



## Новый «вызов» для печени в 21 веке

Ахмедов В. А.

Федеральное государственное учреждение высшего профессионального образования «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, 644099, город Омск, улица Ленина 12

**Для цитирования:** Ахмедов В. А. Новый «вызов» для печени в 21 веке. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;206(10): 163–168. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-206-10-163-168

✉ Для переписки:

**Ахмедов**

**Вадим Адильевич**

[v\\_akhmedov@mail.ru](mailto:v_akhmedov@mail.ru)

**Ахмедов Вадим Адильевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации дополнительного профессионального образования

### Резюме

Накапливающиеся в последнее время сведения позволяют предположить, что при наличии у пациентов существующего диффузного заболевания печени значительно повышается риск развития серьезных осложнений как для самой печени, так и для течения COVID-19. В представленной статье представлены сведения о влиянии пандемии COVID-19 на социальные аспекты жизни человека, изменения распорядка дня, что оказывает особенно неблагоприятное течение на неалкогольную жировую болезнь печени. В свою очередь была обнаружена взаимосвязь между прогрессирующим фиброзом печени у больных НАЖБП и тяжелым течением COVID-19. Отмечено, что у пациентов с алкогольной болезнью печени частота развития которой повышается при самоизоляции, описаны случаи развития тяжелой двухсторонней пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома с неблагоприятными исходами, включая сердечно-легочную и полиорганную недостаточность. Представлены сведения, что пациенты с циррозом печени, особенно с декомпенсированной формой, являются наиболее уязвимой группой пациентов, так как иммунная дисфункция делает их склонными к любому виду инфекции, включая COVID-19, с потенциально серьезными последствиями. Отмечено, что риск обнаружение рака печени на более поздних стадиях увеличился примерно у 25% пациентов с биологически агрессивным типом заболевания на фоне пандемии COVID-19.

**Ключевые слова:** COVID-19, печень, НАЖБП, течение, прогноз

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

EDN: ESOLWM



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-206-10-163-168>

## A new challenge for the liver in the 21<sup>st</sup> century

Vadim A. Akhmedov

Omsk State Medical University, 12, Lenina str., 64409, Omsk, Russia

**For citation:** Vadim A. Akhmedov A new challenge for the liver in the 21<sup>st</sup> century. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;206(10): 163–168. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-206-10-163-168

✉ *Corresponding author:*

Vadim A.

Akhmedov

v\_akhmedov@mail.ru

**Vadim A. Akhmedov**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Medical Rehabilitation of Additional Professional Education; ORCID: 0000-0002-7603-8481, Web of Science ID: AAU-3847-2020, Scopus Author ID: 6603891660, SPIN: 264627

### Summary

Recently accumulating evidence suggests that if patients have existing diffuse liver disease, the risk of developing serious complications both for the liver itself and for the course of COVID-19 increases significantly. The presented article provides information on the impact of the COVID-19 pandemic on the social aspects of human life, changes in the daily routine, which has a particularly unfavorable course on non-alcoholic fatty liver disease. In turn, a relationship has been found between progressive liver fibrosis in NAFLD patients and the severe course of COVID-19. It is noted that in patients with alcoholic liver disease the incidence of which increases with self-isolation, cases of severe bilateral pneumonia and acute respiratory distress syndrome with unfavorable outcomes, including cardiopulmonary and multiple organ failure, have been described. It is shown that patients with cirrhosis of the liver, especially those with decompensated form, are the most vulnerable group of patients, since immune dysfunction makes them prone to any type of infection, including COVID-19, with potentially serious consequences. It was noted that the risk of detecting liver cancer at later stages increased in about 25% of patients with a biologically aggressive type of disease against the background of the COVID-19 pandemic.

**Keywords:** COVID-19, liver, NAFLD, course, prognosis

**Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest.

Новый коронавирус SARS-CoV-2 (COVID-19) является причиной формирования тяжелого острого респираторного синдрома, тяжелой формы вирусной пневмонии. С конца 2019 года вирус быстро распространился из Китая практически во все страны мира за очень короткое время. В исследованиях проведенных *in vitro* было показано, что вирус проникает в клетки человеческого организма путем связывания с белком ACE-2, ангиотензин превращающим ферментом- 2, входящим в состав ренин-ангиотензиновой системы [1].

