



COVID-19



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-205-9-276-283>

Клинико-патогенетические особенности диарейного синдрома, ассоциированного с течением COVID-19

Джулай Г.С., Джулай Т.Е.

ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России, 170100, г. Тверь, ул. Советская, 4, Россия

Для цитирования: Джулай Г.С., Джулай Т.Е. Клинико-патогенетические особенности диарейного синдрома, ассоциированного с течением COVID-19. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;205(9): 276–283. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-276-283

✉ Для переписки:

Джулай

Галина Семеновна

djoulai@mail.ru

Джулай Галина Семеновна, д.м.н., профессор; заведующий кафедрой факультетской терапии

Джулай Татьяна Евгеньевна, к.м.н.; доцент кафедры факультетской терапии

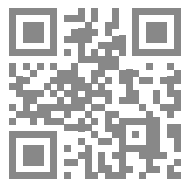
Резюме

В статье систематизированы результаты исследований по ключевым направлениям проблемы диареи, ассоциированной с COVID-19, проанализированы сложившиеся представления о клинических характеристиках, патогенетических механизмах и связях с развитием дисбиотических изменений и воспалительных заболеваний кишечника, используемых в практике и перспективных лечебных стратегиях.

Ключевые слова: диарейный синдром, COVID-19, клинические характеристики, патогенетические механизмы, осложнения, лечебные стратегии

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: ECSDTW





Clinical and pathogenic features of COVID-19- associated diarrhea syndrome

G.S. Dzhulay, T.E. Dzhulay

Tver State Medical University, 4 Sovetskaya str., Tver, 170100 Russia

For citation: Dzhulay G.S., Dzhulay T.E. Clinical and pathogenic features of COVID-19- associated diarrhea syndrome. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;205(9): 276–283. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-276-283

✉ Corresponding author:

Galina S. Dzhulay
djoulai@mail.ru

Galina S. Dzhulay, MD, PhD, Head of the Department of Faculty Therapy; ORCID: 0000–0002–7687–8157

Tatyana E. Dzhulay, PhD, Associate professor Department of Faculty therapy; ORCID: 0000–0001–7926–6749

Summary

The article systematizes the results of research in key areas of the problem of diarrhea, associated with COVID-19, analyzes the current ideas about the clinical characteristics, pathogenic mechanisms and relationships with the development of dysbiotic changes and inflammatory bowel diseases, accepted in practice and promising treatment strategies.

Keywords: diarrhea syndrome, COVID-19, clinical characteristics, pathogenic mechanisms, complications, treatment strategies

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Особенностью лечения и реабилитации пациентов, перенесших инфекцию SARS-CoV-2 в начале пандемии, был эмпирический поиск закономерностей ее течения на разных этапах болезни и адаптация уже имеющихся способов лечения препаратами из арсенала средств для этиологической (противовирусной), патогенетической и симптоматической терапии инфекционных заболеваний. На практике это результировалось серией методических рекомендаций Минздрава России, учитывающих постепенно накапливающийся опыт и регламентирующих схемы диагностики и лечения пациентов с COVID-19 [1–2]. Параллельно шли разработки

новых препаратов и вакцин. Накопление клинического материала как по вариантам течения COVID-19 разной степени тяжести у разных контингентов пациентов, так и по особенностям постковидного синдрома, нашло отражение в многочисленных отечественных и зарубежных публикациях.

Сегодня очевидно, что данную патологию следует принимать в расчет в долгосрочной перспективе ее участия в структуре заболеваемости и смертности в популяции человека, а, следовательно, обобщение клинических данных остается столь же актуальным, как и в начале пандемии.

Гастроинтестинальные проявления инфекции SARS-CoV-2

С начала пандемии было обращено внимание на высокую частоту желудочно-кишечных расстройств, развивавшихся как в разгар болезни SARS-CoV-2, так и в период реабилитации – после исчезновения вируса в мазках из носоглотки и разрешения респираторных симптомов [3–6]. В их числе – рвота, диарея и боль в животе, которые у части пациентов предшествуют респираторным симптомам, но чаще сопровождают их, усугубляя тяжесть течения COVID-19 [7]. Реже гастроинтестинальные проявления укладываются в клиническую картину острого панкреатита, острого аппендицита, кишечной непроходимости, ишемии кишечной стенки, гемоперитонеума или абдоминального компартмент-синдрома. Это требует хирургического или эндоскопического лечения и повышает риск летального исхода [8–10].

