

ISSN 2181-5887



# O'ZBEKISTON TERAPIYA AXBOROTNOMASI



## ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК УЗБЕКИСТАНА

№ 1, 2022

## ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ БОЛЬНЫХ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

СОБИРОВА Г.Н., КАРИМОВ М.М., ЗАГАРОВА Н.Р., АБДУЛЛАЕВ А.Х.

*Ташкентская медицинская академия, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации, Хорезмский филиал ташкентской медицинской академии*

### ХУЛОСА

#### ЯНГИ КОРОНОВИРУС ИНФЕКЦИЯЛИ БЕМОРЛАРДА ГАСТРОИНТЕСТИНАЛ ЎЗГАРИШЛАР

**Собирова Г.Н., Каримов М.М., Загарова Н.Р., Абдуллаев А.Х.**

Мақолада янги коронавирус инфекцияда гастроэнтерологик кўринишларини ўрганишга бағишланган текширувларининг тавсифи келтирилган. Кўрсатилишича, SARS-CoV-2ли беморларда касалликнинг традицион кўринишларидан ташқари, яна диарея, кўнгил айниши ва қайт қилиш каби симптомлар кузатилади. Бунда ошқозон ичак тизимининг шикастланиши вируснинг тўғри таъсиридан ташқари, яна тўқималар функцияларини бузилиши касалликка иммун жавобнинг ҳисобига пайдо бўлиши кўрсатилган. Яна таъкидланишича, антибиотикларни, глюкокортикостероидларни, вирусга қарши дори воситаларини, энтерал озиқлантиришни узоқ даврда қўлланилиши беморларда дориларнинг салбий таъсирлари пайдо бўлишига олиб келади.

**Калитли сўзлар:** SARS-CoV-2, ичак, диарея, ошқозон ичак тракти.

### SUMMARY

#### GASTROINTESTINAL DISORDERS IN PATIENTS WITH A NEW CORONAVIRUS INFECTION

**Sobirova G.N., Karimov M.M., Zagarova N.R., Abdullaev A.Kh.**

The article presents a review of studies on gastroenterological manifestations of a new coronavirus infection. It has been shown that in addition to the traditional symptoms, patients with SARS-CoV-2 most often have symptoms such as diarrhea, nausea and vomiting. It has been demonstrated that the disturbance of the gastrointestinal tract occurs both by the direct effect of the virus and by the dysfunction of tissues and organs under the influence of the immune response. It is emphasized that long-term use of antibiotics, antiviral drugs, enteral nutrition, glucocorticosteroids leads to side effects of drugs in patients.

**Keywords:** SARS-CoV-2, intestines, diarrhea, gastrointestinal tract.

### РЕЗЮМЕ

#### ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ БОЛЬНЫХ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

**Собирова Г.Н., Каримов М.М., Загарова Н.Р., Абдуллаев А.Х.**

*Ташкентская медицинская академия, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации, Хорезмский филиал ташкентской медицинской академии*

В статье представлен обзор исследований по гастроэнтерологическим проявлениям новой коронавирусной инфекции. Показано, что кроме традиционных симптомов у больных с SARS-CoV-2 наиболее часто наблюдаются такие симптомы, как диарея, тошнота и рвота. Продемонстрировано, что поражение желудочно-кишечного тракта происходит как прямым действием вируса, так и нарушением функции тканей и органов под действием иммунного ответа. Подчеркнуто что длительный приём антибиотиков, противовирусных препаратов, энтерального питания, глюкокортикостероидов приводит к возникновению побочных эффектов препаратов у больных.

**Ключевые слова:** SARS-CoV-2, кишечник, диарея, желудочно-кишечный тракт.

Глобальные и региональные последствия пандемии SARS-CoV-2 по-прежнему вызывают серьезную озабоченность. Хотя доступность вакцин против вируса SARS-CoV-2, частично ос-

лабила эту тревогу в некоторых частях мира, она остается преобладающим глобальным кризисом общественного здравоохранения. Причинами, усугубляющими эту проблему, является мутации

вируса и изменчивость клинической картины. Для типичного течения COVID-19 характерны повышение температуры тела, сухой кашель, одышка, утомляемость, тяжесть в грудной клетке. В дебюте заболевания может присутствовать миалгия, спутанность сознания, головные боли, учащенное сердцебиение [1].