Ранее проведенные исследования показали, что концентрация рецепторов ACE-2 изменяется на разных стадиях инфекции SARS, и особенно это выражено в самой тяжелой фазе заболевания, при которой отмечено их снижение [2]. Имеются сведения, что рецептор клеточной поверхности ACE-2 экспрессируется и в печеночной ткани, наиболее выражено в холангиоцитах (59,7%), по сравнению с гепатоцитами (2,6%). При этом меньше всего рецепторы ACE-2 представлены в клетках Купфера [3]. Исходя из представленных данных печень является потенциальной мишенью для проникновения вируса SARS-CoV-2. Формирование повреждения

печени при инфицировании COVID-19 может быть связано с несколькими факторами. К ним относятся прямое повреждение ткани печени при проникновении вируса через рецепторы ACE-2 в ткань печени с последующей неконтролируемой воспалительной иммунной реакцией, а также поражение печени, вызванное лекарственной терапией пациентов с COVID-19 [3]. Что касается повышения печеночных ферментов, то оно наблюдается в основном при тяжелой форме COVID-19, а также у пациентов, кто получает противовирусную терапию [4].

Накапливающиеся в последнее время сведения позволяют предположить, что при наличии у пациентов существующего диффузного заболевания печени значительно повышается риск развития серьезных осложнений как для самой печени, так и для течения COVID-19, что позволяет рассматривать COVID-19 как новый «вызов» для печени в 21 веке. В представленной статье на основании анализа современной литературы рассматривается влияние COVID-19 на течение имеющихся у пациентов диффузных заболеваний печени и в свою очередь влияние имеющихся диффузных заболеваний печени на течение COVID-19.

## Неалкогольная жировая болезнь печени и COVID-19

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) являясь коморбидным с ожирением заболеванием, представляет значительный фактор риска формирования тяжелой пневмонии, вызванной COVID-19 [5]. Предполагается, что ключевой механизм данного феномена основан на иммунологических свойствах жировой ткани, которая кроме того может являться резервуаром для вируса [6]. Дополнительными факторами риска, которые сопровождают течение НАЖБП, являются артериальная гипертензия, ожирение и сахарный диабет, которые ассоциируются с наиболее прогностически неблагоприятным течением COVID-19 [7].

В настоящее время предполагается, что у пациентов с НАЖБП, по-видимому, присутствует более длительный период вирусной репликации, что может объяснять прогрессирование заболевания в более тяжелую форму с усилением одышки, гипоксии и типичными рентгенологическими данными, даже у пациентов молодого возраста без сопутствующих заболеваний [8]. Другим важным фактором тяжелого течения COVID-19 на фоне НАЖБП оказался фиброз печени, присутствие которого, по-видимому, коррелирует с тяжелым течением COVID-19, независимо от других сопутствующих метаболических заболеваний [9]. Так в проведенном исследовании была обнаружена взаимосвязь между прогрессирующим фиброзом печени (определяемым как стадия фиброза F4) и тяжелым течением COVID-19 в подгруппе из 94 пациентов (30,3%) [10]. Точный механизм влияния, связанного с НАЖБП фиброза печени на усугубление тяжести COVID-19 еще не изучен, но предположительно считается, что фиброз потенцирует высвобождение в печени «каскада» провоспалительных цитокинов, утяжеляя течение острого цитокинового «шторма», вызванного COVID-19 [10].

С другой стороны, выброс, связанных с вирусом COVID-19 цитокинов может способствовать увеличению риска воспаления в ткани печени. Таким образом у пациентов формируется порочный круг, связанный с цитокинами, в результате чего популяция пациентов с НАЖБП подвергается очень высокому риску осложнений от COVID-19 [11].

