



DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-180-8-4-9

COVID-19 и поражение внутренних органов: что мы знаем, выходя на плато?

Хлынова О.В., Карпунина Н.С., Василец Л.М.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Пермский край, г. Пермь, ул. Петropавловская, 26, 614000)

COVID-19 and organs damage: what do we know, coming to the flattening of the curve?

O.V. Khlynova, N.S. Karpunina, L.M. Vasilets

Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner (PSMU) (614000, Perm, st. Petropavlovskaya, 26, Russia)

Для цитирования: Хлынова О.В., Карпунина Н.С., Василец Л.М. COVID-19 и поражение внутренних органов: что мы знаем, выходя на плато? Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;180(8): 4–9. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-180-8-4-9

For citation: Khlynova O.V., Karpunina N.S., Vasilets L.M. COVID-19 and organs damage: what do we know, coming to the flattening of the curve? *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;180(8): 4–9. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-180-8-4-9

✉ Corresponding author:

**Карпунина
Наталья Сергеевна**
Nataliya S. Karpunina
karpuninapsma@mail.ru

Хлынова Ольга Витальевна, заведующая кафедрой госпитальной терапии и кардиологии, член-корр. РАН, д.м.н., профессор
Карпунина Наталья Сергеевна, профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии
Василец Любовь Михайловна, профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии.

Olga V. Khlynova, Head of the Department of Hospital Therapy and Cardiology, Perm State Medical University, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Ph.D., Professor

Nataliya S. Karpunina, Department of Hospital Therapy and Cardiology, Perm State Medical University, PhD, Professor

Lubov M. Vasilets, Department of Hospital Therapy and Cardiology, Perm State Medical University, PhD, Professor

Резюме

Цель представления настоящего обзора заключается в изложении современных данных о поражении сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Обзор посвящен обобщению мировых данных, известных к июню 2020 года. Предпринята попытка дать патофизиологическое обоснование структурным и функциональным изменениям внутренних органов. Основное внимание в статье уделено поражению сердечно-сосудистой системы, печени и тонкой кишки, а также вопросам диагностики и рационализации базисной терапии воспалительных заболеваний кишечника, артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: COVID-19, поражение печени, тонкой кишки, сердца и сосудов, оптимизация лечения

Summary

The aim of this review is to summarize the world data about cardiovascular and digestive systems damage, caused by COVID-19 infection, known by June 2020. An attempt was made to suggest a pathophysiological explanation of structural and functional changes in internal organs. The main focus of the article is on the damage of the cardiovascular system, liver and small intestine, as well as on the diagnosing and optimizing the basic therapy for inflammatory bowel diseases, arterial hypertension and coronary heart disease.

Keywords: COVID-19, liver and small intestine damage, cardiovascular disorders, treatment strategies

Введение

Вспышка коронавирусной инфекции в китайской провинции Хубэй в конце декабря 2019 года привела к объявлению Всемирной организацией здравоохранения пандемии 11 марта 2020 г. К концу мая во всем мире уже насчитывалось более 6 миллионов заболевших и почти 400 000 скончавшихся от COVID-19. Мир столкнулся с неизвестной инфекцией, вызывающей преимущественно тяжелое поражение нижних дыхательных путей, требующее кислородной поддержки и искусственной вентиляции легких. Вирус бросил вызов и научному сообществу: клиницисты остро нуждаются в понимании основных характеристик вируса, механизмов заражения и развития заболевания, а также в появлении потенциально эффективных лекарственных препаратов и надежной вакцины, пригодной для массовой профилактики. При этом существует дефицит объективной информации: публикации по данным вопросам, ежедневно появляющиеся в значительном объеме, зачастую противоречивы, в основном, это описание клинических случаев и результатов проспективных и ретроспективных клинических наблюдений. В то же время инициировано большое количество рандомизированных исследований, которые позволяют дать убедительные ответы на имеющиеся вопро-

сы, в особенности в отношении тактики ведения пациентов [1].

