



COVID-19

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-175-3-4-9

Поражения органов пищеварения при инфицировании SARS-CoV-2*

Стефанюк О. В.^{1,2}, Лазебник Л. Б.¹

¹ ФГБОУ ВО МГМСУ им А. И. Евдокимова Минздрава России, 127473, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, г. Москва, Россия

² ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва, Петроверигский пер., 10, Россия

The defeat of the digestive system during infection SARS-CoV-2*

O. V. Stefanyuk^{1,2}, L. B. Lazebnik¹

¹ MSMSU named after A. I. Evdokimov, 127473, Delegatskaya Str., 20, bld. 1, Moscow, Russia

² National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Russian Ministry of Health, Moscow, Petroverigsky lane, 10, Russia.

Для цитирования: Стефанюк О. В., Лазебник Л. Б. Поражения органов пищеварения при инфицировании SARS-CoV-2. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;175(3): 4–9. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-175-3-4-9

For citation: Stefanyuk O. V., Lazebnik L. B. The defeat of the digestive system during infection SARS-CoV-2. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;175(3): 4–9. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-175-3-4-9

✉ **Corresponding author:**

**Стефанюк
Оксана Владимировна**
Oksana V. Stefanyuk
gastrossr@gmail.ru

Лазебник Леонид Борисович, Президент НОГР, вице-президент РНМОТ, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии
Стефанюк Оксана Владимировна, кафедра поликлинической терапии; научный сотрудник
Leonid B. Lazebnik, President of the GSSR, Vice-President of RMSSIM, PhD, MD, professor of the OPD.
Oksana V. Stefanyuk, Department of OPD, Research associate Department for the Study of Biochemical Risk Markers for Chronic Noncommunicable Diseases

* Иллюстрации к статье – на цветной вклейке в журнал.

* Illustrations to the article are on the colored inset of the Journal.

Глобальная вспышка необычной вирусной пневмонии 2019 г. вызвана новым вирулентным штаммом коронавируса SARS-CoV-2.

11 марта 2020 Всемирная организация здравоохранения объявила COVID-19 пандемией. Для предотвращения широкого распространения инфекции были закрыты учебные заведения, предприятия, сведены к минимуму общественные мероприятия. Несмотря на беспрецедентные меры жесткой изоляции населения вирус из Китая быстро распространился почти на 199 стран мира, инфицировав к настоящему времени более двух миллионов человек (Рис. 1) в том числе в России (Рис. 2).

В декабре 2019 года в мегаполисе Ухань (КНР) было зарегистрировано несколько случаев пневмоний, вызванных новым коронавирусом SARS-CoV-2.

Китайским ученым удалось быстро расшифровать и описать геном нового коронавируса.

Представители Coronaviridae (CoV) являются одними из основных патогенов как человека, так

и позвоночных, демонстрирующих различный спектр хозяев и тканевой тропизм. Так, представители рода Alphacoronavirus и Betacoronavirus поражают млекопитающих, Gammacoronavirus и Deltacoronavirus поражают птиц и рыб, но некоторые из них могут также заразить млекопитающих [1, 2].

До 2019 года было известно шесть CoVs, заражающих человека и вызывающих респираторные заболевания. HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HKU1 вызывают легкие заболевания верхних дыхательных путей, в редких случаях некоторые из них могут вызвать тяжелую инфекцию у младенцев, детей младшего и старшего возраста.

SARSCoV and MERSCoV инфицируют нижние дыхательные пути и вызывают тяжелый острый респираторный синдром у человека [3, 4].

По своей геномной структуре и филогенетическим соотношениям COVID-19 принадлежит к роду Betacoronavirus, имеет сходство с последовательностями коронавирусов, обуславливающих развитие тяжелого острого респираторного

Вирус	Род	Хозяин	Симптомы
Human CoV229E	Alpha	Человек	Легкие инфекции дыхательных путей
Human CoVNL63	Alpha	Человек	Легкие инфекции дыхательных путей
Human CoVHKU1	Beta	Человек	Пневмония
Human CoVOC43	Beta	Человек	Легкие инфекции дыхательных путей
SARSCoV	Beta	Человек	Тяжелый острый респираторный синдром, 10% смертность
MERSCoV	Beta	Человек	Тяжелый острый респираторный синдром, 37% смертность

Таблица 1.
Список основных патогенных коронавирусов

Table 1.
List of important pathogenic coronaviruses

Примечание/Notes
Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol.* 2020;92:418–423. <https://doi.org/10.1002/jmv.25681> [5]

синдрома (SARS-CoV, ставший причиной эпидемии в 2002–2003 гг.) и (MERSCoV – ближневосточный респираторный синдром – эпидемия 2012 года в Саудовской Аравии), а также с двумя коронавирусами летучих мышей. Последнее положение явилось основанием считать их природным резервуаром нового коронавируса, поименованного, соответственно, SARS-CoV-2 (COVID-19).