Не менее важной проблемой является повышенная предрасположенность пациентов с НАЖБП к лекарственно-индуцированному поражению печени [12]. Назначение пациентам с COVID-19 антиретровирусных препаратов, таких как лопинавир/ритонавир, антибиотиков, противогрибковых препаратов и других средств применяемых для лечения острых респираторных заболеваний, дистресс-синдрома и системного воспаления могут вызывать медикаментозное поражение печени [13]. Наиболее вероятный механизм повышенной восприимчивости к лекарственному поражению печени пациентов с НАЖБП связан с оксидативным стрессом, снижением активности метаболизирующих ксенобиотики ферментов, и нарушением функционирования митохондрий [14].

Безусловно нельзя не отметить и влияние пандемии COVID-19 на социальные аспекты жизни человека, изменения распорядка дня, вынужденный сидячий образ жизни в условиях социальной изоляции и повышенное потребление рафинированных пищевых продуктов оказывает особенно неблагоприятное течение на течение НАЖБП [6]. Вынужденный локдаун и связанные с ним потери доходов и ухудшение социально-экономического статуса также способствовали нездоровому образу жизни и, связанному с ним ожирению и усугублению течения НАЖБП [15]. Таким образом, COVID-19 явился ещё и косвенной причиной распространения эпидемии НАЖБП [16].

## Алкогольная болезнь печени и COVID-19

Пациенты злоупотребляющие алкоголем и имеющие алкогольную болезнь печени (АБП) являются очень уязвимой категорией для формирования потенциально негативных последствий COVID-19 [17]. Режим социальной изоляции и отсутствие профессиональной помощи могут привести к психологической декомпенсации и повышенному риску рецидива запоев [17]. Сопровождающие хроническое злоупотребление алкоголем снижение иммунной защиты и другие сопутствующие заболевания, включая почечную недостаточность, ожирение, саркопению, алкогольную кардиомиопатию, а также проблемы, связанные с курением, делают этих пациентов легкой мишенью для вирусной инфекции. Согласно имеющимся данным, эти пациенты более склонны к развитию интерстициальной пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома на фоне COVID-19 [6]. У пациентов с АБП описаны случаи развития тяжелой двухсторонней пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома, требующие проведения ИВЛ, с неблагоприятными исходами, включая сердечно-легочную и полиорганную недостаточность [18]. Пациентов,

поступивших по поводу острого алкогольного стеатогепатита (АСГ), обычно оценивают с помощью дискриминантной шкалы Maddrey и при показателях DF > 32 предсказывается более высокий уровень смертности [18].

Лечение пациентов с острым алкогольным стеатогепатитом с DF > 32 по шкале Maddrey с использованием классической схемы, включающую преднизолон является дополнительным фактором риска тяжелого течения COVID-19 и поэтому не рекомендуется для пациентов, которые находятся на самоизоляции или считаются подверженными высокому риску заражения COVID-19 [17]. Также хорошо известно, что острый алкогольный стеатогепатит увеличивает риск развития гепаторенального синдрома, особенно после применения контрастного вещества. Кроме того, формирование цитокинового шторма, неадекватная перфузия органов в условиях гипоксии, нефротоксические эффекты лекарств и нозокомиальные инфекции являются дополнительными факторами, потенцирующими острую почечную недостаточность у данной категории пациентов [19].

## Цирроз печени и COVID-19

Пациенты с циррозом печени, особенно с декомпенсированной формой, являются наиболее уязвимой группой пациентов с заболеваниями печени. Иммунная дисфункция делает их склонными к любому виду инфекции, включая COVID-19, с потенциально серьезными последствиями.

Анализ данных международного регистра, включающего 103 пациента с циррозом печени, показал 40% уровень смертности, сильно коррелирующий со степенью печеночной недостаточности: 23,9% смертность составила у больных циррозом печени класса А по Чайлд-Пью, 43,3% у больных класса В и 63,0% у пациентов с циррозом печени класса С [20]. Аналогичные данные были представлены в Итальянском исследовании с участием 50 пациентов с циррозом печени, страдающих COVID-19, смертность которых в течение 30-днев составил 34%, при этом 71% пациентов умерли из-за дыхательной недостаточности, связанной с COVID [21].

