



Рентгеновская плотность печени у госпитализированных с новой коронавирусной инфекцией (по данным мультиспиральной компьютерной томографии)

Никогосова А.К., Бердалин А.Б., Губский И.Л., Лелюк В.Г.

ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства России, ул. Островитянова, 1, стр. 10, Москва, 117342, Российская Федерация

Никогосова Анаит Карэновна, врач-рентгенолог, науч. сотр. ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России; <http://orcid.org/0000-0002-4517-1351>

Бердалин Александр Берикович, к. м. н., ст. науч. сотр. ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России; <http://orcid.org/0000-0001-5387-4367>

Губский Илья Леонидович, к. м. н., ст. науч. сотр. ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России; <http://orcid.org/0000-0003-1726-6801>

Лелюк Владимир Геннадьевич, д. м. н., профессор, руководитель отдела ультразвуковой и функциональной диагностики ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России; <http://orcid.org/0000-0002-9690-8325>

Резюме

Цель: провести анализ рентгеновской плотности печени у госпитализированных по поводу новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в зависимости от времени начала заболевания, тяжести поражения легочной паренхимы и исхода заболевания.

Материал и методы. Проанализированы данные компьютерной томографии (КТ) органов грудной полости 635 пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19. КТ выполняли в различные сроки от начала заболевания. Проводили измерение рентгеновской плотности визуализированных поддиафрагмальных отделов печени путем выделения области интереса на КТ-изображениях. Объем пораженной паренхимы легких оценивали по пятиступенчатой шкале КТ0–4, где КТ0 соответствует отсутствию признаков вирусной пневмонии, КТ1 – вовлечению паренхимы легкого в объеме менее 25%, КТ2 – поражению 25–50% объема легкого, КТ3 – поражению 50–75%, КТ4 – вовлечению паренхимы легкого в объеме более 75%.

Результаты. У пациентов с КТ0 рентгеновская плотность (КТ-плотность) печени оказалась значимо выше, чем у больных с КТ1, КТ2, КТ3 и КТ4 ($p < 0,01$). В течение 1-й недели заболевания происходило уменьшение КТ-плотности печени, в дальнейшем – ее увеличение и возвращение к исходным значениям ($p < 0,0005$). Динамика рентгеновской плотности печени в группе умерших статистически значимо не отличалась от таковой у выживших и выздоровевших ($p = 0,107$). В раннюю стадию болезни (0–4-е сутки) КТ-плотность печени у пациентов, которые впоследствии умерли, оказалась достоверно ниже, чем у выживших ($p < 0,05$).

Заключение. Течение COVID-19 характеризуется транзиторным снижением рентгеновской плотности печени. Уменьшение КТ-плотности не коррелирует с объемом пораженной легочной паренхимы у заболевших с КТ2–4. Динамика рентгеновской плотности не связана с исходом заболевания. Тенденция к более выраженному снижению КТ-плотности печени в раннюю стадию заболевания у пациентов с последующим смертельным исходом требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция; COVID-19; компьютерная томография; рентгеновская плотность печени; КТ-плотность печени; объем поражения паренхимы легких.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Никогосова А.К., Бердалин А.Б., Губский И.Л., Лелюк В.Г. Рентгеновская плотность печени у госпитализированных с новой коронавирусной инфекцией (по данным мультиспиральной компьютерной томографии). *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2022; 103(4–6): 71–77. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2022-103-4-6-71-77>

Для корреспонденции: Никогосова Анаит Карэновна, E-mail: gazanchyan.anait@gmail.com

Статья поступила 16.07.2022

После доработки 25.08.2022

Принята к печати 26.08.2022

Liver X-ray Attenuation in Patients with Novel Coronavirus Infection (Multislice Computed Tomography Study)

Anait K. Nikogosova, Alexander B. Berdalin, Ilya L. Gubskiy, Vladimir G. Lelyuk

Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Federal Medical Biological Agency of Russia,
ul. Osrovityanova, 1, str. 10, Moscow, 117342, Russian Federation

Anait K. Nikogosova, Radiologist, Researcher, Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, FMBA of Russia;
<http://orcid.org/0000-0002-4517-1351>

Alexander B. Berdalin, Cand. Med. Sc., Senior Researcher, Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, FMBA of Russia;
<http://orcid.org/0000-0001-5387-4367>

Ilya L. Gubskiy, Cand. Med. Sc., Senior Researcher, Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, FMBA of Russia;
<http://orcid.org/0000-0003-1726-6801>

Vladimir G. Lelyuk, Dr. Med. Sc., Professor, Head of Department of Ultrasound and Functional Diagnostics, Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, FMBA of Russia;
<http://orcid.org/0000-0002-9690-8325>

Abstract

Objective: to analyze the X-ray liver attenuation values in hospitalized patients with novel coronavirus infection (COVID-19) in relation to the time of disease onset, the severity of pulmonary parenchymal involvement, and the disease outcome.

