BY-NC-SA

https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-190-6-12-17

Острый гастроэнтерит при новой коронавирусной инфекции у жителей Новосибирска

Краснова Е. И.[1], Проворова В. В.[1], Хохлова Н. И.[1], Бородина Е. В.[1], Шеронова О. Б.[2], Тикунова Н. В.[3], Кузнецова В. Г.[1], Куимова И. В.[1], Извекова И. Я.[1], Панасенко Л. М.[1], Помогаева А. П.[4], Лукашова Л. В.[4], Евстропов А. Н.[1]

[1] Новосибирский государственный медицинский университет МЗ РФ, 630091 Новосибирск, Россия

[2] Городская инфекционная клиническая больница № 1, 630099, Новосибирск, Россия

[3] ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, 630090, Новосибирск, Россия

[4] ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия

Для цитирования: Краснова Е. И., Проворова В. В., Хохлова Н. И., Бородина Е. В., Шеронова О. Б., Тикунова Н. В., Кузнецова В. Г., Куимова И. В., Извекова И. Я., Панасенко Л. М., Помогаева А. П., Лукашова Л. В., Евстропов А. Н. Острый гастроэнтерит при новой коронавирусной инфекции у жителей Новосибирска. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;190(6): 12–17. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-190-6-12-17

✉ *Для переписки:*
Краснова Елена Игоревна
krasnova-inf@rambler.ru

Краснова Елена Игоревна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней
Проворова Вероника Валерьевна, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней
Хохлова Наталья Игоревна, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней
Бородина Екатерина Владимировна, ассистент кафедры инфекционных болезней
Шеронова Ольга Борисовна, заведующая отделением кишечных инфекций
Тикунова Нина Викторовна, доктор биологических наук, главный научный сотрудник, заведующая лабораторией молекулярной биологии
Кузнецова Вера Гавриловна, д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней
Куимова Ирина Валентиновна, д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней
Извекова Ирина Яковлевна, д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней
Панасенко Людмила Михайловна, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики детских болезней
Помогаева Альбина Петровна, д.м.н., профессор кафедры детских болезней
Лукашова Лариса Владимировна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии
Евстропов Александр Николаевич, д.м.н., профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии

Резюме

Цель исследования — определение частоты и клинико-лабораторных особенностей острого гастроэнтерита (ОГЭ) у взрослых жителей Новосибирска, госпитализированных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в 2020 г.

Материалы и методы. Обследованы 3581 пациентов в возрасте от 18 до 96 лет с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция», подтвержденным выявлением РНК SARS-CoV 2 в слизи из рото-носоглотки методом ПЦР, госпитализированных в ГБУЗ НСО ГИКБ № 1 в 2020 г. Наряду с общепринятыми методами диагностики у 50 больных с гастроинтестинальным синдромом исследовались фекалии методом ПЦР для выявления РНК SARS-CoV-2 с использованием набора оригинальных специфических праймеров.

Результаты. Из числа 3581 госпитализированных взрослых больных COVID-19 в 74% случаев диагностирована двусторонняя полисегментарная пневмония, в 26% случаях заболевание протекало как острая респираторная инфекция. Проявления ОГЭ наблюдались у 6,8% (n=243) больных. В группе 50 больных COVID-19, у которых заболевание начиналось с симптомов ОГЭ, он выходил на первый план в клинической картине заболевания в 20% случаев, и РНК SARS-Co-V2 в фекалиях была выявлена у 62% больных.

