

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ INTERNAL DISEASES

УДК 616.3-008.11

DOI 10.18413/2687-0940-2021-44-1-5-15

Клинические особенности поражения желудочно-кишечного тракта у больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19

М.С. Турчина, А.С. Мишина, А.Л. Веремейчик, Р.Г. Резников

Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева,
Россия, 302026, г. Орел, ул. Комсомольская, д. 95

E-mail: turchina-57@mail.ru, Sandra.mishina@bk.ru, veremeichik.orel@yandex.ru,
Reznikov.orel@yandex.ru

Аннотация. В настоящее время для лечения новой коронавирусной инфекции используются схемы, включающие в себя антибактериальные препараты. Кроме того, зачастую сами медицинские работники необоснованно назначают массивную антибактериальную терапию пациентам, что приводит к росту антибиотик-ассоциированных диарей. В случае с пациентами с новой коронавирусной инфекцией данная ситуация осложняется возможностью вируса непосредственно поражать энтероциты и вызывать диарею. Наличие у больных с COVID-19 диареи существенно снижает качество жизни, утяжеляет течение заболевания, приводя к увеличению сроков нетрудоспособности, а также может послужить причиной летальных исходов в случае развития псевдомембранозного колита и выраженной дегидратации. Учитывая все вышесказанное, необходимо более пристальное внимание уделить подобным пациентам, разрабатывая методы лечения и профилактики поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с диареей при новой коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, диарея, антибиотик-ассоциированная диарея, антибактериальная терапия.

Благодарности: работа выполнена при поддержке кафедры внутренних болезней Орловского государственного университета имени И.С. Тургенева, а также БУЗ ОО «Поликлиника № 3».

Для цитирования: Турчина М.С., Мишина А.С., Веремейчик А.Л., Резников Р.Г. 2020. Клинические особенности поражения желудочно-кишечного тракта у больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Актуальные проблемы медицины. 44 (1): 5–15. DOI: 10.18413/2687-0940-2021-44-1-5-15.

Clinical features of gastrointestinal tract damage in patients with new coronaviral infection COVID-19

Maria S. Turchina, Alexandra S. Mishina, Alexey L. Veremeichik, Roman G. Reznikov

Oryol State University named after I.S. Turgenev,
95 Komsomol'skaja St., Orel, 302026, Russia

E-mail: turchina-57@mail.ru, Sandra.mishina@bk.ru, veremeichik.orel@yandex.ru,
Reznikov.orel@yandex.ru



Annotation. Currently, schemes that include antibacterial drugs are used to treat a new coronavirus infection. In addition, medical workers themselves often prescribe massive antibiotic therapy to patients inappropriately, leading to an increase in antibiotic-associated diarrhea.

In the case of patients with new coronavirus infection, this situation is complicated by the possibility of the virus directly infecting enterocytes and causing diarrhea. The presence of diarrhea in patients with COVID-19 significantly reduces the quality of life, aggravates the course of the disease, leading to an increase in the duration of disability, and can also cause death in the event of pseudomembranous colitis and severe dehydration. Considering all of the above, it is necessary to pay more attention to such patients, developing methods of treatment and prevention of gastrointestinal tract damage with diarrhea in a new coronavirus infection.

Keywords: SARS-CoV-2, diarrhea, antibiotic-associated diarrhea, antibiotic therapy.

Acknowledgements: the work was carried out with the support of the Department of Internal Diseases of the OSU named after I.S. Turgenev and «Polyclinic No. 3».

For citation: Turchina M.S., Mishina A.S., Veremeichik A.L., Reznikov R.G. 2020. Clinical features of gastrointestinal tract damage in patients with new coronaviral infection COVID-19. Challenges in modern medicine. 44 (1): 5–15 (in Russian). DOI: 10.18413/2687-0940-2021-44-1-5-15.

Введение

Для преобладающего большинства представителей коронавирусов наряду с поражением респираторного тракта характерно вовлечение пищеварительной системы. SARS-CoV-2 не является исключением: он инфицирует эпителиоциты кишечника, вызывая различные гастроэнтерологические симптомы, такие как тошнота, рвота, синдром отказа от пищи. Самым часто встречающимся из них является диарея [Ивашкин и др., 2020; Lin et al., 2020].

По данным различных когортных исследований, частота проявления диареи как одного из симптомов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (НКВИ) варьирует от 2 до 31 % [Маев и др., 2020; Wei et al., 2020]. Чаше НКВИ протекает с лихорадкой, интоксикацией и респираторными симптомами, которые доминируют в клинической картине, оттесняя на второй план гастроинтестинальные проявления. Но в отдельных случаях диарея становится ведущим проявлением инфекционного процесса. Так, Y. Song и соавторы описали больного, который был госпитализирован с жалобами на диарею с повышением температуры тела до субфебрильных цифр при отсутствии других клинических симптомов. Тем не менее при проведении КТ органов грудной клетки была выявлена двухсторонняя полисегментарная пневмония. В последующем по результатам ПЦР-диагностики диагноз COVID-19 был подтвержден [Song et al., 2020].

SARS-CoV-2 вызывает имеющий оболочку РНК-вирус - SARS-CoV-2, относящийся к царству Riboviria, отряду Nidovirales, подотряду Coronavirineae, семейству Coronaviridae, подсемейству Orthocoronavirinae, роду Betacoronavirus, подроду Sarbecovirus, виду SARS [Баклашев и др., 2020; Jonsdottir, Dijkman, 2016].

