenya A.E., Baker S.C., Baric R.S., de Groot R.J., Drosten C., Gulyaeva A.A., Haagmans B.L., Lauber C., Leontovich A.M., Neuman B.W., Penzar D., Perlman S., Poon L.L.M., Samborskiy D.V., Sidorov I.A., Sola I., Ziebuhr J. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol.* 2020; 5 (4): 536–544. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>.
2. Coronavirus disease (COVID-19) Situation dashboard. World Health Organization, 24 May 2020. <https://covid19.who.int>.
3. Zhai P., Ding Y., Wu X., Long J., Zhong Y., Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020; 55 (5): 105955. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105955>.
4. 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. Translat. Hepatol.* 2020; 8 (1): 18–24. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2020.00018>.
5. Luchevaya diagnostika koronavirusnoj bolezni (COVID-19): organizaciya, metodologiya, interpretaciya rezul'tatov [Radiology diagnosis of coronavirus disease (COVID-19): organization, methodology, interpretation of results]. Preprint No. CDT – 2020 – II Version 2 (17.04.2020). Text: electronic. (In Russian)
6. Fang Y., Zhang H., Xie J., Lin M., Ying L., Pang P., Ji W. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology.* 2020; 296 (2): E115–E117. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200432>.
7. Xie X., Zhong Z., Zhao W., Zheng C., Wang F., Liu J. Chest CT for typical 2019-nCoV pneumonia: relationship to negative RT-PCR testing. *Radiology.* 2020; 296 (2): E41–E45. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200343>.
8. Morozov S.P., Procenko D.N., Smetanina S.V., Andrejchenko A.E., Ambrosi O.E., Balanjuk Je.A., Vladimirovskij A.V., Vetsheva N.N., Gomboleviskij V.A., Epifanova S.V., Ledihova N.V., Lobanov M.N., Pavlov N.A., Panina E.V., Polishchuk N.S., Ridjen T.V., Sokolina I.A., Turavilova E.V., Fedorov S.S., Chernina V.Ju., Shul'kin I.M. Luchevaya diagnostika koronavirusnoj bolezni (COVID-19): organizaciya, metodologiya, interpretaciya rezul'tatov [Radiological imaging of COVID19: organization, methodology and interpretation]. Moscow: The Department of Health of Moscow, 2020. 81 p. (In Russian)
9. Karmazanovsky G.G., Zamyatina K.A., Stashkiv V.I., Shantarevich M.Yu., Kondratyev E.V., Semenov F.M., Kuznetsova S.Yu., Kozlova A.V., Plotnikov G.P., Popov V.A., Chupin A.V., Gritskevich A.A., Chililov A.M., Pechetov A.A., Kurochkina A.I., Khokhlov V.A., Kalinin D.V. CT diagnostics and monitoring of the course of viral pneumonia caused by the SARS-CoV-2 virus during the work of the “COVID-19 Hospital”, based on the Federal Specialized Medical Scientific Center. *Medical Visualization.* 2020; 24 (2): 11–36. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-2-11-36> (In Russian)

10. *Informaciya o novoj koronavirusnoj infekcii dlya medicinskih rabotnikov* [Recommendations for doctors on Covid-19 of the Ministry of Health of the Russian Federation]. 2020. https://www.rosminzdrav.ru/ministry/med_covid19. (In Russian)
11. Assessment Report ForRoActemra [Internet]. 1st ed. London: European Medicines Agency; 2009. [accessed 2017 January3]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Public_assessment_report/human/000955/WC500054888.pdf.
12. *Vremennye metodicheskie rekomendacii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19)* [Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)]. 2020; Version 6. https://www.rosminzdrav.ru/ministry/med_covid19 (In Russian)
13. Lei P., Zhang L., Han P., Zheng Ch., Tong Q., Shang H., Yang F., Hu Yu., Li X., Son Yu. Liver injury in patients with COVID-19: clinical profiles, CT findings and their correlation with the severity. *Eur. J. Pediatr.* 2020; 18: 1–18. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-28692/v1>.
14. Xu L., Liu J., Lu M., Yang D., Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int.* 2020; 40 (5): 998–1004. <https://doi.org/10.1111/liv.14435>.
15. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., Qiu Y., Wang J., Liu Y., Wei Y., Xia Jia'an, Yu T., Zhang X., Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395 (10223): 507–513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
16. Zhang C., Shi L., Wang F.S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 5 (5): 428–430. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30057-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1).
17. Guan W., Ni Z., Hu Yu., Liang W., Ou C., He J., Liu L., Shan H., Lei C., Hui D.S.C., Du B., Li L., Zeng G., Yuen K.-Y., Chen R., Tang C., Wang T., Chen P., Xiang J., Li S., Wang Jinlin, Liang Z., Peng Y., Wei L., Liu Y., Hu Ya-hua, Peng P., Wang Jian-ming, Liu J., Chen Z., Li G., Zheng Z., Qiu S., Luo J., Ye C., Zhu S., Zhong N. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (18): 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
18. Ji D., Qin E., Xu J., Zhang D., Cheng G., Wang Y., Lau G. Implication of non-alcoholic fatty liver diseases (NAFLD) in patients with COVID-19: a preliminary analysis. *J. Hepatol.* 2020; 73 (2): 451–453. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.044>.
19. Shi H., Han X., Jiang N., Cao Y., Alwalid O., Gu J., Zheng C. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20 (4): 425–434. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4).
20. Kumar P., Sharma M., Kulkarni A., Rao P.N. Pathogenesis of liver injury in coronavirus disease 2019. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2020; May 20. (in press, corrected proof available online [accessed: 2020 June 01]) [https://www.jcehepatology.com/article/S0973-6883\(20\)30074-8/abstract](https://www.jcehepatology.com/article/S0973-6883(20)30074-8/abstract). <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2020.05.006>.
21. 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. Preprint February 04, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.03.931766>.
22. Hanley B., Lucas S.B., Youd E., Swift B., Osborn M. Autopsy in suspected COVID-19 cases. *J. Clin. Pathol.* 2020; 73 (5): 239–242. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2020-206522>.
23. Hodgman M.J., Garrard A.R. A review of acetaminophen poisoning. *Crit. Care Clin.* 2012; 28 (4): 499–516. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2012.07.006>.
24. Fan Z., Chen L., Li J., Cheng X., Yang J., Tian C., Zhang Y., Huang S., Liu Z., Cheng J. Clinical features of COVID-19-related liver damage. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 18 (7): 1561–1566. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.002>.
25. Zhang X.J., Cheng X., Yan Z.Z., Fang J., Wang X., Wang W., Liu Z.-Y., Shen L.-J., Zhang P., Wang P.-X., Liao R., Ji Y.-X., Wang J.-Y., Tian S., Zhu X.-Y., Zhang Y., Tian R.-F., Wang L., Ma X.-L., Huang Z., She Z.-G., Li H.. An ALOX12-12-HETE-GPR31 signaling axis is a key mediator of hepatic ischemia-reperfusion injury. *Nat. Med.* 2018; 24 (1): 73–83. <https://doi.org/10.1038/nm.4451>.

