УДК: 616.36-089.82:616.33-007.2

Бабаев Хамза Нурматович – Ph.D., доцент
Холиева Нигора Худайберганова – ассистент
Мирзаулукова Мияссар Убайдуллаевна – к.б.н., преподаватель
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)
EMU University (Ташкент, Узбекистан)
Академический лицей Ташкентского фармацевтического института (Ташкент, Узбекистан)

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ПАЦИЕНТОВ, ИНФИЦИРОВАННЫХ SARS-CoV-2

Аннотация. *Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) до настоящего времени остаётся испытанием для всех систем здравоохранения в мире. Глобальный характер угрозы для человечества связан с эпидемиологическими особенностями вируса SARS-CoV-2, его высокой заразностью и мутагенностью, что приводит к высоким показателям заболеваемости и смертности. По данным Всемирной организации здравоохранения, количество заболевших COVID-19 в мире достигло 494 587 638 человек, из которых 6 170 283 умерли.*

Опыт борьбы с пандемией COVID-19 показал важность последовательного применения указанных этапов. Безусловно, изучение генетических особенностей вируса SARS-CoV-2 и широкое внедрение иммунопрофилактики дополняют эффективность противоэпидемических мероприятий. Однако даже их совокупность не решает полностью комплекс проблем, связанных с продолжающимся распространением новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Вместе с тем всё большее внимание уделяется изучению кишечного микробно-тканевого комплекса, а также патогенетическим изменениям по «кишечно-лёгочной» функциональной оси, связанным с нарушением микробиоты кишечника и кишечной проницаемости.

Нашем исследовании при аутопсии пациентов с установленным диагнозом новой коронавирусной инфекции были изучены ткани желудочно-кишечного тракта. Морфологические особенности изменений слизистой оболочки кишечника после коронавирусной инфекции проявлялись наличием в поверхностном эпителии железистых структур слизистой оболочки разреженной волокнистой соединительной ткани, очаговым расположением интраэпителиальных лимфоцитов, в отдельных случаях атрофическими изменениями структур MALT, а также присутствием уменьшенных по объёму железистых эпителиев в интерстициальной строме.

Ключевые слова: *патоморфология, желудочно-кишечный тракт, покровный эпителий, структуры MALT, коронавирусная инфекция.*

Бабаев Хамза Нурматович – Ph.D., доцент
Холиева Нигора Худайберганова – ассистент
Мирзаулукова Мияссар Убайдуллаевна – б.ф.н., ўқитувчи
Тошкент Давлат Тиббиёт Университети (Тошкент, Ўзбекистон)
EMU University (Тошкент, Ўзбекистон)
Тошкент фармацевтика институти академик лицейи (Тошкент, Ўзбекистон)

SARS-COV-2 БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРДА ОШҚОЗОН-ИЧАК ТРАКТИНИНГ ПАТОМОРФОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ

Аннотация. *Янги коронавирус инфекцияси (COVID-19) пандемияси ҳозиргача барча мамлакатлар соғлиқни сақлаш тизимлари учун синов бўлиб келмоқда. Инсоният учун таҳдиднинг глобал характери SARS-CoV-2 вирусининг эпидемиологик хусусиятлари, унинг юқори даражада юқумлилиги ва мутагенлиги билан боғлиқ бўлиб, бу ҳолат юқори касалланиш ва ўлим кўрсаткичларига олиб келмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, дунё бўйича COVID-19 билан касалланганлар сони 494 587 638 нафарга етган, шундан 6 170 283 нафар инсон вафот этган.*

COVID-19 пандемиясига қарши кураш тажрибаси ушбу босқичларни изчил қўллашнинг аҳамиятини кўрсатди. Албатта, SARS-CoV-2 вирусининг генетик хусусиятларини ўрганиш ва кенг кўламда иммунпрофилактикани жорий этиш эпидемияга қарши чоралар самарадорлигини тўлдиради. Бироқ, уларнинг йиғиндиси ҳам янги коронавирус инфекцияси (COVID-19) тарқалишининг давом этиши билан боғлиқ муаммолар мажмуасини тўлиқ ҳал этмайди. Шу билан бирга, ичакнинг микроб-тўқима мажмуасини ўрганишга, ичак микробиотаси ва ичак ўтказувчанлигининг бузилиши билан кечувчи «ичак-ўпка» функционал ўқи бўйича патогенетик ўзгаришларни тадқиқ этишга тобора кўпроқ эътибор қаратилмоқда.