Material and methods. Chest computed tomography (CT) findings in 635 patients hospitalized with COVID-19 were analyzed. CT was performed at various times after the disease onset. The attenuation (CT density) values of the visualized liver upper part were measured by selecting the region of interest on CT images. The extent of the affected lung parenchyma was assessed according to the five-step CT0–4 scale, where CT0 corresponds to the absence of viral pneumonia, CT1 – lung parenchyma involvement less than 25%, CT2 – 25–50% lung volume lesion, CT3 – 50–75% lung volume lesion, CT4 – lung parenchyma involvement more than 75%.

Results. In patients with CT0, the liver attenuation was significantly higher than in those with CT1, CT2, CT3, and CT4 ($p < 0.01$). During the first week of the disease, there was a decrease in liver CT density followed by its increase and return to the initial values ($p < 0.0005$). The dynamics of liver attenuation in the group of patients who died did not differ significantly from those who survived and recovered ($p = 0.107$). In the early stage of the disease (0–4 days), the liver attenuation in the group of patients who subsequently died turned out to be significantly lower than in the survivors ($p < 0.05$).

Conclusion. The course of COVID-19 is characterized by a transient decrease in liver CT density. The reduction in liver attenuation does not correlate with the volume of the affected lung parenchyma in patients with CT2–4. The dynamics of liver CT density is not associated with the disease outcome. There is a trend towards more pronounced values of liver attenuation decrease in the early stage of the disease in patients who subsequently died, which requires further research.

Keywords: new coronavirus infection; COVID-19; computed tomography; X-ray liver attenuation; liver CT density; volume of lung parenchyma lesion.

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

For citation: Nikogosova AK, Berdalin AB, Gubskiy IL, Lelyuk VG. Liver X-ray attenuation in patients with novel coronavirus infection (multislice computed tomography study). *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2022; 103(4–6): 71–77 (in Russian). <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2022-103-4-6-71-77>

For corresponding: Anait K. Nikogosova, E-mail: gazanchyan.anait@gmail.com

Received July 16, 2022

Revised August 25, 2022

Accepted August 26, 2022

Введение

COVID-19 (заболевание, вызываемое новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2) является глобальной медико-социальной проблемой современности во всем мире в силу контагиозности и распространенности тяжелых форм, что приводит к высокому уровню летальности и значительно увеличивает нагрузку на систему здравоохранения. По состоянию на март 2021 г.

в мире зарегистрировано более 120 млн случаев заболевания COVID-19, около 4,5 млн – в Российской Федерации [1].

Типичными клиническими проявлениями новой коронавирусной инфекции являются лихорадка, кашель, одышка и утомляемость. Установлено, что легкие являются основной мишенью для SARS-CoV-2, что подтверждается как высокой частотой обнаружения участков уплотнения легочной

паренхимы по типу «матового стекла» при КТ-исследовании органов грудной полости заболевших COVID-19 [2], так и изменениями в легких, обнаруживаемыми по результатам патологоанатомических исследований у погибших больных [3]. Отсутствие достоверных сведений, касающихся особенностей протекания данного заболевания, высокая чувствительность компьютерной томографии (КТ) в выявлении феномена «матового стекла» и ее доступность обусловили в первые недели и месяцы пандемии массовое использование метода как у больных COVID-19, в том числе легкого течения, так и у асимптомных лиц при подозрении на инфекцию [4].