На данный момент имеются 3 предположения о патогенезе возникновения диареи при НКВИ:

1. Непосредственное вирусное поражение клеток кишечника, имеющих рецептор к ангиотензинпревращающему ферменту-2 (АПФ2).

Помимо пневмоцитов, АПФ2-рецепторы локализуются также в печени, почках и желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). В абсорбирующих энтероцитах подвздошной кишки (где выявлено большее количество) они необходимы для связывания аминокислот, а также для регуляции секреции антимикробных тел Панета, участвующих в стабилизации микробиоценоза кишечника. Соответственно, при нарушении функции клеток, имеющих

АПФ2-рецепторы, вполне возможно возникновение диареи, а также мальабсорбции [Hoffmann et al., 2020].

В случае с SARS-CoV-2 мишенью как раз являются такие клетки, причем SARS-CoV-2 в 10–20 раз более тропен к ним, чем SARS-COV – возбудитель тяжелого острого респираторного синдрома, вспышка которого пришлась на 2003 год. Это одно из свойств, объясняющих высокую вирулентность SARS-CoV-2 [D'Amico et al., 2020].

Попав в организм, вирус проникает в АПФ2-позитивные клетки, где начинает реплицироваться. Однако нативный SARS-CoV-2 не может проникать в них, пока не произойдет расщепление его S-белка, состоящего из двух субъединиц – S1 и S2, при помощи сериновой протеазы TMPRSS2. S1-субъединица отвечает за адсорбцию к АПФ2-рецептору, а S2 – осуществляет непосредственное проникновение в клетку-хозяина. Далее всё происходит по классическому механизму репликации вирусов с конечным некрозом клетки-хозяина и выходом вирионов в межклеточное пространство [Hoffmann et al., 2020].

Данную теорию подтверждает электронная микроскопия аутопсийных образцов пациентов с COVID-19. Была выявлена лимфоцитарная инфильтрация плоского эпителия пищевода, помимо этого, отмечались плазматические клетки и лимфоциты с интерстициальным отеком в клетках желудка, двенадцатиперстной кишке и прямой кишке. Наиболее часто поражались эпителиоциты желудка и реснички железистых эпителиоцитов кишечника, реже – плоский эпителий пищевода [Сарсенбаева, Лазебник, 2020].

Следует также отметить, что вирусное выделение со стулом обнаруживается в 48,1 % случаев. Оно может сохраняться до ≥ 33 дней от начала заболевания даже после отрицательной ПЦР-диагностики мазков из ротоглотки и полости носа, что говорит о большом значении фекально-орального пути передачи, в каком-то плане даже превалирующего над воздушно-капельным в данном случае [Cheung et al., 2020].

В настоящее время доказано, что SARS-CoV-2 может легко распространяться фекально-оральным путем, особенно если вирусная нагрузка в стуле имеет высокие значения [Сарсенбаева, Лазебник, 2020]. Таким образом, пациенты с диареей, не получающие специфическую терапию при затяжном течении, представляют опасность в инфицировании окружающих, а также имеют риск тяжелого течения инфекции.

2. Иммунологическое поражение ЖКТ в ходе COVID-19 (цитокиновый шторм).

Дисфункция и изменения состава флоры кишечника непосредственно влияют на дыхательные пути посредством иммунной системы слизистых оболочек, а также в обратном направлении. Это явление получило название «ось кишечник – легкие». При НКВИ с гастроэнтерологической симптоматикой, в частности с диареей, SARS-CoV-2 не всегда идентифицируется в стуле, поэтому предположительно не всегда именно он является причиной появления данной клинической картины [Ye et al., 2020].

CD4⁺ Т-лимфоциты – основные иммунообразующие клетки слизистых оболочек тонкого кишечника. СС-хемокиновый рецептор типа 9 (CCR9) – необходимый хемокиновый рецептор для их проникновения в клетку слизистой оболочки. Во время перенесения COVID-19 отмечается увеличение количества комплексов CCR9⁺CD4⁺Т-лимфоцит. Следует отметить, что эпителий тонкой кишки может экспрессировать CCL25 (хемокинлиганд 25), что способствует привлечению CCR9⁺CD4⁺Т-лимфоцит в тонкую кишку. Следствие – нарушение гомеостаза кишечной флоры, приводящее к поляризации Т-хелперов 17 в тонком кишечнике. Т-хелперы 17 начинают секретировать большие количества Ил-17А, что вызывает рекрутирование нейтрофилов. В конечном итоге – иммунологическое повреждение кишечника, что, в свою очередь, приведет к диарее и другим ЖКТ-симптомам [Ye et al., 2020].

Помимо этого, существует «ось кишечник – печень». Цитокины, некротизированные частицы пораженных клеток, продукты жизнедеятельности патогенных микроорганизмов (нарушение гомеостаза энтерального микробиоценоза приводит к их интенсивно-



му размножению) из кишечника с током крови переносятся через воротную вену в печень, вызывая нарушение ее функций, в частности нарушается эмульгирование жиров, снижается бактерицидность сока двенадцатиперстной кишки [Ye et al., 2020]. Помимо этого, возможно нарушение всасывания белков, жиров, углеводов. В последнем случае, как правило, возникает бродильная диспепсия. Во всех случаях имеет место появление диареи.

