

## ПАТОМОРФОГЕНЕЗ СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С ОПИОИДНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ



<sup>1</sup>Л. Л. Пинский, <sup>2</sup>Н. А. Овчаренко, <sup>1</sup>Н. В. Хайтович, <sup>1</sup>Г. А. Соловьева,  
<sup>3</sup>А. В. Ковешников, <sup>4</sup>Соумаво Мукхерджи

<sup>1</sup>Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев, Украина,

<sup>2</sup>Луганский государственный медицинский университет, Рубежное, Украина

<sup>3</sup>Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Львов, Украина

<sup>4</sup>НИЦ «Generation Bio», Бостон, США

**Введение.** Одним из значимых факторов прогрессирования фибротических изменений в печени признан стеатоз гепатоцитов, который продолжается у наркозависимых пациентов даже после элиминации вируса гепатита С и прекращения употребления наркотиков. Анализ патоморфогенеза стеатоза печени при опиоидной зависимости (ОЗ) позволит оценить факторы, влияющие на ультраструктурные изменения в гепатоцитах и процессы деградации липидных гранул (ЛГ).

**Цель исследования** – оценка ультраструктурных изменений ЛГ в ткани печени пациентов с ОЗ.

**Материал и методы.** Гистологические препараты ткани печени 20 пациентов с ОЗ в возрасте от 21 до 40 лет (18 мужчин и 2 женщины) с разной продолжительностью ОЗ и толерантностью к опиоидам.

**Результаты.** Установлена зависимость ультраструктурных изменений в печени у пациентов с разной продолжительностью ОЗ и толерантностью к опиоидам. Наиболее выраженные изменения отмечены в группе пациентов с длительной (более 6 лет) опиоидной интоксикацией и высокой толерантностью к опиоидам в ткани печени, у которых, наряду с выраженным стеатозом, наблюдались более существенные нарушения механизмов деградации ЛГ, разрушение крист в митохондриях, уменьшение количества липофагосом и ЛГ с признаками поверхностной деградации, чем в группе пациентов с продолжительностью ОЗ до 6 лет, умеренной и высокой толерантностью к опиоидам.

**Выводы.** Ультраструктурные изменения в гепатоцитах в виде прогрессирования стеатоза в центрилобулярной и перипортальной зонах, уменьшения активности деградации ЛГ, грубых морфологических изменений в митохондриях, снижения активности поверхностной деградации ЛГ зависят от активности и продолжительности опиоидной зависимости и более выражены при длительной (более 6 лет) высокопрогредиентной опиоидной зависимости.

**Ключевые слова:** стеатоз, патоморфогенез, опиоидная зависимость.

## PATHOMORPHOGENESIS OF LIVER STEATOSIS IN PATIENTS WITH OPIOID DEPENDENCE

<sup>1</sup>L. L. Pinsky, <sup>2</sup>N. A. Ovcharenko, <sup>1</sup>M. V. Khaitovych, <sup>1</sup>G. A. Solovyova,  
<sup>3</sup>A. V. Koveshnikov, <sup>4</sup>Soumavo Mukherjee

<sup>1</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine,

<sup>2</sup>Lugansk State Medical University Rubezhnoye, Ukraine,

<sup>3</sup>Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine,

<sup>4</sup>Research Center «Generation Bio», Boston, USA

**Background.** One of the significant factors in the progression of fibrotic changes in the liver is hepatocyte steatosis, that persists in drug addicted patients even after the elimination of the hepatitis C virus and cessation of drug use. Analysis of the pathomorphogenesis of hepatic steatosis in opioid dependence (OZ) will make it possible to assess the factors that affect ultrastructural changes in hepatocytes and the processes of lipid granule (LH) degradation.

**Objective.** Assessment of ultrastructural changes in LH in the liver tissue of patients with OZ.

**Material and methods.** Histological preparations of liver tissue from 20 patients with OZ aged 21 to 40 years (18 men and 2 women) with different duration of OZ and opioid tolerance.

