

Случай тяжелого поражения печени при COVID-19

Е.Ю. Плотникова^{1✉}, ORCID: 0000-0002-6150-1808, eka-pl@rambler.ru

Е.Н. Баранова^{1,2}, bevgn@rambler.ru

М.С. Карягина², doctorssmock@yandex.ru

О.А. Воросова², elfi-007@yandex.ru

К.А. Краснов^{1,2}, krasnov8k@rambler.ru

¹ Кемеровский государственный медицинский университет; 650029, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а

² Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи имени М.А. Подгорбунского; 65000, Россия, Кемерово, ул. Николая Островского, д. 22, корп. 2

Резюме

Вспышка коронавирусного заболевания 2019 г. (COVID-19), вызванного тяжелым острым респираторным синдромом коронавируса 2 (SARS-CoV-2), является глобальной проблемой с декабря 2019 г. Хотя у большинства пациентов с COVID-19 наблюдаются легкие клинические проявления, примерно у 5% этих пациентов заболевание в конечном итоге прогрессирует до тяжелого повреждения легких или даже полиорганной дисфункции. Эта ситуация представляет собой различные проблемы для гепатологии. В контексте поражения печени у пациентов с COVID-19 необходимо решить несколько ключевых проблем. Например, важно определить, может ли SARS-CoV-2 напрямую проникать в печень, особенно в тех случаях, когда кажется, что ACE2 незначительно экспрессируется в гепатоцитах. Кроме того, механизмы, лежащие в основе дисфункции печени у пациентов с COVID-19, являются многофакторными и связаны с гипертрофическим воспалением, дисрегулируемыми иммунными ответами, аномальной коагуляцией и лекарствами. В статье описывается потенциальный патогенез поражения печени, связанного с COVID-19. Гистопатологические данные наводят на мысль о заметном нарушении внутрипеченочной сети кровеносных сосудов, вторичном по отношению к системным изменениям, вызванным вирусом, который может запускать каскад коагуляции и повреждать эндотелиальный слой кровеносных сосудов. Также приводится клинический случай полиэтиологического поражения печени у молодого мужчины, приведшего к смерти. На фоне инфекции COVID-19 у пациента возник массивный тромбоз сосудов печени с последующим развитием некроза – фиброза – цирроза – острой печеночной недостаточности, которая явилась причиной летального исхода.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, гистопатология печени, тромбоз сосудов печени, аномальная коагуляция

Для цитирования: Плотникова Е.Ю., Баранова Е.Н., Карягина М.С., Воросова О.А., Краснов К.А. Случай тяжелого поражения печени при COVID-19. *Медицинский совет*. 2021;(5):84–91. doi: 10.21518/2079-701X-2021-5-84-91.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Case of severe liver damage in COVID-19

Ekaterina Yu. Plotnikova^{1✉}, ORCID: 0000-0002-6150-1808, eka-pl@rambler.ru

Evgeniya N. Baranova^{1,2}, bevgn@rambler.ru

Mariya S. Karyagina², doctorssmock@yandex.ru

Olga A. Vorosova², elfi-007@yandex.ru

Konstantin A. Krasnov^{1,2}, krasnov8k@rambler.ru

¹ Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia

² Podgorbunsky Kuzbass Clinical Hospital of Emergency Medical Care; 22, Bldg. 2, Nikolay Ostrovsky St., Kemerovo, 65000, Russia

Abstract

The 2019 outbreak of coronavirus disease (COVID-19) caused by severe acute coronavirus 2 respiratory syndrome (SARS-CoV-2) has been a global concern since December 2019. Although most patients with COVID-19 have mild clinical manifestations, in about 5% of these patients the disease eventually progresses to severe lung injury or even multiple organ dysfunction. This situation presents various problems for hepatology. In the context of liver damage in patients with COVID-19, several key problems need to be addressed. For example, it is important to determine whether a SARS-CoV-2 can directly enter the liver, especially when it appears that ACE2 is marginally expressed in hepatocytes. In addition, the mechanisms underlying liver dysfunction in patients with COVID-19 are multifactorial and are associated with hyperinflammation, dysregulated immune responses, abnormal coagulation, and drugs. The article describes the potential pathogenesis of liver damage associated with COVID-19. Histopathological evidence suggests a marked disruption of the intrahepatic network of blood vessels secondary to systemic changes caused by a virus that can trigger a coagulation cascade and damage the endothelial layer of blood vessels. There is also a clinical case of polyethylene damage to the liver in a young man who led to death. Against the background of infection COVID-19 he developed massive thrombosis of the liver vessels, followed by the development of necrosis – fibrosis – cirrhosis – acute liver failure, which caused death.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, liver histopathology, liver vascular thrombosis, abnormal coagulation

For citation: Plotnikova E.Yu., Baranova E.N., Karyagina M.S., Vorosova O.A., Krasnov K.A. Case of severe liver damage in COVID-19. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(5):84–91. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-5-84-91.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

С декабря 2019 г. вспышка коронавирусного заболевания (COVID-19), вызванная коронавирусом (CoV) 2 (SARS-CoV-2) с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS), привела в течение нескольких месяцев к пандемии и глобальному экономическому кризису. По состоянию на конец марта 2021 г. во всем мире было зарегистрировано 126 927 603 подтвержденных случая заболевания, из которых 2 780 600 смертельные, в 189 странах¹.

