

e-ISSN: 2345-0592 <b>Online issue</b> Indexed in <i>Index Copernicus</i>	<b>Medical Sciences</b>  Official website: <a href="http://www.medicisciences.com">www.medicisciences.com</a>	
--	--	---

## Liver injury in COVID – 19: literature review

Roberta Buginytė<sup>1</sup>, Deimantė Bajoriūnaitė<sup>1</sup>, Viktorija Kenstavičiūtė<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, Kaunas, Lithuania*

### Abstract

**Background:** In 2020 March the World Health organization (WHO) declared the COVID – 19 as pandemic. This disease is caused by the SARS-CoV-2 virus, which belongs to the *Coronaviridae* virus family. Upon infection the SARS-CoV-2 virus binds to the receptors of specific angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2). Because ACE2 receptors have a wide expression COVID-19 can manifest in various levels of severity. In most cases the virus damages the upper and the lower airways, however information about possible liver injury is increasing.

**Aim:** to evaluate the possible liver injury mechanisms, symptoms, laboratory tests changes, the influence of patient injuries to survivability as well as the possibilities of treatment and liver injury preventions in patients with COVID-19.

**Methods:** review of literature was conducted using the PubMed, Cochrane, UpToDate and Medline electronic databases. Randomized trial studies published in English between 2020 and 2021 were selected for the analysis. Search of literature was conducted using predetermined keywords. More than 30 publications were analyzed related to COVID-19 caused liver injury.

**Results:** hepatic injury may be caused to healthy patients and to patients with chronic hepatic diseases alike. Most common laboratory findings are an increase of alanine transaminase (ALT) and aspartate transaminase (AST) enzymes, which is related to the severity of disease. Because of the worse outcomes of COVID-19, patients with liver injury must be diagnosed early and get appropriate treatment.

**Keywords:** COVID-19, liver injury, SARS-CoV-2, hepatoprotection, liver protection.

## Kepenų pažeidimas sergant COVID - 19: literatūros apžvalga

Roberta Buginytė<sup>1</sup>, Deimantė Bajoriūnaitė<sup>1</sup>, Viktorija Kenstavičiūtė<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universiteto medicinos akademija, Kaunas, Lietuva

### Santrauka

2020 m. kovo mėn. Pasaulio sveikatos organizacija paskelbė apie COVID – 19 infekcijos pandemiją, kurią sukelia SARS - CoV – 2 virusas, priklausantis *Coronaviridae* virusų šeimai. Patekęs į organizmą SARS-CoV-2 virusas, prisijungia prie specifinių angiotenziną konvertuojančių fermentų 2 (AKF-2) receptorių, esančių ląstelių – taikinių paviršiuje. Dėl plačios AKF-2 receptoriaus ekspresijos, COVID-19 liga pasireiškia įvairaus sunkumo klinikinėmis formomis. Dažniausiai virusas pažeidžia viršutinius ir apatinius kvėpavimo takus, tačiau vis plačiau kalbama apie šio viruso sąlygotą kepenų funkcijos sutrikimą.

**Tikslas:** įvertinti galimus kepenų pažeidimo mechanizmus, simptomus, laboratorinius pokyčius, pažeidimo įtaką pacientų išgyvenamumui bei gydymo ir prevencijos galimybes, sergant COVID-19 infekcija.

**Metodai:** literatūros šaltinių paieška atlikta elektroninėse PubMed, Cochrane, UpToDate ir Medline duomenų bazėse. Analizei atrinkti 2020 - 2021 metų laikotarpyje anglų kalba publikuoti atsitiktinės imties tyrimai. Paieška buvo atliekama naudojant parinktus raktinius žodžius, išnagrinėta daugiau kaip 30 publikacijų, susijusių su COVID-19 sukeltu kepenų pažeidimu.

**Rezultatai:** virusas kepenis gali pažeisti tiek sveikiems, tiek lėtines kepenų ligas turintiems pacientams. Dažniausiai nustatomi laboratoriniai pokyčiai, esant COVID- 19 sukeltam kepenų pažeidimui, yra fermentų alanininės aminotransferazės (ALT) ir asparagininės aminotrasferazės (AST) aktyvumo serume padidėjimas, kuris siejamas su ligos sunkumu. Dėl prastesnių COVID - 19 ligos išeičių, kepenų funkcijos sutrikimas yra būklė, kurią svarbu anksti diagnozuoti ir tinkamai gydyti.