Заключение. Установленная частота ОГЭ при COVID-19 у взрослых показывает необходимость разработки и внедрения в клиническую практику тест-систем (ПЦР РНК SARS-CoV-2 в фекалиях) для диагностики кишечной формы новой коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, гастроинтестинальный синдром, острый гастроэнтерит, полимеразная цепная реакция

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-190-6-12-17

BY-NC-SA

Acute gastroenteritis with a new coronavirus infection in Novosibirsk residents

E. I. Krasnova[1], V. V. Provorova[1], N. I. Khokhlova[1], E. V. Borodina[1], O. B. Sheronova[2], N. V. Tikunova[3], V. G. Kuznetsova[1], I. V. Kuimova[1], I. Ya. Izvekova[1], L. M. Panasenko[1], A. P. Pomogaeva[4], L. V. Lukashova[4], A. N. Evstropov[1]

[1] Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 630091 Novosibirsk, Krasniy prospekt, 52

[2] City Infectious Diseases Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk, 630099, Russia

[3] FGBUN Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS, 630090, Novosibirsk, Russia

[4] Siberian State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russia

For citation: Krasnova E. I., Provorova V. V., Khokhlova N. I., Borodina E. V., Sheronova O. B., Tikunova N. V., Kuznetsova V. G., Kuimova I. V., Izvekova I. Ya., Panasenko L. M., Pomogaeva A. P., Lukashova L. V., Evstropov A. N. Acute gastroenteritis with a new coronavirus infection in Novosibirsk residents. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2021;190(6): 12–17. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-190-6-12-17

Elena I. Krasnova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases; *ORCID: 0000–0003–2625–5442*

Veronika V. Provorova, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases; *ORCID: 0000–0002–3475–9934*

Natalia I. Khokhlova, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases

Ekaterina V. Borodina, Assistant of the Department of Infectious Diseases

Olga B. Sheronova, Head of the Department of Intestinal Infections

Nina V. Tikunova, Doctor of Biological Sciences, Chief Researcher, Head of the Laboratory of Molecular Biology

Vera G. Kuznetsova, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Infectious Diseases

Irina V. Kuimova, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Infectious Diseases

Irina Ya. Izvekova, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Infectious Diseases

Lyudmila M. Panasenko, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases

Albina P. Pomogaeva, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases

Larisa V. Lukashova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology

Alexander N. Evstropov, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology

✉ *Corresponding author:*
Elena I. Krasnova
krasnova-inf@rambler.ru

Summary

The aim of the study was to determine the frequency and clinical and laboratory features of acute gastroenteritis (OGE) in adult residents of Novosibirsk hospitalized with a new coronavirus infection (COVID-19) in 2020.

Materials and methods. We examined 3581 patients aged 18 to 96 years with a diagnosis of "New coronavirus infection", confirmed by the detection of SARS-CoV-2 RNA in the mucus from the oropharynx by PCR, hospitalized in the State Medical Institution NSO GICB No. 1 in 2020. Along with the generally accepted diagnostic methods, feces were examined by PCR in 50 patients with gastrointestinal syndrome to detect SARS-CoV-2 RNA using a set of original specific primers.

Results. Of the 3,581 hospitalized adult patients with COVID-19, 74% of cases were diagnosed with bilateral polysegmental pneumonia, and 26% of cases were diagnosed with acute respiratory infection. Manifestations of OGE were observed in 6.8% (n=243) of patients. In the group of 50 COVID-19 patients, in whom the disease began with symptoms of OGE, it came to the fore in the clinical picture of the disease in 20% of cases, and SARS-Co-V2 RNA in the feces was detected in 62% of patients.

Conclusion The established frequency of OGE in COVID-19 in adults shows the need to develop and implement in clinical practice test systems (PCR of SARS-CoV-2 RNA in feces) for the diagnosis of the intestinal form of a new coronavirus infection.

Keywords: new coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2, gastrointestinal syndrome, acute gastroenteritis, polymerase chain reaction.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

В конце 2019 г. в Китайской Народной Республике (КНР) произошла вспышка новой коронавирусной инфекции с эпицентром в городе Ухань (провинция Хубэй). Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 февраля 2020 г. определила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, – COVID-19 («Coronavirus disease 2019»). Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 г. присвоил официальное название возбудителю инфекции – SARS-CoV-2 [1].