3. Антибиотик-ассоциированная диарея.

Механизм ее возникновения известен, и разьяснять его не имеет смысла. Следует лишь сказать, что в терапии COVID-19 сейчас используются достаточно серьезные антибактериальные препараты, приводящие к дисбактериозу, как следствие – к диарее. Кроме того, ряд других препаратов, не относящихся к антибиотикам, имеют в побочных эффектах ЖКТ-симптомы (гидроксихлорохин, ремдесивир, умифеновир, тоцилизумаб, парацетамол) [Ye et al., 2020].

Целесообразно говорить о факторах риска развития антибиотик-ассоциированной диареи. Ее развитию может способствовать антибактериальная терапия в течение 3 и более дней, применение ингибиторов протонной помпы, блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов, возраст до 5 лет и старше 65 лет, наличие более одного и более сопутствующего заболевания, функциональные нарушения ЖКТ, низкий уровень антител к токсину BСi. difficile, иммунодефицитные состояния [Захаренко и др., 2019; Hung et al., 2019; Monteleone, Ardizzone, 2020].

Также сюда можно отнести факторы риска развития COVID-19: контакты с больными (причем следует отметить значимость контактов с секретами ЖКТ, в частности с рвотой, слизью (при проведении процедуры фиброгастроуденоскопии), рвотой), хронические заболевания печени, почек, сердечно-сосудистой и дыхательной системы [Ye et al., 2020.].

Для COVID-диареи характерен акт дефекации от 3-х до 14-ти раз в сутки, при этом стул имеет пастообразную форму без примесей слизи, гноя и крови. Диарея у некоторых пациентов постепенно уменьшается и исчезает во время госпитализации, но у некоторых пациентов наблюдается обратная динамика – количество актов дефекации растет вместе с временем пребывания в стационаре [Lin et al., 2020].

Типичными сопутствующими гастроэнтерологическими симптомами при диарее, вызванной SARS-CoV-2, являются рвота, тошнота, дискомфорт и болезненность в животе. При этом вирусовыделительство со стулом может сохраняться до ≥ 33 дней от начала заболевания даже после отрицательных мазков, взятых из респираторного тракта [Wei et al., 2020].

Отсроченная элиминация SARS-CoV-2 из просвета кишечника может быть частично связана с использованием антибактериальных препаратов, которые оказывают значительное воздействие на микробиоту кишечника [Wei et al., 2020].

В данный период времени нет специфической терапии COVID-19, и его лечение базируется на поддерживающей терапии. Препараты, используемые в настоящее время для лечения COVID-19, также могут оказывать побочное влияние на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ): фавипиравир и гидроксихлорохин могут вызвать тошноту, рвоту, диарею при длительном применении; азитромицин (в сочетании с гидроксихлорохином) – тошноту и рвоту; препараты интерферона- α , ремдесивир, умифеновир также могут вызвать диарею по данным The mechanism and treatment of gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19 [Машковский., 2017; Временные методические рекомендации..., 2020; Ye et al., 2020].

В качестве патогенетической терапии пациентам с цитокиновым штормом назначаются глюкокортикостероиды (ГКС), а именно: дексаметазон или метилпреднизолон, в том числе в сочетании с тоцилизумабом, для быстрого купирования цитокинового шторма. При этом, особенно часто у пожилых пациентов, отмечается эрозивно-язвенное поражение ЖКТ.

Использование парацетамола в качестве симптоматического лечения может привести к диспептическим явлениям и развитию токсического поражения печени.

Кроме того, в настоящее время в схемах лечения COVID-19 применяются антибактериальные препараты, что зачастую приводит к развитию антибиотик-ассоциированной диареи. Особенно часто данный симптомокомплекс возникает при терапии макролидами, цефалоспоридами, β -лактамами. Следует отметить, что антибиотики широкого спектра действия способствуют развитию инфекции *Clostridium difficile*, которая является важнейшим патогеном в возникновении нозокомиальной диареи [Ye et al., 2020].

В настоящее время убедительные данные об эффективности лечения и профилактики диареи при COVID-19 отсутствуют. Важно подчеркнуть, что антибиотики и противовирусные препараты в наибольшей степени используются для лечения COVID-19, изменяют микробиоту кишечника и вызывают диарею. Следовательно, вероятно, что кишечная микробиота может стать новой терапевтической мишенью, и пробиотики могут играть роль в лечении этих пациентов. Национальное здравоохранение Китая уже рекомендует использовать пробиотики для лечения пациентов с тяжелой формой COVID-19 для сохранения кишечного баланса и предотвращения вторичных бактериальных инфекций [D'Amico et al., 2020; Zhu et al., 2020].

Целью нашего исследования явилось выявление клинических особенностей поражения ЖКТ у пациентов с COVID-19, выявление взаимосвязи между проявлением диарейного синдрома и тяжестью заболевания, а также продолжительностью нетрудоспособности, оценить целесообразность назначения про- и пребиотиков в терапии COVID-19 ассоциированной диареи с момента начала ведения больного и после его выписки.

Объекты и методы исследования

На первом этапе исследования было проанализировано течение НКВИ у 150 пациентов, находящихся на амбулаторном лечении у врачей-терапевтов. При этом легкое течение болезни отмечалось у 32 %, течение средней тяжести – у 48 %, тяжелое течение – у 20 %. Симптомы поражения ЖКТ в виде диареи отмечали 72,6 %, у 23,3 % отмечалось повышение уровня трансаминаз.