Дыхательные пути считаются основной мишенью инфекции SARS-CoV-2, часть инфицированных людей серьезно заболевает, у них развивается острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) с потенциально летальным исходом [1]. В последнее время все большее внимание уделяется системным проявлениям заболевания с поражением органов вне дыхательных путей, включая печень и желудочно-кишечный тракт, таким образом, COVID-19 можно рассматривать как системное инфекционное и воспалительное заболевание [2–5]. Несмотря на то что вирус CoV-2 тесно связан с другими членами семейства коронавирусов (CoV) SARS-CoV и MERS-CoV (ближневосточный респираторный синдром CoV), инфекции, вызванные новым SARS-CoV-2, демонстрируют иную патологическую картину и механистическую связь между молекулярными патофизиологическими изменениями, вызванными CoVs, а клинические проявления остаются до конца неясными. Представители семейства Coronaviridae, включая SARS-CoV-2, SARS-CoV и MERS-CoV, представляют собой оболочечные вирусы, характеризующиеся положительным геномом одноцепочечной РНК размером около 30 КБ [6–8]. Ангиотензин-превращающий фермент 2 (ACE2) был признан основным вирусным рецептором для SARS-CoV и SARS-CoV-2 [9, 10]. Хотя COVID-19 в первую очередь влияет на дыхательную систему, новые данные подчеркивают влияние этой вирусной инфекции на другие системы органов [11, 12]. Повсеместное распространение основного вирусного рецептора входа ACE2 может объяснить, как SARS-CoV-2 может вызывать широко распространенное заболевание, характеризующееся поражением системных органов, включая кишечник, сердце, почки, поджелудочную железу, печень, мышечную и нервную систему [13–17]. В отличие от поражения легких и миокарда, вызванного SARS-CoV-2, клиническое значение поражения печени

вызывает споры с самого начала пандемии COVID-19 [2, 18–21]. Однако научный прогресс за последние месяцы пролил больше света на несколько ключевых вопросов, касающихся поражения печени, связанного с COVID-19.

ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ, СВЯЗАННОЕ С COVID-19

Определяется как любое повреждение печени, возникающее во время течения заболевания и лечения пациентов с COVID-19, с или без ранее существовавшего заболевания печени [22–27]. Они включают широкий спектр потенциальных патомеханизмов, включая прямую цитотоксичность в результате активной вирусной репликации SARS-CoV-2 в печени [28, 29], иммуноопосредованное поражение печени из-за тяжелой воспалительной реакции/системного синдрома воспалительного ответа (SIRS) при COVID-19 [30], гипоксические изменения, вызванные дыхательной недостаточностью, сосудистые изменения из-за коагулопатии, эндотелита, правожелудочковой сердечной недостаточности, лекарственное поражение печени и обострение основного заболевания печени. Частота повышенных печеночных трансаминаз (АЛТ и АСТ) у пациентов с COVID-19 колеблется от 2,5 до 76,3% [23, 26, 31, 32]. В недавнем метаанализе совокупный уровень АСТ и АЛТ за пределами референсного диапазона составлял 20–22,5 и 14,6–20,1% соответственно [23, 33]. Эти отклонения могут сопровождаться незначительным повышением уровня общего билирубина почти в 35% случаев [23, 26, 31, 32]. Хотя повышение холестатических ферментов печени [щелочная фосфатаза (ЩФ) и гамма-глутамилтрансфераза (γGT)] первоначально считалось довольно редким [34], недавние системные обзоры подчеркивают повышение уровня ЩФ и γGT у 6,1 и 21,1% пациентов с COVID-19 соответственно [23, 33]. Более того, сообщалось о двухфазном паттерне с начальным повышением уровня трансаминаз и холестатических ферментов печени, что может отражать индуцированный синдром системного воспалительного ответа (SIRS) на гепатоцеллюлярном/канальцевом уровне или более тяжелое повреждение желчных протоков на более поздней стадии заболевания [35]. В свете центральной роли печени в производстве альбумина, реагентов острой фазы и факторов свертывания крови дисфункция печени может влиять на мультисистемные проявления COVID-19, такие как острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), коагулопатия и полиорганная недостаточность [1, 3, 36, 37]. Повышение активности аспартаттрансаминазы и аланинтрансаминазы, особенно

¹ John Hopkins University and Medicine. COVID-19 Map – Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. John Hopkins Coronavirus Resource Center 1. Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.

у мужчин, приводит к тяжелому течению COVID-19. В целом более высокий уровень АЛТ, тромбоцитопения и гипоальбуминемия являются маркерами повышенной смертности у пациентов с COVID-19. Более того, гипоальбуминемия признана независимым риском тяжелой инфекции SARS-CoV-2, плохого прогноза и более высокой смертности [38–40].

Печень является основным органом метаболизма и детоксикации в организме человека, и даже умеренная потеря функции печени может изменить профиль безопасности и терапевтическую эффективность противовирусных препаратов, метаболизируемых в печени. Следовательно, крайне важно более подробно понять причины поражения печени, связанного с COVID-19. Стеатоз печени (частично микровезикулярный) и активация клеток Купфера часто встречаются в печени умерших, инфицированных SARS-CoV-2, вместе с сосудистыми изменениями, включая поражение внутрипеченочных ветвей воротной вены, обычно легкое дольчатое и портальное воспаление, пролиферацию протоков и некроз клеток печени [29, 34, 41–43]. Проведенное в Милане исследование 48 биопсий печени у пациентов с посмертным COVID-19 показало сосудистые изменения в воротной вене с одновременным увеличением количества порталных ветвей, расширением терминальных сосудов и тромбами, наблюдаемыми в воротных и синусоидальных сосудах, а также порталный фиброз, сопровождающийся значительной активацией перicyтов. Признаки воспаления были дискретными, с небольшими порталными и дольчатыми инфильтратами. Авторы пришли к выводу, что гистопатологические данные COVID-19 свидетельствуют о нарушениях во внутрипеченочной сети кровеносных сосудов, вторичных по отношению к системным изменениям, вызванным SARS-CoV-2 [43].

НАРУШЕНИЯ КОАГУЛЯЦИИ ПРИ COVID-19

Аномальная коагуляция все чаще ассоциируется с плохим прогнозом и может быть основной причиной органной недостаточности и смерти у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [44–46]. Снижение количества тромбоцитов, повышение уровня продуктов распада фибрина (известных как D-димеры), рост числа нейтрофилов и соотношения нейтрофилов к лимфоцитам наблюдаются при тяжелой форме COVID-19 с печеночной дисфункцией [43, 47, 48]. Биопсия печени пациентов с COVID-19 показала массивное расширение ветвей воротной вены, тромбоз просвета, микротромбы фибрина и эндотелит в синусоидах печени, а также некроз гепатоцитов [37, 43, 49]. Эти результаты подтверждают гипотезу о том, что повреждение печени, связанное с COVID-19, может быть частично вызвано аномальным процессом свертывания крови, нарушением кровообращения и повреждением эндотелия.