Появление COVID-19 поставило перед специалистами здравоохранения задачи, связанные с быстрой диагностикой и оказанием медицинской помощи больным. В настоящее время продолжается интенсивное изучение клинических и эпидемиологических особенностей заболевания, разработка новых средств его профилактики и лечения. Большинством исследователей основной акцент делается на клинические симптомы, характерные для поражения легких, определяющего в большинстве случаев прогноз заболевания [2–3]. Между тем при COVID-19 могут поражаться и другие органы и системы организма, в том числе и органы пищеварения. Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), наравне с респираторным, может служить «входными воротами инфекции» [4].

По данным литературы, РНК SARS-CoV-2 выявляется в кале больных новой коронавирусной инфекцией, начиная с 5-го дня заболевания. Частота ее обнаружения достигает максимума к 11-му дню. У небольшой части больных РНК сохраняется в кале и после того, как исчезают респираторные симптомы, и результаты соответствующего исследования образцов, взятых из органов дыхания, становятся отрицательными [5–10].

Некоторые авторы полагают, что обнаружение РНК SARS-CoV-2 в кале не является свидетельством его персистенции в органах ЖКТ [11], но существует и другая точка зрения. Вирус может поражать желудочно-кишечный тракт несколькими путями [12]. Во-первых, возможно рецептор-опосредованное проникновение в клетки организма. Известно, что коронавирус проникает в организм через рецепторы ангиотензин превращающего фермента 2 (АПФ2) (angiotensin converting enzyme 2, ACE2). Высокая экспрессия рецепторов АПФ2 при COVID-19 отмечается не только во II типе альвеолярных клеток (АТ2) в легких, но и в железистых эпителиальных клетках желудка, двенадцатиперстной кишки и прямой кишки [5, 13–15], что может приводить к возникновению желудочно-кишечных симптомов [10].

Во-вторых, он способен индуцировать воспаление и изменять проницаемость слизистых оболочек [12]. При COVID-19 происходит активация иммунной системы, что приводит к значительному выбросу цитокинов, в том числе ИЛ-1β. Его эффекты дозозависимы, уже в низких концентрациях он вызывает повышение температуры, слабость, сонливость, снижение аппетита, рвоту и диарею [16]. В-третьих, вирус влияет на состав микробиоты кишечника, нарушает взаимодействие оси «кишка–легкие» [12]. Кроме того, вирус SARS-CoV-2 может непосредственно поражать клетки печени, что подтверждается обнаружением повышенной экспрессии рецепторов АПФ-2 в холангиоцитах, а также повышением трансаминаз в остром периоде болезни [17, 18].

Данные о частоте острого гастроэнтерита (ОГЭ) при COVID-19 и его проявлениях у взрослых в РФ практически отсутствуют.

Цель исследования – определить частоту и клинико-лабораторные особенности острого гастроэнтерита у взрослых жителей Новосибирска, госпитализированных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в 2020 г.

Материалы и методы исследования

Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 3581 пациентов в возрасте от 18 до 96 лет с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция», подтвержденным выявлением РНК SARS-CoV-2 в слизи из рото-носоглотки методом ПЦР, госпитализированных в ГБУЗ НСО ГИКБ 1 в 2020 г. Из них у 6,8% (n=243) наблюдались проявления ОГЭ. Критериями диагностики ОГЭ были острое начало болезни, наличие лихорадки, тошноты и/или рвоты, диареи, болей в животе. Из исследования исключены пациенты с хроническими воспалительными заболеваниями желудка и кишечника, хроническим гепатитом и панкреатитом. Для верификации этиологии заболевания всем больным с признаками ОГЭ проводились: бактериологическое исследование фекалий и рвотных масс, серологическое исследование (РНГА с шигеллезными и сальмонеллезными антигенами), копроскопия для выявления простейших и яиц гельминтов.

Из числа 243 пациентов с клиникой ОГЭ детальная клинико-лабораторная характеристика представлена у 50 больных с COVID-19, у которых заболевание начиналось с гастроинтестинального синдрома. Кроме того, у них исследовались фекалии методом ПЦР с использованием набора оригинальных специфических праймеров для выявления РНК SARS COV 2. От каждого больного получено письменное информированное согласие на участие в исследовании, с соблюдением добровольного обследования в соответствии с Федеральным законом РФ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

Оценивалась выраженность и продолжительность клинических симптомов на фоне проводившейся в стационаре терапии новой коронавирусной инфекции согласно Временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» МЗ РФ, а также патогенетической терапии гастроинтестинального синдрома (диеты, регидратации, энтеросорбции). Определялись показатели гемограммы, биохимии крови и копрограммы. Всем больным про-

ведена лучевая диагностика (рентгенография либо компьютерная томография органов грудной клетки).