Для второго этапа исследования были отобраны пациенты, имеющие диарейный синдром разной степени выраженности, – 109 пациентов (72,6 %).

Из 109 пациентов, включенных во второй этап исследования, 57,3 % (63 человека) составили мужчины и 42,7 % (46 человек) женщины. Средний возраст пациентов составил 45 ± 2 лет. При этом 72 % в дебюте заболевания были госпитализированы в круглосуточный стационар, 28 % получали лечение только в амбулаторных условиях.

Кроме того, все пациенты с НКВИ, страдающие диареей, получали антибактериальную терапию, включающую минимум два антибактериальных препарата.

У всех пациентов проводилась оценка выраженности диарейного синдрома с использованием опросников. Кроме того, всем пациентам был проведен посев кала после окончания курса антибактериальной терапии.

Результаты и их обсуждение

У большинства пациентов с НКВИ диарея развивалась на фоне приема антибактериальных препаратов (89,9 %). Однако вместе с тем у 10,1 % больных (10 человек) диарея возникла в дебюте заболевания одновременно с респираторными симптомами, что дает возможность предположить поражение вирусом энтероцитов.

Данные о времени развития диарейного синдрома у больных с COVID-19 приведены на рис. 1.

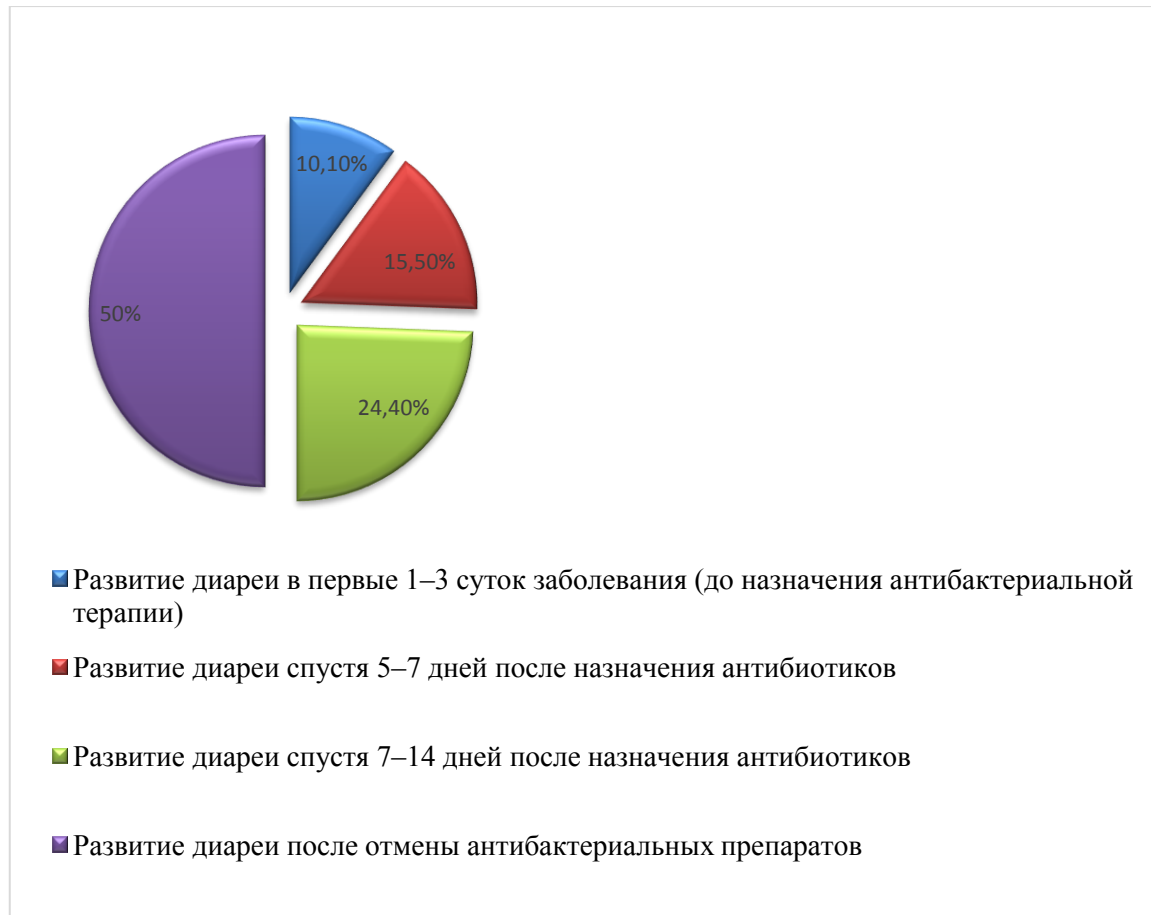


Рис. 1. Зависимость времени развития диарейного синдрома от назначения антибактериальных препаратов

Fig. 1. Dependence of the time of development of diarrheal syndrome on the appointment of antibacterial drugs

У половины больных с COVID-19 диарея развивалась после отмены антибактериальных препаратов, что с большей долей вероятности связано с нарушением качественного и количественного состава кишечной микробиоты. В 39,9 % случаев диарея развивалась на фоне продолжающегося приема антибиотиков, что могло быть связано как с воздействием самого вируса на энтероциты, так и с феноменом антибиотик-ассоциированной диареи за счет непосредственного воздействия антибактериальных препаратов на кишечник, так и с нарушением кишечной микрофлоры.