**Raktiniai žodžiai:** COVID-19, kepenų pažeidimas, SARS-CoV-2, kepenų apsauga, hepatoprotekcija, kepenų ligos.

## 1. Įvadas

2019 m. gruodžio mėn. Wuhan mieste (Kinijoje) kilo nepaaiškinamos pneumonijos protrūkis. Identifikavus, jog ligos sukėlėjas priklauso koronavirusų šeimai, jis buvo pavadintas sunkiu ūminio respiracinio sindromo koronavirusu 2 (SARS-CoV-2). Reaguodama į infekcijos protrūkį Pasaulio sveikatos organizacija (PSO) šią ligą pavadino COVID-19 [1]. Praėjus daugiau nei metams nuo pirmo užfiksuoto atvejo, nėra šalies, kurios nebūtų šis virusas paveikęs. Dar pandemijos pradžioje buvo manoma, kad SARS-CoV-2 pažeidžia tik kvėpavimo takus ir sukelia karščiavimą, kosulį, nuovargį ir dusulį [2]. Tačiau buvo pastebėta, kad liga pažeidžia ir kitas organų sistemas bei gali sukelti daugelio organų nepakankamumą [3]. Su virškinimo trakto (VT) pažeidimu dažniausiai susiję simptomai yra viduriavimas, pykinimas ir vėmimas [4]. Sunkiais ligos atvejais, gali būti stebimas ūmus kepenų pažeidimas. Richardson S. ir kt. [5] atlikto tyrimo metu pastebėjo, kad kepenų fermentų aktyvumo serume padidėjimas yra nustatomas daugiau nei pusei hospitalizuotų pacientų [5]. Prastesni išgyvenamumo rezultatai taip pat stebimi tarp pacientų, kurie jau serga kitos etiologijos kepenų liga [6]. Dėl didelio pacientų mirštamumo svarbus neatidėliotinas paciento būklės įvertinimas, aktyvi priežiūra ir specifinis gydymas.

## 2. Etiologija ir epidemiologija

COVID - 19 ligą sukelia SARS - CoV – 2 virusas, priklausantis *Coronaviridae* virusų šeimai [7]. Koronavirusai yra apvalios arba

ovalios formos, turintys apvalkalą, kurio periferijoje stebimi vainiko formos spygliukai. Šie spygliukai – glikoproteinai, kurie žiūrint elektroniniu mikroskopu panašūs į karūną (lot. *corona* – karūna) [8]. Virusų dydis varijuoja tarp 80 – 120 nm, o jo genomą sudaro teigiama viengrandė RNR, kurios dydis yra apie 30 kb. [9]. Epidemijos kontrolę ir prevenciją apsunkina viruso mutacijos. Nauji viruso variantai pasižymi greitesniu plitimu ir blogina esamą epidemiologinę situaciją [10].

COVID-19 infekcijos šaltinis – sergantis žmogus ar besimptomis viruso nešiotojas. Naujausiais tyrimais įrodyta, kad iki 40–45 proc. žmonių, užsikrėtusių SARS-CoV-2, gali nejausti jokių simptomų, tačiau vis tiek perduoda virusą [11].

Pagrindinis viruso plitimo būdas yra oro-lašelinis, kurie perduodami sveikiems žmonėms artimo kontakto metu. Aerosolinis perdavimo būdas galimas tam tikrose vietose, ypač uždaroje, nepakankamai vėdinamose patalpose. Ištyrus nuo COVID-19 gydomų pacientų palatas ir koridorius nustatyta, kad virusas gali likti ore keletą valandų ir plisti pastatuose, netgi tuomet, kai pacientui nepasireiškia kosulys ar kiti simptomai [12]. Ant tokių paviršių kaip plastikas ar nerūdijantis plienas, virusas gali išsilaikyti apie 2-3 dienas.

Inkubacinis periodas nuo viruso patekimo į organizmą ir klinikinių simptomų pasireiškimo gali varijuoti tarp 2 - 11 dienų. Kinijoje atlikto tyrimo metu stebėta, kad inkubacinio laikotarpio trukmės mediana yra 6,4 dienos [13].