Айни тадқиқот ишимизда янги коронавирус инфекцияси ташхиси қўйилган беморлар аутопсиясида ошқозон-ичак тракти тўқимаси ўрганилди. Коронавирус инфекциясидан кейинги ичак шиллиқ қаватидаги ўзгаришларнинг морфологик жиҳатлари бу, ичак шиллиқ қавати без тузилмалари компонентларининг юза қопловчи эпителийларида сийрак толали бирикитрувчи тўқима, оралиқда интраэпителиал лимфоцитларни ора-сира жойлашиши, баъзиларида МАЛТ тузилмаларининг атрофик ўзгариши, оралиқ стромасида ҳажман кичиклашган без эпителийларини бўлиши билан намоён бўлди.

Калит сўзлар: *патоморфология, ошқозон-ичак тракти, қопловчи эпителий, МАЛТ тузилма, коронавирус инфекцияси.*

Babaev Khamza Nurmatovich – Ph.D., associate professor
Kholieva Nigora Hudayberganovna – assistant
Mirzaulukova Miyassar Ubaydullaevna – Ph.D., lecturer
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)
EMU University (Tashkent, Uzbekistan)
Academic Lyceum of Tashkent Pharmaceutical Institute (Tashkent, Uzbekistan)

PATHOMORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE GASTROINTESTINAL TRACT IN PATIENTS INFECTED WITH SARS-COV-2

Abstract. *The COVID-19 pandemic still remains a challenge for healthcare systems in all countries. The global nature of this threat to humanity is associated with the epidemiological characteristics of the SARS-CoV-2 virus, its high contagiousness and mutagenicity, which lead to high morbidity and mortality rates. According to the World Health Organization, the number of COVID-19 cases worldwide has reached 494,587,638, of which 6,170,283 people have died.*

The experience of combating the COVID-19 pandemic has demonstrated the importance of consistently applying these stages. Certainly, studying the genetic characteristics of the SARS-CoV-2 virus and the large-scale implementation of immunoprophylaxis complement the effectiveness of epidemic control measures. However, even their combination does not fully resolve the set of problems associated with the continued spread of the novel coronavirus infection (COVID-19). At the same time, increasing attention is being given to the study of the intestinal microbial-tissue

complex, as well as pathogenetic changes along the "gut–lung" functional axis associated with disturbances in intestinal microbiota and intestinal permeability.

In the present study, the gastrointestinal tract tissues were examined during autopsies of patients diagnosed with the novel coronavirus infection. The morphological features of changes in the intestinal mucosa after coronavirus infection were manifested by the presence of loose fibrous connective tissue in the surface epithelium of glandular structures of the mucosa, occasional distribution of intraepithelial lymphocytes, atrophic changes of MALT structures in some cases, and the presence of reduced-volume glandular epithelia in the interstitial stroma.

Keywords: *pathomorphology, gastrointestinal tract, covering epithelium, MALT structures, coronavirus infection.*

Актуальность темы: В патогенезе COVID-19 особое место занимает состояние функциональных осей «кишечник – легкие» [1]. Известно, что кишечник человека является экологической средой для огромной популяции микробиоты, где преобладают виды Bacteroidetes и Firmicutes [2], и синтезирует метаболиты, необходимые для поддержания гомеостаза кишечника [3]. Микробиота кишечника играет важную роль в синтезе витаминов [4], защите от патогенов [5], развитии и созревании иммунной системы хозяина [6], процессе ангиогенеза в кишечнике [7], а также в дифференцировке и пролиферации эпителиальных клеток кишечника [8, 9]. При этом микробиологический профиль кишечника каждого человека изменчив и может качественно и количественно различаться даже среди здоровых людей. Более того, микробиота кишечника человека изменяется на протяжении всей жизни [3, 10].