Регулярно обновляемые версии временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» содержат подробное описание методов диагностики COVID-19, современные подходы к дифференцированному лечению, освещают вопросы профилактики и соблюдения санитарно-противоэпидемического режима. В разделе, посвященном клиническим проявлениям COVID-19, акцент делается на клинические симптомы, характерные для поражения легких, определяющего в большинстве случаев прогноз заболевания [2]. Между тем, при COVID-19 могут поражаться и другие органы и системы организма, в том числе, сердечно-сосудистая и органы пищеварения. На статистику смертности влияют и фатальные изменения, обусловленные действием вируса, и активация хронических предсуществующих заболеваний сердца и желудочно-кишечного тракта. Данный обзор посвящен обобщению мировых данных, известных к июню 2020 года в отношении вопросов патофизиологии, диагностики и рационализации базисной терапии воспалительных заболеваний кишечника, артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца.

COVID-19 и патология желудочно-кишечного тракта

К настоящему времени установлено, что рецептор к ангиотензин-превращающему ферменту второго типа (ACE-2) экспрессируется в большом количестве не только в альвеолярных клетках 2 типа, но и в холангиоцитах, кардиомиоцитах, эпителиоцитах проксимальных почечных канальцев и мочевого пузыря, пищевода, гастроинтестинальном эпителии. Причем энтероциты занимают здесь лидирующее положение. Что касается трансмембранной сериновой протеазы 2 типа (TMPRSS2), ее продукция одинаково выражена и в энтеро-, и в колоноцитах [3, 4]. В биоптатах слизистой оболочки желудка, двенадцатиперстной и прямой кишки выявлен вирусный нуклеокапсид, что подтверждает возможность инфицирования пищеварительной трубки [3]. Более того, вирусная РНК продолжает определяться в образцах кала еще долго после отрицательных результатов в назофарингеальном содержимом, что вызывает определенные споры вокруг возможного фекально-орального механизма передачи [5, 6, 7]. Позиция ряда исследователей на текущий момент представляет гипотезу об отсутствии риска заражения через фекалии больного, что вполне соотносится с имеющимися данными по другим коронавирусным синдромам (SARS и MERS), а идентификация вирусной РНК в стуле объясняется временем транзита (укорочение при диарее, наличии сопутствующей патологии тонкой и толстой кишки). Более того установлено вирус-инактивирующее действие секрета колоноцитов, существенно уменьшающее вирусную нагрузку и «контагиозность» фекалий [3, 8]. Следует отметить, что низкий уровень pH снижает активность

вируса в течение 10 минут, а компоненты желчи, выступающие в качестве детергентов (лецитин, натриевая соль таурохолевой кислоты), вопреки ожиданиям, не оказывают ингибирующего действия на него [8]. Открытым остается вопрос о повышении проницаемости кишечной стенки как потенциального фактора риска диссеминации вируса с развитием системного поражения, в том числе легких и печени, особенно в тех случаях, когда заболевание дебютирует с гастроинтестинальными проявлениями [8]. Компьютерная томография органов брюшной полости у госпитализированных с COVID в среднетяжелом и тяжелом состоянии в 31% выявляла изменения рельефа кишечной стенки; у реанимационных пациентов в 2,7% случаев определялись признаки микротромбозов с развитием ишемии стенки кишки. При ультразвуковом исследовании печени и желчевыводящих путей признаки холестаза регистрировались в 51% случаев [9]. С другой стороны, по результатам наблюдений американских исследователей, при наличии гастроинтестинальных жалоб вероятность позитивного теста на COVID повышалась до 70%, при этом поражение ЖКТ ассоциировалось с более затяжным, но менее тяжелым течением инфекции [10]. Существуют, однако, и прямо противоположные наблюдения [11, 12].