Возможность и закономерность поражения желудочно-кишечного тракта при COVID-19 обусловлена высокой представленностью ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) и сериновой протеазы (TMPRSS2) в эпителии тонкой кишки, а ACE2 – также и в верхних отделах пищевода, печени и толстой кишке. Вирус SARS-CoV-2 способен использовать эти ферменты для праймирования S-белка и, соответственно, для проникновения в ткань. Фактически внегочечные проявления с вовлечением в клиническую картину желудочно-кишечных и гепатологических симптомов имеют место у каждого пятого пациента с COVID-19 [11]. Более того, накоплено достаточно данных о возможности фекально-орального пути передачи вируса SARS-CoV-2 вследствие его присутствия в просвете кишки, что требует коррекции системы

превентивных мер распространения инфекции, в том числе касающихся условий госпитализации больных с диареей, ассоциированной с COVID-19, обработки медицинского инструментария и аппаратуры [12–14], а также защиты контактирующего персонала.

Наиболее значимым клиническим проявлением желудочно-кишечных расстройств выступает диарейный синдром [14], осложнявший течение легочного варианта COVID-19 в 2–50% случаев. Характеризуя его клинические особенности, L. Lin et al., указали на жидкую или водянистую диарею до 2–10 раз в сутки в четверти случаев COVID-19, причем около 5% пациентов отмечали наличие диареи уже на этапе поступления в стационар. В большинстве же случаев диарея развивалась в период стационарного лечения на фоне проводимого медикаментозного лечения [15]. При этом вирус SARS-CoV-2 был обнаружен в фекалиях 52,4% пациентов с диареей и в 39,1% пациентов без гастроинтестинальных проявлений [15]. По данным B. Jin et al., жидкий стул чаще трех раз в сутки уже при поступлении в стационар и до начала какой-либо медикаментозной терапии имели 8,6% пациентов. Средняя продолжительность диарейного синдрома составляла 4 суток (от 1 до 9 дней). При этом бактериологические исследования во всех случаях не выявляли роста патогенной флоры, включая *Clostridium difficile* [16].

По данным O. L. Aiyegbusi et al. [17], в случае так называемого «long-COVID», когда симптомы острой фазы болезни сохраняются в течение 4–12 недель, а также при постковидном синдроме, когда в отсутствие других заболеваний проявления COVID-19 сохраняются свыше 12 недель, частота диареи достигает 6% случаев. В ранжированном перечне вариантов клинических проявлений из 10 наиболее типичных симптомов заболевания по частоте диарея занимает 9-е место.

Развитие диарейного синдрома интерпретируется как многофакторный процесс. В частности, он расценивается как состояние, ассоциированное с непосредственным влиянием вирусной инфекции и ее прямым повреждающим действием на кишечный эпителий с повышением проницаемости кишечной стенки [7, 18–19]. Получены многочисленные прямые доказательства выявления вирусной РНК в фекалиях больных COVID-19 в период болезни независимо от ее тяжести, в том числе и в случаях бессимптомного течения [20].

Прямые цитопатические эффекты вируса SARS-CoV-2 непосредственно приводят к нарушению кишечного микробиома. В этом отношении G.L.V. de Oliveira et al. [21] считают, что взаимодействия между слизистыми оболочками респираторного и желудочно-кишечного тракта и кишечной микробиотой, составляющие так называемую «ось кишечник – легкие», так или иначе вовлечены в формирование иммунного ответа организма на инфекцию SARS-CoV-2.

Кроме того, формированию диарейного синдрома способствует проводимая антибактериальная терапия с формированием антибиотико-ассоциированной диареи [7, 18, 19, 22], а также с активизацией клостридиальной флоры

[23]. В частности, в пилотном исследовании клинической когорты из 15 пациентов с COVID-19 показано наличие выраженных изменений состава кишечной микробиоты уже на этапе госпитализации больных, причем эти нарушения были ассоциированы с уровнем вирусного присутствия в кишечнике и с тяжестью течения болезни [5].