В ранних публикациях сообщалось, что от 1% до 3,8% случаев встречаются желудочно-кишечные симптомы [2]. Позже была показана более высокая частота гастроэнтерологических симптомов, проявляющихся диареей и тошнотой в 10,1% и рвотой в 3,6% случаев [3]. Наиболее частым гастроэнтерологическим симптомом является диарея. Так в Гонконге, во время появления SARS 2003 г., вызванной вирусом рода *Coronavirus*, у каждого пятого отмечалось нарушение стула [4,5]. Длительность диареи соответствовала три-четырем дням и в чаще всего купировалась самостоятельно [5]. У пациентов с другим коронавирусом (MERS) отмечались такие проявления желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), как диарея, боль в животе тошнота и рвота, которые отмечались в 11,5–32% случаев [6].

Некоторые исследователи описали гастроэнтерологические симптомы SARS-CoV-2 сопровождающиеся с обнаружением вируса в фекалиях. Так, два крупных клинических исследования Китая были посвящены симптомам ЖКТ и обнаружению вируса в фекалиях [7]. В одном из них J i n X с соавт. исследовали 74 пациента, инфицированных SARS-CoV-2, с клиническими проявлениями в виде диареи, тошноты и рвоты. До 28% лиц с гастроэнтерологическими симптомами не имели респираторной симптоматики. Исследователи показали, что у обследованной группы по сравнению с пациентами без симптомов ЖКТ (n=577) в целом отмечалось более тяжелое или критическое состояние пациентов, с температурой тела более 38,5°C и высокими показателями аминотрансфераз. Среди общего числа обследованных пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 (n=651), у 11,4% наблюдались симптомы поражения печени или кишечника [7,8]. В другом исследовании L i n L. и соавт. изучили данные 95 пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, где у 61,1% были выявлены признаки различных гастроэнтерологических симптомов, наиболее значимыми из которых были диарея (24,2%), тошнота (17,9%), рвота (4,2%) и нарушение функции печени (32,6%). Важно отметить, что SARS-CoV-2 был обнаружен у трех из шести лиц в биопсийном материале, взятом при проведении эзофагогастродуоденоскопии. У двух пациентов вирус был обнаружен в пищеводе, желудке, двенадцатиперстной кишке и прямой кишке, что доказывает, что этот вирус присутствует во всем ЖКТ. В 52,4% (n=22) случаях вирус был определен в исследованных образцах фекалий [9]. Таким образом, в двух публикациях была подчеркнута распространенность симптомов ЖКТ у больных с COVID-19.

Еще в одном исследовании Xiao F. и соавт. изучали истории болезней 73 госпитализированных пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, в Китае, при этом у 53,4% лиц был положительный результат теста на вирус в кале в период с 1 по 12 день инфекции [10]. Важно отметить, что более 20% инфицированных пациентов имели положительный вирус в фекалиях даже после элиминации вируса в дыхательных путях. Аналогичные результаты, проведенные в Сингапуре, показали, что у 50% пациентов с COVID-19 был обнаружен фекальный вирус, но только примерно половина этих пациентов жаловалась на наличие диареи [11].

В некоторых случаях диарея может выступать на первый план в клинической картине COVID-19. Y. Song и соавт. описали больного, 22 лет, который был госпитализирован с жалобами на частый жидкий стул 3–4 раза в сутки и субфебрильную температуру при отсутствии каких-либо других клинических симптомов. Рентгенологически была выявлена двухсторонняя пневмония, а в мазке, взятом из носоглотки, была обнаружена РНК SARS-CoV-2. После специфической противовирусной терапии (лопинавир и ритонавир) диарея прекратилась параллельно с исчезновением изменений в легких [12]. Таким образом, накапливаются доказательства того, что симптомы ЖКТ являются общими, и SARS-CoV-2 может быть обнаружен в фекалиях примерно у 50% инфицированных лиц, но, по-видимому, нет четкой корреляции между гастроэнтерологическими симптомами и наличием вируса в кале.