Любое отклонение от нормального микробного состава кишечника определяется как «микробный дисбиоз». Он характеризуется увеличением числа патобионтов, а также нестабильностью или уменьшением популяции «ключевых» таксонов, таких как Bacteroidetes и Firmicutes [11]. Концепция дисбиоза кишечника подробно обсуждалась в анализе H. Brussow (2020) для ряда нозологических форм [12].

Согласно данным ряда исследователей, изменения микробиоты кишечника связаны с тяжёлым течением COVID-19 [3, 13]. Известно, что нарушение микробиоты кишечника тесно связано с дисбалансом взаимодействий между кишечником и несколькими жизненно важными целевыми органами человека, что приводит к тяжёлым клиническим проявлениям COVID-19 [1].

Кроме того, у многих пациентов с инфекциями дыхательных путей часто наблюдаются признаки патологии органов желудочно-кишечного тракта или дисфункции кишечника [14]. Острое повреждение лёгких нарушает микробиоту дыхательных путей, способствует временной транслокации бактерий в кровоток и резкому увеличению бактериальной нагрузки в тонком кишечнике. У больных с хронической обструктивной болезнью лёгких отмечено повышение проницаемости кишечника и высокая частота воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Напротив, здоровая микробиота поддерживает толерогенные иммуномодулирующие эффекты в кишечнике и защищает от системных воспалительных заболеваний [12].

Кроме того, в ось «кишечник–лёгкие» включается также перенос иммунных клеток из кишечника в дыхательные пути через систему микроциркуляции. У больных с заболеваниями кишечника высокий уровень воспалительных медиаторов в сыворотке крови влияет на иммунный ответ, формируя при этом специфический локальный микросреду в лёгких [15].

Анализ данных литературы показывает, что острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) могут изменять микробиом кишечника, тем самым трансформируя адаптивный иммунный ответ на пато-

гены дыхательных путей. Степень реакции макрофагов дыхательных путей на вирусы, в свою очередь, зависит от наличия и качества микробиома кишечника [16]. В целом это подтверждает концепцию о том, что лёгкие и кишечник являются тесно взаимосвязанными органами, оказывая влияние на гомеостаз через иммунологическую координацию между ними. При этом микробно-тканевый комплекс играет важную роль в формировании как нормальных, так и патологических иммунных ответов в лёгких и кишечнике.

Таким образом, вирус COVID-19 может повреждать желудочно-кишечный тракт несколькими путями. Во-первых, возможно проникновение в клетки через рецепторы. Во-вторых, он может вызывать воспаление и изменять проницаемость слизистых оболочек. Наконец, вирус может влиять на состав микробиоты кишечника, нарушая ось «кишечник–лёгкие» и тем самым способствуя усилению симптомов дыхательных путей. В таких случаях применение препаратов, восстанавливающих защитный барьер слизистых оболочек пищеварительной и дыхательной системы с целью укрепления иммунной системы, является целесообразным и может снижать вероятность заражения новой коронавирусной инфекцией.

В то же время вопросы о том, что симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта являются основными прогностическими факторами новой коронавирусной инфекции и связаны с риском развития пневмонии, острой дыхательной недостаточности, острого респираторного дистресс-синдрома и сепсиса, ещё не изучены полностью. Всё это указывает на необходимость дальнейшего исследования повреждений органов пищеварения при COVID-19 и их влияния на течение болезни и прогноз.

В настоящее время, несмотря на значительные успехи в лечении этого заболевания, новая коронавирусная инфекция по-прежнему остаётся актуальной и сложной проблемой [3].

Цель: изучить специфические особенности патоморфологических изменений, возникающих в желудочно-кишечном тракте у больных новой коронавирусной инфекцией.