**Results.** There was established the following dependence of ultrastructural changes in the liver in patients with different duration of OZ and opioid tolerance. The most pronounced changes were noted in the group of patients with prolonged (more than 6 years) opioid intoxication and high tolerance to opioids in the liver tissue, in whom, along with severe steatosis, there were more significant violations of the mechanisms of LH degradation, destruction of cristae in mitochondria, a decrease in the number of lipophagosomes and PH with signs of superficial degradation than in the group of patients with OZ duration up to 6 years, as well as with moderate and high opioid tolerance.

**Conclusions.** Ultrastructural changes in hepatocytes in the form of progression of steatosis in the centrilobular and periportal zones, a decrease in the activity of LH degradation, gross morphological changes in mitochondria, a decrease in the activity of surface LH degradation depend on the activity and duration of opioid dependence and are more pronounced with long-term (more than 6 years) highly progressive opioid dependence.

**Keywords:** steatosis, pathomorphogenesis, opioid dependence.

**Автор, ответственный за переписку:**

Пинский Леонид Леонидович, д-р мед. наук, проф., Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца; e-mail: PinskyLeonid@gmail.com

**Corresponding author:**

Pinsky Leonid L., PhD, MD (Medicine), Professor; Bogomolets National Medical University; e-mail: PinskyLeonid@gmail.com

**Для цитирования:** Патоморфогенез стеатоза печени у больных с опиоидной зависимостью / Л. Л. Пинский, Н. А. Овчаренко, Н. В. Хайтович, Г. А. Соловьева, А. В. Ковешников, С. Мухерджи // Гепатология и гастроэнтерология. 2021. Т. 5, №1. С. 44-49. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2021-5-1-44-49>

**For citation:** Pinsky LL, Ovcharenko NA, Khaitovych MV, Solovyova GA, Koveshnikov AV, Mukherjee S. Pathomorphogenesis of liver steatosis in patients with opioid dependence. *Hepatology and Gastroenterology*. 2021;5(1):49-49. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2021-5-44-49>

**Введение**

С каждым годом растет распространенность опиоидной зависимости (ОЗ), в том числе у лиц молодого и даже подросткового возраста. Так, в 2016 г. не менее 2,1 миллиона пациентов в возрасте 12 лет и старше страдали ОЗ, и примерно 47 000 пациентов умерли от передозировки опиоидов в 2017 году в США [1, 2, 3].

Проведенный корреляционный анализ между уровнем употребления инъекционных наркотиков и показателями заболеваемости острым гепатитом С (ОГС) показал, что с 2004 по 2014 г. годовой уровень заболеваемости ОГС увеличился более чем в 2 раза (с 0,3 до 0,7 случая на 100 000), а число госпитализаций по поводу расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ (героин и опиоидные анальгетики) увеличилось более чем в 4 раза [4, 5].

Увеличивается распространенность сочетанного течения ОЗ и хронического гепатита С (ХГС), требующего совместного специализированного лечения пациентов наркологами и инфекционистами для предупреждения цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [6, 7].

Существенное повышение частоты элиминации вируса гепатита С (ВГС), незначительное количество побочных эффектов при применении прямых пангенотипированных противовирусных препаратов обернулось обратной проблемой – значительным числом повторного инфицирования у наркозависимых молодых пациентов, вероятно, связанным с продолжающимся применением наркотиков и доступностью проведения повторного вирусэлиминирующего лечения [8, 9].

Особое место в патогенезе поражения печени у потребителей опиоидов занимает неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), который обуславливает прогрессирование фиброза печени в этой группе пациентов. Осложнения, которые сопровождают сочетание употребления опиоидов и НАСГ, включают цирроз (OR 1,47, 95% ДИ 1,12–1,92), ИМТ  $\geq 32$  кг/м<sup>2</sup> (OR 1,31, 95% ДИ 1,06–1,61), депрессию (OR 1,87, 95% ДИ 1,50–2,33) и тревожность (OR 1,61, 95% ДИ 1,30–2,01). Необходимо отметить, что мужской пол, выраженный фиброз печени и ожирение являются основными факторами риска отсутствия нормализации АЛТ после HCV-элиминации [10, 11]. При ана-

лизе фармакокинетики морфина у пациентов с НАСГ было установлено, что концентрация морфин-3-глюкуронида линейно уменьшается с увеличением выраженности НАСГ [12].