Вероятно, существуют прямые и обратные причинно-следственные отношения вируса SARS-CoV-2 и кишечного микробиома [24]. С этой точки зрения микробиота кишечника, по-видимому, оказывает влияние на вирулентность вируса, в свою очередь, SARS-CoV-2 может влиять на микробиом кишечника, способствуя дисбактериозу и ассоциированным с ним изменениям гомеостаза и иммунных реакций [25]. Соответственно, предшествовавшее болезни состояние микробиоты и ее изменения в ходе инфекции SARS-CoV-2, по всей вероятности, играют важную и все еще недооцененную роль в определении индивидуальной восприимчивости и устойчивости к COVID-19. Действительно, подавляющее большинство тяжелых клинических состояний и летальных исходов COVID-19 развиваются у субъектов с наличием определенных факторов риска, таких как пожилой возраст и наличие одного или нескольких сопутствующих заболеваний, которые, в свою очередь, также характеризуются развитием дисбиотических явлений. Рассуждая о роли исходного микробиотического статуса, S. D. Zeppa et al. готовы признать исходный кишечный дисбиоз в качестве еще одного фактора риска тяжести течения COVID-19 и его прогноза [19].

В условиях кишечного дисбиоза происходит повышение проницаемости стенки кишки, формирование вторичной бактериальной инфекции, а также транслокация вируса SARS-CoV-2 из легких в просвет кишки, минуя сосудистую и лимфатическую системы [24]. Показано, что наличие в фекалиях болеющего SARS-CoV-2 является фактором распространения вируса фекально-оральным путем и способствует загрязнению окружающей среды [18].

Остается неясным, сохраняются ли эти изменения на стадии выздоровления пациента [26]. Во всяком случае, есть данные о том, что выделение вирусной РНК в кале обнаруживается в течение более длительного периода времени, чем в мазках из носоглотки [14]. В исследовании, проведенном через три месяца после выздоровления мужчин-китайцев, установлены различия качественных и количественных характеристик кишечной микробиоты сравнительно с не болевшими людьми. Они проявляются большей представленностью у переболевших оппортунистической флоры и дефицитом штаммов бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты.

Исходное содержание *Coprobacillus*, *Clostridium ramosum* и *Clostridium hathewayi* коррелировало с тяжестью COVID-19; наблюдалась обратная корреляция между обилием противовоспалительных бактерий *Faecalibacterium prausnitzii* и тяжестью заболевания. В период госпитального лечения в образцах кала пациентов *Bacteroides dorei*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides massiliensis*

и *Bacteroides ovatus* обратно коррелировали с нагрузкой SARS-CoV-2 [5].

При этом механизмы и долгосрочные эффекты SARS-CoV-2 на деятельность ЖКТ до сих пор в деталях остаются неясными. Это касается как способов проникновения вируса и сопротивляемости организма, так и его опосредованного влияния на нутритивный статус и кишечный микробиом, а также на течение коморбидной патологии – метаболических расстройств, воспалительных заболеваний кишечника, ожирения и сахарного диабета 2 типа. Показано, что качественные и количественные нарушения фекальной микрофлоры определяют концентрацию вируса SARS-CoV-2 и тяжесть течения COVID-19. У пациентов с метаболическими нарушениями и предшествующими заболеваниями желудочно-кишечного тракта имеется более высокие риски инфекции SARS-CoV-2, указывающие на непосредственную роль кишечного дисбиоза в определении тяжести течения COVID-19 [27].

Состав микробиома кишечника выписанных пациентов с COVID-19 отличался от состава микробиома в общей популяции как на уровне типов, так и на уровне родов бактериальных составляющих. Он характеризовался меньшей долей *Firmicutes* (41,0%) и *Actinobacteria* (4,0%), более высокой долей *Bacteroidetes* (42,9%) и протеобактерий (9,2%) [28].

Воспалительные заболевания кишечника и COVID-19

Важным механизмом эффектов вируса SARS-CoV-2 является выделение провоспалительных цитокинов, что способствует воспалению стенки желудочно-кишечного тракта [14]. С тревожной частотой повсеместно регистрируется всплеск воспалительных заболеваний кишки – язвенного колита и болезни Крона [39–41]. При этом, по мнению М. F. Aydin и Н. Taşdemir, коронавирус выступает в качестве триггера развития язвенного колита [42]. На большом клиническом материале показано, что в период пандемии COVID-19 срыв продолжительной ремиссии ранее существовавшего язвенного колита происходил вдвое чаще (15,9% против 8,9%), чем при наблюдении пациентов в годы, предшествующие пандемии. Патогенную роль при этом играет и механизм психосоциального стресса [43].