Структурно COVID-19 – представляет собой сферические или плеоморфные обволакивающие частицы, содержащие одноцепочечную (позитивно-чувствительную) РНК, связанную с нуклеопротеином внутри капсида, состоящего из матричного белка [6].

Вирион SARS-CoV-2 обрамляют булавовидные шипы гликопротеина – S-белок (от англ. Spike – шип), отвечает за проникновение вируса в клетку путем имитации молекул, на которые реагируют трансмембранные рецепторы клеток.

SARS-CoV-2 (COVID-19) связывается с АПФ2 – ангиотензинпревращающим ферментом 2 (англ. Angiotensin converting enzyme 2, ACE2) – «конкурентом» известного АПФ, являющегося мишенью гипотензивных лекарств [7]) своим «spike – шипом», что и позволяет COVID-19 проникать и инфицировать клетки. Для полного проникновения вируса в клетку и завершения процесса, S-белок – Spike использует фермент протеазу TMPRSS2, подобно механизму действия SARS-CoV [8, 9].

Сгу-ЕМ структурный анализ показал, что аффинность связывания белка SARS-CoV-2 с ACE2 примерно в 10–20 раз выше, чем у белка SARS-CoV [10,11]. Для присоединения вирусного рецептора (S-белок – Spikeprotein) к клеточному лиганду (ACE2) необходима активизация фермента TMPRSS2 протеазы (рис. 3) [13].

Т. о., SARS-CoV-2 хоть и близок к SARS-CoV/MERS-CoV по строению геномной последовательности, но отличается высокой контагиозностью и меньшими показателями смертности. Этим можно объяснить высокую скорость и масштабность распространения инфицирования [12].

Классические проявления инфекции COVID-19 – высокая температура, сухой кашель, одышка, миалгия, разбитость, утомляемость и пневмония похожи на тяжелый острый респираторный синдром (SARS) (2003 года) и ближневосточный респираторный синдром (MERS) (2012 года), что убедительно свидетельствует о воздушно-капельном пути передачи.

Тем не менее, многие исследователи сообщают, менее значимые признаки – потеря вкуса и обоняния, диарея, тошнота, рвота и абдоминальный дискомфорт не только могут сопровождать «основную» симптоматику, но у некоторых больных

могут ассоциироваться с ранним и мягким наступлением заболевания и часто не сопровождаются типичными респираторными симптомами [14].

Ряд сообщений указывает на невысокую распространенность типичных симптомов поражения ЖКТ, таких как диарея – 1–3,8% [15], или диарея с тошнотой – 10,1% или рвотой – 3,6% [16].

В то же время была выявлена экспрессия вирусных рецепторов в желудочно-кишечном тракте и обнаружен вирус в образцах фекалий больных.

В наблюдении Jinetal показано, что среди 74 больных с COVID-2019 с симптомами со стороны ЖКТ, у 28% не было обнаружено респираторных проявлений. Однако, у них заболевание протекало в более тяжелой форме, сопровождаясь высокой температурой >38,5 °C, и повреждениями печени за счет повышенных уровней АСТ, нежели у больных без симптомов со стороны ЖКТ (n=577) [17].

У двух тяжелых больных были обнаружены вирионы SARS-CoV-2 в биопсийных тканях пищевода, желудка, двенадцатиперстной и прямой кишки [18].

В исследованиях, касающихся тропизма уже изученного вируса SARS (SARS-CoV) к тканям ЖКТ так же было показано, что его также обнаруживали не только в биопсийных образцах, но и в фекалиях. Этим объясняется появление желудочно-кишечных симптомов как причины потенциального рецидива заболевания, так и передачи SARS-CoV фекально-оральным путем.