Для оценки степени тяжести диарейного синдрома использовался опросник, включающий частоту стула, степень ограничения повседневной активности пациентов по шкале от 0 (нет ограничения) до 10 (выраженное ограничение повседневной активности), наличие симптомов дегидратации. При этом легкой диареей считалась диарея с частотой стула до 5 раз в сутки, незначительно ограничивающая повседневную активность (от 0 до 3 баллов) без симптомов дегидратации, диареей средней степени тяжести считалась диарея с частотой стула от 6 до 10 раз в сутки, умеренно ограничивающая повседневную активность (от 4 до 7 баллов) без признаков дегидратации, тяжелой диареей считалась диарея с частотой стула свыше 11 раз в сутки, значительно ограничивающая повседневную активность (8–10 баллов), с признаками дегидратации. Данные о степени выраженности диарейного синдрома приведены на рис. 2.

В 11,9 % случаев отмечалась тяжелая диарея, в 53,2 % случаев имела место диарея средней степени тяжести и в 34,9 % случаев – диарея легкой степени тяжести. При этом в возрастной группе старше 50 лет диарея протекала достоверно тяжелее ($p \leq 0,01$).

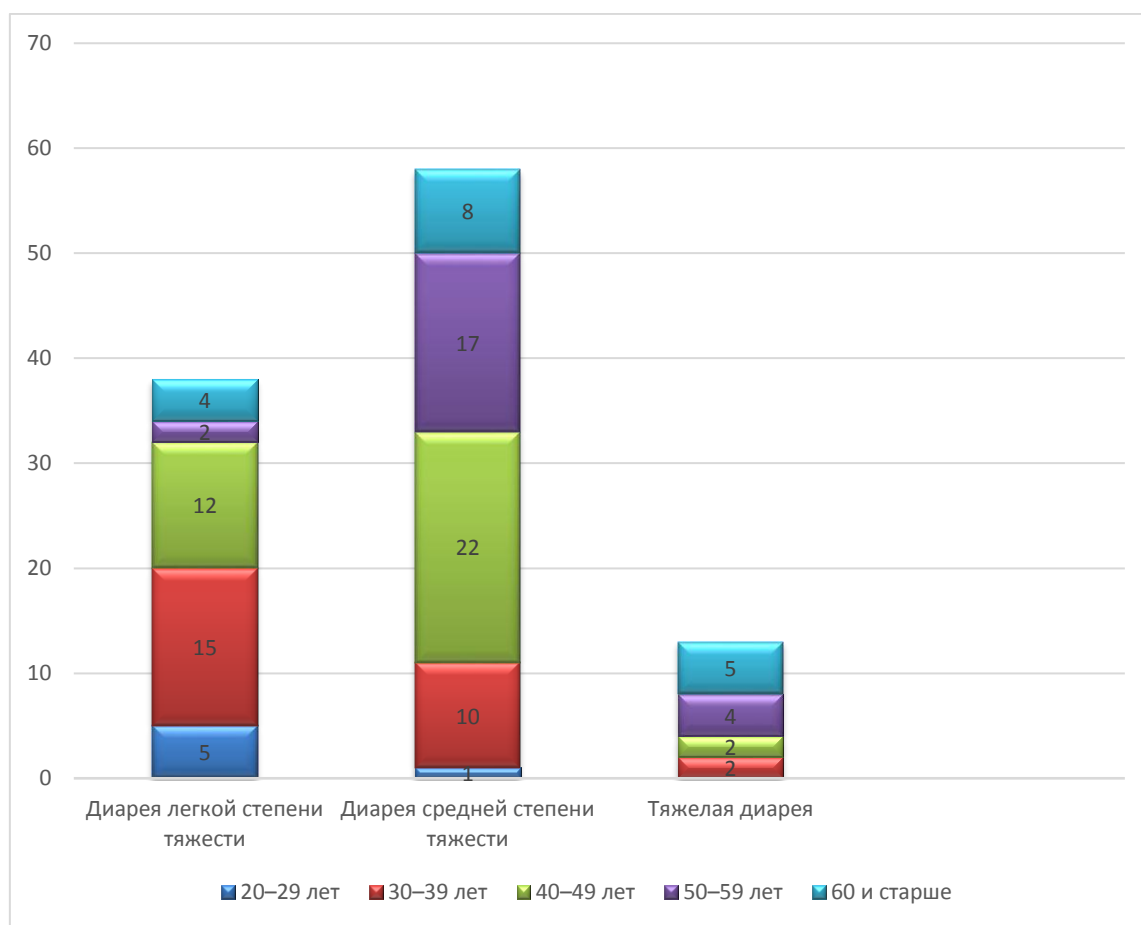


Рис. 2. Степень тяжести диареи у больных с COVID-19
Fig. 2. The severity of diarrhea in patients with COVID-19

Кроме того, была проанализирована зависимость степени выраженности диарейного синдрома от назначаемых антибактериальных препаратов (табл. 1).