Однако конкретные механизмы нарушений коагуляции, наблюдаемых у пациентов с COVID-19, еще не определены. Вопрос, способен ли SARS-CoV-2 напрямую атаковать эндотелиальные клетки сосудов, экспрессируя

высокие уровни ACE2, требует дальнейшего изучения. M. Nebuloni et al. обнаружили вирионы SARS-CoV-2 в просвете сосуда и эндотелиальных клетках путем гибридизации *in situ*, однако они упомянули, что этих результатов в настоящее время недостаточно, чтобы поддержать какой-либо определенный вывод [43]. Примечательно, что ACE2 экспрессируется на артериальных и венозных эндотелиальных клетках, где они действуют как противорегулирующий фермент, ослабляя вазоконстрикцию и воспаление [50, 51]. Были подняты вопросы о том, вызвана ли аномальная коагуляция, наблюдаемая у пациентов с COVID-19, частично прямым повреждением сосудов, вызванным инфекцией SARS-CoV-2 и/или ингибированием ACE2.

Синдром активации макрофагов (MAS) и формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET) могут распространять воспаление и микроангиопатию в случаях тяжелой формы COVID-19 [44]. В начале коагуляции эндотелиальные клетки активируются цитокинами или вирусными частицами и продуцируют хемоаттрактанты моноцитов и молекулы адгезии. Моноциты привлекаются к эндотелиальным клеткам и экспрессируют тканевые факторы (TF) в ответ на провоспалительные стимулы, такие как ассоциированные с патогенами молекулярные паттерны (PAMP), связанные с повреждениями молекулярные структуры (DAMP), цитокины и хемокины. Тканевый фактор, экспрессируемый активированными моноцитами, затем активирует внешний путь коагуляции, что приводит к отложению фибрина и свертыванию крови [52, 53]. Нейтрофилы рано попадают в очаги инфекции, где они могут оказывать противовирусное действие. Они представляют собой внеклеточные сети хроматина, микробических белков и окислительных ферментов, которые выделяются нейтрофилами для сдерживания инфекций [54]. Однако чрезмерное образование NET может запускать каскад воспалительных реакций и путь активации контактной коагуляции, связывания и активации тромбоцитов для усиления свертывания крови [55].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мы постарались подробно проанализировать в доступной литературе проблемы тромбообразования в сосудистом русле печени на фоне инфекции COVID-19. Случай множественных внутрипеченочных тромбозов у пациента с COVID-19 мы наблюдали в гастроэнтерологическом отделении Кузбасского гепатологического центра областной клинической больницы скорой медицинской помощи (ККБСМП). Пациент Б., 25 лет, в экстренном порядке был доставлен 02.11.2020 г. в отделение по санавиации в состоянии печеночной комы из г. Анжеро-Судженск. Направительный диагноз «острый гепатит неясной этиологии, высокой степени активности, печеночная энцефалопатия 3–4-й ст.». Из медицинских документов пациента было выяснено: заболел остро 28.09.2020 г., была высокая лихорадка, желтуха. Амбулаторно методом ПЦР выявлен COVID-19. Были назначены арбидол, фосфоглив внутрь, адеметио-

нин внутрь. Несмотря на лечение, самочувствие прогрессивно ухудшалось, 20.10.2020 г. был госпитализирован в инфекционную больницу по месту жительства. Из анамнеза жизни, со слов родственников, никогда не страдал заболеваниями печени, ежегодно проходил углубленный профосмотр (инспектор охраны), был практически здоровым, алкоголем не злоупотреблял, не курил.

В инфекционном стационаре регистрировалось тяжелое состояние, выявлены уровень билирубина 534 мкмоль/л за счет прямого, повышение АЛТ, АСТ до 2000 ед/л, лейкоцитоз до $20\,000 \times 10^9/\text{л}$; по УЗИ органов брюшной полости (ОБП) в печени описывались множественные очаги сливного характера; на R-графии легких поражение по типу вирусной пневмонии, печеночной маркера гепатитов А, В, С методом ИФА отрицательные. В лечении пневмонии назначался амоксилав, кларитромицин. За 9 дней госпитализации у больного наблюдалось прогрессирующее ухудшение состояния, пациент впал в кому.

При поступлении в ККБСМП 02.11.2020 г. экстренно переведен в реанимационное отделение. Контакт не доступен – печеночная кома. При осмотре: кожные покровы темно-желтые, на руках единичные гематомы в местах инъекций и наложения жгутов. Обе верхних конечности отечны, цианотичны (тромбофлебиты). Дыхание спонтанное, через естественные дыхательные пути, неэффективное. ЧДД – 28 в минуту, SpO₂ – 84–86% на фоне атмосферного воздуха. На фоне седации, миоплегии проведена интубация трахеи. Перевод на ИВЛ ап. Drager E. в принудительный режим вентиляции с параметрами V-560, f-18, fio₂-40, PEEP-8. В анализах крови: в ОАК – гемоглобин 110 г/л, выраженный лейкоцитоз $28,8 \times 10^9/\text{л}$, сегментоядерных нейтрофилов 95%; билирубин общий 423 (прямой 284) мкмоль/л; АСТ – 1606 у/л, АЛТ 1616 у/л, ПТИ 26%; фибриноген 0,5 г/л; общий белок 48 г/л, альбумин 57,62%; D-димер > 400 нг/мл, прокальцитонин – 0,74 нг/мл; СРБ (латекс-агглютинация) > 96 мг/л. Данные за болезнь Вильсона – Коновалова, гемахроматоз, описторхоз, вирусные гепатиты не выявлены. Для исключения гемобластоза выполнена миелограмма, по результатам которой клеточность костного мозга была в пределах нормы. Исследовались онкомаркеры сыворотки крови: АФП 16,1 (референсные значения (P3) 0–14,3 МЕ/мл), СА 19–9 – 11,5 (P3 0–35 МЕ/мл). По R-графии легких: усиление легочного рисунка в нижних отделах справа за счет инфильтрации, слева в нижних отделах легочный рисунок несколько сгущен. Корни не расширены, малоструктурны, диафрагма на 4-м ребре, синусы свободны, тень сердца без особенностей.