Самое крупное опубликованное исследование на сегодняшний день было основано на данных двух международных регистров и включало 745 пациентов с хроническими заболеваниями печени (среди которых 52% имели цирроз печени) и острой инфекцией COVID-19. По сравнению с данными пациентов без хронических заболеваний печени с COVID-19 в сети больниц Великобритании была отмечена статистически значимая разница в частоте смертности ( $P < 0,001$ ): 32% у пациентов с циррозом печени по сравнению с 8% у тех, у кого его нет [22]. Основной причиной смерти стала дыхательная недостаточность с острой декомпенсацией цирроза печени, которые встречались у 46% больных. В проспективном американском многоцентровом исследовании сравнивалась смертность пациентов с циррозом печени и COVID-19 с пациентами только с COVID-19 и также была обнаружена значительная разница в результатах (30% против 13%,  $P = 0,03$ ) [23].

## Гепатоцеллюлярная карцинома и COVID-19

Пандемия COVID-19 сильно ограничила медицинскую помощь пациентам с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) как в плане возможностей ранней диагностики, так и своевременного лечения. В частности, возможности проведения ультразвукового скрининга в условиях локдауна откладывались на неопределенный срок, в результате чего пациенты находились длительный период без контроля, вследствие чего риск обнаружения ГЦК на более поздних стадиях увеличился примерно у 25% пациентов с биологически агрессивным типом заболевания [24]. Плановая госпитализация также была отложена в разгар пандемии COVID-19 из-за низкой вместимости больниц и опасений распространения вируса. Амбулаторно-поликлиническое наблюдение также было недоступно в течение определенного времени, а в последующем значительное число больных боялись посещать медицинские учреждения из-за опасений заразиться. В связи с этим проведение диагностических методов для выявления ГЦК, таких как УЗИ с контрастированием, мультиспиральная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография и биопсия печени было отложено. Кроме того, проведение адекватной терапии ГЦК с применением хирургической резекции опухоли оказалось наиболее уязвимым из-за нехватки анестезиологов и другого медицинского персонала [12]. В условиях пандемии количество операций по пересадки печени резко

снизилось, практически до нуля из-за уменьшения расходных материалов, нехватки медицинского персонала и доноров [24]. Таким образом вопрос ведения пациентов с ГЦК в период пандемии является сложным, поскольку оно в значительной степени зависит от междисциплинарных подходов с участием гастроэнтерологов, рентгенологов, гепатобилиарных хирургов и онкологов, которые оказались значительно обременены во время этой пандемии [24]. Следовательно, в условиях пандемии важным аспектом является дополнительная координация между различными специальностями для поддержания оказания помощи для больных ГЦК. Рекомендуется, чтобы уход и лечение пациентов с ГЦК поддерживался в соответствии с рекомендациями, используя, когда это возможно, альтернативные методы связи, чтобы свести к минимуму риск заражения COVID-19 для медицинских работников. Широко доступное тестирование полимеразной цепной реакции на SARS-CoV-2 рекомендуется перед плановой госпитализацией, хотя никогда не может быть определенной гарантии для медицинского персонала, потому что пациент может находиться в инкубационной фазе инфекции или может заразиться инфекцией в больнице. Если пациент находится в стадии острой инфекции COVID-19, то целесообразно отложить лечение ГЦК на несколько недель до тех пор, пока не наступит выздоровление от COVID-19 [12].

## COVID-19 и пациенты после трансплантации печени

Пациенты, принимающие иммунодепрессанты после трансплантации, подвергаются повышенному риску инфекции или реактивации вируса. В настоящее время точное влияние вируса SARS-CoV-2 на пациентов после трансплантации печени неясно [25].

Что касается течения заболевания у пациентов после трансплантации, то, по-видимому, иммуносупрессия может иметь благоприятные эффекты, способствуя отключению синдром высвобождения цитокинов, характеризующего цитокиновым штормом с повышением уровня интерлейкина (ИЛ)-6,

ИЛ-8 и фактора некроза опухоли в сыворотке крови [26]. В исследовании, проведенном в Испании было проанализировано 111 пациентов после трансплантации печени с диагнозом COVID-19 [27]. При среднем периоде наблюдения около 3 недель 86,5% пациентов были госпитализированы в стационар, среди них 19,8% нуждались в респираторной поддержке [27]. Удивительно, но уровень смертности в данной когорте составил 18% и был ниже, чем в общей популяции из группы контроля.