Таким образом, одним из значимых в прогрессировании фиброза печени у наркозависимых пациентов после элиминации HCV является стеатоз печени. Оценка электронно-микроскопических изменений в ткани печени в этой группе пациентов актуальна для современной гепатологии [13, 14].

**Цель исследования** – оценка морфологических изменений липидных гранул (ЛГ) в ткани печени пациентов с ОЗ с помощью электронной микроскопии (ЭМ).

**Материал и методы**

Материалами исследования стали гистологические препараты ткани печени 20 пациентов с ОЗ в возрасте от 21 до 40 лет (18 мужчин и 2 женщины), которые наблюдались в Луганском областном наркологическом диспансере (г. Луганск, г. Рубежное, Украина). Критериями включения в исследование было установление у пациентов диагноза – ОЗ (МКБ.10; F11.30). В каждом препарате определялись индекс гистологической активности (ИГА) по Knodell R.G. (1981), выраженность фиброза по классификации METAVIR (1994).

Для проведения ультрамикроскопических исследований ткани печени использовали стандартные методы ЭМ. После получения биоптата печени отделяли 1 мм<sup>3</sup> ткани и вносили в 2,5% раствор глутаральдегида по Карновскому, затем фиксировали в четырехокиси осмия по Паладе. После обезвоживания в растворах этилового спирта и абсолютном ацетоне пробы заливали в смесь эпоксидных смол (эпон-аралдит) и полимеризовали при 60°C в течение 36 часов. Ультратонкие срезы готовились на ультрамикротоме УМПТ-4 Сумского ПО «Электрон», затем их контрастировали в соединениях урана и свинца, изучали в электронном микроскопе ЭМ-100 ПМ при ускоряющем напряжении 75 кВ при увеличении от 12000 до 22000.

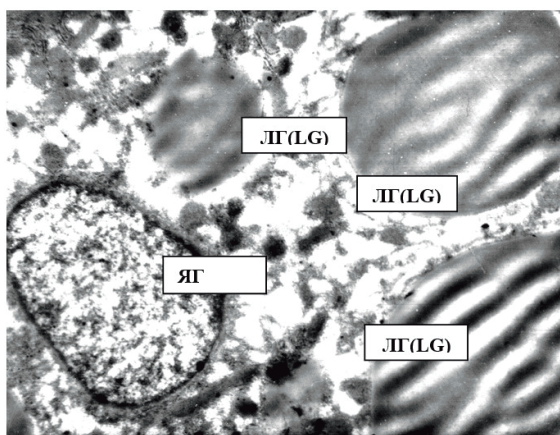
**Результаты и обсуждение**

Оценивая изменения в ткани печени у пациентов ОЗ без сопутствующего ХГС, были



выделены 3 группы пациентов: 1 группа (n=5) - с продолжительностью ОЗ до 6 лет с малопродвинутой течением ОЗ и умеренной толерантностью к опию (6,9±2,7 мл, от 2 - до 17 мл), 2 группа (n=7) - с продолжительностью ОЗ до 6 лет с высокопродвинутой течением ОЗ и высокими суточными дозами опиоя (33,4±6,9 мл, от 15 до 70 мл), 3 группа (n=8) - длительное (более 6 лет) употребление опиоидов на фоне высоких ежедневных доз наркотиков (42,8±7,6 мл, от 15 до 75 мл).

В 1 группе пациентов выявлены: умеренное прогрессирование стеатоза печени, мелкие ЛГ умеренной плотности, расположенные в гепатоцитах (ГЦ) преимущественно в центрлобулярной зоне (ЦЛЗ) (рис. 1).

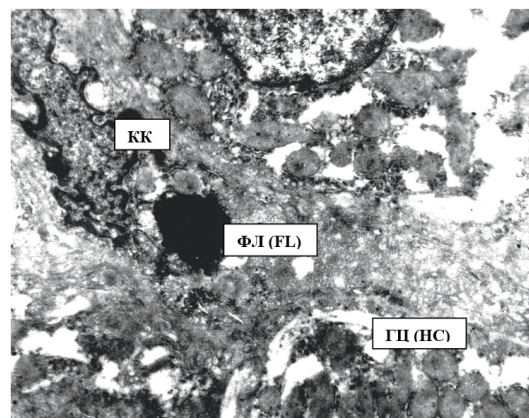


**Рисунок 1.** - Липидные включения (†) разных размеров и плотности в цитоплазме гепатоцита (электронограмма ткани печени пациента Ц., (ЯГ) - ядро гепатоцита, ЛГ - липидные гранулы, x12000)  
**Figure 1.** - Lipid inclusions (†) of various sizes and densities in the cytoplasm of the hepatocyte (Electronogram of the liver tissue of a patient C., (HN) - hepatocyte nucleus, LG - lipid granules, x12000)

