

УДК 616-089.152:616-06:616.9

ВНЕЛЕГОЧНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

Бабаев Ф.А., Бабазаде Д.Ф.

ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ» Минздрава России, Тверь, e-mail: f_babayev@mail.ru

Изучены внелегочные хирургические осложнения COVID-19 у госпитализированных 400 больных с подтвержденной тестированием обратной транскриптазно-полимеразной цепной реакцией (37%) в инфекционном госпитале с хирургическими возможностями с марта 2020 по март 2021 года. Средний возраст пациентов составил 58 (24-93) лет, 40% из них были мужчины, 60% женщины. Медиана шкалы SOFA (Sequential Organ Failure Assessment Score) при поступлении была 4 (3-6,5), и 108 (10%) больных нуждались в искусственной вентиляции легких (81 в неинвазивной, а 27 в инвазивной ИВЛ). У 52 пациентов (5,9%) развились 2 осложнения со стороны ЖКТ. У 10 (0,9%) пациентов наблюдали развитие очагового некроза селезенки, из них в 3 случаях с образованием абсцессов селезенки и периспленических абсцессов, что потребовало проведения лапаротомии и спленэктомии. У 5 больных отмечена перфорация тонкого кишечника. У 6 пациентов во время операции обнаружена ишемия терминального отдела подвздошной кишки и правого фланга ободочной кишки без выраженного некроза. У 49 (4,5%) пациентов развился острый бескаменный холецистит, и у 57 (5,3%) пациентов наблюдали острый панкреатит. Из них в 6 случаях развился инфицированный панкреанекроз с оментобурситом, который потребовал хирургических вмешательств. У 78 (7,2%) больных наблюдали гидропневмоторакс, у 78 (7,2%) больных - ишемию конечности, у 32 (3%) пациентов - спонтанные гематомы различной локализации.

Ключевые слова: абдоминальные осложнения, новая коронавирусная инфекция COVID-19, некроз, тромбоз, ишемия, перфорация, резекция, ампутация, пневмоторакс, гидроторакс.

EXTRAPULMONARY COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH NEW COVID-19 CORONAVIRUS INFECTION

Babaev F.A., Babazade D.F.

FQBOU VO Tver State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Tver, e-mail: f_babayev@mail.ru

Extrapulmonary surgical complications of COVID-19 were studied in 400 hospitalized patients with confirmed testing of reverse transcriptase-polymerase chain reaction (37%) in an infectious diseases hospital with surgical capabilities from March 2020 to March 2021. The average age of the patients was 58 (24-93) years, 40% of them were men, 60% were women. The median of the SOFA (Sequential Organ Failure Assessment Score) at admission was 4 (3-6.5) and 108 (10%) patients required mechanical ventilation (81 non-invasive and 27 invasive ventilation). In 52 patients (5.9%) developed 2 gastrointestinal complications. In 10 (0.9%) patients was observed the development of focal necrosis of the spleen, with the formation of spleen abscesses and perisplenic abscesses in 3 cases, which required laparotomy and splenectomy. Perforation of the small intestine was noted in 5 patients. In 6 patients during the operation was found ischemia of the terminal ileum and the right flank of the colon without marked necrosis. Acute acalculous cholecystitis developed in 4.6% of patients and acute pancreatitis was observed in 5.3% of patients. In 6 patients developed infected pancreatic necrosis with omentobursitis, which required surgical intervention. Hydropneumothorax was observed in 78 (7,2%) patients, limb ischemia in 78 (7,2%) patients, spontaneous hematomas of various localization in 32 (3%) patients.

Keywords: abdominal complications, novel coronavirus infection Covid-19, necrosis, thrombosis, ischemia, perforation, resection, amputation, pneumothorax, hydrothorax.

Внелегочные осложнения у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 встречаются наиболее часто, особенно при тяжелом течении заболевания [1-3]. Гипоксия, гиперкоагуляция, васкулит, гиподинамия пациентов, поражение сердца и других органов создают условия для возникновения органной ишемии и тромбозов [4; 5].

У многих пациентов, инфицированных коронавирусом, появляются гастроинтестинальные симптомы, из которых наиболее часто возникает диарея (23,4%) [6].