В то же время активно обсуждается вопрос о течении инфекции SARS-CoV-2 у больных с ВЗК, при этом показано, что их частота COVID-19 не выше, чем в популяции в целом, а уровень смертности сопоставим с таковым у больных с ВЗК [44].

Международные экспертные сообщества на основании изучения вопроса о тактике ведения больных с ВЗК в период пандемии разработали алгоритм действий, основанный на следующих положениях [45]: пациенты с ВЗК, очевидно, не имеют повышенного риска инфицирования SARS-CoV-2 или развития COVID-19; пациенты с ВЗК, не инфицированные SARS-CoV-2, не должны прерывать лечение заболевания и должны продолжать программы лечения в соответствующих медицинских центрах; пациенты с ВЗК, инфицированные SARS-CoV-2, но не имеющие клинических проявлений COVID-19 должны получать тиопуринол,

При изучении у пациентов, перенесших COVID-19 в бессимптомной или легкой форме, парных проб фекалий в стадию активной инфекции и стадию выздоровления (после регистрации отрицательных тестов на вирусное присутствие) продемонстрировано, что инфекция SARS-CoV-2 вызывала истощение пула *Bacteroidetes*. При этом уже на этапе выздоровления развивался их избыток с тенденцией к быстрому исчезновению [29]. Соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes* на этапе инфекции было заметно выше, чем в период выздоровления. Дисбактериоз кишечника наблюдался после инфицирования даже у пациентов с бессимптомной или легкой формой COVID-19 и восстанавливался после достижения негативной конверсии РНК SARS-CoV-2.

Образцы фекалий, собранные у пациентов с COVID-19 независимо от периода болезни, содержали избыточное количество условно-патогенных грибов (*Candida albicans*, *Candida auris* и *Aspergillus flavus*) по сравнению с контрольной группой. Причем респираторно-ассоциированные грибковые патогены *Aspergillus flavus* и *Aspergillus niger* были обнаружены в образцах фекалий у пациентов с COVID-19 даже после удаления SARS-CoV-2 из образцов носооглотки и устранения респираторных симптомов [30].

метотрексат и тофацитиниб. Биологическая терапия должна быть отложена на 2 недели для мониторинга симптомов COVID-19; пациенты с ВЗК с проявлениями COVID-19 должны получать тиопуринол, метотрексат и тофацитиниб в течение всего периода вирусного заболевания. Терапия может быть возобновлена после полного разрешения вирусного заболевания или, если возможно, тогда, когда тесты на присутствие вируса или серологические тесты продемонстрируют стадию выздоровления; тяжесть COVID-19 и тяжесть ВЗК должны привести к тщательной оценке соотношения риска и пользы в отношении лечения COVID-19 и активизации лечения ВЗК.

Показано, что у пациентов с ВЗК использование кортикостероидов и месалазина значимо ассоциировано с худшими результатами, чем при использовании терапии anti-TNFs [46].

Есть мнение, что функциональные нарушения моторики и секреции кишечника способствуют поддержанию воспалительных изменений в кишечной стенке [7]. Получены убедительные свидетельства того, что инфекция SARS-CoV-2 и связанное с ней воспаление слизистой оболочки влияют на функцию энтеральной нервной системы и активацию сенсорных волокон, передающих информацию в центральную нервную систему, что, по крайней мере, частично может способствовать возникновению моторно-тонических расстройств пищеварительного тракта, таких как рвота и диарея [11].

Поскольку COVID-19 может прямо или косвенно влиять на физиологические процессы в кишечнике, вполне вероятно, что его функци-

ональные заболевания могут возникнуть после выздоровления из-за потенциальных патогенетических изменений (дисбактериоз, нарушение кишечного барьера, микровоспаление слизистой оболочки, постинфекционные состояния, нару-

шение иммунной регуляции и психологический стресс). Соответственно, по мнению С. R. Settanni et al., есть основания связывать развитие синдрома раздраженного кишечника с перенесенным COVID-19 [47].

Колоректальный рак и COVID-19

Получены данные о связи перенесенной инфекции SARS-CoV-2 с повышенным риском развития колоректального рака. Показано, что изменение состава кишечной микробиоты с увеличением числа оппортунистических патогенов, в частности *Fusobacterium nucleatum*, и истощением пула полезных комменсалов, таких как бутират-продуцирующие бактерии, способствует воспалительным процессам в кишке, нарушению проницаемости кишечной стенки, а также экспрессии генов, регулирующих онкогенез колоректального рака [5, 31].