Примечательно, что первый случай заражения COVID-19 в США начался с двухдневной предшествующей поступлению в стационар тошноты и рвоты, а в стационаре на второй день пребывания случилась обильная диарея, тесты образцов вирусных нуклеиновых кислот жидкого стула и респираторных образцов оказались положительными.

Кроме того, 2019-nCoV также был обнаружен в слюне у большинства инфицированных пациентов в аспирате из носоглотки. Мониторинг серийных образцов слюны показал снижение слюнной вирусной нагрузки после госпитализации.

Полагают, что внепочечное обнаружение вирусной RNA еще не означает вирусного инфицирования, наличие позитивной вирусной культуры свидетельствует о возможном инфицировании слюнных желез и возможной трансмиссии [19].

Д-р Xiao с коллегами обследовал 73 больных инфицированных SARS-CoV-2, в условиях стационара в Китае. 53,4% показали положительный тест на вирус в стуле в течении первых 12 дней инфицирования. У более чем 20% больных положительный тест на вирус в кале продолжал обнаруживаться даже тогда, когда он полностью исчезал из респираторной системы [20].

К статье

Поражения органов пищеварения при инфицировании SARS-CoV-2 (стр. 4–9)

To article

The defeat of the digestive system during infection SARS-CoV-2 (p. 4–9)



Рисунок 1. Глобальное распространение случаев COVID-19. (Карта воспроизведена из докладов ВОЗ о ситуации с коронавирусной инфекцией (COVID-19). Copyright 2020 World Health Organization.)

Figure 1. Global distribution of COVID-19 cases. (Map was reproduced from WHO Coronavirus Disease (COVID-2019) Situation Reports 3, Used with permission from ref 3. Copyright 2020 World Health Organization.)



Рисунок 2. Тенденция роста числа случаев в России COVID-19 и связанных с ними смертей в период с 31 января по 16 апреля 2020 года. (Данные докладов ВОЗ о ситуации с коронавирусной инфекцией (COVID-19). Copyright 2020 World Health Organization.)

Figure 2. Russian Federation trend of confirmed COVID-19 cases and associated deaths from January 31 through April 16, 2020.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что симптомы со стороны ЖКТ могут служить дополнительным доказательством инфицирования SARS-CoV-2 при обнаружении в фекалиях примерно у 50% инфицированных. Однако эти наблюдения требуют дополнительных обследований, т.к. остаются до конца не ясными возможные пути заражения SARS-CoV-2 через ЖКТ, а также механизм проявления симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта.

По-видимому, обязательным условием проникновения SARS-CoV-2 через мембрану клетки хозяина или межклеточные пространства с последующим соединением с рецепторами вируса ACE2, локализующимися в различных тканях, и, в частности, кишечника и печени [21, 22, 23].

Как мы уже указывали выше, рецептор ACE2 является важным фактором в регуляции воспалительных заболеваний кишечника [24].

Известно, что рецепторы ACE2 и TMPRSS2 находятся также в альвеолярных клетках легкого 2 типа, в клетках верхнего слоя эпителия и желез пищевода, а также в большом количестве в подвздошной и ободочной кишках, поэтому высказывается предположение о возможности проникновения этого вируса может через энтероциты желудочно-кишечного тракта.

Методом секвенирования РНК было обнаружена более высокая экспрессия ACE2 в тонкой кишке, особенно в проксимальных и дистальных энтероцитах, клетках абсорбции толстой кишки, чем в лёгких [25]. Рецепторы ACE2 высоко экспрессированы в верхней части и эпителиальных клетках пищевода, (SARS-CoV-2 обнаружен в эрозиях пищевода) [26].

Пока остается неясным, усугубляет ли экспрессию ACE2 в кишечнике воспалительный процесс, что может оказывать повышенный риск у больных с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона).

Профессор Kari Syrjänen, MD, PhD, президент научного наблюдательного совета Biohit считает, что потенциально высоким риском к поражению органов пищеварения COVID-19 обладают лица пожилого возраста с атрофическим гастритом, а также больные, страдающие другими аутоиммунными заболеваниями или инфицированные *Helicobacter pylori*. У этого контингента больных высок риск быть инфицированным и другими возбудителями, попадающими с пищей (напр. *Clostridium difficile*, *Escherichia coli*, *Salmonella* или возбудители пневмонии).