При этом противодиарейные препараты оказываются неэффективными. Дигестивные симптомы возникают в среднем на 2-3 дня раньше респираторных симптомов. Этот фактор может помочь подозревать инфицирование пациентов до появления респираторных симптомов. Кроме диареи, дигестивные симптомы чаще всего клинически манифестируют как анорексия (17,9%), тошнота (16,9%), рвота (21,2%) и боли в животе (13,1%) у пациентов с тяжелыми формами COVID-19 [7], при этом причины дигестивных нарушений не совсем ясны.

Присутствие SARS-CoV-2 (включая вирулентный вирус) в фекалиях у бессимптомных пациентов означает, что COVID-19 может передаваться фекальным путем [8]. Выделение SARS-CoV-2 в образцах стула обнаруживается в течение более длительного периода, чем в мазках из носоглотки. Повышенный уровень фекального кальпротектина у пациентов с COVID-19 доказывает, что инфекция SARS-CoV-2 вызывает воспалительную реакцию в кишечнике [9]. По литературным данным, концентрации кальпротектина были значительно выше у пациентов с COVID-19, страдающих диареей, и это сочеталось с повышенным уровнем интерлейкина-6 (ИЛ-6) в сыворотке. При диагностике, и особенно при последующем наблюдении за диареей, связанной с COVID-19, измерение кальпротектина может сыграть потенциальную роль в мониторинге болезни. Диарея также может быть вторичной по отношению к вирус-индуцированному воспалению, которое, в свою очередь, связано с проникновением в слизистую оболочку кишечника воспалительных клеток, включая нейтрофилы и лимфоциты, и, таким образом, нарушением микробиоты кишечника.

SARS-CoV-2 проникает в клетки путем связывания белка S с рецепторами ангиотензин-превращающего фермента II (АПФ II, ACE2) инфицированных клеток [10]. ACE2 рецепторы находятся в различных клетках человека, восприимчивых к вирусной инфекции, включая эпителиальные клетки легких, тонкой и толстой кишки, тубулярных клеток почек, нейрональных и глиальных клеток головного мозга, энтероцитов, эндотелиальных клеток сосудов, клеток гладких мышц и кардиомиоцитов.

Цель исследования: изучить частоту, причины развития внелегочных хирургических осложнений у больных с подтвержденной коронавирусной инфекцией COVID-19 с определением оптимальных методов диагностики и лечения.

Материал и методы исследования

Нами изучены наличие внелегочных осложнений COVID-19 у госпитализированных 1081 больного с идентифицированным вирусом COVID-19 в инфекционном госпитале с хирургическими возможностями с марта 2020 по март 2021 года.

Средний возраст пациентов составил 58 (24-93) лет, 40% из них были мужчины, 60% женщины.

Мы разделили осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта по характеру на 5 категорий: дистрофические, гипомоторные, ишемические, воспалительные и деструктивно-некротические. По локализации гепатобилиарные, кишечные, желудочные, селезеночные, панкреатические.

Для инструментальной диагностики хирургических осложнений COVID-19 применяли такие методы, как ультразвуковое исследование, компьютерная томография груди и живота, доплер-исследование сосудов, эзофагогастроскопия, ректоскопия, фиброколоноскопия, лапароскопия. Из лабораторных исследований проводили общий и биохимический анализ крови, определение Р-амилазы и липазы крови, С-реактивного белка, прокальцитонина, ферритина, лактатдегидрогеназы, D-dimer, лактата. Лечение больных с COVID-19 и осложнений проводили согласно «Клиническим рекомендациям» МЗ РФ.

Результаты исследования и их обсуждение

За это время у 400 пациентов с коронавирусной инфекцией, подтвержденной тестированием обратной транскриптазно-полимеразной цепной реакцией, возникли внелегочные хирургические осложнения (37%). 45% пациентов имели симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (боль в животе, диарея, рвота) при поступлении в больницу. Медиана шкалы SOFA (Sequential Organ Failure Assessment Score) при поступлении была 4 (3-6,5), и 108 (10%) больных нуждались в искусственной вентиляции легких (81 в неинвазивной, а 27 в инвазивной ИВЛ). У 52 пациентов (4,8%) развились 2 осложнения со стороны ЖКТ (табл. 1).

Среди гепатобилиарных осложнений реактивный гепатит был наиболее частым (28,6%) осложнением. Самые высокие средние значения, зарегистрированные для аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, были 420,7 и 479,0 Ед/л соответственно.