Учитывая острое начало болезни, наличие тяжелого цитолиза, выраженной конъюгированной желтухи, признаков печеночной недостаточности, отсутствие гепатомегалии, рабочий диагноз был сформулирован следующим образом: «острый гепатит, высокой активности, крайне тяжелой степени (фульминантное течение) с формированием фиброза и цирроза, печеночная энцефалопатия 3–4-й стадии». Генез гепатита при поступлении был расценен как лекарственный, но была очевидна связь заболевания с инфекцией COVID-19. В дифференциаль-

ном ряду обсуждался диагноз злокачественного поражения печени. Но выполнять биопсию для верификации диагноза на фоне выраженной гипокоагуляции отказались из-за высокого риска кровотечения. В лист ожидания на проведение экстренной трансплантации печени пациента невозможно было поставить из-за неуточненной этиологии поражения печени.

По мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) в брюшной полости и малом тазу определялось большое количество свободной жидкости; бугристая уменьшенная печень с множественными, разнокалиберными, сливающимися патологическими образованиями, выходящими на все контуры печени (рис. 1).

Неоднократно проводилась МСКТ органов грудной клетки, заключения были с отрицательной динамикой (рис. 2).

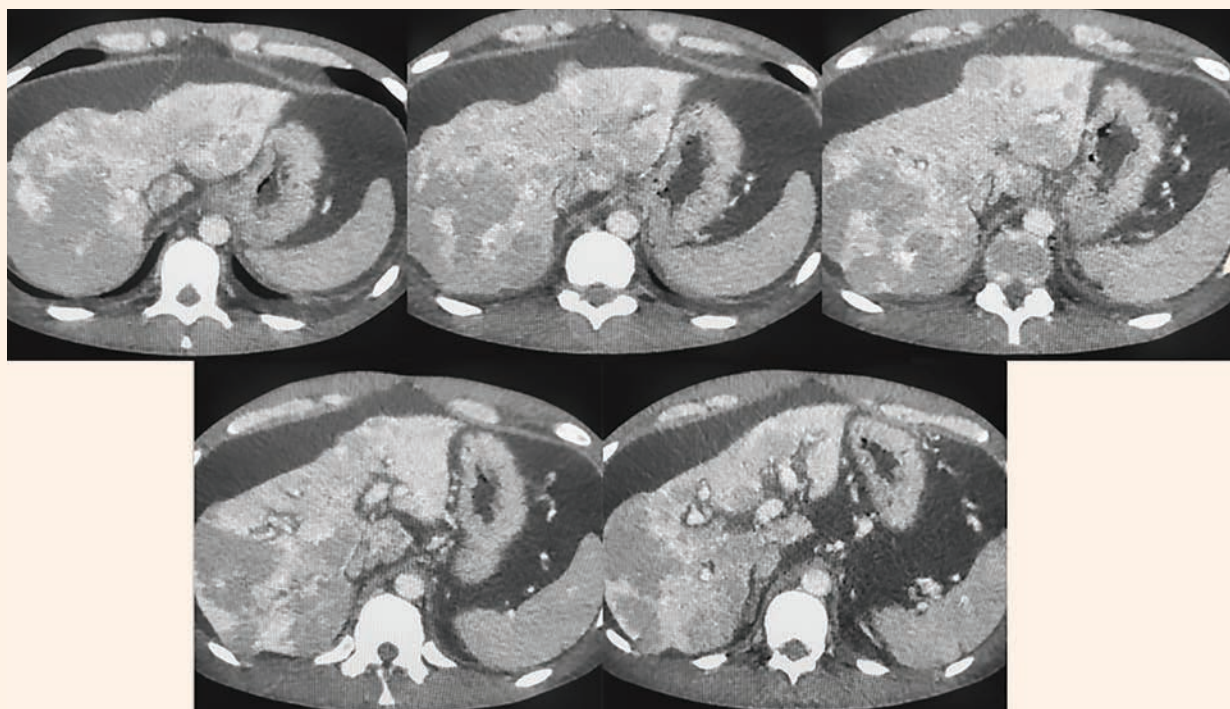
Для купирования явлений тяжелого цитолиза проводилась пульс-терапия метипредом 1 г/сут в течение 3 дней, потом был назначен преднизолон в дозе 1 мг/кг веса больного. Проводилась дезинтоксикационная терапия, плазмозерез, лечение печеночной энцефалопатии (L-орнитин-L-аспартат, лактулоза, энтеросептики), инфузии альбумина и свежезамороженной плазмы, антибактериальная терапия. На фоне лечения был достигнут положительный эффект: пациент вышел из комы, начал самостоятельно принимать пищу, обслуживать себя, читать, передвигаться на коляске. Переведен в гастроэнтерологическое отделение. Специфическую противокоронавирусную терапию было опасно назначать из-за выраженной печеночной недостаточности.

Несмотря на лечение, состояние пациента Б. прогрессивно ухудшалось, нарастала печеночная недостаточность, печеночная энцефалопатия, прогрессировало поражение легких, в лабораторных данных наблюдалось постепенное повышение билирубина до 820 мкмоль/л и аммиака капиллярной крови более 200 мкг/дл (P3 15–45 мкг/дл), снижение холестерина до 0,49 ммоль/л, ПТИ 30%, фибриногена 0,6 г/л; нарастала портальная гипертензия: напряженный асцит, дилатация вен передней брюшной стенки, варикозное расширение вен пищевода. На фоне выраженной гипокоагуляции отмечались сегментарный тромбоз латеральной подкожной вены слева, тромбоз медиальной, латеральной, кубитальной подкожных вен справа.

