

WPŁYW WIRUSA SARS-CoV-2 NA WĄTROBĘ

THE IMPACT OF THE SARS-CoV-2 VIRUS FOR LIVER FUNCTION

Irena Jankowska¹, Joanna Pawłowska¹, Dariusz M. Lebensztejn²

¹ Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

² Klinika Pediatrii, Gastroenterologii, Hepatologii, Żywienia i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

STRESZCZENIE

W niniejszej pracy przedstawiono aktualną wiedzę dotyczącą wpływu wirusa SARS-CoV-2 na wątrobę. Poważne uszkodzenie wątroby najczęściej dotyczy przypadków COVID-19 o ciężkim przebiegu, głównie w populacji dorosłych. Nieliczne opisy przypadków uszkodzenia wątroby dotyczące dzieci sugerują łagodny przebieg patologii tego narządu u dzieci zakażonych SARS-CoV-2.

Słowa kluczowe: SARS-CoV-2, COVID-19, dzieci, wątroba

ABSTRACT

This paper presents current knowledge about the effect of the SARS-CoV-2 virus on the liver. Liver injury is more common in severe COVID-19 cases, especially older patients. Few case reports of liver damage concern children suggesting a benign pathology of this organ in children infected with SARS-CoV-2.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, children, liver

WSTĘP

Wirus SARS-CoV-2 jest siódmym z grupy koronawirusów chorobotwórczych dla człowieka, z pojedynczą nicią RNA; wirion ma kształt kulisty, otoczony jest wyraźnymi wypustkami. Jest to jeden z największych wirusów RNA, zarówno pod względem długości genomu, jak i rozmiaru wirionu [1-3].

Genom wirusa SARS-CoV-2 koduje różne białka, w tym białka potrzebne do replikacji, strukturalne oraz pomocnicze. Spośród białek strukturalnych szczególne znaczenie ma białko S (od ang. *spike*), które odgrywa kluczową rolę w procesie wnikania wirusa do komórek gospodarza. Wirus SARS-CoV-2 wykazuje powinowactwo do białka receptorowego ACE2 (enzymu konwertazy angiotensyny 2). Istnieją dowody, że ACE2 może działać jako receptor dla SARS-CoV, umożliwiając wnikanie wirusa do komórki gospodarza [1-3].

Receptor ACE2 znajduje się w wielu tkankach: głównie w płucach, ale także w nerkach, jelicie cienkim, drogach żółciowych oraz w znikomych ilościach w wątrobie. Wirion wnika do komórki poprzez endocytozę i uwalnia RNA do cytoplazmy gospodarza [1-3].

Wirus rozprzestrzenia się drogą kropelkową, wykryto go w wydzielinie z nosogardła, płwocinie, moczu, stolcu, łzach, w krwi. Fakt wykrycia wirusa w kale sugeruje możliwość rozprzestrzeniania się wirusa drogą fekalno-oralną. Warto wiedzieć, że wirus nie przenosi się drogą łożyskową [1-3].

W przebiegu zakażenia wirusem w organizmie człowieka może dojść do nadmiernej odpowiedzi immunologicznej w postaci tzw. „burzy cytokinowej” (podwyższone stężenie IL-2, IL-7, IL-10, TNF α , innych), a w przypadkach ciężkich rozwija się infekcja ogólnoustrojowa (sepsa), wiremia.

Skróty stosowane w pracy:

ACE2 – enzym konwertazy angiotensyny 2 (ang. *angiotensin converting enzyme 2*)
 ALT – aminotransferaza alaninowa (ang. *alanine aminotransferase*)
 AST – aminotransferaza asparaginianowa (ang. *aspartate aminotransferase*)
 APTT – czas częściowej tromboplastyny po aktywacji, czas kaolinowo-kefalinowy (ang. *activated partial thromboplastin time*)
 ARDS – zespół ostrej niewydolności oddechowej (ang. *acute respiratory distress syndrome*)
 COVID-19 – choroba wywołana zakażeniem koronawirusem SARS-CoV-2 (od ang. *coronavirus disease 2019*)
 CRS – zespół uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*)
 GGTP – γ -glutamylotranspeptydaza (ang. *gamma glutamyltranspeptidase*)
 LDH – dehydrogenaza mleczanowa (ang. *lactate dehydrogenase*)
 LTx – przeszczepienie wątroby (ang. *liver transplantation*)
 MERS-CoV – wirus MERS-CoV (ang. *middle east respiratory syndrome coronavirus*)
 NAFLD – niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątroby (ang. *nonalcoholic fatty liver disease*)
 SARS-CoV – wirus SARS-CoV (ang. *severe acute respiratory syndrome coronavirus*)