У 4,5% пациентов развился острый бескаменный холецистит, и у 5,3% пациентов развился острый панкреатит во время пребывания в стационаре. Из них в 6 случаях развился инфицированный панкреанекроз с гнойным оментобурситом, который потребовал хирургических вмешательств (рис. 3). В 4 случаях выполнено УЗ-контролируемое дренирование сальниковой сумки дренажом Pig tail, в 2 случаях выполнена некрсеквестрэктомия.

Перитонит, без перфорации и некроза органов брюшной полости, обусловленный поражением органов брюшной полости при COVID-19, наблюдали у 5 (0,5%) больных, из них в 1 случае успешно применено консервативное лечение. У 4 больных применено оперативное лечение, санация и дренирование брюшной полости, из них у 3 выполнена лапаротомия, а у 1

больного - лапароскопия. Во время операции установлен серозно-мутный выпот, утолщение правого фланга ободочной кишки (рис. 1).



Рис. 1. Инфильтрат, утолщение стенок толстого кишечника у больного с подтвержденным COVID-19 (указано стрелкой)



Рис. 2. Деструкция, очаговый некроз селезенки у с подтвержденным COVID-19 (указано стрелкой)



Рис. 3. Панкреанекроз, гнойный оментобурит у больного с подтвержденным COVID-19 (указано стрелкой)

Нужно учитывать, что назначение гормональной терапии глюкокортикоидами а также биологической терапии ингибиторами интерлейкинов у больных с COVID-19 с абдоминальными осложнениями снижает выраженность воспалительных реакций. При этом клиника у наблюдаемых нами больных протекала без выраженного болевого синдрома, при нормальной температуре и нормальных и (или) пониженных показателях лейкоцитов крови и С-реактивного белка, что затрудняло клиническую диагностику.

Таблица 1

Характеристика пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19
и структура абдоминальных осложнений

Характеристики	Пациенты (n=1081)
Возраст	58 (24-93) лет
Мужчин	432 (40%)
Женщин	649 (60%)
ИМТ >35 кг/м ²	31%
Количество пациентов с осложнениями	205
ГИ манифестация при поступлении:	
ГИ симптомы от начала заболевания	6 (3-11) сутки
Диарея	263 (24,3%)
Тошнота/рвота	227 (21%)
Абдоминальная боль	168 (15,5%)
ГИ манифестация во время стационарного лечения:	
Анорексия	193 (17,9%)
Абдоминальная боль	142 (13,1%)
Вздутие живота	373 (34,5%)
Диарея	253 (23,4%)
Запоры	392 (36,3%)
Тошнота	183 (16,9%)
Рвота	229 (21,2%)
Потребность в манипуляциях и процедурах:	
Назогастральный/орогастральный зонд	121 (11,2%)
Ректальная трубка	41 (3,8%)
Гастростомическая трубка	8 (0,7%)
Кишечные стомы	28 (2,6%)
Гепатобилиарные осложнения:	
Очаговый некроз печени	4 (0,4%)
Реактивный гепатит	309 (28,6%)
Острый холецистит	49 (4,5%)
Очаговый некроз селезенки	10 (0,9%)
Острый панкреатит	57 (5,3%)
Перитонит	5 (0,5%)
Гипомоторные осложнения:	
Интолерантность желудочного кормления 24-48 часов	44,1%
Паретическая непроходимость кишечника (клинический или радиологический диагноз)	279 (25.8%)
Огилвиподобный синдром	42 (3,9%)
Ишемия кишечника:	
Слепой кишки	12 (1,1%)
Тонкой и толстой кишки	3 (0,2%)
Тонкой кишки	4 (0,4%)
Перфорация тонкой кишки	5 (0,5%)
Некроз толстой кишки	7 (0,6%)
Перфорация толстой кишки	5 (0,5%)
Другие ГИ осложнения:	
Кровотечения из ЖКТ	158 (14,6%)
	10 (0,92%)

Колит, обусловленный поражением COVID-19	46 (4,3%)
Нуждаемость в парентеральном питании	108 (10%)
Нуждаемость в ИВЛ	4 (3-6,5)
Медиана шкалы SOFA	52 (4,8%)
Количество пациентов с 2 и более осложнениями	10 (0,9%)
Нарушение микробиоты кишечника с диареей	

ИМТ - индекс массы тела, ГИ - гастроинтестинальные, ЖКТ - желудочно-кишечный тракт.