Как оказалось применение препарата микофенолат мофетил, вводимого в дозе > 1000 мг/сут, являлось независимым предиктором тяжелого течения COVID-19 [27]. Напротив, лечение ингибиторами кальциневрина не было связано с тяжелым тече-

нием COVID-19. Полная отмена иммуносупрессии не принесла пользы [27]. Таким образом, отмена микофенолата мофетила может быть полезна для госпитализированных пациентов после трансплантации печени, пока COVID-19 не разрешится [27]. Что касается вакцинации пациентов, то она рекомендуется примерно через 3–6 месяцев после трансплантации, когда иммуносупрессия может быть уменьшена. Это связано с тем, что иммунная система слишком подавлена, чтобы вызвать надлежащий ответ на вакцинацию на ранних стадиях в посттрансплантационный период. Соответственно, очень важна вакцинация членов семьи и медицинских работников, ухаживающих за пациентами с ослабленным иммунитетом [28].

## COVID-19 и аутоиммунные заболевания печени

Лечение аутоиммунных заболеваний печени было одной из основных проблем гепатологов во время пандемии COVID-19 из-за применения иммуносупрессивной терапии. Предыдущие отчеты о других коронавирусах (SARS-CoV или MERS-CoV) не показывали худшие результаты у пациентов, получающих иммуносупрессивные методы лечения, а также доказательства того, что иммуносупрессивная терапия может оказывать защитное действие против тяжелого течения COVID-19 [29]. Поэтому Европейская ассоциация по изучению печени (EASL) и Американская ассоциация по изучению заболеваний печени (AASLD) против прекращения иммуносупрессивной терапии, так как это может привести к обострению заболевания, лечение которого требует высокие дозы стероидов, что повысит восприимчивость к инфицированию COVID-19 [30]. В недавно проведенном многоцентровом исследовании оценивались исходы COVID-19 у пациентов с аутоиммунным гепатитом (АИГ), которые показали, что общий исход заболевания COVID-19 был благоприятен у пациентов без цирроза печени и что продолжающаяся иммуносупрессия не была связана с повышенным риском тяжелого течения COVID-19 [31]. При этом отмечается, риск рецидива аутоиммунного гепатита может быть связан с гиперстимуляцией иммунной системы непосредственно вирусом COVID-19 [32]. В отношении сочетанного течения первичного билиарного холангита (ПБХ) и первичного склерозирующего холангита с COVID-19 имеется крайне мало информации. В исследовании проведенном в Италии было показано, что частота инфицирования SARS-CoV-2 у пациентов с аутоиммунным гепатитом составляет 5,6%, при этом только 1,5%

частота инфицирования отмечается у пациентов с первичным билиарным холангитом и делается заключение, что более высокая частота инфицирования при АИГ может быть связана с использованием иммуносупрессивной терапии, которая не применяется при ПБХ [33]. В литературе имеется случай описания впервые возникшего ПБХ после COVID-19, когда SARS-CoV-2 вызвал развитие ПБХ у генетически предрасположенного человека [34].

Таким образом, социальные, экономические и политические кризисы, связанные с пандемией COVID-19 оказали серьезные как прямые, так и косвенные негативные последствия для системы здравоохранения. Резкое изменение образа жизни, социальная изоляция и дистанцирование, а также снижение доходов у населения привели к тому, что население отказалось от выработанных ранее здоровых привычек и искало утешения в алкогольных напитках и нездоровом питании. Неизбежными последствиями этого являются рост заболеваемости НАЖБП, острым алкогольным гепатитом, декомпенсации цирроза печени и, в конечном счете, смертности, связанной с поражением печени. Недоступность регулярных клинических и сонографических обследований привела к сложностям в лечении пациентов с хроническими заболеваниями печени и проблемам в своевременном выявлении ГЦК и ее лечении. Резкое сокращение числа доноров печени и трансформация многочисленных центров трансплантации в отделения по лечению пациентов с COVID-19 значительно сократили возможность проведения трансплантации печени. Таким образом, пандемию COVID-19 можно по праву считать новым «вызовом» для печени в 21 веке.