Уже первый опыт оценки результатов КТ при COVID-19 позволил многим исследователям зафиксировать наличие феномена снижения рентгеновской плотности печени, поддиафрагмальные отделы которой всегда попадают в зону сканирования при исследованиях легких. В дальнейшем эти сведения подтвердились и были опубликованы рядом авторов – как отечественных, так и зарубежных [5–7]. С другой стороны, накапливается все больше данных, свидетельствующих о том, что мишенями новой коронавирусной инфекции наряду с легкими могут быть другие органы и системы органов, в частности печень [7–9]. При этом единого мнения о частоте и взаимосвязи с другими поражениями, а также о причинах снижения рентгеновской плотности печени до сих пор не сложилось. Ограниченны сведения о значимости таких изменений.

Целью нашей работы явился проспективный анализ рентгеновской плотности печени у госпитализированных по поводу новой коронавирусной инфекции в зависимости от времени начала заболевания, тяжести поражения легочной паренхимы и исхода заболевания.

Материал и методы

Проанализированы данные КТ органов грудной полости 635 пациентов, госпитализированных в ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, временно перепрофилированный в госпиталь для лечения лиц с новой коронавирусной инфекцией, в период с 13 апреля по 28 мая 2020 г. В исследование включены 351 (55,3%) мужчина и 284 (44,7%) женщины. Средний возраст всех пациентов составил 59 ± 15 (от 20 до 100) лет, мужчин – 57 ± 15 лет (20–92 года), женщин – 62 ± 15 (23–100) лет. Летальные исходы имели место в 53 случаях: 37 (69,8%) мужчин и 16 (30,2%) женщин.

Всем участникам исследования КТ органов грудной полости выполняли на томографе GE Optima CT 660 (General Electric Healthcare, США) на максимально возможном вдохе, в положении

лежа на спине с поднятыми руками. Напряжение на трубке составляло 120 кВ с автоматической модуляцией силы тока, с коллимацией и толщиной среза 0,6 мм и реконструкцией с легочным и мягкотканым ядрами свертки. Во всех случаях поддиафрагмальные отделы печени оказались в зоне сканирования.

Пациенты были госпитализированы в стационар в сроки от 1 до 40 сут от момента развития симптоматики (в среднем на 7-е сутки). В зависимости от времени, прошедшего от начала заболевания, были выделены следующие стадии: ранняя (0–4 сут), стадия прогрессирования (5–8 сут), пиковая (9–13 сут), стадия разрешения (14 сут и более) [10].

Общее число проведенных КТ-исследований органов грудной полости составило 1363, из них в раннюю стадию было выполнено 102 исследования, в стадию прогрессирования – 208, в пиковую стадию – 306, в стадию разрешения – 747.

Результаты КТ анализировали врачи-рентгенологи. Объем пораженной паренхимы легких оценивали по шкале, предложенной С.П. Морозовым и др. [4] и предполагающей выделение пяти групп: КТ0 – отсутствие признаков вирусной пневмонии, КТ1 – вовлечение паренхимы легкого менее 25%, КТ2 – объем поражения легких 25–50%, КТ3 – объем поражения 50–75%, КТ4 – вовлечение паренхимы легкого более 75%. Количество КТ-исследований, в результате которых были зафиксированы признаки, соответствующие КТ0, составило 43, КТ1 – 410, КТ2 – 580, КТ3 – 245, КТ4 – 86. Измерение плотности визуализированных отделов печени проводили путем выделения на КТ-изображении округлой области интереса площадью 1 см^2 с вычислением среднего значения КТ-плотности в ее пределах в единицах Хаунсфилда (HU). Учитывали результат трех последовательных определений.

Статистическую обработку осуществляли с использованием программных пакетов SPSS Statistics версии 23.0 (IBM, США) и R software версии 3.3.2. Нулевую гипотезу отвергали при уровне значимости $p < 0,05$. Для описания количественных переменных применяли среднее арифметическое и стандартное отклонение. Соответствие распределения количественных переменных нормальному проверяли методом построения частотных гистограмм, при этом распределение показателя плотности печени оказалось нормальным. Для качественных зависимых переменных сравнение частот между категориями независимых (группирующих) переменных выполняли посредством критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. Для количественных зависимых переменных использовали дисперсионный анализ с последующими попарными сравнениями по методу