Особого внимания с позиции риска инфицирования заслуживают пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), получающие базисную иммуносупрессивную терапию. Следует отметить, что наличие ВЗК, равно как и применение генно-инженерных биологических препаратов

(ведудлизумаб, устекинумаб), не меняет экспрессию генов, кодирующих продукцию ACE-2 и TMPRSS2 [3]. Есть мнение, что пациенты с ВЗК, постоянно получающие патогенетическую терапию, имеют риск заражения аналогичный популяционному, а вероятность развития у них «цитокинового шторма» может быть снижена [13]. Опыт итальянских исследователей, основанный на данных международного регистра SECURE-IBD, свидетельствует о необходимости продолжения лечения ингибиторами ФНО-альфа и блокаторами интерлейкина-6. Более того, по данным этого регистра установлено, что число тяжелых и среднетяжелых случаев было существенно ниже у пациентов с ВЗК, получающих анти-ФНО-альфа терапию, чем у больных, леченных глюкокортикостероидами (ГКС): только 15% потребовали госпитализации, умерло менее 3% против 67% и 25% соответственно среди получавших ГКС [14]. Индивидуального подхода требуют пациенты, получающие азатиоприн, метотрексат, 6-меркаптопурин и большие (более 20 мг/сутки) дозы ГКС: как правило, решение принимается в пользу их отмены [12].

Следует отметить и пересмотр подхода к выполнению эндоскопических процедур и операций в условиях пандемии COVID. Проведение диагностических манипуляций и оперативного лечения считается возможным только после обязательного тестирования на РНК SARS-CoV-2. Вопросы сортировки, госпитализации в «чистую» зону, отсрочки плановых вмешательств, выделения групп риска по необходимости экстренной эзофагогастродуоденоскопии, колоноскопии, лапароскопии прорабатываются и регулярно обновляются в соответствующих международных документах [11, 15].

Поражение печени, помимо инструментально выявляемого холестаза, проявляется также и умеренным повышением уровня печёночных ферментов (АСТ, АЛТ, ЛДГ) примерно у трети госпитализированных пациентов с COVID-19. Оно может возникнуть в результате иммунного повреждения, вызванного воспалительным ответом. Степень повышения, как правило, коррелирует с тяжестью вирусной инфекции. В случае развития «цитокинового шторма» и тяжелой гипоксии описаны случаи острой печеночной недостаточности. При легком течении инфекции лабораторные изменения оказываются преходящими и не требуют коррекции [16, 17].

Вирусное цитопатическое действие на данном этапе также не может быть исключено. Убедительных данных в пользу этой гипотезы до настоящего времени не получено, по данным

единичных посмертных исследований в Китае, а также ранее при MERS и SARS вирионы не идентифицировали в печеночной ткани [16, 17]. Гистологические изменения при COVID-19 были представлены дистрофией гепатоцитов, микро-васкулярным стеатозом, очаговыми некрозами с нейтрофильной инфильтрацией, а также увеличением числа лимфоцитов и моноцитов в портальных полях и микротромбозами синусоидных капилляров [17].

Кроме того, лабораторные находки часто ассоциируются с назначением противовирусных препаратов (лопинавир/ритонавир), что указывает и на потенциальное лекарственное поражение печени [16]. Возможно, именно этим объясняется вариабельность лабораторных изменений у пациентов различных клиник, получающих разнообразные лекарственные комбинации, в том числе с парацетамолом, осельтамивиром, умифеновиром. Стоит отметить, что щелочная фосфатаза и гамма-ГТП – маркер повреждения холангиоцитов – редко оказывались повышенными, несмотря на наличие в этих клетках рецепторов ACE2. В этой связи отдельного динамического изучения с оценкой влияния COVID-19 на прогноз заслуживают пациенты с первичным склерозирующим холангитом и билиарным циррозом.

Данные о связи имеющихся заболеваний печени с течением SARSCoV-2 инфекции в настоящее время очень ограничены, и многие вопросы остаются открытыми. Отчасти это связано с отсутствием в описательных китайских исследованиях анамнестических сведений о хронических заболеваниях печени пациентов с COVID-19. Так например, хронический вирусный гепатит В (более

распространенный в Китае, чем в Европе), по-видимому, не оказывает влияния на исходы COVID-19 [12]. В одной из работ отмечено существенное увеличение концентрации моноцитарного фактора хемотаксиса (MCP-1) у пациентов с вирусной инфекцией, который, как известно, играет ключевую роль в прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени [18].