Наряду с общепринятыми методами лабораторной диагностики использовался метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) для выявления в фекалиях РНК рота-, норо- и астровирусов, а также РНК SARS CoV-2. ПЦР-исследование проводили в лаборатории молекулярной микробиологии ИХБФМ СО РАН. РНК вирусов из клинического материала выделяли методом аффинной сорбции на селикагеле, используя набор реагентов «РИБОсорб» («ИнтерЛабСервис», Россия) в соответствии с инструкцией производителя. Выявление и дифференциацию РНК исследуемых вирусов проводили с использованием набора оригинальных специфических праймеров. Анализ специфических продуктов амплификации проводили методом электрофореза. РНК SARS-CoV-2 выделяли методом real time PCR. После выделения суммарной РНК real time PCR проставляли для каждого образца по двум генетическим локусам – фрагмент гена N SARS-CoV-2 и фрагмент ORF1b SARS-CoV-2. Из группы больных COVID-19 исключены пациенты с ко-инфекцией возбудителями кишечных инфекций.

Статистический анализ данных проводили с помощью программы Statistica-10. Проводилась оценка среднеарифметической, среднеквадратического отклонения и удельного веса показателей.

Результаты исследования

При обследовании 3581 взрослых пациентов, госпитализированных в 2020 г. с новой коронавирусной инфекцией, подтвержденной выявлением РНК SARS-CoV-2 из слизи рото-носоглотки, установлено, что чаще болели женщины (68%). Возраст больных варьировал от 17 до 96 лет. В 74% случаев (n=2635) у пациентов диагностирована двусторонняя полисегментарная пневмония, и в 26% случаях заболевание протекало как острая респираторная инфекция. Симптомы ОГЭ установлены у 6,8% (n=243) больных с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией. Из числа этих 243 больных у 22,6%, наряду с SARS -CoV-2, выявлены возбудители острых кишечных инфекций (ОКИ): сальмонеллеза, пищевой токсикоинфекции стафилококковой этиологии, ротавирусной и норовирусной инфекций.

Детальное клинико-лабораторное обследование проведено у 50 пациентов с подтвержденным диагнозом «Новая коронавирусная инфекция», у которых: 1) заболевание начиналось с гастроинтестинального синдрома, и они, соответственно, поступили в стационар с диагнозом «ОКИ», 2) других причин ОГЭ, кроме коронавирусной инфекции, не обнаружено. В их числе было 76% женщин и 24% мужчин. Возраст больных варьировал от 20 до 89 лет (средний возраст 56,6±2,6 лет). Пациенты поступали, в среднем, на 7±2,3 сутки от начала болезни, 38% больных поступили на 2-й неделе от начала заболевания. Средняя продолжительность госпитализации составила 16,4±7,3 дня. Более 20 дней находились в стационаре 22% больных.

У большинства пациентов (64%) заболевание начиналось с субфебрилитета, у половины из них в разгаре заболевания температура нарастала до фебрильных цифр, у остальных сохранялся субфебрилитет. Фебрильная лихорадка в начальном периоде отмечалась у 32% больных, в том числе у 4% в пределах 39^0 С, в разгаре заболевания у 14% она сменилась субфебрилитетом, у остальных осталась на прежнем уровне. У 4% больных температура не повышалась на протяжении всей болезни. Слабость выявлялась у всех больных и сохранялась длительно, у половины – до выписки больных из стационара.

Гастроинтестинальный синдром был ведущим у 20% пациентов, при этом у 6% кроме интоксикационного, диспептического синдромов и болей в животе, не было других клинических проявлений на всем протяжении болезни. При рентгенологическом обследовании органов грудной клетки у всех этих больных очаговых и инфильтративных изменений не выявлено.