Vyresnis amžius ir gretutinės lėtinės ligos siejamos su prastesniais pacientų išgyvenamumo rezultatais. Virusas pavojingas ir lėtinės kepenų ligas turintiems pacientams. Tai patvirtina Jungtinėse Amerikos Valstijose atliktas tyrimas, kurio metu buvo stebėti 2780 pacientai, sergantys COVID – 19 infekcija. Pacientų, turinčių lėtinę kepenų ligą, mirtingumas buvo didesnis lyginant su tais, kurie lėtinėmis kepenų ligomis nesirgo (atitinkamai 12 proc. ir 4 proc.) [14].

### 3. Kepenų pažeidimo patogenezė

Patekęs į organizmą, SARS-CoV-2, naudodamas jo paviršiuje esantį smaigalio (S) baltymą, prisijungia prie specifinių receptorių, esančių ląstelių – taikinių paviršiuje. Pagrindinis receptorius, su kuriuo sąveikauja virusas, yra angiotenziną konvertuojantis fermentas – 2 (AKF- 2) [15]. Virusas prisijungimas prie receptoriaus neturi įtakos ligos sunkumui, tačiau pastebėta, kad cigarečių rūkymas ir jų sukeltas uždegiminis atsakas gali sustiprinti receptorių ekspresiją plaučiuose [16]. Po susijungimo su receptoriumi, virusas endocitozės būdu patenka į ląstelę ir iš endosomos išskiria savo genomą [15].

Kepenyse AKF- 2 fermentą ekspresuoja hepatocitai ir tulžies latakų epitelio ląstelės. Dėl savo panašumo į plaučiuose esančius receptorių, tulžies latakėlių ląstelės yra pagrindinis SARS – CoV- 2 viruso taikinytis [17]. Nors hepatocitų paviršiuje taip pat randamas AKF – 2 receptorius, jų pažeidimą labiau lemia viruso sukeltas sisteminis uždegiminio atsako sindromas ir padidėjusi interleukinų bei kitų uždegimo mediatorių

ekspresija, kuri gali sukelti citokinų audrą [18]. Yijin Wang ir kt. [19] tyrinėdami COVID – 19 infekciją sergančių pacientų kepenų biopsijas pastebėjo apoptozinius hepatocitus, kuriems būdingi kondensuoti branduoliniai ar suformuoti apoptoziniai kūnai. Buvo nustatyti ryškūs dvibranduoliai arba kartais daugiabranduoliai hepatocitai, tačiau akivaizdžių virusinių intarpų nebuvo rasta. Papildomai aptikta vidutinė mikrovezikulinė ir lengva makrovezikulinė steatozė, limfocitų infiltratai.

Hepatocitų pažeidimą ir kepenų funkcijos sutrikimą taip pat gali išprovokuoti COVID–19 sukelta pneumonija. Jos metu vystosi hipoksija, krenta vidutinis arterinis slėgis, kuris skatina išeminio hepatito vystymąsi [20]. Kadangi liga neturi etiologinio gydymo, dažniai yra taikomi įvairūs medikamentų deriniai simptominiam gydymui. Vartojami vaistai ar jų deriniai taip pat gali būti kepenis pažeidžiančia priežastimi [21].

Lėtinių kepenų ligų paplitimas pacientams, sergantiems COVID - 19 infekcija, gali svyruoti tarp 2-11 proc. Infekcija blogina pacientų, sergančių hepatitu B ar C, būklę, turi įtakos sunkaus hepatito išsivystymui. Kepenų cirozę turinčių pacientų imuninis atsakas yra silpnesnis, tad didėja pacientų mirtingumas nuo ūmaus respiracinio distreso sindromo [22]. Pacientams su pirminiais VT, įskaitant kepenų navikus, yra stebima didesnė AKF receptorių ekspresija ląstelių paviršiuje. Tai gali padidinti koronavirusinės infekcijos riziką tarp šių pacientų [23]. Koronavirusu infekuotiems pacientams stebimas padidėjęs monocitus pritraukiantis baltymas (MCP-1), kuris gali bloginti steatohepatito prognozę [24].

#### 4. Simptomai ir laboratoriniai tyrimai

COVID – 19 liga sergantys pacientai dažniausiai skundžiasi kosuliu, karščiavimu, dusuliu [25]. Tačiau svarbu nepamiršti, kad ši liga sukelia ir VT disfunkciją. Haizhou Wang ir kt. [26] sisteminėje literatūros apžvalgoje aprašė VT simptomus, būdingus pacientams su sutrikusia kepenų funkcija. Dažniausias simptomas buvo viduriavimas, kuris buvo nustatytas 9,1 proc. pacientų. Pykinimą ir vėmimą jautė 5,2 proc. pacientų. Rečiau pasitaikantis simptomas buvo pilvo skausmas - jį išsakė 3,5 proc. pacientų. Pastebėta ir tai, kad tarp pacientų, sergančių sunkia ir lengva forma, šių simptomų dažnumas nesiskyrė.