## Литература | References

- Li G., He X., Zhang L. Assessing ACE2 expression patterns in lung tissues in the pathogenesis of COVID-19. *J Autoimmun.* 2020;112:102463. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102463.
- Hamming I., Timens W., Bulthuis M. L., Lely A. T., Navis G., van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203(2):631–637. doi: 10.1002/path.1570.
- Jothimani D., Venugopal R., Abedin M. F., Kalia-moorthy I., Rela M. COVID-19 and the liver. *J Hepatol.* 2020; 73(5):1231–1240. doi: 10.1016/j.jhep.2020.06.006
- 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.
5. Williamson E. J., Walker A. J., Bhaskaran K., et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020; 584: 430–436. doi: 10.1038/s41586–020–2521–4.
  6. Boettler T., Newsome P. N., Mondelli M. U., Maticic M., Cordero E., Cornberg M., Berg T. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. *JHEP Rep.* 2020; 2: 100113. doi: 10.1016/j.jhepr.2020.100113.
  7. Richardson S., Hirsch J. S., Narasimhan M., 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.
  8. Ji D., Qin E., Xu J., et al. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: A retrospective study. *J Hepatol.* 2020; 73: 451–453. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.044.
  9. Portincasa P., Krawczyk M., Smyk W., Lammert F., Di Ciaula A. COVID-19 and non-alcoholic fatty liver disease: Two intersecting pandemics. *Eur J Clin Invest.* 2020; 50: e13338. doi: 10.1111/eci.13338.
  10. Targher G., Mantovani A., Byrne C. D., et al. Risk of severe illness from COVID-19 in patients with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and increased fibrosis scores. *Gut*. 2020; 69: 1545–1547. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321611.
  11. Portincasa P., Krawczyk M., Machill A., et al. Hepatic consequences of COVID-19 infection. Lapping or biting? *Eur J Intern Med.* 2020; 77: 18–24. doi: 10.1016/j.ejim.2020.05.035.
  12. Wong G. L., Wong V. W., Thompson A., et al. Asia-Pacific Working Group for Liver Derangement during the COVID-19 Pandemic. Management of patients with liver derangement during the COVID-19 pandemic: an Asia-Pacific position statement. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5: 776–787. doi: 10.1016/S2468–1253(20)30190–4.
  13. Ferron P. J., Gicquel T., Mégarbane B., et al. Treatments in Covid-19 patients with pre-existing metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: A potential threat for drug-induced liver injury? *Biochimie*. 2020; 179: 266–274. doi: 10.1016/j.biochi.2020.08.018.
  14. Gao B., Tsukamoto H. Inflammation in Alcoholic and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Friend or Foe? *Gastroenterology*. 2016; 150: 1704–1709. doi: 10.1053/j.gastro.2016.01.025.
  15. Clemmensen C., Petersen M. B., Sørensen T. I. A. Will the COVID-19 pandemic worsen the obesity epidemic? *Nat Rev Endocrinol.* 2020; 16: 469–470. doi: 10.1038/s41574–020–0387–z.
  16. Stanfield D., Lucey M. R. The Heightened Risk of Fatty Liver Disorders in the Time of COVID-19. *Mayo Clin Proc.* 2020; 95: 2580–2581. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.10.020.
  17. Da B. L., Im G. Y., Schiano T. D. Coronavirus Disease 2019 Hangover: A Rising Tide of Alcohol Use Disorder and Alcohol-Associated Liver Disease. *Hepatology*. 2020; 72: 1102–1108. doi: 10.1002/hep.31307.