Таблица 1
Table 1

Взаимосвязь выраженности диарейного синдрома и назначаемой антибактериальной терапии
Relationship between the severity of diarrheal syndrome and prescribed antibiotic therapy

	Диарея легкой степени тяжести	Диарея средней степени тяжести	Тяжелая диарея
Азитромицин	21 (19,2 %)	0	0
Азитромицин + левофлоксацин	11 (10,1 %)	20 (18,3 %)	3 (2,8 %)
Азитромицин + цефтриаксон	6 (5,5 %)	32 (29,4 %)	5 (4,6 %)
Азитромицин + цефтриаксон + левофлоксацин	0	6 (5,5 %)	5 (4,6 %)
Итого	38 (34,9 %)	58 (53,2 %)	13 (11,9 %)

Исходя из полученных данных можно сказать, что монотерапия азитромицином вызывала диарею легкой степени тяжести, в то время как комбинация азитромицина с левофлоксацином или цефтриаксоном практически всегда приводила к развитию более выраженного диарейного синдрома.

Всем пациентам после окончания курса антибактериальной терапии проводился посев кала для оценки возможных изменений кишечной микробиоты. При этом у 42 % больных отмечалось увеличение количества энтеробактерий при снижении уровня лакто-

и бифидобактерий, у 28 % наблюдался избыточный рост энтеробактерий, микробов рода *Протея* и цитробактера на фоне снижения лакто- и бифидобактерий, у 19 % отмечался избыточный рост энтеробактерий в сочетании с увеличением количества клостридий, в 11 % случаев было отмечено снижение количества лакто- и бифидобактерий при практически нормальном уровне условно-патогенной микрофлоры.

Для исключения инфекции *Cl. difficile* у пациентов с НКВИ, осложненной диареей, проводился анализ кала на токсины А и В. При этом положительный анализ был отмечен в 12,8 % случаев (14 человек) и ассоциировался с тяжелым течением диареи. При этом большая часть пациентов с инфекцией *Cl. difficile* находилась в возрасте старше 50 лет (85 %). У всех 14 пациентов инфекция *Cl. difficile* развилась после назначения массивной комбинированной антибактериальной терапии.

Профилактическое назначение пре- и пробиотиков у больных с COVID-19, страдающих диареей, на фоне приема антибактериальных препаратов проводилось в 68 % случаев (74 пациента). Назначение пробиотиков после приема антибактериальных препаратов отмечалось в 100 % случаев. При выборе препарата в 25 % случаев рекомендовался монокомпонентный пробиотик, в 46 % случаев – пробиотик, содержащий различные штаммы лакто- и бифидобактерий, и в лишь 29 % случаев назначался синбиотик.

Кроме того, были оценены средние сроки временной нетрудоспособности у пациентов с COVID-19 в зависимости от наличия клинических проявлений поражения ЖКТ. При этом у больных с диареей средние сроки временной утраты трудоспособности составили в среднем 56 дней, в то время как у пациентов без диарейного синдрома данный показатель составлял 42 дня.

Заключение

Более 70 % больных с COVID-19 отмечают наличие диарейного синдрома. При этом механизмы развития данного симптомокомплекса могут быть различны. Анализируя время возникновения диареи и время назначения антибактериальных препаратов, можно предположить, что у больных COVID-19 с диареей примерно в 10 % случаев имеет место вирусное поражение энтероцитов, т. к. нарушения стула возникали еще до назначения антибактериальных препаратов.

Широкое применение антибактериальных препаратов приводит к увеличению частоты развития антибиотик-ассоциированной диареи, в том числе и *Cl. difficile*-ассоциированной диареи. При этом с возрастом увеличивается количество больных с более тяжелым течением диареи.

Степень тяжести диарейного синдрома также связана с назначением комбинаций антибактериальных препаратов.

Наличие у больных с COVID-19 диарейного синдрома приводит к удлинению сроков временной нетрудоспособности.

Учитывая данные посева кала, демонстрирующие качественное и количественное изменение кишечной микробиоты, в качестве мер профилактики диареи у больных с COVID-19 можно рассматривать назначение про- и пребиотиков с момента начала антибактериальной терапии и после ее окончания.

Список источников

1. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). 2020. Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации. Версия 8.1 (01.10.2020), 227 стр.
2. Машковский М.Д. 2020. Лекарственные средства. М.: Умеренков, Новая волна. ISBN: 5786403203 <https://www.mmbook.ru/catalog/farmakologija/104130-detail> (дата обращения 02.03.2021)