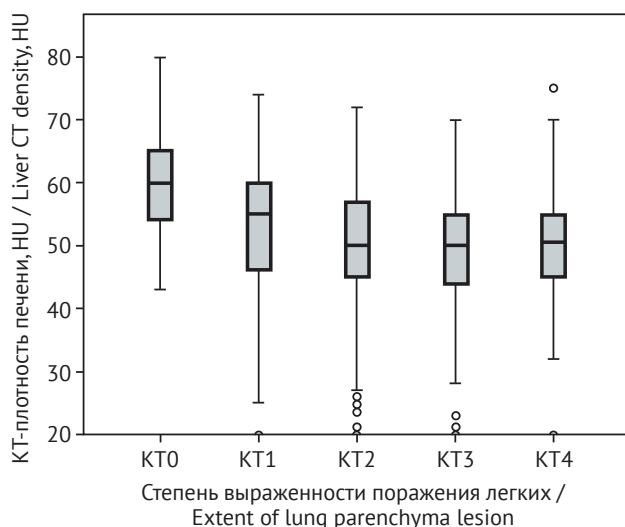


Рис. 1. Зависимость КТ-плотности печени от объема пораженной легочной паренхимы

Fig. 1. Dependence of liver CT density on the extent of lung parenchyma lesion

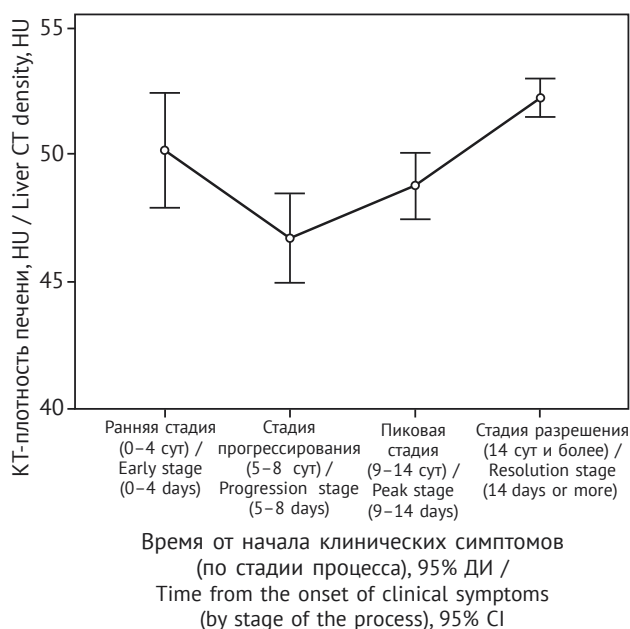


Рис. 2. Динамика КТ-плотности печени в зависимости от времени клинической манифестации COVID-19

Fig. 2. Dynamics of liver CT density depending on the time of COVID-19 clinical manifestation

Даннета. С целью оценки временной динамики плотности печени применяли общую линейную модель с повторными измерениями.

Результаты

Зависимость КТ-плотности печени от объема пораженной легочной паренхимы. При сравнении средних значений рентгенов-

ской плотности печени при различной тяжести поражения легочной паренхимы отмечены статистически значимые различия ($p < 0,0005$). Так, у пациентов с КТ0 плотность печени оказалась значимо выше, чем у больных с КТ1, КТ2, КТ3 и КТ4 ($p < 0,01$), и составляла $59,19 \pm 8,31$ HU против $52,40 \pm 10,99$ HU, $49,44 \pm 11,94$ HU, $48,39 \pm 10,24$ HU и $49,87 \pm 11,42$ HU соответственно (рис. 1). Рентгеновская плотность печени при КТ1 оказалась достоверно выше, чем в группах КТ2 и КТ3 ($p < 0,005$). Различия между средними значениями КТ-плотности печени в группах КТ2, КТ3, КТ4 были статистически незначимыми.

Динамика КТ-плотности печени. Временная динамика рентгеновской плотности печени у больных COVID-19 была статистически значимой ($p < 0,0005$): в течение 1-й недели происходило ее уменьшение, в дальнейшем – увеличение и возвращение к исходным значениям (рис. 2). Среднее значение КТ-плотности печени в раннюю стадию составило $50,16 \pm 11,535$ HU, в стадию прогрессирования – $46,71 \pm 12,746$ HU, в пиковую стадию – $48,76 \pm 11,681$ HU, в стадию разрешения – $52,22 \pm 10,513$ HU.