Что остается менее ясным, так это почему SARS-CoV-2 вызывает гастроэнтерологические симптомы. В тоже время остаётся открытым вопрос, может ли SARS-CoV-2 передаваться через пищеварительный тракт, кроме дыхательных путей. Предпосылкой заражения инфекции является его проникновение в клетки хозяина. Подобно своему предшественнику SARS-CoV, SARS-CoV-2 использует ангиотензинпревращающий фермент-2 (ACE2) в качестве вирусного рецептора для проникновения в клетки-хозяина, а ACE2 является важным регулятором воспаления кишечника [13].

Интригующим открытием была более высокая экспрессия ACE2 в энтероцитах подвздошной и толстой кишки, по сравнению с легкими [14]. Остаётся не изученным вопрос, усиливает ли воспаление кишечника экспрессию ACE2 в кишечнике и повышает ли риск для пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Примерно в 50% случаев обнаружение SARS-CoV-2 одновременно в образцах фекалий и слизистой оболочке кишечника инфицированных пациентов позволяют предположить, что кишечные симптомы могут быть вызваны инвазией энтероцитов, экспрессирующих ACE2. Другими словами, ЖКТ может быть альтернативным путем инфекции. Более чем у половины пациентов образцы фекалий оставались положи-

тельными при тестировании на РНК SARS-CoV2 в среднем в течение 11 дней после элиминации вируса в дыхательных путях [15].

В исследовании было продемонстрировано наличие РНК SARS-CoV-2 как в анальных мазках, так и в анализах кала у 29–80% больных. В других работах было подчеркнуто вирус может быть сохранен в анализе кале до 49 дней от начала заболевания. Эти выводы побуждают исследователей задаться вопросом: живой ли вирус, если да, то в какой концентрации? [16].

Недавнее исследование дополнительно подтвердило, что у 8 из 10 инфицированных детей были устойчиво положительные вирусные мазки из прямой кишки после того, как тест из носоглотки был отрицательным [17]. В тоже время, Wölfle et al. идентифицировали вирус SARS-CoV-2 из образцов, взятых из носоглотки, но не смогли выделить его из образцов кала [18]. Интересно продемонстрировать случай, при котором выявление SARS-CoV-2 обнаружено при электронной микроскопии в образцах кала у двух пациентов, у которых не было диареи. Этот результат подчеркивает возможность передачи инфекции фекально-оральным путем [19, 20].

В другой работе Zhang et al. подчеркнули, что живой SARS-CoV-2 может быть выделен из образцов стула и способен инфицировать и раз-

множаться в клетках VERO почек обезьяны. Авторы пришли к выводу: «Живой вирус в фекалиях может быть важным источником заражения, что может привести к заражению и дальнейшему распространению в районах с плохими санитарными условиями» [21].

Анализируя литературные источники, можно предположить, что гастроэнтерологические проявления новой коронавирусной инфекции инициируются как прямым действием вируса, так и поражением тканей и органов под действием иммунного ответа. Наиболее изученными механизмами желудочно-кишечных проявлений является наличие тропизма вируса к пищеварительному тракту, проявляющееся симптомами поражения печени и кишечника у больных с COVID-19. Кроме того, возникновение цитокинового шторма, проявляется активацией лимфоцитов, усилением активности провоспалительных цитокинов, и соответственно системного воспалительного ответа, поражающее ЖКТ [22]. И наконец, длительный приём антибиотиков, противовирусных препаратов, энтерального питания, глюкокортикостероидов приводит к возникновению побочных эффектов препаратов [23].

Было проанализировано 6 метаанализов по наличию желудочно-кишечных симптомов у больных с COVID-19, где участвовало более 53 000 человек.