Это нужно обязательно учесть при диагностике данных осложнений, и нужно базироваться на данных УЗИ, КТ, МРТ органов брюшной полости.

У половины пациентов развились осложнения, связанные с гипомоторными расстройствами различной степени тяжести.

У 44,1% пациентов желудочное кормление было остановлено как минимум на 24 часа из-за остаточной пищи в результате пареза желудка. У 279 пациентов (25,8%) развилась динамическая кишечная непроходимость, диагностированная клинически и /или рентгенологически.

У 5 больных отмечена перфорация тонкого кишечника. Перфорационное отверстие находилось на расстоянии 10-50 см от связки Трейтца. Всем больным выполнено ушивание перфоративного отверстия двухрядными швами с проведением назоюнального катетера для послеоперационного энтерального кормления.

У 5 больных отмечена перфорация дивертикулов сигмы на фоне поражения толстого кишечника различного характера. Всем больным выполнена резекция по типу Гартмана.

У 5 (0,5%) пациентов во время операции был обнаружен некроз кишечника, несмотря на отсутствие в проксимальных мезентериальных сосудах явлений тромбоза интраоперационно и на компьютерной томографии. Это может свидетельствовать о наличии сегментарных и микроваскулярных тромбозов. Во время операции некротизированный кишечник имел отчетливый ярко-желтый цвет, в отличие от обычного пурпурно-черного цвета, который наблюдается при тромбозах. Выполнены резекции некротизированных участков.

У 12 (1,1%) пациентов во время операции обнаружена ишемия терминального отдела подвздошной кишки и правого фланга ободочной кишки без выраженного некроза. У 10 (0,9%) пациентов во время УЗИ и КТ обнаружены выраженный отек и инфильтрация ободочной кишки. В основном правого фланга ободочной кишки.

У 3 больных последней группы в связи с нарастающей клиникой перитонита выполнена диагностическая лапаротомия, во время которой выявлены воспалительные изменения правого фланга ободочной кишки. После проведенного консервативного лечения (антибактериальная терапия, пребиотики и пробиотики) явления регрессировали.

У 4 (0,4%) пациентов наблюдали ишемию печени с поражением печени различной степени по Child Pugh. У 42 (3,9%) больных наблюдалась паралитическая непроходимость толстой кишки, клинически идентичной псевдообструкции толстой кишки (Ogilvie–подобный синдром) на 6-й и 13-й дни госпитализации.

Абдоминальная рентгенография у пациентов с Огилвиподобным синдромом показывала значительные расширения толстой кишки с пневматозом и утолщением стенки слепой кишки. При диагностической лапаротомии у 2 пациентов (0,2%) были отмечены очаги некроза всей толстой кишки. Была выполнена тотальная колэктомия и концевая илеостомия. При гистологическом исследовании резецированной кишки выявлены очаговые трансмуральные участки некроза с острым фибринозно-гнойным серозитом. Общая 14-дневная летальность составила 15%. Смертность подгруппы пациентов, которые потребовали абдоминальной хирургии, составляла 40%.

Осложнения со стороны ЖКТ могут быть связаны с фармакологическими побочными эффектами применяемых препаратов при лечении COVID-19 и метаболическими и электролитными нарушениями у тяжелобольных. Кроме того, тяжелый острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), обусловленный новым коронавирусом COVID-19, может индуцировать тромбоз мелких сосудов кишечника, печени или вызвать вирусную энтероневропатию, и эти гипотезы требуют дальнейшего изучения.

У 24 (2,2%) пациентов были отмечены антибиотик-ассоциированные колиты различной степени выраженности с выраженными болями по ходу толстого кишечника, частым жидким стулом. Чаще всего антибиотик-ассоциированные колиты возникали при применении цефтриаксона.

У 31 (2,9%) пациентов с COVID-19 встречались мультисистемный воспалительный синдром и кожные проявления в виде ретикулярного ливедо, акральной концевой ишемии конечностей, мультиформной эритемы. Ретикулярное ливедо встречалось у 10 (0,9%) пациентов и было обусловлено тяжелым лактоацидозом (лактат крови был в пределах $>3,5$ ммоль/л). Акральная ишемия встречалась у 5 (0,5%) пациентов и потребовала ампутации пальцев кистей и стоп.