Таким образом, вирус COVID-19 может поражать желудочно-кишечный тракт несколькими путями: возможно его рецептор-опосредованное проникновение в клетки; кроме того, он способен индуцировать воспаление и изменять проницаемость слизистых оболочек; иммунное воспаление может активировать хронические заболевания печени, повреждение которой может усугубляться применением нерегламентированных лекарственных препаратов.

COVID-19 и патология сердечно-сосудистой системы

Поражение сердечно-сосудистой системы, в целом, можно рассматривать с аналогичных позиций: существует риск развития вирусного миокардита, иммунного поражения миокарда, активации предсуществующих хронических заболеваний, в первую очередь, ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ), а также собственного кардиотоксического действия

противовирусных препаратов, либо изменения фармакокинетики и ожидаемых эффектов базисных лекарств, включая антиагреганты и антикоагулянты.

Патология сердечно-сосудистой системы может диагностироваться у 40% пациентов, умерших от инфекции COVID-19, и выступает независимым прогностическим фактором риска смерти [19, 20].

Сигнальные пути ACE-2, вовлечённые в каскад повреждения сердца, дисрегуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), возможность применения ингибиторов АПФ и сартанов в условиях COVID-19 стали предметом широкой дискуссии и потребовали выпуска целого ряда согласительных документов, разъясняющих позиции ведущих мировых кардиологических обществ по этому вопросу [1, 20]. Несмотря на единое мнение в отношении продолжения приема блокаторов РААС в условиях пандемии, равно как и остальных классов антигипертензивных препаратов, требуется длительное наблюдение за такими пациентами [21, 22, 23]. Количество «гипертоников», а также их приверженность терапии и достижение целевых значений АД отличается в разных странах и до настоящего времени не учитывается в отношении влияния на прогноз при вирусной инфекции. Вполне возможно, что большее прогностическое влияние оказывает возраст, этническая принадлежность, полиморфизм генов, кодирующих ACE-2, количество сопутствующих заболеваний, включая сахарный диабет, а не лекарственная терапия, рекомендуемая в этих случаях [24, 25]. Есть мнение и о том, что аэрополлютанты (диоксид азота и серы, угарный газ) также негативно влияют на течение вирусной инфекции [25]. Единичные экспериментальные работы пока оставляют больше вопросов: так, в работе немецких исследователей [26] установлено, что выраженную экспрессию ACE-2 дают кардиомиоциты и перикациты, гораздо в меньшей степени – фибробласты, эндотелиальные клетки и лейкоциты. Экспрессия варьирует в зависимости от нозологии: при аортальном стенозе больше, чем при сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса. Ингибиторы АПФ в большей степени, чем сартаны, влияют на повышение экспрессии ACE-2 [26]. Другая группа европейских кардиологов, напротив, исходя из уровня ACE-2 в периферической крови, не выявила разницы между принимавшими ингибиторы АПФ и сартаны, в то же время, была отмечена достоверно более высокая концентрация сывороточного ACE-2 у мужчин, чем у женщин [27]. Дебатируется и протективная роль ACE-2 в отношении развития осложненного течения COVID-19: его высокий уровень может стать полезным резервуаром в условиях повышенного расхода на связи с вирусными частицами [19]. Принимая во внимание этот факт, дан старт клиническому исследованию по использованию рекомбинантного человеческого ACE-2 для лечения пациентов с COVID-19 (NCT04335136).

Безусловно позитивно оценивается продолжение приема статинов в условиях коронавирусной инфекции. Более того, учитывая их известные плеiotропные эффекты (в первую очередь, противовоспалительный и антиоксидантный), они могут потенциально быть полезны во время заболевания. Имеются свидетельства их благоприятного влияния на липидный профиль у пациентов, получающих антиретровирусную терапию, а также у больных ревматоидным артритом, леченых тоцилизумабом. Старт с низких доз и регулярный мониторинг печеночных ферментов и креатинкиназы

позволит избежать нежелательных явлений в ходе лечения COVID-19 [28].