Однако наибольшие проблемы пандемия SARS-CoV-2 создала в связи с нарушением протоколов диагностики и лечения, запоздалой диагностикой, особенно на ранних стадиях болезни в связи с повсеместными локдаунами, сокращением квалифицированного персонала. Немаловажным фактором снижения числа регистрируемых случаев колоректального рака, по мнению S. Balzora et al. [32], J. Spicer et al. [33], H. G. Smith et al. [34], является повсеместное сокращение числа проводимых диагностических колоноскопий в условиях пандемии COVID-19 как превентивная мера распространения вирус-

ной инфекции. В первую очередь это касается ранних стадий выявляемых опухолей. При этом, наоборот, с большей частотой выявлялись опухоли на поздних стадиях своего развития. По данным С. Cai et al., у больных с колоректальным раком дисбаланс кишечной микробиоты выступает фактором риска более тяжелого течения и смертности от COVID-19 [35].

Хирурги и в период пандемии SARS-CoV-2 стремились выдерживать стандарты хирургического лечения больных с колоректальным раком [36], и при должном соблюдении эпидемиологического режима не допускали инфицирования пациентов в периоперационном периоде, а также искали пути профилактического скрининга опухолевых заболеваний [37].

На основе успешного опыта использования телемедицинских технологий в ведении больных с онкологической патологией кишки, патологией тазового дна и собственно патологией прямой кишки в период пандемии формируется новая парадигма здравоохранения, где дистанционные технологии будут представлены более широко, особенно в ситуациях послеоперационного консультирования пациента [38].

Лечебные стратегии ведения больных с диареей, ассоциированной с COVID-19

В лечении диареи, ассоциированной с COVID-19, были применены разнообразные методы симптоматической и патогенетической терапии – от апробированных в официальной медицине до народных [48]. Особого упоминания требует нутритивная поддержка пациентов с диареей, ассоциированной с COVID-19, которая, по мнению A. Fernández-Quintela et al., является терапией первой линии помощи и требует стандартизированного подхода к осуществлению с учетом исходного нутритивного статуса пациента, тяжести течения и проявлений COVID-19 [49]. При этом контролю нутрициолога должна подлежать не только калорийность рациона, но белкового состава, содержания микронутриентов, минеральных и витаминных составляющих пищи [50].

Идеальным в лечении инфекционной патологии является этиотропная терапия, применительно к инфекции SARS-CoV-2 – противовирусная. Есть данные о заметном уменьшении диареи вследствие эффекта противовирусной терапии [51]. Однако на момент начала пандемии специфического противовирусного лечения COVID-19 не существовало, поэтому терапия базировалась преимущественно на принципах патогенетической и симптоматической помощи. Пациентам

с диареей проводилась пероральная компенсация потери жидкости и электролитов с мониторингом уровня натрия. В случаях тяжелой диареи, особенно у пожилых пациентов, а также при холероподобной водянистой диарее рекомендована сбалансированная по электролитному составу регидратация [52].

При этом С. S. Kow и S. S. Hasan призывают к осторожности при назначении средств, замедляющих кишечную перистальтику, таких как лоперамид, комбинация дифеноксилата и атропина с эффектом агонистов опиатных рецепторов [53]. Опасность их применения состоит в замедлении кишечного транзита как способа очищения организма от патогена SARS-CoV-2. В этом смысле они могут пролонгировать течение COVID-19 и, соответственно, приводить к более тяжелому течению заболевания.

Для исключения бактериальной ко-инфекции необходимо исследование токсинов *Clostridium difficile* и присутствие иных гастроинтестинальных патогенов, только в этих случаях целесообразность терапии антибиотиками не вызывает сомнений [54]. Лечение псевдомембранозного колита проводится в соответствии с имеющимися рекомендациями [55].