Взаимосвязь между динамикой КТ-плотности печени и исходами заболевания. Была проанализирована связь между средними значениями рентгеновской плотности печени на разных стадиях заболевания и его исходом. Динамика КТ-плотности печени в группе умерших статистически значимо не отличалась от таковой у выживших и выздоровевших ($p = 0,107$). В то же время в раннюю стадию болезни (0–4 сут) КТ-плотность печени у пациентов, которые впоследствии умерли, оказалась ниже (95% доверительные интервалы не пересекаются) (рис. 3).

Обсуждение

Снижение рентгеновской плотности печени – широко известный феномен, часто соответствующий повышению содержания жира в гепатоцитах (жировой дистрофии) и описанный при широком спектре заболеваний, метаболических расстройств и токсических воздействий. Среди основных причин жировой дистрофии печени выделяют влияние алкоголя, ожирение и сахарный диабет [11].

С самого начала пандемии новой коронавирусной инфекции многие исследователи, анализируя данные КТ органов грудной клетки, отмечали высокую частоту признаков, характерных для жирового гепатоза, среди пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 [5–7, 12]. На первых порах наиболее убедительным объяснением данного явления служил тот факт, что люди, страдающие ожирением и сахарным диабетом, чаще заболевают COVID-19 [13]. Позже было по-

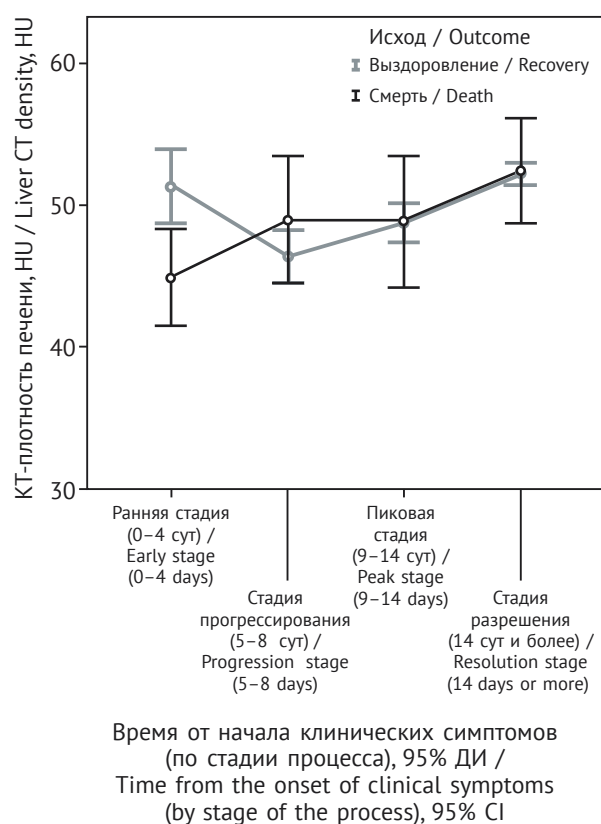


Рис. 3. Динамика КТ-плотности печени в зависимости от исхода болезни

Fig. 3. Dynamics of liver CT density depending on the disease outcome

казано, что снижение КТ-плотности печени при COVID-19 носит транзиторный характер [5, 12]. В настоящем исследовании эта закономерность также подтвердилась. В то же время рассматриваемый феномен имел место лишь в стадию прогрессирования и пиковую стадию (на 5–13-е сутки от появления симптомов). Следовательно, версия, связывавшая снижение КТ-плотности печени и распространенность среди заболевших COVID-19 ожирения и сахарного диабета, может быть признана сомнительной.

Еще одним логичным объяснением транзиторного характера снижения КТ-плотности печени может служить влияние лекарственных препаратов, использующихся при лечении новой коронавирусной инфекции. Действительно, пандемия вызвала небывалый всплеск бессистемного и зачастую избыточного назначения или самостоятельного приема различных противовоспалительных средств, глюкокортикостероидов, антималярийных препаратов, антибиотиков и т.д., многие из которых либо имеют доказанную гепатотоксичность, либо могут приводить к жировому гепатозу вторично. Эта проблема подробно обсуждается в недавней работе А.С. Винокурова и др. [5].