Таблица 1

**Метаанализ исследований пациентов с COVID-19 с желудочно-кишечными симптомами**

Количество больных COVID-19	Желудочно-кишечные симптомы	Диарея	Тошнота / Рвота	Боль в животе	Число исследований, использованных в метаанализе	Ссылка
2 477	13%	7.8%	5.5%	2,7%	17	[24]
4 243	17.6%	12,5%	10,2%	9.2%	60	[25]
4 805	Нет сообщений	7.4%	4.6%	Нет сообщений	29	[26]
5 601	9.8%	10.4%	7.7%	6.9%	37	[27]
17 776	20%	13%	8%	4%	108	[28]
18 246	Не сообщений	11.5%	6.3%	2,3%	43	[29]

Проведенный анализ выявил отсутствие значимой корреляции у пациентов с новой коронавирусной инфекцией с наличием и отсутствием жалоб со стороны органов пищеварения [30–32]. В тоже время в другом исследовании было показано наличие достоверной разницы у пациентов с COVID-19 различной степени тяжести и жалобами на боль в животе и анорексию [33]. Необходимы дальнейшие исследования, в том числе региональные с большей выборкой

пациентов для окончательных умозаключений [34–39].

В исследованиях было показано, что первичным этапом инфицирования SARS-CoV-2 считается взаимодействие спайкового белка с рецепторами ACE2. Он экспрессируется на поверхности альвеолоцитов, кардиомиоцитов, гепатоцитов, холангиоцитов, эндотелиальных клеток сосудов, почечных канальцев и нейроглии. При этом самый наиболее высокая концентрация определя-

ется на слизистой оболочке подвздошной кишки и толстой кишки [40,41]. Продемонстрировано, что ACE2 играет большое значение в поддержании целостности эпителиального барьера кишечника и состояния нормальной микробиоценоза кишечника [42]. В тоже время было отмечено снижение нормальной микрофлоры кишечника и увеличение условно-патогенной флоры среди больных COVID-19 [43]. При этом подобные видоизменения выявляются у подавляющей части пациентов вне зависимости от того, получали они медикаментозную терапию или нет. Нужно отметить, что у больных с COVID-19 наблюдается снижение числа грамположительных анаэробных бактерий таких, как *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale* и *Bifidobacteria*, которые сохраняется в течение 1–3 месяцев после полной элиминации вируса [44]. В бактериологическом анализе больных с SARS-CoV-2 средней и тяжелой степени было определен более выраженный уровень условно-патогенных бактерий (*Collinsella aerofaciens* и *tanakaei*, *Morganella morgani*, *Streptococcus infantis* [45]. Изменение кишечного микробиоценоза приводит к воспалительным изменениям слизистой кишечника, которые ассоциируются повышением фекального кальпротектина у лиц с COVID-19 и диареей [46]. Имеется мнения о возможности провокации дисфункции кишечника «цитокинового шторма», усугубляющего течение заболевания [47].

Необходимо отметить, что у больных с желудочно-кишечными симптомами прогноз заболевания менее благоприятный, чем у пациентов без таких проявлений [48]. Так, были проанализированы исследования по наличию симптомов тошноты и рвоты у больных с COVID-19. Был изучен метаанализ, в который было включено 26 клинических исследований, где принимало участие почти 6000 лиц. Суммарная распространенность соответствовала 7,8%. В 7-ми исследованиях пациентов из США, Нидерландов, Германии, Австралии и Сингапура были получены наиболее высокие результаты – 14,9% (CI 95% 13,3–16,6), что 3 раза превышала данные китайских ученых [22].

В другом метаанализе было проанализировано 43 исследования, где изучены результаты более 10500 пациентов с COVID-19. Согласно данным исследования было подчеркнuto, что наличие

симптома диареи отмечалась в 7,7% случаях (95% ДИ 7,2–8,2) [23]. В купировании диареи проводили симптоматическую терапию, включающую в себя применение диоктаэдрического монтмориллонита и лоперамида, в ряде случаев добавляли препараты, нормализующие кишечную микрофлору такие как пробиотики, а при наличии болевого синдрома – спазмолитики. При нарушениях электролитного баланса дополнительно назначали регидратационную терапию [32].