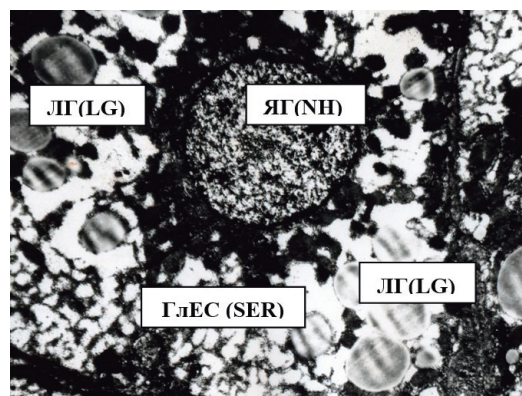
В этой группе пациентов гладкая эндоплазматическая сеть (ГлЭС) значительно развита в перинуклеарной зоне ГЦ, что свидетельствовало об активации процессов синтеза липидов, росте детоксицирующих способностей ГЦ. Также повышалась активность клеток Купфера в перисинусоидальном пространстве (рис. 2, 3).

Наряду с ростом интенсивности образования ЛГ в ГЦ у части пациентов группы 1 наблюдалось увеличение активности деградации ЛГ, что сопровождалось увеличением содержания митохондрий (МХ), которые имели непосредственный контакт с ЛГ, что свидетельствует об активации процессов бета-окисления жирных кислот липидов в МХ (рис. 3). Имела место также активация других механизмов деградации ЛГ в плазме ГЦ - таких как увеличение их секреции в билиарные капилляры, в просвет пространства Диссе, увеличение количества липофагосом (рис. 4), а также рост интенсивности разрушения ЛГ в цитоплазме с признаками деградации поверхностного слоя ЛГ и их постепенном рассасывании в цитоплазме ГЦ (рис. 4). В группе 1 процессы

деградации ЛГ наблюдались преимущественно в ГЦ перипортальной зоны и в меньшей степени - в центрлобулярной зоне, сопровождалась прогрессивным ростом отложений ЛГ в центральных частях печёночных долек.



**Рисунок 2.** - Активированная клетка Купфера (KK) в перисинусоидальном пространстве (электронограмма ткани печени пациента Д., ФЛ - фаголизосомы клеток Купфера, ГЦ - гепатоцит, x12000)  
**Figure 2.** - Activated Kupffer cell (KK) in the perisinusoidal space (Electronogram of the liver tissue of patient D., FL - phagolysosomes of the Kupffer cell, HC - hepatocyte, x12000)

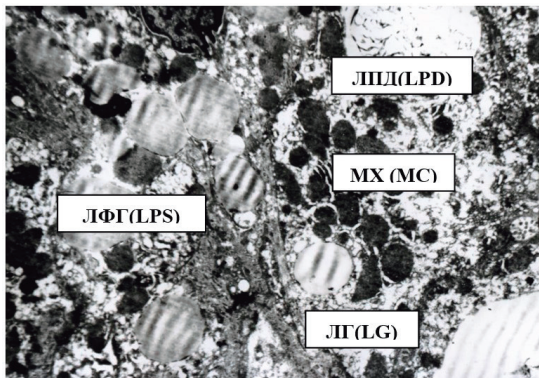


**Рисунок 3.** - Увеличение количества гладкой эндоплазматической сети (ГлЭС) в перинуклеарной зоне ГЦ (электронограмма ткани печени пациента Н., ЯГ - ядро гепатоцита, ЛГ - липидные гранулы, x12000)  
**Figure 3.** - An increase in the amount of smooth endoplasmic reticulum (SER) in the perinuclear zone of the HC (Electronogram of the liver tissue of a patient N., HN - hepatocyte nucleus, LG - lipid granules, x12000)