Благодаря выяснению механизмов патогенеза диареи, ассоциированных с нарушением кишечного микробиома, появились новые терапевтические подходы к лечению пациентов с COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями – использование биопрепаратов и биотерапевтических агентов [18, 21]. При этом, по мнению G.L.V. de Oliveira et al., назначение пробиотиков играет потенциально положительную роль при их использовании в качестве вспомогательной терапии инфекции SARS-CoV-2 [21]. Обоснованием этого терапевтического подхода служит позитивный опыт назначения пробиотиков при диарее, ассоциированной с воспалительными заболеваниями кишечника, колитах иной этиологии, в том числе вирусной. Клиническая эффективность связана с их способностью снижать воспалительный ответ при вирусном поражении за счет усиления иммунных реакций организма, восстановления микробиома кишечника и барьерной функции

кишки, профилактики вторичной бактериальной инфекции [56–58]. По мнению F. Liu et al., в постковидном периоде стоит обратить внимание на фекальную трансплантацию как метод, могущий служить в качестве потенциального терапевтического и реабилитационного подхода при COVID-19, поскольку его применение может способствовать восстановлению кишечной микробиоты за счет повышения количества актинобактерий и уменьшения – протеобактерий [28].

В качестве направлений поиска лечебных стратегий для борьбы с поражением SARS-CoV-2 желудочно-кишечного тракта обсуждается использование моноклональных антител, целью которых является ингибирование контакта вируса с ACE2 через рецептор-связывающий домен S-белка [59]. Другой мишенью ингибирующего лекарственного воздействия могла бы стать сериновая протеаза (TMPRSS2), играющая решающую роль в патогенезе COVID-19 [60].

Заключение

Динамика эпидемиологического процесса, связанного с SARS-CoV-2, пока не дает оснований надеяться на краткосрочный, в масштабах истории, характер вызванной им пандемии. Соответственно, медицин-

ское сообщество обязано своевременно и настойчиво анализировать и обобщать уже имеющийся опыт для выстраивания максимально обоснованных и доказательных стратегий борьбы с новой инфекцией.

Литература | References

- Ivashkin V.T., Sheptulin A. A., Zolnikova O. Yu., Okhlobystin A. V., Poluektova E. A., Trukhmanov A. S. Novel coronavirus infection (COVID-19) and the digestive system. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2020; 30(3); 7–12. (in Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2020–30–3–7.
Ивашкин В. Т., Шептулин А. А., Зольникова О. Ю., Охлобыстин А. В., Полуэктова Е. А., Трухманов А. С. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020; 30 (3); 7–12. doi: 10.22416/1382–4376–2020–30–3–7.
- Drapkina O.M., Maev I. V., Bakulin I. G., et al. Temporary guidelines: “Diseases of the digestive system in the context of a pandemic of a new coronavirus infection (COVID-19)”. Version 2. *Preventive medicine*. 2021; 24(5–2): 4–41. (in Russ.) doi:10.17116/profmed2021240524.
Драпкина О. М., Маев И. В., Бакулин И. Г. и др. Временные методические рекомендации: «Болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 2. Профилактическая медицина. 2021; 24 (5–2): 4–41. doi: 10.17116/profmed2021240524.
- Sarsenbaeva A.S., Lazebnik L. B. Diarrhea in COVID-19 in adults. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2020; 6 (178): 42–54. (in Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-178–6–42–54.
Сарсенбаева А. С., Лазебник Л. Б. Диарея при COVID-19 у взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; 6 (178): 42–54.
- Shchikota A. M., Pogonchenkova I. V., Turova E. A., Starodubova A. V., Nosova N. V. Diarrhea associated with COVID-19. *Nutrition issues*. 2021; 90(6): 18–30. (in Russ.) doi: 10.33029/0042–8833–2021–90–6–18–30.
Щикота А. М., Погонченкова И. В., Турова Е. А., Стародубова А. В., Носова Н. В. Диарея, ассоциированная с COVID-19. *Вопросы питания*. 2021; 90 (6): 18–30. doi: 10.33029/0042–8833–2021–90–6–18–30.
- Zuo T., Zhang F., Lui G. C.Y., et al. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology*. 2020; 159 (3): 944–955. e8. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.048.
- Gaber Y. Diarrhoea and the COVID-19 pandemic. *Arab J Gastroenterol*. 2020; 21 (3): 146–150. doi: 10.1016/j.ajg.2020.06.001.
- VillapolS. Gastrointestinal symptoms associated with COVID-19: impact on the gut microbiome. *Transl Res*. 2020; 226: 57–69. doi: 10.1016/j.trsl.2020.08.004.
- Babaev F. A., Babaeva D. F. Diagnosis and treatment of abdominal complications of a new coronavirus infection COVID-19. *Upper Volga Medical Journal*. 2021; 20(4):3–7. (in Russ.)
Бабаев Ф. А., Бабаева Д. Ф. Диагностика и лечение абдоминальных осложнений новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Верхневолжский медицинский журнал*. 2021; 20 (4): 3–7.
- Guskova O.N., Dominican I. E., Volodko S. N., et al. Statistics of mortality, hospital mortality and thanatological analysis of deaths in patients with a new coronavirus infection (COVID-19) in the Tver region. *Upper Volga Medical Journal*. 2021; 20(4):8–13. (in Russ.)
Гуськова О. Н., Доминикан И. Е., Володько С. Н., Бенидзе И. Р., Кузнецов М. А., Евсеев И. В., Скарякина О. Н., Биусов М. Х. Статистика смертности, госпитальной летальности и танатологический анализ летальных исходов у больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в Тверской области. *Верхневолжский медицинский журнал*. 2021; 20 (4): 8–13.