У других 80% пациентов наряду с гастроинтестинальным синдромом, были выражены симптомы поражения дыхательной системы. У 4% диагностирован трахеобронхит, у 4% – односторонняя пневмония, у 72% – двусторонняя полисегментарная пневмония, в том числе у 28% – тяжелой степени тяжести с признаками дыхательной недостаточности. Респираторная поддержка потребовалась 14% больных в разгаре заболевания (10–11-й день болезни) в виде инсуфляции увлажненным кислородом, 6% больных (3 чел.) в динамике были переведены на аппаратное дыхание (ИВЛ) с последующим летальным исходом.

У всех 50 больных отмечалась водянистая диарея, в ряде случаев желтоватого цвета, без видимых патологических примесей. Средняя частота стула составила 7,3±3,6 раза в день: 4–5 раз в день – у 50%; 6–10 раз в день – у 40%; более 10 раз в день – у 10% больных. Продолжительность диареи варьировала от 2 до 6 дней, в среднем составила 3,0±2,1 дней.

У всех пациентов диарея сопровождалась тошнотой, в 60% случаев – рвотой, в том числе у 32% больных была многократной – от 3 до 10 раз в день, в течение 1–3 дней.

Боли в животе встречались у 28% пациентов, были выражены умеренно, локализовались в околопупочной области и реже в эпигастральной. При пальпации живота умеренная болезненность выявлялась у 66% больных, в том числе у 34% – в околопупочной области, у 22% – в эпигастральной, у 10% – в правой подвздошной области. В ходе проводимой терапии, через 1–2 дня болезненность исчезала.

При копроскопии у всех больных воспалительные изменения отсутствовали, но отмечены признаки ферментативной недостаточности (стеаторея, креаторея и амилорея), что свойственно ОГЭ вирусной этиологии.

В общем анализе крови при поступлении у большинства больных отмечался нормоцитоз – 62%, лейкопения – у 22,2%, лейкоцитоз – у 16% (от 10,6 до $18,6*10^9$/л). В 36% случаев выявлена относительная

лимфопения. Тромбоцитопения на момент поступления регистрировалась у 6%, тромбоцитоз – только у 2%, у остальных пациентов (92%) уровень тромбоцитов был в норме.

С-реактивный белок при поступлении в стационар был повышен у 76% больных и в динамике максимально достигал 170 мг/л. Уровень мочевины был повышен у 20%, максимально достигал 15,3 ммоль/л, увеличение уровня креатинина отмечено у 12% больных и максимально достигало 272 мкмоль/л, что, наряду со снижением диуреза и артериальной гипотензией, являлось отражением преренальной острой почечной недостаточности. Активность трансаминаз была повышена у 6% больных – от 1,5 до 3 норм. Активность амилазы не повышалась.

При исследовании методом ПЦР фекалий, взятых в первые дни от момента поступления (1-я неделя болезни), РНК SARS-Co-V2 была выявлена у 62% больных. Исследование по двум генетическим локусам – фрагменту гена N и гена ORF1b показало, что положительные результаты хорошо согласовались между собой. Фрагмент гена ORF1b оказался чуть менее чувствительным по отношению к фрагменту гена N. Возможно, за счет того, что эндотелиальные клетки сосудов являются мишенью для SARS-Co-V2, обнаружение РНК в крови и в фекалиях не всегда вероятно даже в стадии диссеминации возбудителя.

РНК рота-, норо- и астровирусов в фекалиях не была выявлена.

Обсуждение

Острый гастроэнтерит до настоящего времени отсутствует в классификации новой коронавирусной инфекции. В литературе мало освещена патология пищеварительного тракта у больных COVID- 19, это, как правило, единичные описания клинических случаев.

Проявления ОГЭ выявлены у 6,8% взрослых госпитализированных больных новой коронавирусной инфекцией. Эти симптомы лишь в ряде случаев были связаны с разнообразными возбудителями острых кишечных инфекций, а в большей мере, были обусловлены влиянием SARS-Co-V2 на пищеварительный тракт. В группе 50 больных COVID-19, у которых заболевание начиналось с клиники ОГЭ, показано что он выходил на первый план в клинической картине заболевания в 20% случаев.