В 11:00 17.12.2020 г. состояние пациента Б. тяжелое, сопор, затем печеночная кома, переведен повторно в реанимационное отделение, несмотря на интенсивное лечение, нарастала полиорганная недостаточность, в 23:00 наступила смерть.

Фрагменты из протокола вскрытия: «Печень: вес 1 100 г (P3 1 600 г). Поверхность правой доли печени бугристая, на разрезе ткань крупно-узловая, коричневатозеленая. В левой доле на разрезе картина та же. При морфологическом исследовании печень изменена по типу цирроза, микроскопически определяются тромбозы мелких сосудов с очагами некрозов, фиброз с большим количеством дуктулов, наличие септ и узелковой трансформации печени. Легкие уплотнены, на разрезе темно-

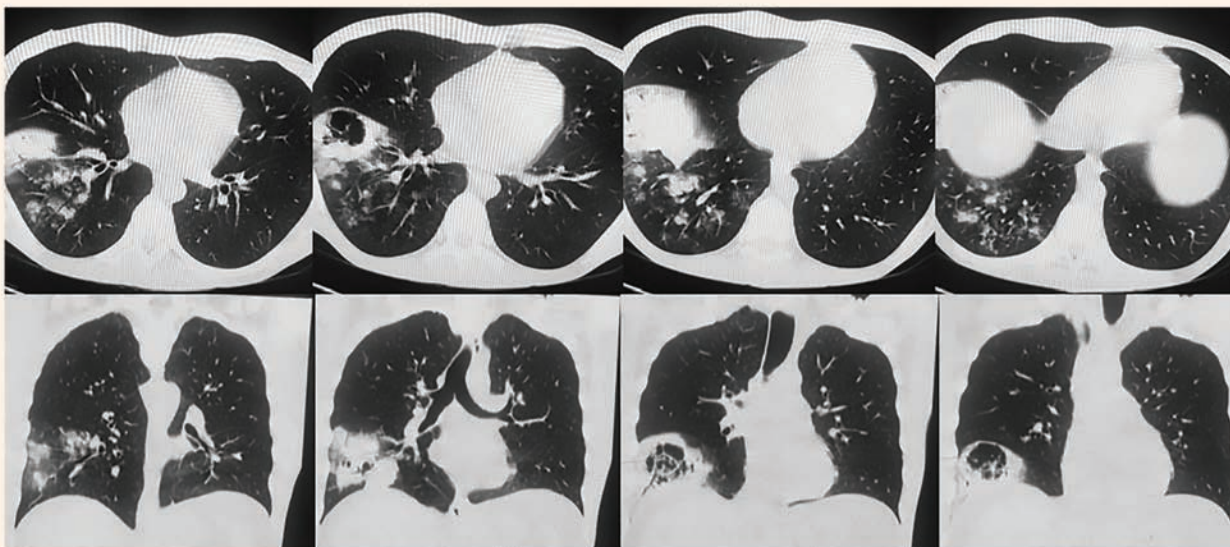
- Рисунок 1. Мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости пациента Б.
- Figure 1. Abdomen multislice CT scan of patient B.



Описание печени по МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с болюсным контрастированием (от 01.12.2020 г.)

Печень уменьшена в размерах, правая доля 93 x 113 x 140 мм, левая доля 114 x 52 x 65 мм. Контуры бугристые, плотность паренхимы снижена до +37 ед. НУ. В паренхиме правой и левой долей печени (в правой сплошь) определяются множественные, разнокалиберные, сливающиеся патологические образования, выходящие на все контуры печени. Размеры образований в правой доле уточнить невозможно из-за объемности поражения. Размеры образований в левой доле печени до 42 мм. Образования имеют умеренно повышенную плотность в нативную фазу, гомогенно усиливаются в арт. фазы и также гомогенно вымывают контрастное вещество в портальную фазу. К отсроченной фазе образования полностью нивелируются. Признаков билиарной гипертензии нет. Воротная вена 17,5 мм

- Рисунок 2. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки пациента Б. в динамике
- Figure 2. Repeat chest multislice CT scan of patient B.



МСКТ органов грудной клетки от 30.12.2020 г. Легкие воздушны и прилежат к грудной клетке полностью. С обеих сторон в задних и заднебазальных отделах участки уплотнения без четких границ – за счет инфильтративных изменений. В S8 справа определяется интенсивный фокус без четких контуров, плотностью +28 – +46 ед. НУ, до 25 мм в поперечнике, с воздушной полостью в центре до 4 мм в поперечнике – вероятно, полость деструкции. В плевральных полостях малое количество свободной жидкости до 8 мм толщиной.

МСКТ органов грудной клетки от 14.12.2020 г. 8:54. В сравнении с исследованием от 01.12.2020 г. отмечается купирование инфильтративных изменений в нижней доли слева. Справа в н/д, напротив, отмечается увеличение объема инфильтрации (определяются обширные участки консолидации). В S8 справа воздушная полость в инфильтрате значительно увеличилась до 35 мм в поперечнике – полость деструкции. В остальном картина примерно прежняя

красная ткань с желтыми пятнами без четких границ. При морфологическом исследовании легкие полнокровны, альвеолы заполнены экссудатом с преобладанием сегментоядерных нейтрофилов, с клеточно-тканевым распадом и участками гангренозного типа». Основной патолого-анатомический диагноз «острый гепатит, протекающий по типу токсической дистрофии с исходом в цирроз печени». Фоновый диагноз «COVID-19-инфекция – тромбозы мелких сосудов печени».

На наш взгляд, этот диагноз не совсем корректный, причина стремительного формирования цирроза печени – массивный тромбоз сосудов печени, который привел к такому же массивному некрозу – фиброзу – циррозу печени с последующей острой печеночной недостаточностью. Сегодня мы часто сталкиваемся с лекарственной болезнью печени у ковидных пациентов, а такую форму поражения встретили впервые. В обзорной части статьи такой вариант описан, но встречается он редко. Даже если бы была исключена онкологическая патология и выполнена трансплантация печени, глубокие нарушения коагуляции на фоне инфекции COVID-19 вполне могли бы вызвать аналогичное повреждение трансплантата и смерть пациента.

ГИСТОПАТОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЯМИ КОАГУЛЯЦИИ

Морфологические исследования, касающиеся описания и интерпретации изменений паренхимы печени, вызванных или связанных с инфекцией SARS-CoV-2, практически не встречаются в доступной литературе [56, 57]. Некоторые авторы подчеркнули особые серьезные изменения параметров свертывания крови, вызванные новой вирусной инфекцией [58]. Гистопатологическое повреждение легких, вызванное инфекцией COVID-19, было тщательно изучено в самой большой группе субъектов, описанной до сих пор, что подтвердило серьезные тромботические нарушения [59]. Результаты, полученные A. Sonzogni et al., убедительно подтверждают клинические данные о том, что печеночная недостаточность не является основной проблемой при ведении пациентов с COVID-19 [43, 60]. Все морфологические данные согласуются с сосудистым повреждением, вызванным нарушением кровотока, с образованием

поражений, аналогичных гистологической картине, наблюдаемой при гепатопульмональном синдроме и облитерирующей портальной венопатии [61, 62]. Более того, диффузная сеть синусоид с нарушением мембранного белка межклеточной адгезии CD34 дополнительно указывает на нарушение кровообращения в печени [63].

Предположительным физиопатологическим объяснением может быть усиление кровотока в печени, иногда связанное с сердечной недостаточностью, и/или тромботические явления в воротных и синусоидальных сосудах, которые изменяют внутрипеченочное кровообращение. Высокий уровень D-димера в крови, ранее описанный как фактор риска тяжести COVID-19 [18], был выявлен у большинства пациентов и поддерживает эту гипотезу наряду с гистологическими изменениями в легких пациентов, умерших от COVID-19-инфекции, у которых обнаруживается огромное количество тромбозов мелких ветвей легочных артерий [59].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гистологические данные подтверждают гипотезу о том, что нарушение процессов свертывания крови, нарушение кровообращения или повреждение эндотелия могут быть основными пусковыми механизмами в патогенезе поражения COVID-19 не только в печени, но, возможно, и в других паренхиматозных органах [43]. Необходимо ли для развития сосудистых тромбозов строго постоянное присутствие вируса SARS-CoV-2 в тканях, или эта реакция, направленная на эндотелий и стенки сосудов, вызвана вирусом, но впоследствии она становится самоподдерживающейся – чтобы выяснить эти механизмы, необходимы дальнейшие исследования.

Влияние пандемии COVID-19 на смертность, связанную с печенью, может быть огромным, хотя и скрытым, отсроченным и необъяснимым. Подобные выводы применимы ко многим другим медицинским специальностям и должны учитываться при составлении окончательной оценки пандемии COVID-19, политики, принятой для борьбы с ней, и уроков, которые необходимо извлечь для борьбы со следующей пандемией.



Поступила / Received 03.03.2021

Поступила после рецензирования / Revised 29.03.2021

Принята в печать / Accepted 31.03.2021

Список литературы / References

1. Xie M., Chen Q. Insight into 2019 novel coronavirus – An updated interim review and lessons from SARS-CoV and MERS-CoV. *Int J Infect Dis.* 2020;94: 119–124. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.071.
2. 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.
3. 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. doi: 10.1111/liv.14435.
4. Wiersinga WJ., Rhodes A., Cheng A.C., Peacock S.J., Prescott H.C. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020;324(8):782–793. doi: 10.1001/jama.2020.12839.
5. Li H., Liu L., Zhang D., Xu J., Dai H., Tang N. et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet.* 2020;395(10235):1517–1520. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30920-X.
6. Marra M.A., Jones S.J., Astell C.R., Holt R.A., Brooks-Wilson A., Butterfield Y.S. et al. The genome sequence of the SARS-associated coronavirus. *Science.* 2003;300(5624):1399–1404. doi: 10.1126/science.1085953.
7. Andersen K.G., Rambaut A., Lipkin W.I., Holmes E.C., Garry R.F. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med.* 2020;26(4):450–452. doi: 10.1038/s41591-020-0820-9.
8. De Wit E., Van Doremalen N., Falzarano D., Munster VJ. SARS and MERS: Recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14(8):523–534. doi: 10.1038/nrmicro.2016.81.
9. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor Article 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.