Dažniausi laboratoriniai pokyčiai esant COVID- 19 sukeltam kepenų pažeidimui yra kepenų fermentų alanininės aminotransferazės (ALT) ir asparagininės aminotrasferazės (AST) aktyvumo serume padidėjimas. Dauguma atliktų tyrimų nustatė koreliaciją tarp COVID-19 sunkumo ir kepenų funkcijos sutrikimo laipsnio (1 lentelė). Kepenų fermentų pokyčius priklausomai nuo ligos sunkumo kohortiniame tyrime įvertino Guan ir kt. [27]. Jame buvo

vertinti 1099 pacientai iš įvairių Kinijos regionų ligoninių. Pastebėta, kad esant sunkiai COVID-19 ligai, kepenų fermentų aktyvumo serume padidėjimas buvo dažnesnis, lyginant su pacientais, kurie sirgo nesunkia ligos forma. Huang ir kt. [28] vertino AST pokyčius tarp pacientų gydomų ITS ir kito profilio stacionare. AST padidėjimas buvo nustatytas 8 iš 13 pacientų, kurie buvo gydomi ITS, lyginant su 7 iš 28 pacientų, kuriems gydymo ITS nereikėjo. Autoriai taip pat įvertino, kad LDH buvo ženkliai didesnis sunkiai sergantiems pacientams. Zhoa ir kt. [29] tyrimo metu, iš 57 pacientų sergančių lengva ligos forma, ALT ir AST atitinkamai buvo padidėję 11 ir 17 pacientų. Esant sunkiai ligos formai, buvo vertinti 20 pacientų, kurie buvo gydomi ITS, iš jų abiejų fermentų aktyvumo padidėjimas buvo nustatytas 9 pacientams. Qi ir kt. [30] vertino ne tik ALT/AST padidėjimą, bet ir bendro bilirubino koncentracijos pokyčius. Padidėjusios bilirubino koncentracijos reikšmės buvo nustatytos trims iš 217 pacientų, esant lengvai ligos formai ir trims iš 50 pacientų, kurie sirgo sunkia COVID – 19 forma. Panašūs rodikliai buvo stebimi ir Wang ir kt. [31] atlikto tyrimo metu.

1 lentelė. VT pažeidimo simptomai ir ALT/AST padidėjimas pacientams sergantiems COVID-19 infekcija

Šaltinis	Imtis, pacientai	Ligos sunkumas	VT simptomų dažnumas (proc.)	Kepenų fermentų pokyčiai
Guan et al.	1099	Lengva (84.3 proc.), sunki (15.7 proc.) ligos formos pacientams buvo nustatytos remiantis Amerikos krūtinės ląstos gairėmis dėl bendruomenėje įgytos pneumonijos.	Viduriavimas (3.8 proc.); pykinimas ir vėmimas (5.0 proc.)	AST aktyvumas buvo padidėjęs 18.2 proc. pacientų, esant nesunkiai ligos formai ir 39.4 proc. esant sunkiai; ALT aktyvumo padidėjimas buvo stebimas 19.8 proc. esant nesunkiai ligai ir 28.1 proc. esant sunkiai.
Huang et al.	41	Nesunki ligos forma buvo stebima 68.3 proc., o sunki - 31.7 proc. pacientų	Viduriavimas (3 proc.)	AST padidėjimas esant nesunkiai ligos formai stebimas 25 proc., o sunkiai- 62 proc. pacientų.
Zhao et al.	77	Nesunki forma 71,4 proc. pacientų, sunki 28,6 proc. pacientų (gydomų ITS)	Viduriavimas (2 proc.); pykinimas ir vėmimas (1 proc.)	Esant nesunkiai ligos formai AST padidėjęs 19,2 proc.. ALT – 29,8 proc. pacientų. Esant sunkiai ligai AST/ALT padidėjo 45 proc.
Qi et al.	267	81,3 proc. nesunki ligos forma, 18,7 proc. sunki ligos forma	Viduriavimas (3 proc.)	Padidėjęs AST/ALT kiekis nustatytas 4,6 proc. sergančių nesunkia liga ir 20 proc. pacientų, sergančių sunkia liga.
Wang et al.	138	Nesunki ligos forma 73.9 proc.; Sunki ligos forma 26.1 proc. (pacientai gydomi ITS)	Viduriavimas 10.1 proc.; pykinimas 10.1 proc.; vėmimas 3.6 proc.; pilvo skausmas 2.2 proc.	ALT, AST, bendro bilirubino kiekis ir LDH koncentracija buvo žymiai didesnė pacientams, kurie buvo stebimi ITS.