Материал и методы: объектом исследования были ткани желудочно-кишечного тракта 183 умерших больных с новой коронавирусной инфекцией, вскрытия которых проводились в Республиканском центре патологической анатомии в 2019–2022 годах. Были проанализированы морфологические изменения полученных тканей.

Результаты исследования и их обсуждение: Несмотря на достигнутые в последние годы определённые успехи в вирусологии и медицине, проблема коронавирусной инфекции у больных остаётся актуальной [6]. Поскольку ткань желудочно-кишечного тракта выполняет в организме функции основного обмена веществ и барьерной защиты, наблюдаются выведение экзо- и эндотоксических веществ клетками эпителия ЖКТ, острый дефицит внутриклеточных ферментов и нарушения ультраструктуры клеток [7]. Это, в свою очередь, приводит к резкому снижению синтеза белковых структур, необходимых для иммунных комплексов, и острому дефициту внутриклеточных белков [9]. Макроскопически в желудочно-кишечном тракте выявляются изменения, связанные с прямым энтеротропным действием вируса, общей воспалительной реакцией и нарушениями кровообращения.

В слизистой оболочке выявляются гиперемия, отёк и переполнение капилляров, эрозии и, в отдельных случаях, очаги поверхностного воспаления, а также очаги кровоизлияний (петехии, мелкие геморрагии). В кишечнике отмечается диффузная или очаговая гиперемия и отёк слизистой оболочки. Лимфоидные узлы заметно увеличены. На поверхности слизистой оболочки выявляются эрозивно-язвенные процессы. В мезентериальных сосудах наблюдаются тромбоз и тромбоэмболия, приводящие к резкому переполнению сосудов на поверхности серозной оболочки.

Микроскопически патоморфологические изменения в желудочно-кишечном тракте чаще всего развиваются вследствие прямого энтеротропного действия вируса, иммуновоспалительной реакции, микротромбоза и ишемии. В эпителиальных клетках слизистой оболочки желудка отмечаются дистрофические изменения: вакуолярная или гидропическая дистрофия. Наблюдается десквамация поверхностного эпителия. В строме слизистой оболочки выявляется серозно-геморрагический экссудат.

Отмечаются мелкие кровоизлияния и застой в капиллярах. Выявляется лимфоцитарная и плазмоцитарная инфильтрация. В энтероцитах наблюдается вакуолярная дистрофия и гранулярные изменения в цитоплазме. Отмечается атрофия и десквамация ворсин. В криптах выявляется пролиферация эпителия и увеличение числа митозов. В просвете кишечника определяется мононуклеарная инфильтрация, в капиллярах — отёк эндотелиальных клеток и тромбозы. В слизистой оболочке толстого кишечника выявляется воспалительная инфильтрация (лимфоциты, нейтрофилы, макрофаги). Наблюдается дистрофия крипт и микроабсцессы (крипт-абсцессы). Отмечаются эндотелиит и периваскулярная инфильтрация. В микроциркуляторном русле — тромбы, вакуолярная дистрофия и очаги некроза в эндотелиальных клетках, периваскулярный отёк. В пейеровских бляшках и лимфоидных фолликулах наблюдается гиперплазия. Проявляется увеличение апоптоза лимфоидных клеток (см. рис. 1).