Особо внимательным следует быть с больными, длительное время принимающими ингибиторы протонной помпы.

Компания Biohit ОУ разворачивает проект «IHW (THL) starts exploring the vulnerability of the people to contract with a severe coronavirus infection», направленный на изучение коронавируса-инфицированных больных с атрофическим гастритом и другими кислото-зависимыми состояниями [27].

Доктор Fushen Wang et al. из Национального центра клинических исследований инфекционных

болезней Пекина оценили влияние COVID-19 на функцию печени.

У 2–11% больных COVID-19 появились проблемы с печенью, а в 14–53% случаев наблюдается аномальный уровень ALT и AST. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 нарушения функции печени возникают чаще. У 54% людей с COVID-19 обнаружили повышение уровня гамма-глутамил-трансферазы (диагностический маркер повреждения холангиоцитов или эпителиальных клеток желчных протоков) [28].

Выявлено увеличение от 14.8% до 53% нарушений функции печени у пациентов с COVID-19 [29], включая повышение содержания АЛТ, АСТ и общего билирубина, в зависимости от утяжеления состояния больных, что объясняется различными причинами – вирусным поражением печени, токсичностью лекарств или наличием системного воспаления [30]. В тяжелых случаях уровень альбумина снижался до 26,3–30,9 г / л [31].

У тяжелых пациентов с COVID-19 симптоматика повреждений печени была значительно выше, чем у больных с более легкой формой заболевания COVID-19 [32].

Как известно, клетки печени и желчных протоков богаты содержанием ACE2. Однако экспрессия клеток желчного протока ACE2 намного выше, чем у клеток печени, что сопоставимо с уровнем ACE2 экспрессии клетками альвеолярного типа 2 в легком.

Известно, что эпителиальные клетки желчного протока играют важную роль в регенерации печени и иммунного ответа [33]. Как результат можно предположить, что повреждение печени у пациентов, инфицированных COVID-19 было вызвано повреждением клеток желчного протока, но не клеток печени вирусной инфекцией.

Кроме того, воспалительный «цитокиновый шторм» наблюдался в тяжелых случаях COVID-19 [34]. Однако остается открытым вопрос приводит ли цитокиновый шторм к поражению печени у пациентов.

По аналогии к COVID-19 к инфекции SARS-CoV-2 было показано, что у больного со смертельным исходом имелся умеренный микрососудистый стеатоз и легкая лобулярная и портальная активность, причины трактовались, как то, что поражение печени могло быть вызвано либо инфекцией, либо лекарственными препаратами [35]. При лечении SARS, широко применяются антибиотики, противовирусные препараты, стероиды [36].

Все эти препараты являются потенциальными причинами повреждения печени и при COVID-19 инфекции.

Повреждение печени, наблюдаемое у пациентов с COVID-19, может быть вызвано лопинавиром / литонавиром, который используется в качестве противовирусного средства для лечения инфекции SARS CoV-2 [37].

Последние сообщения указывают, что особенностями патогенного действия вируса COVID-19 является поражение им 1-бета цепи гемоглобина и захват порфирина с подавлением метаболизма двухвалентного железа в геме, в результате чего гем

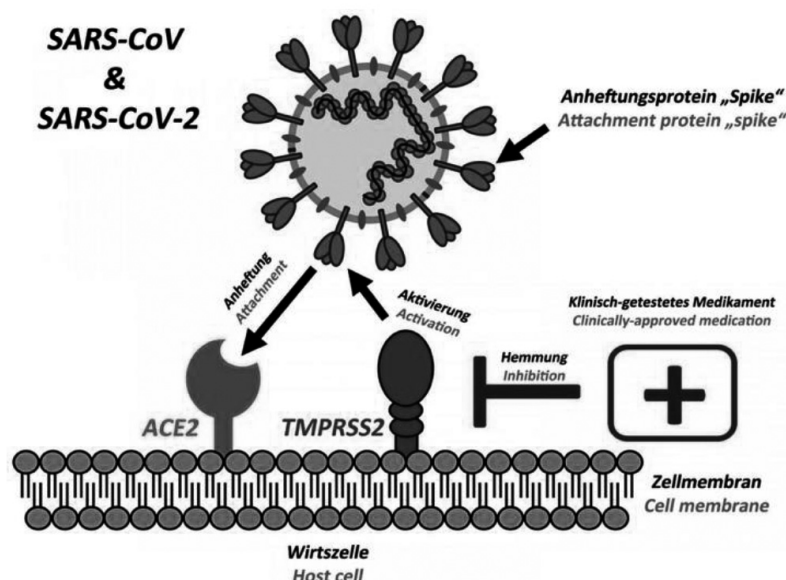


Рисунок 3.
Механизм проникновения
SARS-CoV-2 в клетку

Figure 3.
Mechanism of COVID19
SARS-CoV-2 entry into the
host cell

не может метаболизировать ион железа и двуокись углерода [38].