Резюмируя вышесказанное, необходимо подчеркнуть, что проведенные исследования дают новое представление о нашем понимании распространности, этиологии и потенциальных механизмов COVID-19 в желудочно-кишечном тракте, имеющих решающее значение для определения мер профилактики, клинической помощи и стратегий лечения. Остаются без ответа проблема обнаружения вируса в мазках кала прямой кишки у бессимптомных субъектов. Также остаётся не ясным является ли ACE2 прямым посредником для проникновения SARS-CoV-2 в ЖКТ и как вирус может выжить при прохождении через экстремальную среду pH пищеварительной системы. В настоящее время длительное выделение инфекции в анализе кала у пациентов даже после удаления вируса из дыхательных путей предполагает, что у пациентов с COVID-19 следует рассмотреть возможность тестирования анализа кала с соответствующими мерами предосторожности при передаче инфекции госпитализированным пациентам, у которых остается положительный фекальный тест. Для контроля распространения вируса, особенно у бессимптомных носителей, необходимы дальнейшие исследования для определения жизнеспособности и патогенности SARS-CoV-2 в фекалиях [23]. В связи с тем, больные с наличием инфекции SARS-CoV-2 проявляющейся гастроэнтерологическими симптомами могут быть попасть в терапевтические отделения, это в свою очередь может способствовать как дальнейшему распространению вируса, так и затруднит своевременную постановку диагноза. Таким образом, необходимо быть более бдительным и настороженным на предмет COVID-19 с больными с наличием с симптомов ЖКТ, а в случае обнаружения, своевременно проводить коррекцию нарушенных параметров.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Особенности новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта: Временные методические рекомендации № 69 / Шкурко Т.В., Веселов А.В., Князев О.В., Парфенов А.И., Каграманова А.В. – М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2020. – 32 с.
2. Huang C., Wang Y., Li X, et al. /Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. // Lancet 2020;395:497–506.
3. Wang D., Hu B., Hu C., et al. /Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. //JAMA 2020;323:1061.
4. Lee N., Hui D., Wu A. et al. /A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 348. №20. P. 1986–1994.
5. Leung W.K., To K.F., Chan P.K. et al. // Enteric involvement of severe acute respiratory