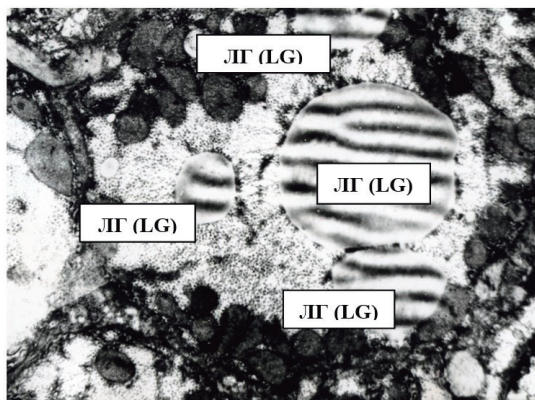
Таким образом, для группы 1 пациентов были характерны умеренные отложения ЛГ преимущественно в ЦЛЗ печёночных долек, активация процессов деградации ЛГ в ЦЛЗ и перипортальной зоне (ППЗ), усиления бета-окисления жирных кислот в МХ, увеличение количества липофагосом, усиление секреции ЛГ в билиарные капилляры, пространство Диссе, увеличение ЛГ с признаками деградации их поверхностного слоя, преимущественно в ППЗ.

Для пациентов группы 2 была характерна трансформация мелкогранулярного стеатоза в ЦЛЗ в крупногранулярный (рис. 5), а в перипортальной зоне отмечалось постепенное увеличение количества мелкогранулярных и единичных крупных ЛГ.





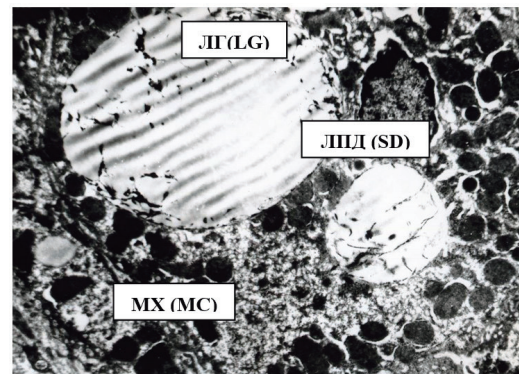
**Рисунок 4.** – Рост активности процессов деградации ЛГ – увеличение количества митохондрий (МХ), имеющих контакт с ЛГ, ЛГ с поверхностной деградацией (ЛПД) и липофагосом (ЛФГ) (электронограмма ткани печени пациента К., ЛГ – липидная гранула,  $\times 12000$ )  
**Figure 4.** – An increase in the activity of LG degradation processes - an increase in the number of mitochondria (MC) in contact with LG, LG with surface degradation (LPD) and lipophagosomes (LPS) (Electronogram of the liver tissue of a patient K., LG – lipid granule,  $\times 12000$ )



**Рисунок 5.** – Выраженный стеатоз с множественными липидными гранулами (ЛГ) в цитоплазме гепатоцита в центролобулярной зоне печеночной дольки (электронограмма ткани печени пациента С.,  $\times 12000$ )  
**Figure 5.** – Severe steatosis with multiple lipid granules (LG) in the cytoplasm of the hepatocyte in the centrilobular zone of the hepatic lobule (Electronogram of the liver tissue of a patient S.,  $\times 12000$ )

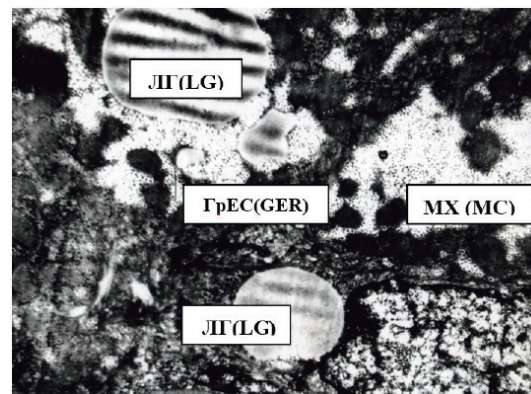
Прогрессирование стеатоза от центра печёночной дольки к периферии сопровождалось ростом как размеров, так и плотности ЛГ. Распространённым явлением было сдавливание ЛГ органелл центролобулярных ГЦ, в частности их ядер. Параллельно с увеличением количества ЛГ, преимущественно в ЦЛЗ, в перипортальной зоне сохранялись механизмы деградации ЛГ, в частности увеличивается число фаголизосом (ЛФС) и активируется деградация поверхностно-слоя ЛГ (рис. 6).