Проспективное наблюдение на протяжении 12 лет за пациентами, перенесшими SARS, позволяет констатировать развитие у них различных форм нарушений углеводного обмена (в 60%), гиперлипидемии (в 68%), кардиоваскулярных нарушений (в 44%) [29]. Не исключено, что новый вирус в силу схожести с предыдущим, может вызвать аналогичные изменения, что следует учитывать при выполнении профилактических мер, в том числе с применением статинов.

Частыми ближайшими осложнениями SARS со стороны сердца были гипотензия, миокардит, аритмии и внезапная сердечная смерть (ВСС). MERS также сопровождался миокардитом и сердечной недостаточностью. В силу определенной близости коронавирусов миокардит развивается и у пациентов с COVID-19, спустя несколько дней после начала лихорадки. При этом перикардит остается нехарактерным симптомом. Механизмы вызванного SARS-CoV-2 поражения миокарда могут быть связаны с активацией ACE-2, гипоксией, обусловленной дыхательной недостаточностью, а также с активацией адаптивных механизмов аутоиммунного типа посредством молекулярной мимикрии [19]. Установлено, что повышенные уровни тропонина I, вызванные поражением сердца, были связаны со значительно более высокой смертностью при COVID-19, особенно у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии [19, 30, 31]. Более того, это обстоятельство потребовало введения определенных нормативов в оценке уровня высокоспецифичного тропонина T/I для дифференциальной диагностики между острым сердечным повреждением (миокардит, синдром Такотсубо, инфаркт миокарда типа) и обострением ранее существовавших заболеваний, либо COVID-ассоциированным повышением кардиоселективных маркеров [20]. По данным аутопсии в зонах некроза кардиомиоцитов выявляли моноклеарную инфильтрацию, в меньшей степени CD4+ Т-клетки, что не противоречит Даласским критериям миокардита. Вирионы определяли только в тканевых макрофагах в интерстиции, что может быть связано с их миграцией из легочной ткани или с транзитной вирусемией [19]. До настоящего времени остается не ясным, возникает ли эта инфильтрация в рамках системной воспалительной реакции или в ответ на вирусную инвазию, а также нет единого мнения в отношении влияния вирус-ассоциированного миокардита на фракцию выброса левого желудочка [19]. По некоторым данным, острая сердечная недостаточность, обусловленная инфекционным поражением миокарда, может возникать у 23% пациентов, обнаружение признаков новой кардиомиопатии – у 33%. Указанный факт, как и возможная перегрузка правого желудочка при респираторном дистресс-синдроме, требует внимания при расчете водной нагрузки и инфузионной терапии [30]. В целом, следует отметить отсутствие консенсуса в отношении оптимальной схемы лечения предполагаемого миокардита, ассоциированного с COVID-19, особенно при его фульминантном течении, а поиски возможных эффективных мето-

дик и препаратов продолжают. В рамках такого поиска в эксперименте на лабораторных животных были получены данные об эффективности трансгенных клеток (клеток кардиосфер), секретирующих экзосомы с про- и противовоспалительными свойствами. Результаты эксперимента положили начало клиническому исследованию “CdcS for Cytokine Storm in Covid Syndrome Trial” с набором пациентов в критическом состоянии с лимфопенией и «цитокиновым штормом» [19].