Предполагается, что в результате поражения гема у ряда больных значительно страдает обмен железа, повышается уровень катаболического ферритина и развивается состояние, подобное вторичному гемосидерозу.

С этой точки зрения становится понятным отмеченная ранее недостаточная эффективность антибиотиков и кортикостероидов, но определенный эффект противомаларийных препаратов- транспортеров кислорода- гидроксихлорохин (встречает возражения – [39]) или препарат Favipiravir, подавляющий проникновение вируса в порфириновое кольцо.

О связи высокого уровня ферритина с тяжелым протеканием коронавирусной инфекции заявил на онлайн-конференции «Колыбель вирусологии» основатель и руководитель Израильского Центра аутоиммунных заболеваний имени Заблудовича Иегуда Шенфельд. Известно, что ферритин выполняет роль внутриклеточного депо железа. Когда возникает дефицит железа, организм использует его резерв, при этом уровень ферритина снижается.

Гиперферритинемия является сигналом прогрессирования целого ряда патологических процессов, например, инфекционных. Показано, что ферритин способен активировать клетки неспецифического иммунитета – макрофаги, которые в огромном количестве выбрасывают цитокины – сигнальные молекулы, создавая «цитокиновый шторм»

У половины пациентов, особенно в пожилом возрасте, это может привести к смерти. Таким образом, гиперферритинемия – диагностический параметр тяжелого течения многих заболеваний, в том числе при COVID-19 [40].

С этой точки зрения, представляется интересной возможность использования препарата зарегистрированного в РФ по показаниям «гепатопротектор и иммуномодулятор» препарата гидролизат

плаценты человека (Лаеннек) не только как активатора системного иммунитета, но и нормализатора уровня ферритина.

В «Рекомендациях по применению гидролизата человеческой плаценты при заболеваниях печени», утвержденных XVI Съездом НОГР Москва, 24–25 ноября 2016 г. показаны клинические эффекты Лаеннек при курсовой терапии: «После завершения курса лечения Лаеннек практически у всех пролеченных больных было отмечено улучшение показателей АЛТ, АСТ, ГТП, холестерина, нормализация ферритина и значительное ослабление синдрома астении» [41].

В эксперименте было показано, что Лаеннек защищает органы от формирования и развития гемосидероза. В работе Назаренко О. А. с соавт. 2017 были представлены результаты экспериментального исследования эффектов препарата Лаеннек на фоне хронической перегрузки железом. Длительное (2 мес.) применение сульфата железа или железа в составе полимальтозного комплекса приводило к хронической перегрузке железом (гемосидероз). Нарушения функции печени и почек были более выражены при использовании сульфата железа и несколько менее – при использовании полимальтозного комплекса. Лаеннек приводил к снижению повреждения гепатоцитов (в частности, снижались уровни АЛТ). По данным гистологического анализа, применение препарата Лаеннек снижало отложение железа в печени, в почках и полностью предотвращало формирование отложений железа в головном мозге [42].

Обобщенные результаты клинических исследований и систематизированного анализа молекулярных механизмов воздействия показали, что применение курсовой терапии Лаеннек обеспечивает снижение уровней ферритина в периферической крови, элиминацию гемосидериновых отложений железа в печени, восстановление баланса регуляторных факторов гомеостаза железа, активацию пролиферации и дифференцировки

гепатоцитов, восстановление мембранной функции гепатоцитов, нормализацию показателей печеночных ферментов АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, ЛДГ и билирубина, активацию белково-синтетической функции поврежденной печени, увеличение синтеза альбумина, повышение концентрации глутатиона, повышение активности ферментов супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы в гепатоцитах, активацию ферментов антиоксидантной защиты и инактивация токсических метаболитов [42].