При высоких дозах наркотиков в ГЦ имели место обеднение гранулярной эндоплазматической сети (ГРЭС), появление свободноразмещенных рибосом в цитоплазме ГЦ, дегрануляция и расширение цистерн ГРЭС, существенное увеличение площади ГлЭС, что свидетельствовало о существенном уменьшении белково-синтетических свойств ГЦ и снижении синтеза липидсодержащих гранул ГлЭС (рис. 7). Харак-



**Рисунок 6.** – Липидные гранулы (ЛГ) большой плотности в цитоплазме и липидная гранула с поверхностной деградацией (ЛПД) (электронограмма ткани печени пациента Г., МХ – митохондрии,  $\times 12000$ )  
**Figure 6.** – Lipid granules (LH) of high density in the cytoplasm and a lipid granule with surface degradation (SD) (Electronogram of the liver tissue of patient G., MC – mitochondria,  $\times 12000$ )

терным для ГЦ в этой группе было обеднение цитоплазмы, уменьшение содержания гранул гликогена, а также в большинстве ГЦ ЦЛЗ и ППЗ – существенная деформация, разрушение МХ, которое сопровождалось дезорганизацией их крист, появлением кристаллических и липидных включений, что свидетельствовало о существенном нарушении энергетического метаболизма гепатоцитов (рис. 7).



**Рисунок 7.** – Цитоплазма гепатоцита с множественными свободными рибосомами, уменьшением площади ГРЭС в цитоплазме (электронограмма ткани печени пациента С., ЛГ – липидные гранулы, МХ – митохондрии,  $\times 12000$ )  
**Figure 7.** – Cytoplasm of a hepatocyte with multiple free ribosomes, a decrease in the area of the granular endoplasmic reticulum (GER) in the cytoplasm (Electronogram of the liver tissue of patient S., LG – lipid granules, MS – mitochondria,  $\times 12000$ )

Таким образом, высокие дозы опиоидов при длительном употреблении наркотика до 6 лет индуцируют прогрессирование стеатоза ГЦ в ЦЛЗ и ППС, уменьшение активности деградации ЛГ, уменьшение количества МХ и снижение интенсивности поверхностной деградации ЛГ при сохранении повышенного количества липофагосом.

К морфологическим изменениям в ткани печени в группе 3 следует отнести существенное прогрессирование отложений ЛГ во всех трех зонах печеночных долек, появление гигантских ЛГ,

преимущественно в ЦЛЗ, увеличение площади ГлЕС, разрушение матрикса МХ, стертость их крист, липидные отложения в МХ, разрушение их поверхностных мембран, уменьшение количества липофагосом в цитоплазме ГЦ.

Таким образом, при длительной высокодозовой опиоидной интоксикации в ткани печени, наряду с выраженным стеатозом, снижается интенсивность механизмов деградации ЛГ, происходит грубая деформация МХ, увеличение активности клеток Купфера, дегрануляция клеток ИТО с фенотипической трансформацией в фибробласты и последующим накоплением коллагеновых волокон в перипортальной области и пространстве Диссе, прогрессирование фибротических изменений в ЦЛЗ.

### Выводы

1. Для пациентов с ОЗ, ее продолжительностью до 6 лет и умеренной толерантностью к опиоидам (6,9±2,7 мл, от 2 до 17 мл) характерны умеренные отложения ЛГ, преимущественно в центрлобулярной зоне печёночных долек, высокая активность процессов деградации ЛГ в центрлобулярной и перипортальных зонах, которая сопровождается усилением бета-окис-

ления жирных кислот в митохондриях, увеличением количества липофагосом, усилением секреции ЛГ в билиарные капилляры, пространство Диссе, усиленной деградацией поверхностного слоя ЛГ.