Вопросы взаимосвязи вирусной инфекции с развитием острого коронарного синдрома (ОКС), маршрутизации и определения стратегии реваскуляризации подробно освещены в руководствах ведущих кардиологических ассоциаций [1, 20]. Сложности вызывает диагностика ОКС, учитывая схожесть клинической картины: инфаркт миокарда (ИМ), по некоторым данным, может стать первым симптомом новой коронавирусной инфекции в 85,7% случаев, у трети больных при ангиографии не выявляется окклюзия. Полагают, что обоснованием возникновения ИМ 2 типа является микроваскулярный тромбоз на фоне вирус-индуцированной эндотелиальной дисфункции и тромбофилии [32]. Ведение таких пациентов на фоне COVID-19 представляет пример трудного выбора оптимальной комбинации лекарственных средств с учетом противовирусной терапии и ее влияния на фармакокинетику, в частности, антиагрегантов. Так, в условиях COVID-19 у больных ОКС в течение года препаратом выбора может быть тикагрелор при отсутствии к нему противопоказаний в связи со значимо более низкой частотой сепсиса и легочных инфекций при отсутствии влияния на показатели спирометрии в сравнении с клопидогрелем. Следует, однако, учитывать, что его концентрация в присутствии лопинавира/ритонавира увеличивается [32].

Количество внезапных смертей в период карантина в марте-апреле 2020 г., особенно в домашних условиях, также сильно коррелировало с увеличением числа инфицированных больных. Аритмическая смерть, а также развитие фатальных нарушений ритма могут быть связаны с прямым повреждающим действием вируса на проводящую систему сердца, ухудшением течения хронической кардиальной патологии, электролитным дисбалансом, гиперактивностью симпатoadренальной системы и развитием острой ишемии.

Свой вклад в развитие аритмий до того, как были исключены из протоколов, успели внести и противовоспалительные препараты, с которыми были связаны большие надежды как с антивирусными агентами. Еще одним, по-видимому, недооцененным проаритмическим фактором риска следует считать влияние на электрофизиологические характеристики проводящей системы воспалительных цитокинов (интерлейкин-1, -6 и фактор некроза опухоли-альфа), способных модулировать работу калиевых и кальциевых каналов в кардиомиоцитах с удлинением интервала QT на ЭКГ и развитием нарушения ритма типа *torsades de pointes* [19, 31, 33].

Отдельного обсуждения заслуживают технологии оказания дистанционной консультативной поддержки пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Благодаря им удалось не только снизить риск инфицирования пожилых пациентов при очном контакте, но и существенно снизить расходы. В первую очередь, зарекомендовали себя телемедицинские проекты с применением приложений для смартфонов и других гаджетов [34]. Кроме того, положено начало созданию европейского регистра CAPACITY-COVID и сбору данных о влиянии новой коронавирусной инфекции на состояние сердечно-сосудистой системы, течение кардиоваскулярных заболеваний и традиционные способы их лечения [35].

Таким образом, пандемия COVID-19 вызвала настоящий бум исследований, достойных десятков обзоров и монографий, большая часть которых, безусловно, проливает свет на механизмы взаимодействия нового вируса с организмом человека. Вместе с тем многие вопросы патогенеза по-прежнему остаются нераскрытыми. Мы имеем представление о клинической картине, выявляем предикторы неблагоприятного течения заболевания, однако до сих пор не создали единого четкого алгоритма патогенетической терапии, зачастую используем вспомогательные и симптоматические лекарственные препараты и пособия. Новые эффективные терапевтические стратегии однозначно появятся в недалеком будущем. И даже если COVID-19 превратится в призрачное воспоминание, уроки, полученные в это смутное время, несомненно, послужат во благо лечения других тяжелых заболеваний, сопровождающихся гипериммунной реакцией с поражением сердечно-сосудистой, дыхательной и пищеварительной систем.

Литература | References

1. Шляхто Е. В., Конради А. О., Виллевалде С. В. и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения (БСК) в контексте пандемии COVID-19. Российский кардиологический журнал 2020; 25 (3): 129–148.
Shlyakho E. V., Konradi A. O., Arutyunov G. P., et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3801. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3801
2. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attach/000/050/116/original/28042020_%D0%9CR_COVID-19_v6.pdf.
Temporary guidelines “Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)”. Available https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attach/000/050/116/original/28042020_%D0%9CR_COVID-19_v6.pdf.
3. Burgueno Juan F., Reich A., Hazime H et al. Expression of SARS-CoV-2 Entry Molecules ACE2 and TMPRSS2 in the Gut of Patients With IBD. *Inflamm Bowel Dis*; 2020, Volume 26, Number 6, 797–808. doi: 10.1093/ibd/izaa085.
4. Wong S. H., Lui R. N., Sung J. J. Covid-19 and the digestive system. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020 Mar 25. doi: 10.1111/jgh.15047. [Epub ahead of print].