10. Zhou P, Yang X.L., Wang X.G., Hu B., Zhang L., Zhang W. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270–273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
11. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
12. Guan W., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
13. Skok K., Stelzl E., Trauner M., Kessler H.H., Lax S.F. Post-mortem viral dynamics and tropism in COVID-19 patients in correlation with organ damage. *Virchows Arch*. 2020;478(2):343–353. doi: 10.1007/s00428-020-02903-8.
14. Li R., Qiao S., Zhang G. Analysis of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) from different species sheds some light on cross-species receptor usage of a novel coronavirus 2019-nCoV. *J Infect*. 2020;80(4):469–496. doi: 10.1016/j.jinf.2020.02.013.
15. Xu H., Zhong L., Deng J., Peng J., Dan H., Zeng X. et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci*. 2020;12(1):8. doi: 10.1038/s41368-020-0074-x.
16. Turner A.J., Hiscox J.A., Hooper N.M. ACE2: From vasopeptidase to SARS virus receptor. *Trends Pharmacol Sci*. 2004;25(6):291–294. doi: 10.1016/j.tips.2004.04.001.
17. Oyelade T., Alqahtani J., Canciani G. Prognosis of COVID-19 in Patients with Liver and Kidney Diseases: An Early Systematic Review and Meta-Analysis. *Trop Med Infect Dis*. 2020;5(2):80. doi: 10.3390/tropicalmed5020080.
18. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
19. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S. et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):934–943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
20. Bangash M.N., Patel J., Parekh D. COVID-19 and the liver: little cause for concern. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(6):529–530. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30084-4.
21. Boeckmans J., Rodrigues R.M., Demuyser T., Piérard D., Vanhaecke T., Rogiers V. COVID-19 and drug-induced liver injury: a problem of plenty or a petty point? *Arch Toxicol*. 2020;94(4):1367–1369. doi: 10.1007/s00204-020-02734-1.
22. Garrido I., Liberal R., Macedo G. Review article: COVID-19 and liver disease – what we know on 1st May 2020. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(2):267–275. doi: 10.1111/apt.15813.
23. Kulkarni A.V., Kumar P., Tevethia H.V., Premkumar M., Arab J.P., Candia R. et al. Systematic review with meta-analysis: liver manifestations and outcomes in COVID-19. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(4):548–599. doi: 10.1111/apt.15916.
24. Bertolini A., van de Peppel I.P., Bodewes F.A., Moshage H., Fantin A., Farinati F. et al. Abnormal liver function tests in COVID-19 patients: relevance and potential pathogenesis. *Hepatology*. 2020;72(5):1864–1872. doi: 10.1002/hep.31480.
25. Wu J., Song S., Cao H.C., Li L.J. Liver diseases in COVID-19: Etiology, treatment and prognosis. *World J Gastroenterol*. 2020;26(19):2286–2293. doi: 10.3748/wjg.v26.i19.2286.
26. Yadav D.K., Singh A., Zhang Q., Bai X., Zhang W., Yadav R.K. et al. Involvement of liver in COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2021;70(4):807–809. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322072.
27. Jothimani D., Venugopal R., Abedin M.F., Kaliamoorthy I., Rela M. COVID-19 and Liver. *J Hepatol*. 2020;73(5):1231–1240. doi: 10.1016/j.jhep.2020.06.006.
28. Wang Y., Liu S., Liu H., Li W., Lin F., Jiang L. et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J Hepatol*. 2020;73(4):807–816. *J Hepatol*. 2020;73(4):807–816. doi: 10.1016/j.jhep.2020.05.002.
29. Wang Y., Lu F., Zhao J. Reply to: Correspondence relating to “SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19”. *J Hepatol*. 2020;73(4):996–998. doi: 10.1016/j.jhep.2020.06.028.
30. Kucharski A.J., Russell T.W., Diamond C., Liu Y., Edmunds J., Funk S., Eggo R.M. Early dynamics of transmission and control of COVID-19: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(5):553–558. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30144-4.
31. Kumar M.P., Mishra S., Jha D.K., Shukla J., Choudhury A., Mohindra R. et al. Coronavirus disease (COVID-19) and the liver: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int*. 2020;14(5):711–722. doi: 10.1007/s12072-020-10071-9.
32. Paliogiannis P., Zinellu A. Bilirubin levels in patients with mild and severe Covid-19: A pooled analysis. *Liver Int*. 2020;40(7):1787–1788. doi: 10.1111/liv.14477.
33. Parasa S., Desai M., Thoguluva Chandrasekar V., Patel H.K., Kennedy K.F., Roesch T. et al. Prevalence of Gastrointestinal Symptoms and Fecal Viral Shedding in Patients With Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open*. 2020;3(6):e2011335. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.11335.
34. Cai Q., Huang D., Yu H., Zhu Z., Xia Z., Su Y. et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J Hepatol*. 2020;73(3):566–574. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.006.
35. Bernal-Monterde V., Casas-Deza D., Letona-Giménez L., de la Llama-Celis N., Calmarza P., Sierra-Gabarda O. et al. SARS-CoV-2 Infection Induces a Dual Response in Liver Function Tests: Association with Mortality during Hospitalization. *Biomedicines*. 2020;8(9):328. doi: 10.3390/biomedicines8090328.
36. Pascarella G., Strumia A., Pilioglu C., Bruno F., oDel Buono R., Costa F. et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med*. 2020;288(2):192–206. doi: 10.1111/joim.13091.
37. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S. et al. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417–1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
38. Liu W., Tao Z.W., Wang L., Yuan M.L., Liu K., Zhou L. et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(9):1032–1038. doi: 10.1097/CM9.0000000000000775.
39. Trevenzoli M., Guarnaccia A., Alberici I., Fassan M., Di Meco E., Farinati F., Cattelan A.M. SARS-CoV-2 and hepatitis. *J Gastrointest Liver Dis*. 2020;29(3):473–475. doi: 10.15403/jgld-2747.
40. Gholizadeh P., Safari R., Marofi P., Zeinalzadeh E., Pagliano P., Ganbarov K. et al. Alteration of Liver Biomarkers in Patients with SARS-CoV-2 (COVID-19). *J Inflamm Res*. 2020;13:285–292. doi: 10.2147/JIR.S257078.
41. Lax S.F., Skok K., Zechner P., Kessler H.H., Kaufmann N., Koelblinger C. et al. Pulmonary arterial thrombosis in covid-19 with fatal outcome: results from a prospective, single-center, clinicopathologic case series. *Ann Intern Med*. 2020;173(5):350–361. doi: 10.7326/M20-2566.
42. Ji D., Qin E., Xu J., Zhang D., Cheng G., Wang Y., Lau G. et al. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: A retrospective study. *J Hepatol*. 2020;73(2):451–453. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.044.
43. Sonzogni A., Previtali G., Seghezzi M., Grazia Alessio M., Gianatti A., Licini L. et al. Liver histopathology in severe COVID 19 respiratory failure is suggestive of vascular alterations. *Liver Int*. 2020;40(9):2110–2116. doi: 10.1111/liv.14601.
44. Merad M., Martin J.C. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):355–362. doi: 10.1038/s41577-020-0331-4.
45. Manne B.K., Denorme F., Middleton E.A., Portier I., Rowley J.W., Stubben C. et al. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. *Blood*. 2020;136(11):1317–1329. doi: 10.1182/blood.2020007214.
46. Tang N., Bai H., Chen X., Gong J., Li D., Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1094–1099. doi: 10.1111/jth.14817.
47. Vinken M. COVID-19 and the liver: an adverse outcome pathway perspective. *Toxicology*. 2021;455:152765. doi: 10.1016/j.tox.2021.152765.
48. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
49. Duarte-Neto A.N., Monteiro R.A.A., da Silva L.F.F., Malheiros D.M.A.C., de Oliveira E.P., Theodoro-Filho J. et al. Pulmonary and systemic involvement of COVID-19 assessed by ultrasound-guided minimally invasive autopsy. *Histopathology*. 2020;77(2):186–197. doi: 10.1111/his.14160.
50. Mancia G., Rea F., Ludergrani M., Apolone G., Corrao G. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2431–2440. doi: 10.1056/NEJMoa2006923.
51. Chen L., Li X.J., Chen M.Q., Feng Y., Xiong C.L. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res*. 2020;116(6):1097–1100. doi: 10.1093/cvr/cvaa078.
52. van der Poll T., van de Veerdonk F.L., Scicluna B.P., Netea M.G. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. *Nat Rev Immunol*. 2017;17:407–420. doi: 10.1038/nri.201736.
53. von Bruhl M.L., Stark K., Steinhart A., Chandraratne S., Konrad I., Lorenz M. et al. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice in vivo. *J Exp Med*. 2012;209(4):819–835. doi: 10.1084/jem.20112322.
54. Zuo Y., Yalavarthi S., Shi H., Gockman K., Zuo M., Madison J.A. et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020;5(11):e138999. doi: 10.1172/jci.insight.138999.
55. Barnes B.J., Adrover J.M., Baxter-Stoltzfus A., Borczuk A., Cools-Lartigue J., Crawford J.M. et al. Targeting potential drivers of COVID-19: neutrophil extracellular traps. *J Exp Med*. 2020;217(6):e20200652. doi: 10.1084/jem.20200652.
56. Yao X.H., Li T.Y., He Z.C., Ping Y.F., Liu H.W., Yu S.C. et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020;49(5):411–417. doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193.