Наиболее обоснованной в настоящее время является версия, согласно которой снижение КТ-плотности печени является результатом прямого или опосредованного влияния SARS-CoV-2 на гепатоциты [9, 14]. В аутопсийных исследованиях пациентов с COVID-19 было выявлено как наличие РНК-вируса в тканевом материале, так и неспецифическое поражение печени, которое встречается при многих других, в том числе неинфекционных, заболеваниях [15]. Некоторые авторы полагают, что снижение плотности печени при КТ-исследовании может быть связано с прямым действием вируса [16, 17]. Так, например, известно, что SARS-CoV-1 связывается с холангиоцитами и гепатоцитами через белки ACE2 и TMPRSS2. Схожий механизм поражения печени, возможно, может быть реализован и при SARS-CoV-2. При этом показано, что экспрессия ACE2 выше у холангиоцитов, то есть повреждение желчных протоков может быть первичным и доминирующим звеном такой патогенетической цепи [18].

Поражение клеток печени при SARS-CoV-2 также может быть опосредовано иммунной реакцией на вирусный агент, приводящей в тяжелых случаях к цитокиновому шторму, то есть к активации иммунокомпетентных клеток и бесконтрольной избыточной выработке провоспалительных агентов. Последние, в свою очередь, за счет положительной обратной связи активируют еще больше клеток, что в итоге может привести к неконтролируемой атаке Т-лимфоцитов на инфицированные и неинфицированные клетки. Возникающие в результате респираторный дистресс-синдром и полиорганная недостаточность способны вызывать ишемию и реперфузионную дисфункцию печени [9, 14].

Полученные нами данные не позволяют сделать вывод о первичности или вторичности повреждения печени при COVID-19. Как прямое повреждение печени, так и опосредованное (через воспалительную реакцию) должны в наибольшей степени проявляться в стадию разгара заболевания и коррелировать (в большей или меньшей степени) с тяжестью процесса. Действительно, согласно результатам нашей работы, степень снижения КТ-плотности печени определенным образом зависит от объема пораженной легочной паренхимы (при КТ0 и КТ1 она оказалась значимо выше, чем в группах КТ2, КТ3 и КТ4, при этом значимых различий в последних не наблюдалось). Схожие результаты были получены А.Ш. Ревитовичем и др. [6], которые показали более выраженное снижение КТ-плотности печени у пациентов с КТ3 и КТ4.

Однако продемонстрированное нами отсутствие связи динамики КТ-плотности печени с исходом заболевания заставляет скорее склоняться к гипотезе опосредованного поражения, поскольку

для прямого вирусного повреждения следовало бы ожидать худшего прогноза. При этом представляется важным, что в раннюю стадию развития заболевания (0–4-е сутки) имеют место различия значений КТ-плотности между группами с различным исходом, которые впоследствии нивелируются. Этот факт может быть следствием более быстрого прогрессирования процесса (и воспалительной реакции) у больных с неблагоприятным исходом, а также влиянием сопутствующей патологии (в частности, метаболического синдрома, отражающегося на исходных значениях КТ-плотности печени) на течение и прогноз COVID-19. В то же время, учитывая относительно небольшое количество летальных исходов в нашей когорте, однозначная интерпретация регистрируемого феномена затруднительна.

Заключение

Согласно полученным нами данным в ограниченной когорте пациентов, госпитализированных в перепрофилированный под лечение

новой коронавирусной инфекции неспециализированный центр, течение COVID-19 характеризуется транзиторным снижением КТ-плотности печени, которое не коррелирует с объемом пораженной легочной паренхимы у заболевших с КТ2–4.

Динамика рентгеновской плотности печени не связана с исходом заболевания. Имеет место тенденция к более выраженному снижению КТ-плотности печени в раннюю стадию заболевания (0–4-е сутки) у пациентов, которые впоследствии умерли, однако это положение требует дальнейшего уточнения. Необходимы дополнительные исследования для исключения возможности систематической ошибки.

Вопрос о механизмах, лежащих в основе феномена снижения КТ-плотности печени, остается открытым. Гипотетически может рассматриваться поражение паренхимы вирусом – либо прямое, либо опосредованное. Больше аргументов в пользу последнего.