5. Musa Sh. Hepatic and gastrointestinal involvement in coronavirus disease 2019 (COVID-19): What do we know till now? Arab Journal of Gastroenterology, doi.org/10.1016/j.ajg.2020.03.002. [Epub ahead of print].
6. Yuan Tian, Long Rong, Weidong Nian, et al. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. Aliment Pharmacol Ther. 2020;51:843–851.
7. I-Cheng Lee, Teh-Ia Huo, Yi-Hsiang Huang. Gastrointestinal and Liver Manifestations in Patients with COVID-19. Journal of the Chinese Medical Association. doi:10.1097/JCMA.0000000000000319 [Epub ahead of print].
8. Ruochen Zang, Maria Florencia Gomez Castro, Broc T. McCune et al. TMPRSS2 and TMPRSS4 promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes. Science Immunology 13 May 2020: Vol. 5, Issue 47. doi: 10.1126/sciimmunol.abc3582.
9. Rajesh Bhayana, Avik Som, Matthew D Li et al. Abdominal Imaging Findings in COVID-19: Preliminary Observations. Radiology. doi.org/10.1148/radiol.2020201908 [Epub ahead of print].
10. Nobel Y.R., Phipps M., Zucker J. Gastrointestinal Symptoms and COVID-19: Case-Control Study from the United States, Gastroenterology. 2020. doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.017 [Epub ahead of print].
11. Musa Sh. Hepatic and gastrointestinal involvement in coronavirus disease 2019 (COVID-19): What do we know till now? Arab Journal of Gastroenterology. 2020. doi.org/10.1016/j.ajg.2020.03.002. [Epub ahead of print]
12. Ивашкин В. Т., Шептулин А. А., Зольникова О. Ю. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(3):7–25. doi.org/10.22416/1382–4376–2020–30–3–7.
Ivashkin V. T., Sheptulin A. A., Zolnikova O. Yu., et al. New Coronavirus Infection (COVID-19) and Digestive System. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(3):7–13. (In Russ.) https://doi.org/10.22416/1382–4376–2020–30–3–7
13. Monteleone G., Ardizzone S. Are Patients with Inflammatory Bowel Disease at Increased Risk for Covid-19 Infection? Journal of Crohn's and Colitis, 2020, 1–3 doi:10.1093/ecco-jcc/jjaa061 Advance Access publication March 26, 2020.
14. Tursi A., Vetrone L. M., Papa A. Anti-TNF- α Agents in Inflammatory Bowel Disease and Course of COVID-19. Inflamm Bowel Dis. 2020. doi: 10.1093/ibd/izaa114 [Epub ahead of print].
15. Hon Chi Yip, Philip Chiu, Cesare Hassan et al. ISDE guidance statement: management of upper gastrointestinal endoscopy and surgery in COVID-19 outbreak. Diseases of the Esophagus. 2020;33:1–4. doi: 10.1093/dote/daaa029.
16. Zhang Ch., Shi L., Wang Fu-Sheng. Liver injury in COVID-19: management and challenges. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020 May;5(5):428–430. doi: 10.1016/S2468–1253(20)30057–1.
17. Li Jie, Fan Jian-Gao. Characteristics and Mechanism of Liver Injury in 2019 Coronavirus Disease. J Clin Transl Hepatol. 2020;8(1):13–17. doi: 10.14218/JCTH.2020.00019.
18. Boeckmans J., Rodrigues R. M., Demuyser T. et al. COVID-19 and drug-induced liver injury: a problem of plenty or a petty point? Archives of Toxicology. doi.org/10.1007/s00204–020–02734–1 [Epub ahead of print].
19. Akhmerov A., Marbán E. COVID-19 and the Heart. Circulation Research. 2020. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317055 [Epub ahead of print].
20. The European Society for Cardiology. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESCCOVID-19-Guidance. (Last update: 28 May 2020).