У 10 (0,9%) пациентов наблюдали развитие очагового некроза селезенки, из них в 3 случаях с образованием абсцессов селезенки и периспленических абсцессов, что потребовало проведения лапаротомии и спленэктомии (рис. 2). После спленэктомии отмечали понижение количества лейкоцитов (назначены антибиотики широкого спектра действия) и тромбоцитоз до 700×10^9 , что потребовало назначение антиагрегантов. У остальных больных консервативное лечение было успешным и оперативное лечение не потребовалось.

У 4 (0,4%) пациентов наблюдали развитие очагового некроза печени, из них в 1 случае с формированием абсцесса, что потребовало дренирования абсцесса дренажами Pig tail. В остальных случаях консервативное лечение было успешным и оперативное лечение не потребовалось.

Наличие интенсивного кашля, увеличение внутрибрюшного давления в результате гипомоторных расстройств и пареза кишечника у больных с подтвержденным COVID-19 создавали предпосылки для образования грыж и ущемления существующих грыж передней брюшной стенки. У 6 больных (0,6%) в связи с ущемлением грыж различной локализации выполнены оперативные вмешательства. После операций по поводу ущемленных вентральных и пупочных грыж у 3 (50%) больных наблюдали нагноение раны. Все больные последней группы были с ожирением 3-4 степени, с сахарным диабетом на фоне гормональной терапии глюкокортикоидами и после биологической терапии ингибиторами интерлейкинов. В связи с этим при грыжах различных локализаций для избегания гнойно-септических осложнений пластику выполняли местными тканями без применения сетчатых имплантатов.

В 62 (5,7%) случаях у больных с подтвержденным COVID-19 отмечен гидроторакс (табл. 2). В 46 (4,3%) случаях гидроторакс был двухсторонним и в 16 (1,4%) случаях односторонним. В 14 (1,3%) случаях на КТ груди толщина гидроторакса была <50 мм и не потребовала хирургических процедур по удалению. У 48 (4,4%) больных выполнено дренирование плевральной полости. У 16 (1,5%) пациентов наблюдался пневмоторакс, что потребовало дренирования плевральной полости. Причиной пневмоторакса были деструктивные изменения в легких, обусловленные COVID-19. В 3 случаях наблюдали спонтанный пневмоторакс, обусловленный буллезным поражением легких. У 4 (0,4%) больных пневмоторакс сочетался с пневмомедиастинумом. В 6 (0,6%) случаях наблюдали изолированный пневмомедиастинум. Все случаи пневмомедиастинума лечились консервативно.

У 37 (3,4%) больных возникла критическая ишемия нижней конечности по причине острого артериального илеофemorального тромбоза. Из них в 9 случаях (0,8%) выполнена тромбэктомия. Из 9 случаев тромбэктомии в 2 случаях возник ретромбоз, по поводу чего выполнена ампутация бедра на уровне верхней трети. У остальных 30 (2,8%) больных выполнена ампутация нижней конечности на уровне верхней трети бедра. Все больные получали антикоагулянтную терапию.

У 21 (1,9%) больного возникла критическая ишемия нижней конечности по причине острого артериального фemorального тромбоза. Из них в 6 (0,6%) случаях выполнена тромбэктомия. После тромбэктомии в 1 случае возник ретромбоз, по поводу чего выполнена

ампутация бедра на уровне в/3. У остальных 16 (1,5%) больных выполнена ампутация нижней конечности на уровне в/3 бедра. Все больные получали антикоагулянтную терапию.

У 8 (0,7%) больных возникла критическая ишемия конечности, обусловленная тромбозом подколенной артерии, артерий голени с контрактурой в голеностопном суставе, по поводу чего выполнена ампутация на уровне средней трети бедра. Гангрена стоп с критической ишемией наблюдалась у 7 (0,6%) пациентов, из них в 2 (0,2%) случаях двухсторонняя.

Всем пациентом выполнена ампутация стоп. Тромбоз артерий верхних конечностей наблюдали у 5 (0,5%) больных. Во всех случаях выполнена тромбэктомия с благоприятным исходом.