10. Kariyawasam J.C., Jayarajah U., Riza R., Abeysuriya V., Seneviratne S.L. Gastrointestinal manifestations in COVID-19. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2021; 115 (12): 1362–1388. doi: 10.1093/trstmh/tra042.
11. Marasco G., Lenti M. V., Cremon C., Barbaro M. R., Stanghellini V., Di Sabatino A., Barbara G. Implications of SARS-CoV-2 infection for neurogastroenterology. *Neurogastroenterol Motil.* 2021; 33 (3): e14104. doi: 10.1111/nmo.14104.
12. Zhang W., Du R.H., Li B., et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9 (1): 386–389. doi: 10.1080/22221751.2020.1729071.
13. Suryana K. D., Simadibrata M., Renaldi K. Impact of COVID-19 on the Gut: A Review of the Manifestations, Pathology, Management, and Challenges. *Acta Med Indones.* 2021; 53 (1): 96–104. PMID: 33818412.
14. D'Amico F., Baumgart D. C., Danese S., Peyrin-Biroulet L. Diarrhea During COVID-19 Infection: Pathogenesis, Epidemiology, Prevention, and Management. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020; 18 (8): 1663–1672. doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.001.
15. Lin L., Jiang X., Zhang Z., et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut.* 2020; 69 (6): 997–1001. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321013.
16. Jin X., Lian J.S., Hu J.H., Gao J., et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut.* 2020; 69 (6): 1002–1009. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320926.
17. Aiyegbusi O.L., Hughes S.E., Turner G., Rivera S.C., McMullan C., Chandan J.S., Haroon S., Price G., Davies E.H., Nirantharakumar K., Sapey E., Calvert M.J.; TLC Study Group. Symptoms, complications and management of long COVID: a review. *J R Soc Med.* 2021; 114 (9): 428–442. doi: 10.1177/01410768211032850.
18. Megyeri K., Dernovics Á., Al-Luhaibi Z.I.I., Rosztóczy A. COVID-19-associated diarrhea. *World J Gastroenterol.* 2021; 27 (23): 3208–3222. doi: 10.3748/wjg.v27.i23.3208.
19. Zeppa S.D., Agostini D., Piccoli G., Stocchi V., Sestili P. Gut Microbiota Status in COVID-19: An Unrecognized Player? *Front Cell Infect Microbiol.* 2020; 10:576551. doi: 10.3389/fcimb.2020.576551.
20. Sanz S.P., Arguedas L.Y., Mostacero T.S., Cabrera C.T., Sebastián D.J. Involvement of the digestive system in covid-19. A review. *Gastroenterol Hepatol.* 2020; 43 (8): 464–471. doi: 10.1016/j.gastrohep.2020.06.004.
21. de Oliveira G.L.V., Oliveira C.N.S., Pinzan C.F., de Salis L.V.V., Cardoso C.R.B. Microbiota Modulation of the Gut-Lung Axis in COVID-19. *Front Immunol.* 2021; 12: 635471. doi: 10.3389/fimmu.2021.635471.
22. Jin B., Singh R., Ha S.E., Zogg H., Park P.J., Ro S. Pathophysiological mechanisms underlying gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19. *World J Gastroenterol.* 2021; 27 (19): 2341–2352. doi: 10.3748/wjg.v27.i19.2341.
23. Sheikh A.A.E., Sheikh A.B., Shah I., Khair A.H., Javed N., Shekhar R. COVID-19 and Fulminant *Clostridium difficile* Colitis Co-Infection. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2021; 8 (8): 002771. doi: 10.12890/2021_002771.
24. Aktas B., Aslim B. Gut-lung axis and dysbiosis in COVID-19. *Turk J Biol.* 2020; 44 (3): 265–272. doi: 10.3906/biy-2005-102.