Литература [References]

- Карта коронавируса COVID-19 онлайн. URL: <https://coronavirus-monitor.info> (дата обращения 09.06.2022). [COVID-19 coronavirus map online. Available at: <https://coronavirus-monitor.info> (in Russ) (accessed June 9, 2022).]
- Kwee T, Kwee R. Chest CT in COVID-19: what the radiologist needs to know. *Radiographics*. 2020; 40(7): 1848–65. <http://doi.org/10.1148/rg.2020200159>.
- Deshmukh V, Motwani R, Kumar A, et al. Histopathological observations in COVID-19: a systematic review. *J Clin Pathol*. 2020; 74(2): 76–83. <http://doi.org/10.1136/jclinpath-2020-206995>.
- Морозов С.П., Гомболевский В.А., Чернина В.Ю. и др. Прогнозирование летальных исходов при COVID-19 по данным компьютерной томографии органов грудной клетки. Туберкулез и болезни легких. 2020; 98(6): 7–14. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-6-7-14>. [Morozov SP, Gombolevskiy VA, Chernina VYu, et al. Prediction of lethal outcomes in COVID-19 cases based on the results chest computed tomography. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020; 98(6): 7–14 (in Russ). <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-6-7-14>.]
- Винокуров А.С., Никифорова М.В., Оганесян А. и др. COVID-19. Поражение печени – особенности визуализации и возможные причины. Медицинская визуализация. 2020; 24(3): 26–36. <http://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-3-26-36>. [Vinokurov AS, Nikiforova MV, Oganessian AA, et al. COVID-19. Liver damage – visualization features and possible causes. *Medical Visualization*. 2020; 24(3): 26–36 (in Russ). <http://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-3-26-36>.]
- Ревивили А.Ш., Кармазановский Г.Г., Шантаревич М.Ю. и др. Характеристика паренхимы печени по данным нативной КТ на этапах лечения COVID-19. *Анналы хирургической гепатологии*. 2020; 25(3): 72–87. <http://doi.org/10.16931/1995-5464.2020372-87>. [Revishvili AS, Karmazanovsky GG, Shantarevich MYu, et al. 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 Russ). <http://doi.org/10.16931/1995-5464.2020372-87>.]
- Lei P, Zhang L, Han P, et al. Liver injury in patients with COVID-19: clinical profiles, CT findings, the correlation of the severity with liver injury. *Hepatol Int*. 2020; 14(5): 733–42. <http://doi.org/10.1007/s12072-020-10087-1>.
- Lei H, Ding Y, Nie K, et al. Potential effects of SARS-CoV-2 on the gastrointestinal tract and liver. *Biomed Pharmacother*. 2021; 133: 111064. <http://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111064>.
- Lizardo-Thiebaud M, Cervantes-Alvarez E, Limon-de la Rosa N, et al. Direct or collateral liver damage in SARS-CoV-2-infected patients. *Semin Liver Dis*. 2020; 40(03): 321–30. <http://doi.org/10.1055/s-0040-1715108>.
- Морозов С.П., Проценко Д.Н., Сметанина С.В. и др. Лучевая диагностика коронавирусной болезни (COVID-19): организация, методология, интерпретация результатов. Версия 2 (17.04.2020). М.: ГБУЗ «НПКЦ ДиТ» ДЗМ; 2020. [Morozov SP, Protsenko DN, Smetanina SV, et al. Radiation diagnostics of coronavirus disease (COVID-19): organization, methodology, interpretation of results. Version 2 (April 17, 2020). Moscow; 2020 (in Russ).]
- Hamer O, Aguirre D, Casola G, et al. Fatty liver: imaging patterns and pitfalls. *Radiographics*. 2006; 26(6): 1637–53. <http://doi.org/10.1148/rg.266065004>.

12. 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): 267–75. <http://doi.org/10.1111/apt.15813>.
13. Gao Y, Ding M, Dong X, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: a review. *Allergy.* 2020; 76(2): 428–55. <http://doi.org/10.1111/all.14657>.
14. Nardo A, Schneeweiss-Gleixner M, Bakail M, et al. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. *Liver International.* 2020; 41(1): 20–32. <http://doi.org/10.1111/liv.14730>.
15. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(4): 420–2. [http://doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30076-x](http://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30076-x).
16. Wang Y, Liu S, Liu H, et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J Hepatol.* 2020; 73(4): 807–16. <http://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.05.002>.
17. Chai X, Hu L, Zhang Y, et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *bioRxiv.* <http://doi.org/10.1101/2020.02.03.931766>.
18. Farcas G, Poutanen S, Mazzulli T, et al. Fatal severe acute respiratory syndrome is associated with multiorgan involvement by coronavirus. *J Infect Dis.* 2005; 191(2): 193–7. <http://doi.org/10.1086/426870>.