На данный момент еще отсутствуют данные о возможном развитии печеночной недостаточности у больных с COVID-19 на фоне хронических заболеваний печени, напр., НАЖБП, хронический гепатит В или С и др.

European Association Study of Liver (EASL) и European Society of Clinical Microbiology and Infection Diseases (ESCMID) совсем недавно опубликовали весьма подробные Рекомендации по ве-

дению больных с COVID-19 и различного рода заболеваниями печени (в том числе и после гепатотрансплантации) [43], с которыми мы настоятельно рекомендуем ознакомиться.

Появление все большего количества клинических данных указывает, что пищеварительная система может служить альтернативным путем заражения в случаях контакта с инфицированными больными или животными (летучие мыши!). И в условиях ограничения контактов и самоизоляции бессимптомные носители или люди с легкими кишечными симптомами на ранней стадии не должны быть недооценены, как интактные нераспространители инфекции и должны быть тестированы на наличие COVID-19.

Должно с большим вниманием относиться к проявлениям расстройств со стороны органов пищеварения, в том числе и потери вкуса и обоняния, и отслеживать течение и длительность проявления инфицирования.

Литература | References

1. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(3):181–192
2. Woo PCY, Lau SKP, Lam CSF, et al. Discovery of seven novel mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus. *J Virol*. 2012;86(7):3995–4008
3. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol*. 2015;1282:1–23
4. Su S, Wong G, Shi W, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol*. 2016;24(6):490–502
5. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol*. 2020;92:418–423. doi: 10.1002/jmv.25681
6. Leila Mousavizadeha, Sorayya Ghasemib. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. Open access. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.022> Get rights and content
7. <https://biomolecula.ru/articles/kompiuternye-tehnologii-protiv-koronavirusa-pervye-rezultaty#source-25>
8. M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Schroeder, N. Krüger, T. Herrler, S. Erichsen, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor *Cell* (2020), doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052
9. Y.-R. Guo, Q.-D. Cao, Z.-S. Hong, Y.-Y. Tan, S.-D. Chen, H.-J. Jin, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status *Mil Med Res*, 7 (1) (2020), pp. 1–10
10. Wrapp D., Wang N., Corbett K. S., et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV Spike in the prefusion conformation. *Science* 2020, eabb2507
11. Lu R., Zhao X., Li J., Niu, P. et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020, 395, 565–574
12. Tang, B.; Bragazzi, N. L.; Li, Q.; Tang, S.; Xiao, Y.; Wu, J. An updated estimation of the risk of transmission of the novel coronavirus (2019-nCoV). *Infect Dis Model* 2020, 5, 248–255.
13. M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Schroeder, N. Krüger, T. Herrler, S. Erichsen, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor *Cell* (2020), doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052
14. Jinyang Gu, MD; Bing Han, MD; Jian Wang, MS COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission
15. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382:727–33.
16. 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.
17. 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. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320926. [Epub ahead of print: 24 Mar 2020]
18. Lin L, Jiang X, Zhang Z, et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut* 2020. doi:10.1136/gutjnl-2020-321013. [Epub ahead of print: 02 Apr 2020]
19. Jinyang Gu, MD; Bing Han, MD; Jian Wang, MS COVID-19: Желудочно-кишечные проявления и потенциальная фекально-оральная передача. Отделение Трансплантации больницы Синьхуа, Филиал Шанхайского университета, Шанхай, Китай
20. Xiao F, Tang M, Zheng X, et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology* 2020. doi:10.1053/j.gastro.2020.02.055. [Epub ahead of print: 03 Mar 2020]
21. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579:270–3.
22. Wan Y, Shang J, Graham R, et al. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus.