- syndrome-associated coronavirus infection // *Gastroenterology*. 2003. Vol. 125. №4. P. 1011–1017.
6. Chan J.F., Lau S.K., To K.K. et al. /Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease // *Clin. Microbiol. Rev.* 2015. Vol. 28. №2. P. 465–522
  7. Jin X., Lian J-S, Hu J-H., et al. /Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID–19) with gastrointestinal symptoms.// *Gut* 2020;69:1002–9
  8. Ng SC, Tilg H/COVID–19 and the gastrointestinal tract: more than meets the eye // *Gut* 2020;69:973–974.
  9. Lin L., Jiang X., Zhang Z., et al. /Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV–2 infection. // *Gut* 2020;69:997–1001.
  10. Xiao F., Tang M., Zheng X., et al. /Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV–2. *Gastroenterology* 2020 May;158(6):1831–1833. e3. doi: 10,1053/j.gastro.2020,02,055. //Epub 2020 Mar 3.
  11. Ong J., Young BE., Ong S./COVID–19 in gastroenterology: a clinical perspective. // *Gut* 2020;69:1144–5.
  12. Song Y., Liu P., Shi XL., et al. //SARS-CoV–2 induced diarrhoea as onset symptom in patient with COVID–19. // *Gut* 2020;69:1143–4.
  13. Hashimoto T., Perlot T., Rehman A., et al. / ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. // *Nature* 2012;487:477–81.
  14. Zhang H., Kang Z., Gong H., et al. / Digestive system is a potential route of COVID–19: an analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process. // *Gut* 2020;69:1010–8.
  15. Wu Y., Guo C., Tang., et al. /Prolonged presence of SARS-CoV–2 viral RNA in faecal samples.// *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020.
  16. Kai Hilpert /Is the Gut Microbiome a Target for Adjuvant Treatment of COVID–19? // *Biologics* 2021, 1 (3), 285–299.
  17. Xu Y., Li X., Zhu B., et al. / Characteristics of pediatric SARS-CoV–2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding.// *Nat Med* 2020;395.
  18. Wölfel, R.; Corman, V.M.; Guggemos, W.; Seilmaier, M.; Zange, S.; Müller, M.A.; Niemeyer, D.; Jones, T.C.; Vollmar, P.; Rothe, C.; et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID–2019. *Nature* 2020, 581, 465–469.
  19. Wang W., Xu Y., Gao R., et al. Detection of SARS-CoV–2 in different types of clinical specimens. *JAMA* 2020.
  20. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Зольникова О.Ю., Охлобыстин А.В., Полуэктова Е.А., Трухманов А.С., Широкова Е.Н., Гоник М.И., Трофимовская Н.И. Новая коронавирусная инфекция (COVID–19) и система органов пищеварения. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(3):7–13
  21. Zhang H., Ai J.W., Yang W., et al. /Metatranscriptomic characterization of COVID–19 identified a host transcriptional classifier associated with immune signaling.// *Clin Infect Dis.* 2020; 28./
  22. Sultan S., Altayar O., Siddique S.M. et al. AGA Institute rapid review of the gastrointestinal and liver manifestations of COVID–19, meta-analysis of international data, and recommendations for the consultative management of patients with COVID–19 // *Gastroenterology*. 2020. Vol. 159. № 1. P. 320–334.e27.
  23. Шенгелия М.И., Иванова В.А., Вечорко В.И. и др. /Гастроэнтерологические проявления у пациентов с инфекцией COVID–19 // *Эффективная фармакотерапия*. 2020. Т. 16. № 30. С. 44–49. DOI 10,33978/2307–3586–2020–16–30–44–49
  24. Xiao F., Tang M., Zheng X. et al. /Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV–2. // *Gastroenterology*. 2020; 158(6):1831–1833.e3. DOI: 10,1053/j.gastro.2020,02,055.
  25. Nowak J.K., Lindstrøm J.C., Kalla R. et al. / Age, Inflammation, and disease location are critical determinants of intestinal expression of SARS-CoV–2 Receptor ACE2 and TMPRSS2 in Inflammatory Bowel Disease. // *Gastroenterology*. 2020; 159(3):1151–1154.e2. DOI: 10,1053/j.gastro.2020,05,030.
  26. Perlot T., Penninger J.M. /ACE2 – from the renin-angiotensin system to gut microbiota and malnutrition. // *Microbes Infect.* 2013; 15(13):866–873. DOI: 10,1016/j.micinf.2013,08,003.
  27. Hashimoto T., Perlot T., Rehman A. et al. /// ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature*. 2012; 487(7408):477–481. DOI: 10,1038/nature11228.
  28. Yeoh Y.K., Zuo T., Lui G.C. et al. /Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID–19. // *Gut* 2021;0:1–9. doi:10,1136/gut-jnl–2020–323020
  29. Schmulson M., Ghoshal U.C., Barbara G. /Managing the Inevitable Surge of Post-COVID–19 Functional Gastrointestinal Disorders. /// *Am J Gastroenterol*. 2021;116(1):4–7. DOI: 10,14309/ajg.0000000000001062,
  30. Fang, D.; Ma, J.; Guang, J.; Wang, M.; Song, Y.; Tian, D. Manifestations of digestive system in hospitalized patients with novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A single-center, descriptive study.// *Chin. J. Dig.* 2020, 40, E005.
  31. Guan, W.-J.; Ni, Z.-Y.; Hu, Y.; Liang, W.-H.; Ou, C.-Q.; He, J.-X.; Liu, L.; Shan, H.; Lei, C.-L.; Hui, D.S.; et al. /Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. // *N. Engl. J. Med.* 2020, 382. 1708–1720.
  32. Tian, Y.; Rong, L.; Nian, W.; He, Y. /Review article: Gastrointestinal features in COVID–19 and