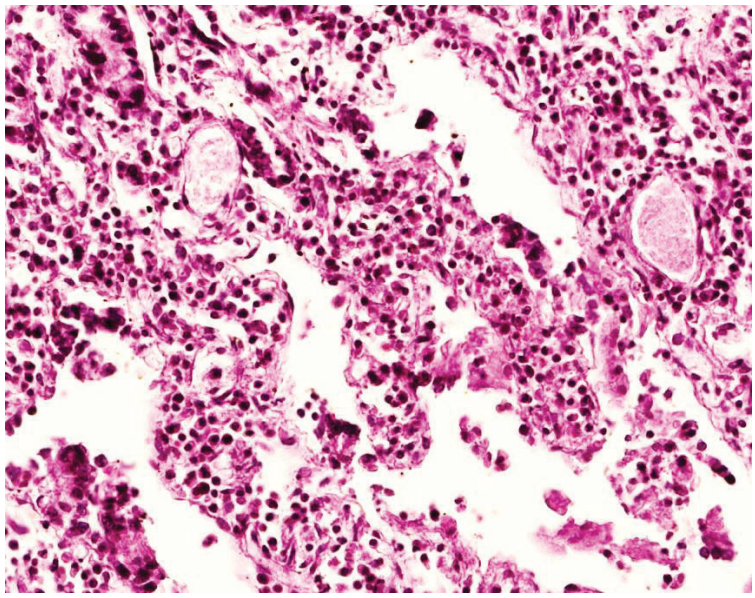


Рис. 1. **Выраженная лимфоплазмоцитарная инфильтрация выявлена в ткани собственной пластинки слизистой оболочки кишечника, при этом отмечается наличие большого числа эозинофилов. Регенераторная гиперплазия выражена умеренно. Нарушена структура крипт, наблюдается десквамация эпителиальных клеток слизистой оболочки. Окрашено гематоксилином и эозином; ×200**

Согласно результатам исследования, у 16 % больных наблюдались только гастроэнтерологические симптомы. Среди 183 пациентов наиболее часто встречался симптом потери аппетита, происхождение которого носило преимущественно первичный характер. У двух третей больных отмечались тошнота и рвота, у трети — диарея, а у четверти — боли в животе, связанные с симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта. Кроме того, у большинства пациентов наблюдалось незначительное повышение активности печёночных ферментов.

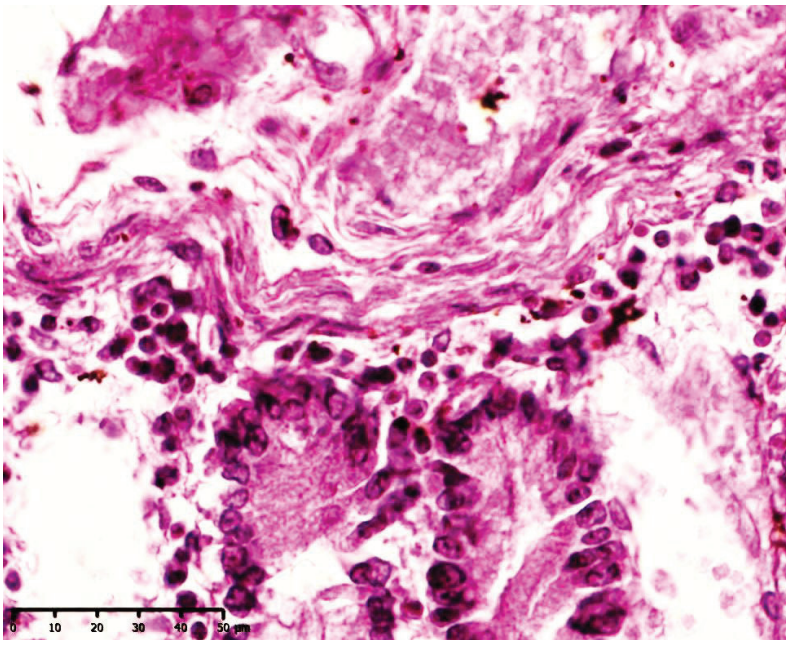


Рис. 2. **Слабо выраженная лимфоплазмоцитарная инфильтрация наблюдается в собственной пластинке слизистой оболочки кишечника, выявляются отдельные нейтрофилы. Структура крипт и часть чашеобразных клеток десквамированы. Окрашено гематоксилином и эозином; ×400**

В другом исследовании L. Pan и соавт. (2020) у 48,5 % пациентов выявлены признаки поражения желудочно-кишечного тракта, включая анорексию (83,8 %), диарею (29,3 %), рвоту (8,1 %) и боли в животе (4,0 %). У некоторых пациентов одновременно проявлялись несколько симптомов [18].