- J Virol 2020;94. doi:10.1128/JVI.00127-20. [Epub ahead of print: 17 Mar 2020].
23. Wan Y, Shang J, Sun S, et al. Molecular mechanism for antibody- dependent enhancement of coronavirus entry. J Virol 2020;94.
 24. Hashimoto T, Perlot T, Rehman A, et al. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. Nature 2012;487:477–81.
 25. 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
 26. Lin L, Jiang X, Zhang Z, et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS- CoV-2 infection. Gut 2020. doi:10.1136/gutjnl-2020-321013. [Epub ahead of print: 02 Apr 2020]
 27. [Does an undiagnosed atrophic gastritis (acid-free stomach) increase the risk of coronavirus infection, its complications and mortality particularly among elderly people? [on-line] URL <https://news.cision.com/biohit-oij/r/does-an-undiagnosed-atrophic-gastritis-acid-free-stomach-increase-the-risk-of-coronavirus-infection>, c3087941 (Wed, Apr 15, 2020 09:03 CET) (<https://www.is.fi/kotimaa/art-2000006465454.html?cs=email>),
 28. АСПИ – інформаційне агентство АСПИ. Коронавірус даже в легкой форме может дать смертельное осложнение на печень. [Электронный ресурс] // URL: <https://aspi.com.ua/ru/news/zdorove/koronavirus-dazhe-v-legkoy-forme-mozhet-dat-smertelnoe-oslozhnenie-na-pechen><https://aspi.com.ua/ru/news/zdorove/koronavirus-dazhe-v-legkoy-forme-mozhet-dat-smertelnoe-oslozhnenie-na-pechen> (дата обращения: 03/16/2020)
 - ASPI – informationagencyASPI. Coronavirus even in mild form can give a fatal complication to the liver. [On-line] URL: <https://aspi.com.ua/ru/news/zdorove/koronavirus-dazhe-v-legkoy-forme-mozhet-dat-smertelnoe-oslozhnenie-na-pechen> (03/16/2020)
 29. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395(10223):497–506
 30. 28a. Ren Mao, Jie Liang, Jun Shen, et al. Implications of COVID-19 for patients with pre-existing digestive diseases. The Lancet Gastroenterology & Hepatology, ISSN: 2468-1253, Vol: 5, Issue: 5, Page: 426–428. Doi: 10.1016/s2468-1253(20)30076-5.
 31. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020;395(10223):507–513
 32. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395(10223):497–506
 33. Banales JM, Huebert RC, Karlsen T, Strazzabosco M, LaRusso NF, Gores GJ. Cholangiocyte pathobiology. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019;16(5):269–281.
 34. Liu J, Li S, Liu J, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV- 2 infected patients. medRxiv,2020, in press. doi: 10.1101/2020.02.16.20023671
 35. Xu Z, Shi L, Wang Y et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med,2020. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
 36. National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis and Treatment of Coronavirus disease 2019 (Trial Version 7).<http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7652/m/202003/a31191442e29474b98bfed5579d5af95.shtml>. Accessed March 6, 2020
 37. Fan Z, Chen L, Jun LI, et al. Clinical features of COVID-19-related liver damage. medRxiv. 2020; inpress. <https://doi.org/10.1101/2020.02.26.20026971>
 38. Wenzhong Liu, Hualan Li. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. ChemRxiv. Preprint. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173.v6>
 39. Ferner Robin E, Aronson Jeffrey K. Chloroquine and hydroxychloroquine in covid-19 BMJ 2020; 369: m1432 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1432> (Published 08 April 2020)
 40. Орлова Е. Петербургские ученые: Течение коронавируса зависит от уровня ферритина // Сетевое издание «МК в Питере». <https://spb.mk.ru/print/article/2577770> (Дата обращения: 13.04.2020)
 - Orlova E. Petersburg scientists: The course of coronavirus depends on the level of ferritin. Network publ. “MK in St. Petersburg.” [On-line] <https://spb.mk.ru/print/article/2577770> (13.04.2020)
 41. Minushkin O.N., Maksimov V. A., Paltsev A. I., Saifutdinov R. G., Chernyshev A. L., Gromova R. A., Gusakova E. V., Radchenko V. G., Lazebnik L. B. Recommendations for the use of human placenta hydrolysate in liver diseases. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2016;(12):75–77. (In Russ.)
 42. Торшин И. Ю., Громова О. А. Мировой опыт использования гидролизатов плаценты человека в терапии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;170(10): 79–89. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-79-89http://nogr.org/images/Article/2019/G_10_2019_In-12_79-89.pdf
 - (Torshin I. Y., Gromova O. A. Worldwide experience of the therapeutic use of the human placental hydrolytes. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2019;1(10):79–89. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-79-89)
 43. Boettler T, Newsome PN, Mondelli MU, Maticic M, Cordero E, Cornberg M, Berg T, Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper, JHEP Reports (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100113>