  18. Wiśniewska H., Skowron M., Bander D., et al. Nosocomial COVID-19 Infection and Severe COVID-19 Pneumonia in Patients Hospitalized for Alcoholic Liver Disease: A Case Report. *Am J Case Rep.* 2020; 21: e927452. doi: 10.12659/AJCR.927452.
  19. Kapuria D., Upadhyay S., Shekhar R., Torrazza-Perez E. Alcoholic Liver Disease and COVID-19 Pneumonia: A Case Series. *J Clin Transl Hepatol.* 2020; 8: 463–466. doi: 10.14218/JCTH.2020.00053.
  20. Moon A. M., Webb G. J., Aloman C., et al. High mortality rates for SARS-CoV-2 infection in patients with pre-existing chronic liver disease and cirrhosis: Preliminary results from an international registry. *J Hepatol* 2020; 73: 705–708. doi: 10.1016/j.jhep.2020.05.013.
  21. Hunt R. H., East J. E., Lanas A., et al. COVID-19 and Gastrointestinal Disease: Implications for the Gastroenterologist. *Dig Dis.* 2021; 39: 119–139. doi: 10.1159/000512152.
  22. Marjot T., Moon A. M., Cook J. A. et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: An international registry study. *J Hepatol.* 2021; 74: 567–577. doi: 10.1016/j.jhep.2020.09.024.
  23. Singh S., Khan A. 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; 159: 768–771. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.064.
  24. Chan S. L., Kudo M. Impacts of COVID-19 on Liver Cancers: During and after the Pandemic. *Liver Cancer*. 2020; 9: 491–502. doi: 10.1159/000510765.
  25. Ridruejo E., Soza A. The liver in times of COVID-19: What hepatologists should know. *Ann Hepatol.* 2020; 19: 353–358. doi: 10.1016/j.aohep.2020.05.001.
  26. D'Antiga L. Coronaviruses and Immunosuppressed Patients: The Facts During the Third Epidemic. *Liver Transpl.* 2020; 26: 832–834. doi: 10.1002/lt.25756.
  27. Colmenero J., Rodríguez-Perálvarez M., Salcedo M., et al. Epidemiological pattern, incidence, and outcomes of COVID-19 in liver transplant patients. *J Hepatol.* 2021; 74: 148–155. doi: 10.1016/j.jhep.2020.07.040.
  28. Cornberg M., Buti M., Eberhardt C. S., et al. EASL position paper on the use of COVID-19 vaccines in patients with chronic liver diseases, hepatobiliary cancer and liver transplant recipients. *J Hepatol.* 2021; 74: 944–951. doi: 10.1016/j.jhep.2021.01.032.
  29. Di Giorgio A., Nicastro E., Spezziani C., et al. Health status of patients with autoimmune liver disease during SARS-CoV-2 outbreak in northern Italy. *J Hepatol.* 2020; 73: 702–705. doi: 10.1016/j.jhep.2020.05.008.
  30. Fix O. K., Hameed B., Fontana R. J., et al. Clinical Best Practice Advice for Hepatology and Liver Transplant Providers During the COVID-19 Pandemic: AASLD Expert Panel Consensus Statement. *Hepatology*. 2020; 72: 287–304. doi: 10.1002/hep.31281.
  31. Efe C., Dhanasekaran R., Lammert C. Outcome of COVID-19 in Patients With Autoimmune Hepatitis: An International Multicenter Study. *Hepatology*. 2021; 73: 2099–2109. doi: 10.1002/hep.31797.
  32. Rodríguez Y., Novelli L., Rojas M., et al. Autoinflammatory and autoimmune conditions at the crossroad of COVID-19. *J Autoimmun.* 2020; 114: 102506. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102506.
  33. Rigamonti C., Cittone M. G., De Benedittis C., et al. Rates of Symptomatic SARS-CoV-2 Infection in Patients With Autoimmune Liver Diseases in Northern Italy: A Telemedicine Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020; 18: 2369–2371. doi: 10.1016/j.cgh.2020.05.047.
  34. Bartoli A., Gitto S., Sighinolfi P., Cursaro C., Andreone P. Primary biliary cholangitis associated with SARS-CoV-2 infection. *J Hepatol.* 2021; 74: 1245–1246. doi: 10.1016/j.jhep.2021.02.006.