Okres inkubacji wirusa wynosi do 14 dni, przy czym prawdopodobnie osoba zakażona transmituje wirusa już podczas inkubacji. Miano wirusa osiąga najwyższy poziom w pierwszym tygodniu choroby, w drugim jest zdecydowanie mniejsze. Wczesne etapy choroby są najbardziej „transmisyjne”.

Do typowych objawów zalicza się gorączkę, suchy kaszel i zmęczenie, rzadziej stwierdza się biegunkę, ból gardła, katar, kichanie, zaburzenia smaku i węchu, jadłowstręt [1-6].

U większości zakażonych przebieg COVID-19 jest łagodny, a rokowanie dobre.

W przypadkach ciężkich dochodzi do zapalenia płuc, może szybko dojść do zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS), posocznicy, wstrząsu septycznego i zgonu [1-6].

U większości pacjentów przy przyjęciu do szpitala stwierdza się nieprawidłowe wyniki badań, głównie w postaci limfopenii, leukopenii oraz wzrostu stężenia markerów zapalnych (CRP, OB, fibrynogen) [1-6].

W grupie ciężko chorych pacjentów przy przyjęciu obserwuje się dodatkowo także małopłytkowość, wydłużenie APTT oraz obniżenie saturacji tlenu poniżej 93%.

Wirus atakuje przede wszystkim układ oddechowy, ale także inne układy i narządy, jak układ nerwowy, pokarmowy, moczowy, krążenia. W ostatnim czasie ukażuje się coraz więcej doniesień na temat uszkodzenia wątroby w przebiegu tego zakażenia [1-6].

ZMIANY PATOLOGICZNE WĄTROBY U PACJENTÓW, KTÓRZY ZMARLI NA COVID-19

Dotychczas opublikowano tylko kilka artykułów dotyczących patologicznych zmian w wątrobie u pacjentów z COVID-19. Xu i wsp. opisali badanie pośmiertne wątroby 50-letniego mężczyzny, który zmarł w wyniku COVID-19 o ciężkim przebiegu [7]. Pacjent ten otrzymywał różne leki (w tym między innymi interferon alfa-2b, lopinawir z rytonawirem – jako terapię przeciwwirusową, antybiotyki, metyloprednizolon). W 14. dniu choroby, pomimo intensywnego leczenia, pacjent zmarł, a w badaniu autopsyjnym wątroby stwierdzono nieznaczne stłuszczenie drobnokropelkowe, niewielkie nacieki zapalne.

Liu Q i wsp. podkreślają niewielką liczbę wykonywanych badań pośmiertnych u pacjentów z COVID-19 [8]. W przeprowadzonych badaniach autopsyjnych wątroba była powiększona, o ciemnobrunatnym zabarwieniu, w badaniu szczegółowym stwierdzano zwyrodnienie hepatocytów z towarzyszącą ogniskową martwicą zrazikową oraz mieszaną naciek zapalny złożony z neutrofilii, limfocytów i monocytów. Nie odnotowano zastoju żółci.

Tian i wsp. wykonali cienkoigłowe biopsje wątroby (a także płuca i serca) u 4 pacjentów, którzy potem zmarli na zapalenie płuc w przebiegu COVID-19 [9]. Stwierdzili w wątrobie łagodny naciek złożony głównie z limfocytów. Widoczna była także martwica hepatocytów.

PATOMECHANIZM USZKODZENIA WĄTROBY

Patomechanizm uszkodzenia wątroby w przypadkach COVID-19 jest prawdopodobnie złożony i spowodowany wieloma czynnikami [5, 6, 10, 11]. Podwyższona aktywność aminotransferaz: alaninowej i asparaginianowej (ALT i/lub AST) oraz gamma glutamylotranspeptydazy (GGTP) może być związana z różnymi przyczynami, takimi jak: hiperaktywna odpowiedź immunologiczna i „burza cytokinowa”, ogólnoustrojowa reakcja zapalna, niedotlenienie (hipoksemia w przebiegu zapalenia płuc), hipowolemia, ostra niewydolność oddechowa (szczególnie w przypadkach krytycznych), wstrząs septyczny, dysfunkcja lub niewydolność wielonarządowa. Pod uwagę bierze się także zaburzenia flory jelitowej (endotoksemię jelitową). Potencjalnie hepatotoksyczne w przebiegu COVID-19 może być jednoczesne stosowanie wielu leków przeciwwirusowych, tj. oseltamiwiru, abidolu i lopinawiru/rytonawiru, antybiotyków oraz pa-