21. Chia Siang Kow, Syed Tabish Razi Zaidi, Syed Shahzad Hasan. Cardiovascular Disease and Use of Renin-Angiotensin System Inhibitors in COVID-19. American Journal of Cardiovascular Drugs. 2020. doi.org/10.1007/s40256–020–00406–0 [Epub ahead of print].
22. Mancina G., Rea F., Ludergrani M. et al. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. The New England Journal of Medicine. May, 2020: 1–10. doi: 10.1056/NEJMoa2006923.
23. Reynolds R. H., Adhikari S., Pulgarin C. et al. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. The New England Journal of Medicine. May, 2020: 1–8. doi: 10.1056/NEJMoa2008975.
24. Kuster M. Gabriela, Pfister Otmar, Burkard Thilo. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? European Heart Journal. 2020;41:1801–1803. doi:10.1093/eurheartj/ehaa235.
25. Alifano M., Alifano P., Forgez P. et al. Renin-angiotensin system at the heart of COVID-19 pandemic. Biochimie. 2020. doi.org/10.1016/j.biochi.2020.04.008 [Epub ahead of print].
26. Nicin Luka, Abplanalp Tyler Wesley, Mellentin Hannah. Cell type-specific expression of the putative SARS-CoV-2 receptor ACE2 in human hearts. European Heart Journal. 2020;41:1804–1806. doi:10.1093/eurheartj/ehaa311.
27. Sama E. Iziah, Ravera Alice, Santema T. Bernadet et al. Circulating plasma concentrations of angiotensin-converting enzyme 2 in men and women with heart failure and effects of renin-angiotensin-aldosterone inhibitors. European Heart Journal. 2020;41: 810–1817. doi:10.1093/eurheartj/ehaa373.
28. Castiglione V., Chiriaco M., Emdin M. et al. Statin therapy in COVID-19 infection. European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy. 2020. doi:10.1093/ehjcvp/pvaa042 [Epub ahead of print].
29. Zheng Ying- Ying, Ma Tong Yi-, Zhan Ying Jin-. COVID-19 and the cardiovascular system. Nature Reviews. Cardiology. Volume 17; May 2020: 259–260.
30. Long B., Brady J. W., Koyfman A. et al. Cardiovascular complications in COVID-19. American Journal of Emergency Medicine, 2020. doi.org/ 10.1016/j.ajem.2020.04.048 [Epub ahead of print].
31. Tao Guo, Yongzhen Fan, Ming Chen et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol. doi:10.1001/jamacardio.2020.1017. Published online March 27, 2020. Corrected on May 20, 2020.
32. Aksit E., Kirilmaz B., Gazi E et al. Ticagrelor Can Be an Important Agent in the Treatment of Severe COVID-19 Patients with Myocardial Infarction Balkan Med J. 2020 Jun 1;37(4):233–233. doi: 10.4274/balkanmedj.galenos.2020.2020.4.100. Epub 2020 Apr 24.
33. Boukhris M., Hillani A., Moroni F. et al. Cardiovascular implications of the COVID-19 pandemic: a global perspective. Can J Cardiol. 2020 May 16 doi: 10.1016/j.cjca.2020.05.018 [Epub ahead of print].
34. Linz D., Pluymaekers N., Hendriks J. TeleCheck-AF for COVID-19: A European mHealth project to facilitate atrial fibrillation management through teleconsultation during COVID19. European Heart Journal. 2020; Volume 41, Issue 21, 1 June 2020:1954–1955. doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa404.
35. Linschoten M., Asselbergs F. W. CAPACITY-COVID: a European Registry to determine the role of cardiovascular disease in the COVID-19 pandemic. European Heart Journal; 2020. doi:10.1093/eurheartj/ehaa280.