Сведения об авторах [Authors info]

Ревишвили Амиран Шотаевич — доктор мед. наук, профессор, академик РАН, директор ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0003-1791-9163>. E-mail: amirevi@mail.ru

Кармазановский Григорий Григорьевич — доктор мед. наук, профессор, член-корр. РАН, заведующий отделением рентгенологии и магнитно-резонансных исследований с кабинетом ультразвуковой диагностики ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России; профессор кафедры лучевой диагностики и терапии медико-биологического факультета ФГБОУ ВО “РНИМУ им. Н.И. Пирогова” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-9357-0998>. E-mail: karmazanovsky@ixv.ru

Шантаревич Мария Юрьевна — ординатор ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-4518-4451>. E-mail: shantarevichm@list.ru

Замятина Ксения Андреевна — ординатор ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-1643-6613>. E-mail: catos-zama@mail.ru

Сташкив Владислава Ивановна — ординатор ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-7349-1192>. E-mail: vladastashkiv@gmail.com

Курочкина Алла Ивановна — канд. физ.-мат. наук, главный специалист Регламентной службы ведения нормативно-справочной информации ФГБУ “ЦНИИОИЗ” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-2013-196X>. E-mail: kurochkina37@rambler.ru

Демидова Валентина Семеновна — доктор биол. наук, заведующая клинико-диагностическим отделом ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России. E-mail: demidova@ixv.comcor.ru

Кузнецова Светлана Юрьевна — канд. мед. наук, начальник отдела организации и контроля качества медицинской помощи ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0003-2155-7927>. E-mail: kuznetsovasu@mail.ru

Хохлов Владислав Анатольевич – руководитель группы по работе с МИС (медицинская информационная система) ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-6214-6326>. E-mail: hohlov@ixv.ru

Калинин Дмитрий Валерьевич – канд. мед. наук, заведующий патологоанатомическим отделением ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России. <http://orcid.org/0000-0001-6247-9481>. E-mail: dmitry.v.kalinin@gmail.com

Для корреспонденции*: Кармазановский Григорий Григорьевич – 117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27. НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского Минздрава России. E-mail: karmazanovsky@ixv.ru

Amiran Sh. Revishvili – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Science, Director of the Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0003-1791-9163>. E-mail: amirevi@mail.ru

Grigory G. Karmazanovsky – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Radiology Department of the Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation; Professor of the Radiology Department of the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-9357-0998>. E-mail: karmazanovsky@ixv.ru

Mariia Yu. Shantarevich – Resident of the Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-4518-4451>. E-mail: shantarevichm@list.ru

Kseniia A. Zamyatina – Resident of the Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-1643-6613>. E-mail: catos-zama@mail.ru

Vladislava I. Stashkiv – Resident of the Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-7349-1192>. E-mail: vladastashkiv@gmail.com

Alla I. Kurochkina – Cand. of Sci. (Phys.-Mat.), Chief Specialist of the Regulatory Service for Maintaining Normative and Reference Information of the Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of the Ministry of Health of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-2013-196X>. E-mail: kurochkina37@rambler.ru

Valentina S. Demidova – Doct. of Sci. (Biol.), Head of the Clinical Diagnostic Department of the Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: demidova@ixv.comcor.ru

Svetlana Yu. Kuznetsova – Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Organization of Quality Control of Medical Care of the Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0003-2155-7927>. E-mail: kuznetsovasu@mail.ru

Vladislav A. Khokhlov – Chief Information Officer of Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-6214-6326>. E-mail: hohlov@ixv.ru

Dmitry V. Kalinin – Cand. of Sci. (Med.), Head of the Pathology Department of the Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation. <http://orcid.org/0000-0001-6247-9481>. E-mail: dmitry.v.kalinin@gmail.com

For correspondence*: Grigory G. Karmazanovsky – 27, Bolshaya Serpukhovskaya str., Moscow, 117997, Russian Federation. A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery. E-mail: karmazanovsky@ixv.ru

Статья поступила в редакцию журнала 5.06.2020.
Received 5 June 2020.

Принята к публикации 10.06.2020.
Accepted for publication 10 June 2020.