racetamolu (stosowanego w dużych dawkach u tych pacjentów). Istnieją również hipotezy, że uszkodzenie wątroby w przebiegu SARS-CoV-2 (podobnie jak w przypadku infekcji SARS-CoV) wynika z ekspresji receptora ACE2 w cholangiocytach [3]. Nie można wykluczyć nałożenia się wyżej wymienionych procesów na istniejące wcześniej przewlekłe uszkodzenie wątroby [5, 6, 10, 11].

PATOLOGIA WĄTROBY U PACJENTÓW DOROSŁYCH ZAKAŻONYCH SARS-CoV-2

Pierwsze doniesienie analizujące czynność wątroby w przebiegu COVID-19 dotyczyło 99 pacjentów [4]. U 43 spośród nich stwierdzono nieprawidłową aktywność ALT, AST i dehydrogenazy mleczanowej (LDH). Tylko u jednego chorego z ciężkim przebiegiem choroby stwierdzono bardzo wysoką aktywność aminotransferaz (ALT – 7590 U/l i AST – 1445 U/l).

Yang i wsp. opisali 52 krytycznie chorych dorosłych pacjentów (śr. wiek 59,7 roku) z zapaleniem płuc wywołanym SARS-CoV-2 [5]. U 40% stwierdzano wcześniej inne przewlekłe choroby (np. choroby serca, płuc, cukrzycę, chorobę naczyń mózgowych). Aż 32 pacjentów zmarło, u 35 chorych (67%) wystąpił ARDS, u 15 (29%) ostre uszkodzenie nerek, u 12 (23%) uszkodzenie serca i u 15 (29%) zaburzenia czynności wątroby.

Xu L i wsp. przeanalizowali częstość występowania uszkodzenia wątroby w przebiegu epidemii zakażenia trzema różnymi koronawirusami [10]. Dla wszystkich tych trzech wirusów (wzięto pod uwagę SARS-CoV, MERS-CoV i SARS-CoV-2) typową manifestacją choroby jest ostra infekcja dróg oddechowych i zapalenie płuc. Autorzy wykazali, że we wszystkich tych zakażeniach stwierdza się cechy uszkodzenia wątroby, szczególnie u ciężko chorych pacjentów, a w przypadkach krytycznych liczba chorych z uszkodzeniem wątroby może sięgać nawet 58-78%.

Najliczniejszą dotychczas grupę pacjentów z COVID-19, liczącą aż 1099 chorych, szczegółowo przeanalizowali eksperci z China Medical Treatment Group [6]. U 261 (23,7%) pacjentów w opisanej grupie stwierdzono co najmniej jedną chorobę współistniejącą (nadciśnienie tętnicze, cukrzycę, przewlekłą chorobę nerek, chorobę naczyń mózgowych, chorobę wieńcową). U 158 (21,3%) pacjentów odnotowano nieprawidłową aktywność ALT, u 168 (22,2%) nieprawidłową aktywność AST, a tylko 115 (10,5%) osób miało nieprawidłowe stężenie bilirubiny. Nieprawidłowe wyniki ALT, AST oraz stężenia bilirubiny były częstsze w grupie ciężko/krytycznie chorych

niż w pozostałych przypadkach. Tylko u 23 (2,1%) pacjentów stwierdzono również zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B. Pacjenci z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B w obserwowanej populacji nie mieli cięższego przebiegu choroby w stosunku do innych.

Lee i wsp. poddali analizie dotychczasowe doniesienia dotyczące uszkodzenia wątroby w przebiegu COVID-19 [12]. Dane te potwierdzają, że uszkodzenie wątroby występuje częściej u ciężko chorych pacjentów. Obniżenie stężenia albumin stwierdzano głównie w ciężkich przypadkach. W literaturze brak jest doniesień o wystąpieniu ostrej niewydolności wątroby u pacjentów z COVID-19.