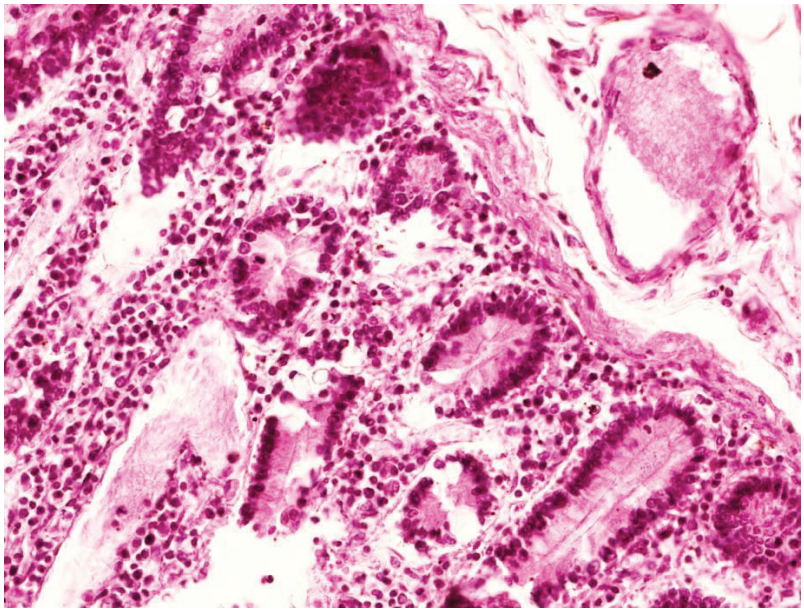


Рис. 3. **У больного с инфекцией SARS-CoV-2 отмечено поражение тонкой кишки. Согласно данным биопсии, взятой из подслизистого слоя тонкой кишки, в просвете вены (чёрный маркер) и мелких артерий (красный маркер) выявлены фибриновые тромбы. При этом признаков воспаления в базальном слое слизистой оболочки не обнаружено. Окрашено гематоксилином и эозином; ×200**

Дальнейшее изучение этого вопроса, а также поиск эффективных методов оценки проницаемости слизистой оболочки кишечника, рассматриваются как перспективные направления коррекции гастроэнтерологических проявлений COVID-19. По мнению ряда авторов, нарушение регуляции проницаемости эпителия верхних и нижних дыхательных путей и кишечника является крайне актуальной проблемой, поскольку синдром повышенной проницаемости эпителия (СППЭ) входит в патогенез многих заболеваний, включая инфекционные. Изучение механизмов повышения проницаемости эпителия имеет большое значение для разработки методов профилактики и лечения заболеваний, в том числе COVID-19.