Таблица 2

Характеристика пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19
и структура экстраабдоминальных хирургических осложнений

Характеристики	Пациенты (n=1081)
Гидроторакс:	62 (5,7%)
Двухсторонний	46 (4,3%)
Односторонний	16 (1,5%)
Пневмоторакс	16 (1,5%)
Пневмоторакс +пневмомедиастинум	4 (0,4%)
Пневмомедиастинум	6 (0,6%)
Острый артериальный илеофemorальный тромбоз	37 (3,4%)
Острый артериальный femоральный тромбоз	21 (1,9%)
Острый тромбоз подколенной артерии	8 (0,7%)
Тромбоз артерий верхних конечностей	5 (0,5%)
Глубокая межмышечная флегмона шеи	1 (0,1%)
Гематома прямых мышц живота	16 (1,5%)
Спонтанная забрюшинная гематома	2 (0,2%)
Спонтанная гематома бедра	14 (1,3%)
Трахеостомия	72 (6,7%)

У одного (0,1%) пациента возникла глубокая межмышечная флегмона шеи. При ЭГДС признаков перфорации пищевода не было. У 16 (1,5%) пациентов наблюдали гематому прямых мышц живота. В 2 случаях наличие гематомы потребовало хирургического лечения. У 2 (0,2%) больных наблюдалась спонтанная забрюшинная гематома. Все больные были оперированы. У 14 (1,3%) больных наблюдали спонтанную гематому бедра с успешной консервативной терапией. У 72 (6,7%) пациентов выполнена трахеостомия. Показаниями для трахеостомии были длительная инвазивная вентиляция и санация трахеобронхиального дерева.

В заключение можно подчеркнуть, что внелегочные хирургические осложнения у больных с подтвержденным COVID-19 встречаются довольно часто, и часть из них являются

специфичными и характерными для «COVID-19 поражения» и требуют экстренного хирургического вмешательства. Следовательно, врачи первой линии должны быть осведомлены об этих осложнениях и должны при подозрении на хирургические осложнения консультировать пациентов с хирургом.

Список литературы

1. Pan L., Mu M., Yang I. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am J. Gastroenterol.* 2020. V.115. P.766–773.
2. Xiao F., Sun J., Xu Y. Infectious SARS-CoV-2 in feces of patient with severe COVID-19. *Emerg Infect Dis.* 2020. V. 26. P. 1920–1922.
3. Han C., Duan C., Zhang S. Digestive symptoms in COVID-19 patients with mild disease severity: clinical presentation, stool viral RNA testing, and outcomes. *Am J. Gastroenterol* 2020. V. 115. P. 916–923.
4. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb Haemost.* 2020. V. 18. P. 844–847.
5. Sahu T., Mehta A., Ratre Y.K., Jaiswal A., Vishvakarma N.K., Bhaskar L.V.K.S., Verma H.K. Current understanding of the impact of COVID-19 on gastrointestinal disease: Challenges and openings. *World J. Gastroenterol.* 2021. V. 27 (6). P. 449–469. DOI: 10.3748/wjg.v27.i6.449.
6. Mazza S., Sorce A., Peyvandi F., Vecchi M., Caprioli F. A fatal case of COVID-19 pneumonia occurring in a patient with severe acute ulcerative colitis. *Gut.* 2020. V. 69. P. 1148–1149.
7. Mirabito Colafella K.M., Bovee D.M., Danser A.H.J. The reninangiotensin-aldosterone system and its therapeutic targets. *Exp Eye Res.* 2019. V. 186. P. 107680.
8. Ianiro G., Mullish B.H., Kelly C.R. Screening of faecal microbiota transplant donors during the COVID-19 outbreak: suggestions for urgent updates from an international expert panel. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020. V. 5. P. 430–432.
9. Konturek P.C., Harsch I.A., Neurath M.F., Zopf Y.J. COVID-19 - more than respiratory disease: a gastroenterologist's perspective. *Physiol Pharmacol.* 2020. V. 71 (2). DOI: 10.26402/jpp.2020.2.02.
10. Weidinger C., Hegazy A.N., Glauben R., Siegmund B. COVID-19-from mucosal immunology to IBD patients. *Mucosal Immunol.* 2021. V. 14 (3). P. 566–573. DOI: 10.1038/s41385-021-00384-9.