Podsumowując, uszkodzenie wątroby w przebiegu COVID-19 występuje w ok. 15% do 55% przypadków i wyraża się głównie umiarkowanym zwiększeniem aktywności aminotransferaz [4-7, 10-14]. Wzrost stężenia bilirubiny nie jest częsty. Stężenie albuminy bywa istotnie zmniejszone w grupie krytycznie chorych. Niskie stężenie albuminy uznawane jest za niekorzystny czynnik rokowniczy. Niestety, niewiele jest danych na temat aktywności GGTP i/lub fosfatazy alkalicznej, co jest ważne w kontekście ekspresji ACE2 na cholangiocytach.

Bardzo interesujące badanie Ji i wsp. dotyczyło 202 pacjentów z potwierdzonym COVID-19 i NAFLD [15]. Nieprawidłową aktywność aminotransferaz stwierdzano u połowy tych pacjentów już przy przyjęciu do szpitala i u ok. 75% osób podczas hospitalizacji. U ok. 33% chorych nieprawidłowa aktywność aminotransferaz utrzymywała się w trakcie hospitalizacji i podczas wizyty kontrolnej po wypisaniu ze szpitala.

Feng i wsp. zalecają stosowanie terapii hepatoprotekcyjnych, szczególnie u pacjentów z wcześniej istniejącą chorobą wątroby, aby zapobiec potencjalnie szkodliwemu wpływowi koronawirusa na wątrobę (w chińskiej medycynie ludowej popularne jest stosowanie korzenia lukrecji) [14]. Istnieją pojedyncze doniesienia o korzystnym wpływie korzenia lukrecji w przypadku koronawirusa. Dotychczasowe badania wykazały, że glicyryzyna, która uważana jest za główną aktywną biologicznie substancję zawartą w korzeniu lukrecji, hamuje replikację wirusa związanego z SARS. Chen i wsp. podali, że pochodne glicyryzyny mogą również wykazywać działanie przeciwwirusowe przeciwko SARS-CoV-2 [16].

W kwietniu 2020 r. opublikowano stanowisko Europejskiego Towarzystwa Badań nad Wątrobą (*European Association of the Study of the Liver – EASL*) i Europejskiego Towarzystwa Mikrobiologii Klinicznej i Chorób Zakaźnych (*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases – ESCMID*), dotyczące opieki nad pacjentami z chorobami wątro-

by podczas pandemii COVID-19, i w kilku punktach podsumowano problemy związane z zakażeniem SARS-CoV-2 w tej grupie pacjentów [17]. Główne z nich to: 1. Pandemia COVID-19 stanowi wyzwanie dla systemów opieki zdrowotnej na całym świecie. 2. Starsi pacjenci i pacjenci z wcześniej istniejącymi schorzeniami są zagrożeni ciężkim przebiegiem choroby. 3. Na ten moment nie jest jasne, czy przewlekłe choroby wątroby powinny być uważane za czynniki ryzyka cięższego przebiegu COVID-19 (brak odpowiednich badań). 4. Pacjenci z zaawansowaną chorobą wątroby i po LTx stanowią grupy ryzyka zakażenia SARS-CoV-2 i ciężkiego przebiegu COVID-19. 5. Pandemia COVID-19 wymaga nietypowego postępowania, co może mieć negatywny wpływ na opiekę nad pacjentami z przewlekłymi chorobami wątroby. 6. Zapobieganie szpitalnemu rozprzestrzenianiu się wirusa (pacjenci, personel), utrzymanie dobrego standardu opieki nad pacjentami wymagającymi natychmiastowej pomocy medycznej oraz poradnictwo medyczne w formie telemedycyny stanowią rzeczywiste wyzwania dla hepatologów w erze pandemii COVID-19.

PATOLOGIA WĄTROBY U PACJENTÓW PEDIATRYCZNYCH ZAKAŻONYCH SARS-CoV-2

Większość danych dotyczących uszkodzenia wątroby u pacjentów z COVID-19 dotyczy dorosłych. Zakażenia SARS-CoV-2 u dzieci są rzadkie. Wu i Mc Googan, analizując 72 314 przypadków zakażeń, stwierdzili, że mniej niż 1% dotyczyło populacji dziecięcej poniżej 10. roku życia [18]. Stąd też tylko nieliczne opisy przypadków uszkodzenia wątroby dotyczą dzieci. Sun i wsp. przeanalizowali 8 ciężko lub krytycznie chorych dzieci z COVID-19, w wieku od 2 miesięcy do 15 lat (w tym 6 chłopców), które były leczone na Oddziale Intensywnej Terapii [19]. W tej grupie nieznacznie podwyższoną aktywność ALT stwierdzono u 4 dzieci. Aktywność AST i całkowite stężenie bilirubiny u wszystkich tych pacjentów były prawidłowe.