57. Sun J., Aghemo A., Forner A., Valenti L. COVID-19 and liver disease. *Liver Int.* 2020;40(6):1278–1281. doi: 10.1111/liv.14470.
58. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844–847. doi: 10.1111/jth.14768.
59. Carsana L., Sonzogni A., Nasr A., Rossi R.S., Pellegrinelli A., Zerbi P. et al. Pulmonary post-mortem findings in a large series of COVID-19 cases from Northern Italy. *Lancet Infect Dis*, accepted for publication. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(10):1135–1140. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30434-5.
60. Saviano A., Wrensch F., Ghany M.G., Baumert T.F. Liver disease and COVID-19: from Pathogenesis to Clinical Care. *Hepatology.* 2020. doi: 10.1002/hep.31684.
61. Sempoux C., Bioulac-Sage P. Vascular liver lesions: contemporary views on long-recognized entities. *Virchows Arch.* 2018;473(1):1–2. doi: 10.1007/s00428-018-2328-y.
62. Guido M., Pizzi M., Sacerdoti D., Giacomelli L., Rugge M., Bolognesi M. Beyond scoring: a modern histological assessment of chronic hepatitis should include tissue angiogenesis. *Gut.* 2014;63(8):1366–1367. doi: 10.1136/gutjnl-2013-306658.
63. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

Информация об авторах:

Плотникова Екатерина Юрьевна, д.м.н., профессор кафедры подготовки врачей первичного звена здравоохранения, руководитель курса клинической гастроэнтерологии, Кемеровский государственный медицинский университет; 650029, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; eka-pl@rambler.ru

Баранова Евгения Николаевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии, Кемеровский государственный медицинский университет; 650029, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи имени М.А. Подгорбунского; 650000, Россия, Кемерово, ул. Николая Островского, д. 22, корп. 2; bevgn@rambler.ru

Карягина Мария Сергеевна, врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения Кузбасского гепатологического центра, Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи имени М.А. Подгорбунского; 650000, Россия, Кемерово, ул. Николая Островского, д. 22, корп. 2; doctorssmock@yandex.ru

Воросова Ольга Александровна, врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения Кузбасского гепатологического центра, Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи имени М.А. Подгорбунского; 650000, Россия, Кемерово, ул. Николая Островского, д. 22, корп. 2; elfi-007@yandex.ru

Краснов Константин Аркадиевич, к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии, Кемеровский государственный медицинский университет; 650029, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; директор Кузбасского гепатологического центра, Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи имени М.А. Подгорбунского; 650000, Россия, Кемерово, ул. Николая Островского, д. 22, корп. 2; krasnov8k@rambler.ru

Information about the authors:

Ekaterina Yu. Plotnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Polyclinic Therapy, Postgraduate training of doctors and nursing, Head of the Clinical Gastroenterology Course, Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia; eka-pl@rambler.ru

Evgeniya N. Baranova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Hospital Therapy and Clinical Pharmacology, Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia; Podgorbunsky Kuzbass Clinical Hospital of Emergency Medical Care; 22, Bldg. 2, Nikolay Ostrovsky St., Kemerovo, 650000, Russia; bevgn@rambler.ru

Mariya S. Karyagina, Gastroenterologist, Gastroenterological Department, Kuzbass Hepatology Center, Podgorbunsky Kuzbass Clinical Hospital of Emergency Medical Care; 22, Bldg. 2, Nikolay Ostrovsky St., Kemerovo, 650000, Russia; doctorssmock@yandex.ru

Olga A. Vorosova, Gastroenterologist, Gastroenterological Department, Kuzbass Hepatology Center, Podgorbunsky Kuzbass Clinical Hospital of Emergency Medical Care; 22, Bldg. 2, Nikolay Ostrovsky St., Kemerovo, 650000, Russia; elfi-007@yandex.ru

Konstantin A. Krasnov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Hospital Surgery, Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia; Director, Kuzbass Hepatology Center, Podgorbunsky Kuzbass Clinical Hospital of Emergency Medical Care; 22, Bldg. 2, Nikolay Ostrovsky St., Kemerovo, 650000, Russia; krasnov8k@rambler.ru