Типичным проявлением поражения желудочно-кишечного тракта при новой коронавирусной инфекции у взрослых госпитализированных больных был симптомокомплекс гастроэнтерита с водянистой обильной диарей со средней частотой 7,3 +3,6 раза в день в день, тошнотой, рвотой, в том числе многократной, умеренно выраженной болью в животе, чаще всего в околопупочной области. Подобная клиническая картина типична для вирусных ОГЭ в целом [19].

Синдром выраженной дегидратации в виде снижения артериального давления, диуреза, повышения уровня мочевины и креатинина, встречался у 12% больных. Копрограмма у больных новой коронавирусной инфекцией, как и при других вирусных кишечных инфекциях (норо-, рота-, астровирусной) характеризовалась признаками ферментативной недостаточности без воспалительных изменений. На тяжесть течения COVID-19 и прогноз заболевания выраженность диарейного синдрома, по нашим данным, не влияла, хотя Pan L. и соавт. [20] на основании своих наблюдений выдвинули гипотезу, что пациенты COVID-19 с симптомами гастроэнтерита имеют худший клинический исход и более высокий риск смерти, по сравнению с теми, кто не имеет признаков поражения желудочно-кишечного тракта. Это подчеркивает важность учета таких симптомов, как рвота и диарея, чтобы заподозрить COVID-19 на ранних стадиях заболевания до развития респираторных симптомов.

Предшествование симптомов гастроинтестинального синдрома появлению респираторных при COVID-19 и возможность доминирования ОГЭ в клинической картине заболевания создает сложности в дифференциальной диагностике. В результате возможны диагностические ошибки, приводящие к возникновению очагов инфекции COVID-19 как в домашних условиях, так и по месту работы больных в связи с их поздней изоляцией, а также в медицинских учреждениях, в том числе в отделениях кишечных инфекций, куда могут быть ошибочно госпитализированы эти пациенты. Поздняя госпитализация в профильное отделение при ухудшении состояния и, соответственно, запаздывание начала противовирусной, противовоспалительной и антикоагулянтной терапии могут приводить к утяжелению заболевания и ухудшению прогноза.

Установленная частота ОГЭ при COVID-19 у взрослых, обнаружение методом ПЦР РНК SARS-CoV-2 в фекалиях у больных с симптомами ОГЭ демонстрируют необходимость разработки и внедрения в клиническую практику тест-систем для диагностики кишечной формы новой коронавирусной инфекции.

Литература | References

1. Temporary guidelines “Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)”. Ministry of Health of the Russian Federation. 2021, v. 10, 261 p. (in Russ.)

Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Министерство здравоохранений Российской федерации. – 2021 – v.10. – 261 с.

2. Nikiforov V.V., Suranova T. G., Chernobrovkina T. Ya., Yankovskaya Ya.D., Burova S. V. New Coronavirus Infection (Covid-19): Clinical and Epidemiological Aspects. *The Russian Archives of Internal Medicine*.

2020;10(2):87–93. (in Russ.) Doi: 10.20514/2226–6704–2020–10–2–87–93

Никифоров В. В., Суранова Т. Г., Чернобровкина Т. Я., и соавт. Новая коронавирусная инфекция (Covid-19): клинико-эпидемиологические аспекты // Архивъ внутренней медицины. 2020. № 2 (52). URL: https://cyberleninka.ru/article/n/novaya-koronavirusnaya-infektsiya-covid-19-kliniko-epidemiologicheskie-aspekty (дата обращения: 17.03.2021).

3. Shamsheva O. V. New coronavirus COVID-19 (SARS-CoV-2). *Children's infections*. 2020. No. 1. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/novyy-koronavirus-covid-19-sars-cov-2 (accessed 17.03.2021). (in Russ.)