Список литературы

1. Баклаушев В.П., Кулемзин С.В., Горчаков А.А., Юсубалиева Г.М., Лесняк В.Н., Сотникова А.Г. 2020. COVID-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение. Клиническая практика. 11 (1): 7–20 doi:1017816/clinprakt26339.
2. Захаренко С.М., Андреева И.В., Стецюк О.У. 2019. Нежелательные лекарственные реакции со стороны ЖКТ и антибиотик-ассоциированная диарея при применении антибиотиков в амбулаторной практике: профилактика и лечение. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, Смоленск. 21 (3): 196–206. DOI: 10.36488/смас.2019.3.196-206.
3. 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. 2020. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, Москва. 30 (3): 7–13. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-3-7>.
4. Маев И.В., Шпектор А.В., Васильева Е.Ю., Манчуров В.Н., Андреев Д.Н. 2020. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: экстрапульмональные проявления. Терапевтический архив. 92 (8): 4–11. doi: 10.26442/00403660.2020.08.000767.
5. Сарсенбаева А.С., Лазебник Л.Б. 2020. Диарея при COVID-19 у взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 6: 42–54. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-178-6-42-54>.
6. Cheung K.S., Hung I.F.N., Chan P.P.Y., Lung K.C., Tso E., Liu R., Ng Y.Y., Chu M.Y., Chung T.W.H., Tam A.R., Yip C.C.Y., Leung K.H., Fung A.Y., Zhang R.R., Lin Y., Cheng H.M., Zhang A.J.X., To K.K.W., Chan K.H., Yuen K.Y., Leung W.K. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020 Jul; 159 (1): 81–95. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.065.
7. D'Amico F., Baumgart D.C., Danese S., Peyrin-Biroulet L. 2020. Diarrhea during COVID-19 infection: pathogenesis, epidemiology, prevention and management. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 18 (8): 1663–72. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.04.001. 3.
8. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., Schiergens T., Herrler G., Wu N.H., Nitsche A., Müller M.A., Drosten C., Pöhlmann S. 2020. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 181, 271–280.e8 (2020). doi:10.1016/j.cell.2020.02.052 Medline.
9. Hung Y.P., Lee J.C., Tsai B.Y., Wu J.L., Liu H.C., Liu H.C., Lin H.J., Tsai P.J., Ko W.C. Risk factors of Clostridium difficile-associated diarrhea in hospitalized adults: Vary by hospitalized duration. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2019 Aug 6: S. 1684–1182 (19) 30088-X. doi: 10.1016/j.jmii.2019.07.004.
10. Jonsdottir H.R., Dijkman R. 2016. Coronaviruses and the human airway: a universal system for virus-host interaction studies. *Virology journal*. 13 (1): 1–9. DOI: 10.1186/s12985-016-0479-5.
11. Lin L., Jiang X., Zhang Z., Huang S., Zhang Z., Fang Z., Gu Z., Gao L., Shi H., Mai L., Liu Y., Lin X., Lai R., Yan Z., Li X., Shan H. 2020. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut*. 69 (6): 997–1001. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321013. 18.
12. Monteleone G., Ardizzone S. 2020. Are patients with inflammatory bowel disease at increased risk for Covid-19 infection? *Journal of Crohn's and Colitis*. 2 (5): e255-e256. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30092-8.
13. Song Y., Liu P., Shi X.L., Chu Y.L., Zhang J., Xia J., Gao X.Z., Qu T., Wang M.Y. SARS-CoV-2 induced diarrhoea as onset symptom in patient with COVID-19. *Gut*. 2020. Jun; 69 (6): 1143–1144. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320891.
14. Wei X.S., Wang X., Niu Y.R., Ye L.L., Peng W.B., Wang Z.H., Yang W.B., Yang B.H., Zhang J.C., Ma W.L., Wang X.R., Zhou Q. Diarrhea Is Associated With Prolonged Symptoms and Viral Carriage in Corona Virus Disease 2019. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2020. Jul; 18 (8): 1753–1759. e2. doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.030.
15. Wei X.S., Wang X., Niu Y.R., Ye L.L., Peng W.B., Wang Z.H., Yang W.B., Yang B.H., Zhang J.C., Ma W.L., Wang X.R., Zhou Q. Diarrhea Is Associated With Prolonged Symptoms and Viral Carriage in Corona Virus Disease 2019. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020. Jul; 18 (8): 1753–1759. e2. doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.030.
16. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J. Infect*. 2020 Jun; 80 (6): 607-613. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037.



17. Ye Q., Wang B., Zhang T., Xu J., Shang S. The mechanism and treatment of gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.* 2020 Aug 1; 319 (2): G245-G252. doi: 10.1152/ajpgi.00148.2020.

18. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J., Zhao X., Huang B., Shi W., Lu R., Niu P., Zhan F., Ma X., Wang D., Xu W., Wu G., Gao G.F., Tan W. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 2020 Feb 20; 382 (8): 727–733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.

References

1. Baklaushev V.P., Kulemzin S.V., Gorchakov A.A., Jusubaliev G.M., Lesnjak V.N., Sotnikova A.G. 2020. COVID-19. Jetiologija, patogeneza, diagnostika i lečenje [COVID-19. Etiology, pathogenesis, diagnostics and treatment]. *Kliničeskaja praktika.* 11 (1): 7–20. doi:1017816/clinprakt26339.

2. Zaharenko S.M., Andreeva I.V., Stecjuk O.U. 2019. Nezhelatel'nye lekarstvennye reakcii so storony ZhKT i antibiotikoassociirovannaja diareja pri primenenii antibiotikov v ambulatornoj praktike: profilaktika i lečenje [Adverse drug reactions from the gastrointestinal tract and antibiotic-associated diarrhea in the use of antibiotics in outpatient practice: prevention and treatment]. *Kliničeskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija.* Smolensk. 21 (3): 196–206. DOI: 10.36488/cmac.2019.3.196-206.

3. Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Zol'nikova O.Ju., Ohlobystin A.V., 2020. Polujektova E.A., Truhmanov A.S., Shirokova E.N., Gonik M.I., Trofimovskaja N.I. Novaja koronavirusnaja infekcija (COVID-19) i sistema organov pishhevarenija [New coronavirus infection (COVID-19) and the digestive system]. *Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii.* Moskva, 30 (3): 7–13. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-3-7>.