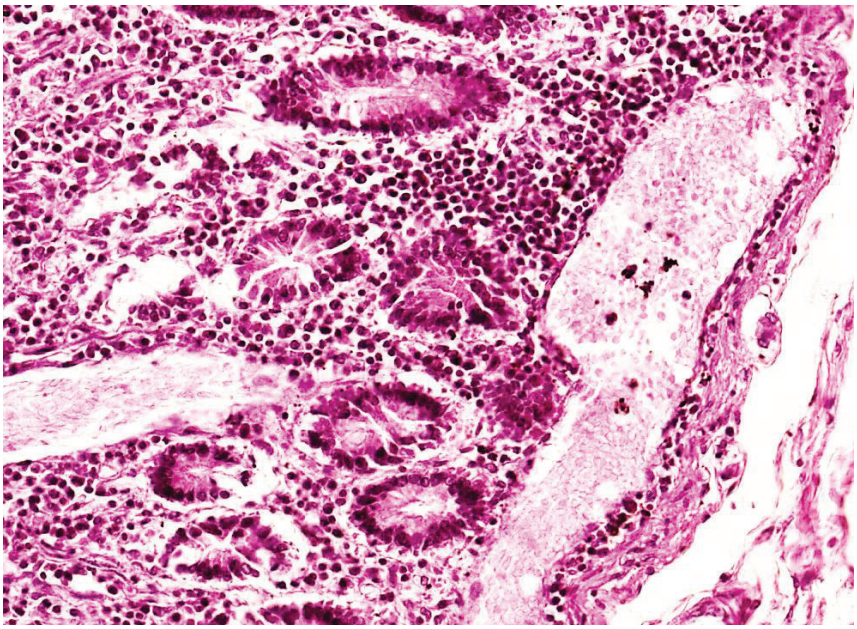


Рис. 4. **Выраженная лимфоплазмоцитарная инфильтрация выявлена в ткани собственной пластинки слизистой оболочки кишечника. Регенераторная гиперплазия выражена умеренно. Структура крипт частично сохранена, количество чашеобразных клеток немного уменьшено. Окрашено гематоксилином и эозином; ×200**

Клинически-морфологические изменения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта после новой коронавирусной инфекции. У больных после COVID-19 отмечаются патологические изменения не только в органах дыхания, но и в желудочно-кишечном тракте различной степени выраженности. Они характеризуются клиническими симптомами и морфологическими изменениями. Наблюдаются диспепсический синдром (потеря аппетита, ощущение тяжести, тошнота, рвота), диарея или запор, боли в брюшной полости (особенно в эпигастральной области), метеоризм и вздутие, а также длительные проявления дисбиоза в постковидный период.

Морфологические изменения: макроскопически отмечаются гиперемия и отёк слизистой оболочки, картина катарального и геморрагического гастроэнтерита. В слизистой оболочке выявляются эрозии и мелкие язвы. Микроскопически наблюдаются дистрофические и некробиотические изменения в эпителиальном слое, переполнение капилляров, мелкие точечные кровоизлияния, лимфоцитарная инфильтрация, усиление активности иммунных клеток, дистрофия и нарушение секреции в железистом аппарате, а в некоторых случаях — микротромбозы и ишемические изменения.

Вирус SARS-CoV-2 проникает в энтероциты через ACE 2-рецепторы, вызывая нарушение микроциркуляции, тромбогеморрагический синдром и иммуновоспалительную реакцию.

Выводы.

1. После перенесённой инфекции COVID-19 у больных наблюдаются диспепсические расстройства, запоры или диарея, боли в животе и длительные признаки дисбиоза, что является важной составляющей постковидного синдрома.

2. Макроскопически в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта выявляются гиперемия, отёк, эрозии и мелкоочаговые кровоизлияния; микроскопически — дистрофия и некробиоз эпителия, лимфоцитарная инфильтрация, микротромбозы и ишемические изменения.

3. В основе патогенеза лежит воздействие вируса SARS-CoV-2 через ACE2-рецепторы энтероцитов, нарушение микроциркуляции и воспалительные реакции, развивающиеся в результате цитокинового шторма.

4. Обнаруженные клинико-морфологические изменения оказывают длительное отрицательное влияние на функциональное состояние желудочно-кишечного тракта, что указывает на необходимость дальнейшего изучения постковидных осложнений и разработки патогенетически направленных методов терапии.

5. Клинико-морфологические изменения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта после перенесённой новой коронавирусной инфекции характеризуются дисбиозом, воспалением, нарушением микроциркуляции и дистрофическими процессами эпителия, которые могут сохраняться длительное время и входят в структуру постковидного синдрома.

Морфологические особенности указанных изменений при новой коронавирусной инфекции, с учётом поражений желудочно-кишечного тракта, позволяют определить тактику лечения и проводить ретроспективное прогнозирование течения заболевания.

АДАБИЁТЛАР

1. Ahlawat, S. Gut-organ axis: a microbial outreach and networking/S. Ahlawat, Asha, K. K. Sharma//Lett. Appl. Microbiol. – 2020. – Vol. 72, № 6. – P. 636–668.

2. Duboc, H. Connecting dysbiosis, bile-acid dysmetabolism and gut inflammation in inflammatory bowel diseases//H. Duboc, S. Rajca, D. Rainteau [et al.]//Gut. – 2013. – Vol. 62, № 4. – P. 531–539.