Шамшева О. В. Новый коронавирус COVID-19 (SARS-CoV-2) // Детские инфекции. 2020. № 1. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/novyy-koronavirus-covid-19-sars-cov-2 (дата обращения: 17.03.2021).

4. Gu J., Han, B., Wang J. COVID-19: gastrointestinal manifestations and potential fecal–oral transmission. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1518–19. DOI: 10.1053/j. gastro. 2020.02.054.

5. Xiao F., Tang M., Zheng X. et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020; 158(6):1831–33. DOI:10.1053/j. gastro.2020.02.055

6. Zhang W., Du R. H., Li B., et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple sheddingroutes. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):386–9. DOI:10.1080/22221751.2020.1729071

7. Tang A., Tong Z. D., Wang H. L., et al. Detection of novel coronavirus by RTPCR in stool specimen from asymptomatic child, China. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(6):1337–39. DOI: 10.3201/ eid2606.200301.

8. Young B.E., Ong S. W.X., Kalimuddin S., et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*. 2020;323(15):1488–94. DOI:10.1001/ jama.2020.3204

9. Chan K.H., Poon L. L., Cheng V. C., et al. Detection of SARS coronavirus in patients with suspected SARS. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(2):294–9. DOI:10.3201/ eid1002.030610

10. Wu Y., Guo C., Tang L., et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(5):434–35. DOI: 10.1016/ S2468–1253(20)30083–2

11. To K.K.W., Tsang O. T.Y., Yip C. C.Y., et al. onsistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clin Infect Dis*. 2020; 12:149. DOI: 10.1093/cid/ciaa149

12. Ivashkin V. T., Sheptulin A. A., Zolnikova O. Yu., et al. New coronavirus infection (COVID-19) and the digestive system. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology*. 2020; 30(3) p.7–14. (in Russ.)

Ивашкин В. Т., Шептулин А. А., Зольникова О. Ю., и соавт. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2020; 30(3) С. 7–14.

13. 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(10224):565–74. DOI: 1016/ S0140–6736(20)30251–8

14. 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(7798):270–273. DOI: 10.1038/ s41586–020–2012–7

15. Liang W., Feng Z., Rao S., et al. Diarrhoea may be underestimated: a missing link in 2019 novel coronavirus. *Gut*. 2020;69(6):1141–43. DOI: 10.1136/gutjnl-2020–320832

16. Xu J., Helfand B. Genetic risk score linked withyounger age diagnosis of prostate cancer. *Oncology Times*. 2020;42(6):8,36. DOI:10.1097/01. cot.0000658832.18056.12

17. Chai X., Hu L., Zhang Y., et al. Specific ACE2 Expression in cholangiocytes COVID-19 may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *bioRxiv*. 2020; DOI:10.1101/2020.02.03.931766

18. Lviv D. K., Kolobukhina L. V., Deryabin P. G. Coronavirus infection. Severe acute respiratory syndrome. *Infectious diseases: News. Opinions. Training*. 2015. No. 4 (13). (in Russ.) URL: https://cyberleninka.ru/article/n/koronavirusnaya-infektsiya-tyazhelyy-ostryy-respiratornyy-sindrom (accessed 17.03.2021).

Львов Д. К., Колобухина Л. В., Дерябин П. Г. Коронавирусная инфекция. Тяжелый острый респираторный синдром // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. 2015. № 4 (13). URL: https://cyberleninka.ru/article/n/koronavirusnaya-infektsiya-tyazhelyy-ostryy-respiratornyy-sindrom (дата обращения: 17.03.2021).

19. Kapustin D. V., Khokhlova N. I., Krasnova E. I., et al. Modern aspects of acute gastroenteritis of viral etiology. *Journal of Siberian Medical Science*. 2019, No.2, pp.106–118. (in Russ.)

Капустин Д. В., Хохлова Н. И., Краснова Е. И., и соавт. Современные аспекты острого гастроэнтерита вирусной этиологии. *Journal of Siberian Medical Science*. 2019. No2, pp.106–118.

20. Pan L, Mu M, Yang P., et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. *The American Journal of Gastroenterology*. 10.14309/ ajg.0000000000000620