4. Maev I.V., Shpektor A.V., Vasil'eva E.Ju., Manchurov V.N., Andreev D.N. 2020. Novaja koronavirusnaja infekcija COVID-19: jekstrapul'monal'nye projavlenija [New coronavirus infection COVID-19: extrapulmonary manifestations]. *Terapevtičeskij arhiv.* 92 (8): 4–11. Russian. doi: 10.26442/00403660.2020.08.000767.

5. Sarsenbaeva A.S., Lazebnik L.B. 2020. Diareja pri COVID-19 u vzroslyh [Diarrhea with COVID-19 in adults]. *Jeksperimental'naja i kliničeskaja gastrojenterologija.* 6: 42–54.

6. Cheung K.S., Hung I.F.N., Chan P.P.Y., Lung K.C., Tso E., Liu R., Ng Y.Y., Chu M.Y., Chung T.W.H., Tam A.R., Yip C.C.Y., Leung K.H., Fung A.Y., Zhang R.R., Lin Y., Cheng H.M., Zhang A.J.X., To K.K.W., Chan K.H., Yuen K.Y., Leung W.K. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2020 Jul; 159 (1): 81–95. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.065.

7. D'Amico F., Baumgart D.C., Danese S., Peyrin-Biroulet L. 2020. Diarrhea during COVID-19 infection: pathogenesis, epidemiology, prevention and management. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 18 (8): 1663–72. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.04.001. 3.

8. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., Schiergens T., Herrler G., Wu N.H., Nitsche A., Müller M.A., Drosten C., Pöhlmann S. 2020. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 181, 271–280.e8 (2020). doi:10.1016/j.cell.2020.02.052 Medline.

9. Hung Y.P., Lee J.C., Tsai B.Y., Wu J.L., Liu H.C., Liu H.C., Lin H.J., Tsai P.J., Ko W.C. Risk factors of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized adults: Vary by hospitalized duration. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2019 Aug 6; S. 1684–1182 (19) 30088-X. doi: 10.1016/j.jmii.2019.07.004.

10. Jonsdottir H.R., Dijkman R. 2016. Coronaviruses and the human airway: a universal system for virus-host interaction studies. *Virology journal.* 13 (1): 1–9. DOI: 10.1186/s12985-016-0479-5.

11. Lin L., Jiang X., Zhang Z., Huang S., Zhang Z., Fang Z., Gu Z., Gao L., Shi H., Mai L., Liu Y., Lin X., Lai R., Yan Z., Li X., Shan H. 2020. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut.* 69 (6): 997–1001. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321013. 18.

12. Monteleone G., Ardizzone S. 2020. Are patients with inflammatory bowel disease at increased risk for Covid-19 infection? *Journal of Crohn's and Colitis.* 2 (5): e255-e256. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30092-8.

13. Song Y., Liu P., Shi X.L., Chu Y.L., Zhang J., Xia J., Gao X.Z., Qu T., Wang M.Y. SARS-CoV-2 induced diarrhoea as onset symptom in patient with COVID-19. *Gut*. 2020. Jun; 69 (6): 1143–1144. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320891.
14. Wei X.S., Wang X., Niu Y.R., Ye L.L., Peng W.B., Wang Z.H., Yang W.B., Yang B.H., Zhang J.C., Ma W.L., Wang X.R., Zhou Q. Diarrhea Is Associated With Prolonged Symptoms and Viral Carriage in Corona Virus Disease 2019. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020. Jul; 18 (8): 1753–1759. e2. doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.030.
15. Wei X.S., Wang X., Niu Y.R., Ye L.L., Peng W.B., Wang Z.H., Yang W.B., Yang B.H., Zhang J.C., Ma W.L., Wang X.R., Zhou Q. Diarrhea Is Associated With Prolonged Symptoms and Viral Carriage in Corona Virus Disease 2019. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020. Jul; 18 (8): 1753–1759. e2. doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.030.
16. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J. Infect.* 2020 Jun; 80 (6): 607–613. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037.
17. Ye Q., Wang B., Zhang T., Xu J., Shang S. The mechanism and treatment of gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.* 2020 Aug 1; 319 (2): G245–G252. doi: 10.1152/ajpgi.00148.2020.
18. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J., Zhao X., Huang B., Shi W., Lu R., Niu P., Zhan F., Ma X., Wang D., Xu W., Wu G., Gao G.F., Tan W. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 2020 Feb 20; 382 (8): 727–733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Турчина Мария Сергеевна, к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней Орловского государственного университета имени И.С. Тургенева, г. Орел, Россия

Maria S. Turchina, candidate of medical Sciences, docent of the Department of Internal Medicine of OSU n. a. I.S. Turgenev, Orel, Russia

Мишина Александра Сергеевна, студентка 6 курса специальности лечебное дело Орловского государственного университета имени И.С. Тургенева, г. Орел, Россия

Alexandra S. Mishina, student of 6th course of medical institute of OSU n. a. I.S. Turgenev, Orel, Russia

Веремейчик Алексей Леонидович, студент 5 курса специальности лечебное дело Орловского государственного университета имени И.С. Тургенева, г. Орел, Россия

Alexey L. Veremeichik, student of 5th course of medical institute of OSU n. a. I.S. Turgenev, Orel, Russia

Резников Роман Геннадьевич, студент 5 курса специальности лечебное дело Орловского государственного университета имени И.С. Тургенева, г. Орел, Россия

Roman G. Reznikov, student of 5th course of medical institute of OSU n. a. I.S. Turgenev, Orel, Russia