Ma i wsp., analizując grupę 115 dzieci zakażonych SARS-CoV-2, stwierdzili podwyższoną aktywność ALT u 11 z nich (9,6%) [20]. Badania Qui i wsp. przeprowadzone w grupie 36 dzieci z COVID-19 wykazały podwyższoną aktywność ALT u 2 z nich, tj. 6% [21]. Tylko u nielicznych dzieci nieznacznie podwyższona aktywność aminotransferaz była obserwowana we wczesnej fazie choroby i u pacjentów

asymptomatycznych [22]. Wzrost aktywności enzymatycznej dotyczył głównie dzieci z zapaleniem płuc o ciężkim przebiegu [23]. Lu i wsp. przedstawili charakterystykę 171 dzieci zakażonych SARS-CoV-2, wśród których 16% nie miało objawów choroby, u 19% stwierdzono cechy infekcji górnych dróg oddechowych, a u 65% – zapalenie płuc [24]. Wzrost aktywności ALT obserwowano tylko u 1 dziecka asymptomatycznego, u 4 z cechami infekcji dróg oddechowych i u 16 z rozpoznaniem zapaleniem płuc. Niepokojącym czynnikiem rokowniczym jest stały wzrost aktywności aminotransferaz [25]. Piśmiennictwo pediatryczne nie zawiera publikacji dotyczących wystąpienia niewydolności wątroby u dzieci w przebiegu COVID-19; kazuistyką jest natomiast opis przypadku 2-miesięcznego niemowlęcia zakażonego SARS-CoV-2, u którego rozwinęło się zapalenie płuc i cholestaza wewnątrzwątrobową (podwyższone całkowite stężenie bilirubiny z przewagą bilirubiny związanej, podwyższone stężenie kwasów żółciowych i wzrost aktywności ALT w surowicy). Po 2 tygodniach leczenia wszystkie parametry wątrobowe uległy normalizacji [26]. Te nieliczne doniesienia dotyczące patologii wątroby sugerują łagodny przebieg patologii tego narządu u dzieci zakażonych SARS-CoV-2. Słuszne jest więc stanowisko Europejskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (*European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition – ESPGHAN*) stwierdzające, że ryzyko zdrowotne odrzucania lub zaniechania diagnozowania i leczenia chorób przewodu pokarmowego (w tym i wątroby) u większości dzieci z poważnymi objawami chorobowymi jest większe niż ryzyko związane z potencjalnym zakażeniem i rozwojem COVID-19 [27].

PODSUMOWANIE

1. Patomechanizm uszkodzenia wątroby w COVID-19 jest złożony i nie do końca jasny.
2. Poważne uszkodzenie wątroby najczęściej dotyczy przypadków COVID-19 o ciężkim przebiegu, głównie w populacji dorosłych.
3. W przebiegu COVID-19 szczególny nadzór i monitorowanie czynności wątroby wskazane są u osób z chorobami wątroby, zwłaszcza w populacji osób starszych.
4. W łagodnych przypadkach COVID-19 uszkodzenie wątroby jest przejściowe i zwykle nie wymaga leczenia.