- the possibility of faecal transmission. //Aliment. Pharmacol. Ther. 2020, 51, 843–851.
33. Wang, D.; Hu, B.; Hu, C.; Zhu, F.; Liu, X.; Zhang, J.; Wang, B.; Xiang, H.; Cheng, Z.; Xiong, Y.; et al. /Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. //JAMA 2020, 323, 1061–1069,
  34. 15.Kumar, V.C.S.; Mukherjee, S.; Harne, P.S.; Subedi, A.; Ganapathy, M.K.; Patthipati, V.S.; Sapkota, B./ Novelty in the gut: A systematic review and meta-analysis of the gastrointestinal manifestations of COVID–19. //BMJ Open Gastroenterol. 2020, 7, 417. Available online: <http://bmjopengastro.bmj.com/> (accessed on 5 October 2020).
  35. Cheung, K.S.; Hung, I.F.; Chan, P.P.; Lung, K.C.; Tso, E.; Liu, R.; Ng, Y.Y.; Chu, M.Y.; Chung, T.W.; Tam, A.R.; et al. /Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV–2 infection and virus load in fecal samples from the Hong Kong cohort and systematic review and meta-analysis. // Gastroenterology 2020, 159, 81–95.
  36. Parasa, S.; Desai, M.; Chandrasekar, V.T.; Patel, H.K.; Kennedy, K.F.; Roesch, T.; Spadaccini, M.; Colombo, M.; Gabbiadini, R.; Artifon, E.L.; et al. / Prevalence of gastrointestinal symptoms and fecal viral shedding in patients with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. // JAMA Netw. Open 2020, 3, e2011335. Available online: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2767009>
  37. Rokkas, T. /Gastrointestinal involvement in COVID–19: A systematic review and meta-analysis. //Ann. Gastroenterol. 2020, 33, 355–365.
  38. Dorrell, R.D.; Dougherty, M.K.; Barash, E.L.; Lichtig, A.E.; Clayton, S.B.; Jensen, E.T. Gastrointestinal and hepatic manifestations of COVID–19: A systematic review and meta-analysis. //JGH Open 2021, 5, 107–115.
  39. Silva, F.A.F.D.; Brito, B.B.D.; Santos, M.L.C.; Marques, H.S.; Silva, R.T.D.; Carvalho, L.S.D.; Vieira, E.S.; Oliveira, M.V.; Melo, F.F.D. COVID–19 gastrointestinal manifestations: A systematic review. //Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 2020, 53, 1–11.
  40. Xiao F., Tang M., Zheng X. et al. /Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV–2. // Gastroenterology. 2020;158(6):1831–1833.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.055.
  41. Nowak J.K., Lindstrøm J.C., Kalla R. et al. / Age, Inflammation, and disease location are critical determinants of intestinal expression of SARS-CoV–2 Receptor ACE2 and TMPRSS2 in Inflammatory Bowel Disease. //Gastroenterology. 2020;159(3):1151–1154.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.030.
  42. Perlot T., Penninger J.M. /ACE2 – from the renin-angiotensin system to gut microbiota and malnutrition. //Microbes Infect. 2013;15(13):866–873. DOI: 10.1016/j.micinf.2013.08.003.
  43. Yeoh Y.K., Zuo T., Lui G.C. et al. /Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID–19. //Gut 2021;70(4):698–706. DOI: 10.1136/gutjnl–2020–323020.
  44. Schmulson M., Ghoshal U.C., Barbara G. / Managing the Inevitable Surge of Post-COVID–19 Functional Gastrointestinal Disorders. //Am J Gastroenterol. 2021;116(1):4–7. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001062,
  45. Zuo T., Liu Q., Zhang F. et al. /Depicting SARS-CoV–2 faecal viral activity in association with gut microbiota composition in patients with COVID–19. //Gut. 2021;70(2):276–284. DOI: 10.1136/gutjnl–2020–322294.
  46. Effenberger M., Grabherr F., Mayr L. et al. /Faecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID–19. //Gut. 2020;69(8):1543–1544. DOI: 10.1136/gutjnl–2020–321388.
  47. Penninger J.M., Grant M.B., Sung J.J.Y. / The Role of Angiotensin Converting Enzyme 2 in Modulating Gut Microbiota, Intestinal Inflammation, and Coronavirus Infection. // Gastroenterology. 2021; 160(1):39–46. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.07.067.
  48. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID–19) in China // Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. 2020. Vol. 41. №2. P. 145–151.