2. У пациентов с продолжительностью ОЗ до 6 лет и высокой толерантностью к опиоидам (33,4±6,9 мл, от 15 до 70 мл) имеет место прогрессирование стеатоза в гепатоцитах в центрлобулярной и перипортальной зонах, увеличение активности гладкой эндоплазматической сети, существенные морфологические нарушения в митохондриях гепатоцитов, снижение активности поверхностной деградации ЛГ на фоне сохранности липофагосом в цитоплазме гепатоцитов.

3. В группе пациентов с длительной (более 6 лет) опиоидной интоксикацией и высокой толерантностью к опиоидам (42,8±7,6 мл, от 15 до 75 мл) в ткани печени наряду с выраженным стеатозом наблюдаются существенные нарушения механизмов деградации ЛГ, разрушение крист в митохондриях, уменьшение количества липофагосом и ЛГ с признаками поверхностной деградации.

### References

- Coffa D, Snyder H. Opioid Use Disorder: Medical Treatment Options. *Am. Fam. Physician.* 2019;100(7):416-425.
- Sosin IK, Chuev JuF. *Narkologija.* Kharkov: Kollegium; 2005. 800 p. (Russian).
- Deputy NP, Lowry R, Clayton HB, Demissie Z, Bohm MK, Conklin S. Initiation of nonmedical use of prescription opioids among high school students. *Subst. Abus.* 2021;Mar 8:1-6. <https://doi.org/10.1080/08897077.2021.1892013>.
- Zibbell JE, Asher AK, Patel RC, Kupronis B, Iqbal K, Ward JW, Holtzman D. Increases in Acute Hepatitis C Virus Infection Related to a Growing Opioid Epidemic and Associated Injection Drug Use, United States, 2004 to 2014. *Am. J. Public Health.* 2018;108(2):175-181. doi: 10.2105/AJPH.2017.304132.
- Holtzman D, Asher AK, Schillie S. The Changing Epidemiology of Hepatitis C Virus Infection in the United States During the Years 2010 to 2018. *Am. J. Public Health.* 2021;111(5):949-955. doi: 10.2105/AJPH.2020.306149.
- Springer SA, Rio CD. Co-located Opioid Use Disorder and Hepatitis C Virus Treatment Is Not Only Right, But It Is Also the Smart Thing To Do as It Improves Outcomes! *Clin. Infect. Dis.* 2020;71(7):1723-1725. doi: 10.1093/cid/ciaa111.
- Caines A, Selim R, Salgia R. The Changing Global Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *Clin. Liver Dis.* 2020;24(4):535-547. doi: 10.1016/j.cld.2020.06.001.
- Cunningham EB, Hajarizadeh B, Amin J, Hellard M, Bruneau J, Feld JJ, Cooper C, Powis J, Litwin AH, Marks P, Dalgard O, Conway B, Moriggia A, Stedman C, Read P, Bruggmann P, Lacombe K, Dunlop A, Applegate TL, Matthews GV, Fraser C, Dore GJ, Grebely J. Reinfection Following Successful Direct-acting Antiviral Therapy for Hepatitis C Virus Infection Among People Who Inject Drugs. *Clin. Infect. Dis.* 2021;72(8):1392-1400. doi: 10.1093/cid/ciaa253.
- Heo M, Pericot-Valverde I, Rennert L, Akiyama MJ, Norton BL, Gormley M, Agyemang L, Arnsten JH, Litwin AH. Hepatitis C virus DAA treatment adherence patterns and SVR among people who inject drugs treated in opioid agonist therapy programs. *Clin. Infect. Dis.* 2021;ciab334. doi: 10.1093/cid/ciab334.
- Moon AM, Watkins SE, Lok AS, Firpi-Morell RJ, Trinh HN, Kupec JT, Schoen C, Neuschwander-Tetri BA, Barritt AS. Opioid Use is More Common in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Patients with Cirrhosis, Higher Body Mass Index and Psychiatric Disease. *Dig. Dis.* 2021;39(3):247-257. doi:10.1159/000511074.
- Mauss S, Buendgens L, Christensen S, Ingiliz P, Berger F, Hüppe D, Simon KG, Lutz T, Schewe K, Boesecke C, Tacke F. Risk factors for remaining liver injury in patients with virological elimination of chronic hepatitis C. *Z. Gastroenterol.* 2019;57(2):139-147. doi: 10.1055/a-0752-0514.
- Pierre V, Johnston CK, Ferslew BC, Brouwer Klr, Gonzalez D. CPT Population Pharmacokinetics of Morphine in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) and Healthy Adults. *Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* 2017;6(5):331-339. doi: 10.1002/psp4.12185.
- Bljucer AF, Zalcmane VK, Kartashova OJa. *Ultrastrukturnaja patologija pecheni: Jeletonno-mikroskopicheski atlas.* Riga: Zinantne; 1989. 319 p. (Russian).
- Sekamova SM, Serov VV, Tanaschuk EL, Popova IV, Yusov SP. Jeletonno-mikroskopicheskoe issledovanie pecheni pri hronicheskom virusnom gepatite S v sochetanii s alkogolnoj boleznju pecheni [Electron-microscopic study of the liver in chronic viral hepatitis c combined with alcoholic liver disease]. *Arhiv patologij [Archive of Pathology].* 1998;60(5):52-58. (Russian).