PIŚMIENNICTWO

- Chen Y., Liu Q., Guo D.: Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol* 2020; 92 (4): 418-423.
- Lu R., Zhao X., Li J. i wsp.: Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; 395 (10224): 565-574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
- Verdecchia P., Cavallini C., Spanevello A., Angeli F.: The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Intern Med* 2020. pii: S0953-6205(20)30151-5. doi: 10.1016/j.ejim.2020.04.037. [Epub ahead of print].
- Chen N., Zhou M., Dong X. i wsp.: Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395 (10223): 507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- Yang X., Yu Y., Xu J. i wsp.: Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020. pii: S2213-2600(20)30079-5. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5. [Epub ahead of print] Erratum in: *Lancet Respir Med* 2020; 8 (4): e26.
- Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. i wsp.: China Medical Treatment Expert Group for Covid-19: Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. [Epub ahead of print].
- Xu Z., Shi L., Wang Y. i wsp.: Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020. pii: S2213-2600(20)30076-X. doi: 10.1016/S2213-2600 (20)30076-X.
- Liu Q., Wang R., Qu G. i wsp.: General anatomy report of novel coronavirus pneumonia patients. *Journal of Forensic Medicine* 2020; 36: 21-23. doi: 10.12116/j.issn.1004-5619.2020.01.005.
- Tian S., Xiong Y., Liu H. i wsp.: Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod Pathol* 2020. doi: 10.1038/s41379-020-0536-x. [Epub ahead of print].
- Xu L., Liu J., Lu M. i wsp.: Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int* 2020. doi: 10.1111/liv.14435. [Epub ahead of print].
- Fan Z., Chen L., Li J. i wsp.: Clinical features of COVID-19-related liver damage. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020. pii: S1542-3565(20)30482-1. doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.002. [Epub ahead of print].
- Lee I.C., Huo T.I., Huang Y.H.: Gastrointestinal and liver manifestations in patients with COVID-19. *J Chin Med Assoc* 2020. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000319. [Epub ahead of print].
- Su T.H., Kao J.H.: The clinical manifestations and management of COVID-19-related liver injury. *J Formos Med Assoc* 2020. pii: S0929-6646(20)30156-X. doi: 10.1016/j.jfma.2020.04.020. [Epub ahead of print].
- Feng G., Zheng K.I., Yan Q.Q. i wsp.: COVID-19 and liver dysfunction: current insights and emergent therapeutic strategies. *J Clin Transl Hepatol* 2020; 8 (1): 18-24. doi: 10.14218/JCTH.2020.00018.
- Ji D., Qin E., Xu J. i wsp.: Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: A retrospective study. *J Hepatol* 2020. pii: S0168-8278(20)30206-3. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.044. [Epub ahead of print].
- Chen H., Du Q.: Potential natural compounds for preventing 2019-nCoV infection. *Preprints* 2020; 2020010358(v3).
- Boettler T., Newsome P.N., Mondelli M.U. i wsp.: Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. *JHEP Rep* 2020; 2 (3): 100113.
- Wu Z., McGoogan J.M.: Characteristics of and important lessons from coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020 [Epub ahead of print].
- Sun D., Li H., Lu X.X. i wsp.: Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study. *World J Pediatr* 2020. doi: 10.1007/s12519-020-00354-4. [Epub ahead of print].
- Ma Y.L., Xia S.Y., Wang M. i wsp.: Clinical features of children with SARS-CoV-2 infection: an analysis of 115 cases. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2020; 22 (4): 290-293.
- Qui H., Wu J., Hong L. i wsp.: Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020. pii: S1473-3099(20)30198-5. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30198-5.
- Chen Z.M., Fu J.F., Shu Q. i wsp.: Diagnosis and treatment recommendation for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Pediatr* 2020. doi: 10.1007/s12519-020-00345-5.
- Matthai J., Shanmugam N., Sobhan P. i wsp.: Coronavirus Disease (COVID-19) and the gastrointestinal system in children. *Indian Pediatr* 2020. pii: S097475591600162.
- Lu X., Zhang L., Du H. i wsp.: SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med* 2020; 382: 1663-1665. doi: 10.1056/NEJMc2005073.
- Shen K.L., Yang Y.H., Jiang R.M. i wsp.: Updated diagnosis, treatment and prevention of COVID-19 in children: expert's consensus statement (condensed version of the second edition). *World J Pediatr* 2020. doi: 10.1007/s12519-020-00362-4.
- Cui Y., Tian M., Huang D. i wsp.: A 55-day-old female infant infected with 2019 novel coronavirus disease: presenting with pneumonia, liver injury, and heart damage. *J Infect Dis* 2020. pii: jiaa113. doi: 10.1093/infdis/jiaa113.
- http://www.espgan.org/fileadmin/user_upload/Infographics/Awareness_campaigns/Gut__Liver_and_Nutritional_Conditions_in_Children_During_the_Coronavirus_Disease_Pandemic_ESPGHAN_Parental_Advice_Guide_2020_Ver1.pdf.

Adres do korespondencji:**Prof. dr hab. n. med. JOANNA PAWŁOWSKA**

Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie
 Al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa
 tel.: 22 815 73 80
 e-mail: j.pawlowska@ipczd.pl