Esant COVID - 19 sukeltam kepenų pažeidimui, rečiau stebimi laboratoriniai pokyčiai yra hipoproteinemija, hiperbilirubinemija ir protrombino laiko prailgėjimas [17].

Wang ir kt. [31] atliktos studijos metu taip pat įvertino, kad pacientams, kurie vartoja AKF inhibitorius/ARB, dažniau nustatomas padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas serume, lyginant su pacientais, kurie šių vaistų nevartoja (15,6 – 28,6 proc., palyginti su 11,1 proc.). Tačiau šis

skirtumas nėra statistiškai reikšmingas ir įtakos pacientų prognozei neturėjo.

## 5. Gydymas ir profilaktika

Patvirtintų rekomendacijų, kaip turėtų būti gydomi pacientai, kuriems yra padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas, šiuo metu nėra. Tačiau dar pandemijos pradžioje Kinijos farmacijos asociacija rekomendavo, kad tokiems pacientams reiktų skirti hepatoprotektorių, priešuždegiminių vaistų bei geltą mažinančių preparatų. Li ir kt. [32] nagrinėjo septynis pacientus, kuriems pasireiškė ūmus kepenų funkcijos sutrikimas. Paskyrus hepatoprotekcinis vaistus, pacientų kepenų funkcija atsistatė per savaitę. Tačiau gydymas šiais vaistais yra nerekomenduojamas, kuomet stebimas nežymus kepenų funkcijos sutrikimas. Jei pacientams pasireiškė gydymo antivirusiniais vaistais sukeltas kepenų nepakankamumas arba pacientai serga gretutinėmis kepenų ligomis, gydymui turėtų būti skiriama ne daugiau kaip du vaistų tipai. [33]. Įtariant hipoksinį hepatitą, svarbu taikyti adekvatų kraujotakos ir kvėpavimo palaikymą. Pakaitinė inkstų terapija turėtų būti apsvartoma tiems pacientams, kuriems yra įtariamas citokinų audros sukeltas kepenų pažeidimas. Esant vaistų sukeltam pažeidimui, rekomenduojama nutraukti ar sumažinti vaistų dozes, kurie galėjo sukelti šį pažeidimą. Siekiant užtikrinti žarnyno mikroekologinę pusiausvyrą, tokiems pacientams svarbu apsvarstyti prebiotikų ir probiotikų vartojimą [34].

Pirmoji vakcina nuo COVID-19, sukurta vaistų bendrovių „Pfizer“ ir „BioNTech“ buvo pradėta naudoti 2020 metų gruodžio 9 dieną.

Šiuo metu patvirtintų rekomendacijų dėl vakcinų, pacientams sergantiems kepenų ligomis, nėra. Tačiau Didžiosios Britanijos gastroenterologų draugija rekomendavo visiems lėtinėmis kepenų ligomis sergantiems ar po kepenų persodinimo esantiems pacientams būtina apsvarstyti galimybę skiepytis nuo COVID-19 bet kuria iš turimų vakcinų [35].

## 6. Apibendrinimas

Dauguma analizuotų tyrimų atskleidė, kad COVID-19 – ligą sukkeliantis virusas kepenis gali pažeisti tiek sveikiems, tiek lėtines kepenų ligas turintiems pacientams. To priežastis - angiotenziną konvertuojančio fermento – 2 (AKF- 2) receptoriaus ekspresija kepenų ląstelių paviršiuje bei viruso sąlygotas sisteminis uždegiminio atsako sindromas. Dažniausiai nustatomi laboratoriniai pokyčiai, esant COVID- 19 sukeltam kepenų pažeidimui, yra fermentų alanininės aminorotferazės (ALT) ir asparagininės aminorotferazės (AST) aktyvumo serume padidėjimas, kuris siejamas su ligos sunkumu. Pacientų, kuriems nustatomas šių fermentų aktyvumo padidėjimas, stacionarizavimo trukmė ir mirštamumas yra didesni, lyginant su pacientais, kurių kepenų funkcija nebuvo sutrikusi [36,37]. Dėl prastesnių COVID - 19 ligos išiečių, kepenų funkcijos sutrikimas yra būklė, kurią svarbu anksti diagnozuoti ir adekvačiai gydyti. Kol kas patvirtintų rekomendacijų, kaip turėtų būti gydomi pacientai, kuriems yra padidėję kepenų fermentai, nėra. Tačiau, svarbu nepamiršti, kad dažnai taikomi simptominio gydymo vaistų deriniai, potencialiai veikia hepatotoksiškai ir sunkina paciento būklę.