**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Соответствие принципам этики.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

**Сведения об авторах:**

Пинский Леонид Леонидович, д-р мед. наук, проф., Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца; e-mail: PinskyLeonid@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2120-5887

Овчаренко Николай Алексеевич, д-р мед. наук, проф., Луганский государственный медицинский университет; e-mail: lond-ovcharenko@ukr.net; ORCID: 0000-0002-7970-7257

Хайтович Николай Валентинович, д-р мед. наук, проф., Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца; e-mail: nik3061@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6412-3243

Соловьева Галина Анатольевна, д-р мед. наук, проф., Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца; e-mail: int.medicine.dent@nmu.ua; ORCID: 0000-0001-8245-3051

Ковешников Александр Владимирович, канд. мед. наук, доц., Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого; e-mail: kov\_av@hotmail.com; ORCID: 0000-0003-3256-8429

Соумава Мукхерджи, НИЦ «Generation Bio»; e-mail: soumavomukherjee1983@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4370-174X

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

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Conformity with the principles of ethics.** The study was approved by the local ethics committee.

**Information about authors:**

Pinsky Leonid L., PhD, MD (Medicine), Professor; Bogomolets National Medical University; e-mail: PinskyLeonid@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2120-5887

Ovcharenko Nikolaj A., PhD, MD (Medicine), Professor; Lugansk State Medical University Rubezhnoye; e-mail: lond-ovcharenko@ukr.net; ORCID: 0000-0002-7970-7257

Khaitovych Mikola V., PhD, MD (Medicine), Professor; Bogomolets National Medical University; e-mail: nik3061@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6412-3243

Solovyova Galina A., PhD, MD (Medicine), Professor; Bogomolets National Medical University; e-mail: int.medicine.dent@nmu.ua; ORCID: 0000-0001-8245-3051

Koveshnikov Aleksandr V., PhD (Medicine), Associate Professor; Danylo Halytsky Lviv National Medical University; e-mail: kov\_av@hotmail.com; ORCID: 0000-0003-3256-8429

Soumavo Mukherjee, Research Center «Generation Bio»; e-mail: soumavomukherjee1983@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4370-174X

Поступила: 14.05.2021

Принята к печати: 20.05.2021

Received: 14.05.2021

Accepted: 20.05.2021



Волынец, Г. В. Хронические вирусные гепатиты у детей / Г. В. Волынец, В. Н. Панфилова, С. В. Жаворонок. – Москва, 2020. – 376 с. – ISBN978-5-91215-200-9.

*В монографии представлены современные взгляды на этиологию, патогенез, клинические проявления, диагностику, лечение и профилактику хронических вирусных гепатитов, в том числе хронического гепатита В, хронического гепатита С, гепатита Е, ко-инфекций гепатита В и D, гепатита В и С у детей, а также герпесвирусных гепатитов и вирусных гепатитов у детей первого года жизни. Представлена информация по инновационным методам лечения этих заболеваний, а также публикуются данные мультицентрового исследования хронического гепатита С у детей в России.*

*Работа будет полезна педиатрам, семейным врачам общей практике, инфекционистам, гастроэнтерологам, гепатологам и специалистам учреждений, в которых оказывают медицинскую помощь детям.*