3. Carabotti, M. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems / M. Carabotti, A. Scirocco, M. A. Maselli, C. Severi//Ann. Gastroenterol. – 2015. – Vol. 28, № 2. – P. 203–209.

4. Rowland, I. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components/I.Rowland, G.Gibson, A.Heinken [et al.]//Eur. J.Nutr. – 2017. – Vol. 57, № 1. – P. 1–24.

5. Hillman, E.T. Microbial ecology along the gastrointestinal tract/E.T.Hillman, H.Lu, T.Yao, C.H.Nakatsu//Microbes Environ. – 2017. – Vol. 32, № 4. – P. 300–313.

6. Proctor L. What's next for the human microbiome?/L.Proctor//Nature. – 2019. – Vol. 569, № 3. – P. 623–625.

7. Baumgart D.C. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology / D.C. Baumgart, S.R.Carding // Lancet. – 2007. – Vol. 369, № 9573. – P. 1627–1640.

8. Гриневич В.Б. Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов и Научного общества гастроэнтерологов России (2-е издание) / В.Б. Гриневич, Ю.А. Кравчук, В.И. Педь [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – № 3. – С. 5–82.

9. O'Hara A.M. The gut flora as a forgotten organ/A.M. O'Hara, F. Shanahan // EMBO Rep. – 2006. – Vol. 7, № 7. – P. 688–693.

10. Nicholson J.K. Host-gut microbiota metabolic interactions/J.K. Nicholson, E. Holmes, J. Kinross [et al.] // Science. – 2020. – Vol. 336, № 6086. – P. 1262–1267.

11. Duboc H. Connecting dysbiosis, bile-acid dysmetabolism and gut inflammation in inflammatory bowel diseases // H. Duboc, S. Rajca, D. Rainteau [et al.] // Gut. – 2013. – Vol. 62, № 4. – P. 531–539.

12. Brüssow, H. Problems with the concept of gut microbiota dysbiosis / H. Brüssow // Microb. Biotechnol. – 2020. – Vol. 13, № 2. – P. 423–434.

13. Dhar, D. Gut microbiota and Covid-19 – possible link and implications // D. Dhar, A. Mohanty // Virus Res. – 2020. – Vol. 285: 198018.

14. Gao, Y. A brief review of monoclonal antibody technology and its representative applications in immunoassays / Y. Gao, X. Huang, Y. Zhu, Z. Lv // J. Immunoassay. Immunochem. – 2018. – Vol. 39, № 4. – P. 351–364.

15. He, Y. Gut–lung axis: the microbial contributions and clinical implications / Y. He, Q. Wen, F. Yao [et al.] // Crit. Rev. Microbiol. – 2017. – Vol. 43, № 1. – P. 81– 95.

16. Hanada, S. Respiratory viral infection-induced microbiome alterations and secondary bacterial pneumonia / S. Hanada, M. Pirzadeh, K. Y. Carver, J. C. Deng // Front. Immunol. – 2018. – Vol. 9: 2640.

17. Luo, S. Don't overlook digestive symptoms in patients with 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) / S. Luo, X. Zhang, H. Xu // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2020. – Vol. 18, № 7. – P. 1636–1637.

18. Pan, L. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study / L. Pan, M. Mu, P. Yang [et al.] // Am. J. Gastroenterol. 2020. Vol. 115, № 5. P. 766–773.

19. Симаненков, В.И. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус / В. И. Симаненков, И. В. Маев, Щ. Н. Ткачева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 1: 2758.

20. Хавкин, А. И. Биологическая роль зонулина и эффективность его использования в качестве биомаркера синдрома повышенной кишечной проницаемости / А. И. Хавкин, Н. М. Богданова, В. П. Новикова // Росс. Вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66, №1. – С. 31–38.

21. Cheung, K. S. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from the Hong Kong cohort and systematic review and metaanalysis / K. S. Cheung, I. F. Hung, P. P. Chan [et al.] // Gastroenterology. – 2020. – Vol. 159, № 1. – P. 81–95.