## 7. Literatūra

1. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected: interim guidance, 28 January 2020. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330893>.
2. Angelo Carfi, Roberto Bernabei, Francesco Landi, et al. Persistent Symptoms in
3. Saleh A Alqahtani, Jörn M Schattenberg. Liver injury in COVID-19: The current evidence. *United European Gastroenterol J.* 2020 Jun; 8(5): 509–519. doi: 10.1177/2050640620924157
4. Kenneth McIntosh. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Clinical features in UpToDate [Internet]. 2021. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-clinical-features?search=covid%20gastrointestinal&source=search\\_result&selectedTitle=3~150&usage\\_type=default&display\\_rank=3](https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-clinical-features?search=covid%20gastrointestinal&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3)
5. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020;323:2052-2059. doi:10.1001/jama.2020.6775
6. Wang, Q. et al. Pattern of liver injury in adult patients with COVID-19: a retrospective analysis of 105 patients. *Mil. Med. Res.* 7, 28 (2020). DOI: 10.1136/jcp.34.9.979
7. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020;395:565–74.
8. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Krüger N., Müller M., Drosten C., Pöhlmann S. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells. *bioRxiv.* 2020 doi: 10.1101/2020.01.31.929042.
9. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med.* 2020;26:450-452.
10. European Centre for Disease Prevention and Control [Internet]. Risk Assessment: Risk related to the spread of new SARS-CoV-2 variants of concern in the EU/EEA – first update. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-risk-assessment-spread-new-variants-concern-eueea-first-update>
11. Centers for Disease Control and Prevention, Division of Viral Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases. Scientific Brief: SARS-CoV-2 and potential airborne transmission. 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/more/scientific-brief-sars-cov-2.html>
12. Anderson EL, Turnham P, Griffin JR, Clarke CC. Consideration of the Aerosol Transmission for COVID-19 and Public Health. *Risk Anal.* 2020;40(5):902-907. doi:10.1111/risa.13500
13. Jantien A Backer, Don Klinkenberg, and Jacco Wallinga. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections



- among travellers from Wuhan, China, 20–28 January 2020
14. Shailendra Singh, Ahmad Khan. Clinical Characteristics and Outcomes of Coronavirus Disease 2019 Among Patients With Preexisting Liver Disease in the United States: A Multicenter Research Network Study *Gastroenterology* 2020 Aug;159(2):768-771.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.04.064
  15. Marco Cascella; Michael Rajnik; Arturo Cuomo; Scott C. Dulebohn; Raffaella Di Napoli. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19) in NBCI [internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
  16. J M Pericàs, M Hernandez-Meneses, T P Sheahan, E Quintana, J Ambrosioni, E Sandoval et al. COVID-19: from epidemiology to treatment *Eur Heart J*. 2020 Jun 7; 41(22): 2092–2112. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa462
  17. Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int*. 2020;40:998-1004. <https://doi.org/10.1111/liv.14435>
  18. Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine*. 2020 DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102763>
  19. Yijin Wang, Shuhong Liu, Hongyang Liu, Wei Li, Fang Lin et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J Hepatol*. 2020 Oct; 73(4): 807–816 doi: 10.1016/j.jhep.2020.05.002
  20. Anirvan P, Bharali P, Gogoi M, Thuluvath PJ, Singh SP, Satapathy SK. Liver injury in COVID-19: The hepatic aspect of the respiratory syndrome — what we know so far. *World J Hepatol* 2020; 12(12): 1182-1197 DOI: 10.4254/wjh.v12.i12.1182
  21. C. Zhang, L. Shi, F.S. Wang. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 5 (2020), pp. 428-430 [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)7-13005](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(20)7-13005)
  22. A. Gacouin, M. Locufier, F. Uhel, J. Letheulle, P. Bouju, P. Fillatre, et al. Liver cirrhosis is independently associated with 90-day mortality in ARDS patients. *Shock*, 45 (2016), pp. 16-21 <http://dx.doi.org/10.1097/SHK.00000000000000487>
  23. Boeckmans J, Rodrigues RM, Demuyser T, Piérard D, Vanhaecke T, et al. (2020) COVID-19 and drug-induced liver injury: a problem of plenty or a petty point? *Arch Toxicol* 94: 1367-1369.
  24. Shi Y, Wang G, Cai X-P, Deng J-W, Zheng L, Zhu H-H, et al. An overview of COVID19. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2020;21(5):343–60
  25. Haizhou Wang, Peishan Qiu, Jing Liu, FanWang, Qiu Zhaoab The liver injury and gastrointestinal symptoms in patients with Coronavirus Disease 19: A systematic review and meta-analysis <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2020.04.012>
  26. Wei-jie Guan, Ph.D., Zheng-yi Ni, M.D., Yu Hu, M.D., Wen-hua Liang, Ph.D., Chun-quan Ou, Ph.D., Jian-xing He et al. Clinical Characteristics of Coronavirus

- Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382:1708-1720  
DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
27. Chaolin Huang, Yeming Wang, Xingwang Li, Lili Ren, Jianping Zhao, Yi Hu et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China, *The Lancet*, 2020, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
28. Zhao W, Yu S, Zha X, Wang N, Pang Q, Li T et al. Clinical characteristics and durations of hospitalized patients with COVID-19 in Beijing: a retrospective cohort study. 2020 <https://doi.org/10.1101/2020.03.13.20035436>
29. Qi D, Yan X, Tang X, Peng J, Yu Q, Feng L et al. Epidemiological and clinical features of 2019-nCoV acute respiratory disease cases in Chongqing municipality, China: a retrospective, descriptive, multiple-center study. <https://doi.org/10.1101/2020.03.01.20029397>
30. Wang L, Gao YH, Lou LL, Zhang GJ. The clinical dynamics of 18 cases of COVID-19 outside of Wuhan, China. *Eur Respir J*. 2020;55.
31. Anirvan P, Bharali P, Gogoi M, Thuluvath PJ, Singh SP, Satapathy SK. Liver injury in COVID-19: The hepatic aspect of the respiratory syndrome — what we know so far. *World J Hepatol* 2020; 12(12): 1182-1197 [PMID: 33442447 DOI: 10.4254/wjh.v12.i12.1182] Qingxian Cai, Deliang Huang, Hong Yu, Zhibin Zhu, Zhang Xia et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. *Journal of Hepatology* 2020, <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.006>
32. Xia Li, Z.-C Zhang, P. -L Zhang Severe COVID-19 patients with liver injury: a seven-case series 2020; 24: 7855-7860 DOI: 10.26355/eurrev\_202007\_22290
33. Jian Wu, Shu Song, Hong-Cui Cao, and Lan-Juan Li Liver diseases in COVID-19: Etiology, treatment and prognosis *World J Gastroenterol*. 2020 May 21; 26(19): 2286–2293. doi: 10.3748/wjg.v26.i19.2286
34. Yang RX, Zheng RD, Fan JG. Etiology and management of liver injury in patients with COVID-19. *World J Gastroenterol* 2020; 26(32): 4753-4762 [PMID: 32921955 DOI: 10.3748/wjg.v26.i32.4753]
35. A joint statement from British Society of Gastroenterology, British Association for the Study of the Liver, NHS Blood & Transplant and British Liver Trust in British society of gastroenterology [Internet]. Available from: <https://www.bsg.org.uk/covid-19-advice/a-joint-statement-on-vaccination-for-sars-cov2-in-patients-with-liver-disease/>
36. Xie H, Zhao J, Lian N, Lin S, Xie Q, Zhuo H. Clinical characteristics of non-ICU hospitalized patients with coronavirus disease 2019 and liver injury: a retrospective study. *Liver Int*. 2020;40:1321–1326.
37. Ashish Sharma, Pragya Jaiswal, Yasameen Kerakhanc, Lakshmi Saravanand, Zeba Murtazae, Azka Zerghamf et al. Liver disease and outcomes among COVID-19 hospitalized patients – A systematic review and meta-analysis. 2020. DOI: 10.1016/j.aohep.2020.10.001