25. Vodnar D.C., Mitrea L., Teleky B.E., Szabo K., Călinoiu L.F., Nemeş S.A., Martău G.A. Coronavirus Disease (COVID-19) Caused by (SARS-CoV-2) Infections: A Real Challenge for Human Gut Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020; 10:575559. doi: 10.3389/fcimb.2020.575559.
26. Tian Y., Sun K.Y., Meng T.-Q., et al. Gut Microbiota May Not Be Fully Restored in Recovered COVID-19 Patients After 3-Month Recovery. *Front Nutr.* 2021; 8: 638825. doi: 10.3389/fnut.2021.638825.
27. Ud Din A., Mazhar M., Waseem M., et al. SARS-CoV-2 microbiome dysbiosis linked disorders and possible probiotics role. *Biomed Pharmacother.* 2021; 133: 110947. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110947.
28. Liu F., Ye S., Zhu X., He X., et al. Gastrointestinal disturbance and effect of fecal microbiota transplantation in discharged COVID-19 patients. *J Med Case Rep.* 2021; 15 (1): 60. doi: 10.1186/s13256-020-02583-7.
29. Kim H.-N., Joo E.-J., Lee C.-W., Ahn K.-S., Kim H.-L., Park D.-I., Park S.-K. Reversion of Gut Microbiota during the Recovery Phase in Patients with Asymptomatic or Mild COVID-19: Longitudinal Study. *Microorganisms.* 2021; 9 (6): 1237. doi: 10.3390/microorganisms9061237.
30. Zuo T., Zhan H., Zhang F., et al. Alterations in Fecal Fungal Microbiome of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization until Discharge. *Gastroenterology.* 2020; 159 (4): 1302–1310.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2020.06.048.
31. Howell M.C., Green R., McGill A.R., Dutta R., Mohapatra S., Mohapatra S.S. SARS-CoV-2-Induced Gut Microbiome Dysbiosis: Implications for Colorectal Cancer. *Cancers (Basel).* 2021; 13 (11): 2676. doi: 10.3390/cancers13112676.
32. Balzora S., Issaka R.B., Anyane-Yeboah A., Gray D.M. 2nd, May F.P. Impact of COVID-19 on colorectal cancer disparities and the way forward. *Gastrointest Endosc.* 2020; 92 (4): 946–950. doi: 10.1016/j.gie.2020.06.042.
33. Maringe C., Spicer J., Morris M., Purushotham A., Nolte E., Sullivan R., Rachet B., Aggarwal A. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. *Lancet Oncol.* 2020; 21 (8): 1023–1034. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30388-0.
34. Smith H.G., Jensen K.K., Jørgensen L.N., Krarup P.M. Impact of the COVID-19 pandemic on the management of colorectal cancer in Denmark. *BJS Open.* 2021; 5 (6): zrab108. doi: 10.1093/bjsopen/zrab108.
35. Cai C., Zhang X., Liu Y., Shen E., Feng Z., Guo C., Han Y., Ouyang Y., Shen H. Gut microbiota imbalance in colorectal cancer patients, the risk factor of COVID-19 mortality. *Gut Pathog.* 2021; 13 (1): 70. doi: 10.1186/s13099-021-00466-w.
36. Merchant J., Lindsey I., James D., Symons N., Boyce S., Jones O., George B., Cunningham C. Maintaining Standards in Colorectal Cancer Surgery During the Global Pandemic: A Cohort Study. *World J Surg.* 2021; 45 (3): 655–661. doi: 10.1007/s00268-020-05928-x.
37. Barsouk A., Saginala K., Aluru J.S., Rawla P., Barsouk A. US Cancer Screening Recommendations: Developments and the Impact of COVID-19. *Med Sci (Basel).* 2022; 10 (1): 16. doi: 10.3390/medsci10010016.
38. Muñoz-Duyos A., Abarca-Alvarado N., Lagares-Tena L., Sobrerroca L., Costa D., Boada M., Ureña D., Delgado-Rivilla S. Teleconsultation in a coloproctology unit during the COVID-19 pandemic. Preliminary results. *Cir Esp (Engl Ed).* 2021; 99 (5): 361–367. doi: 10.1016/j.ciresp.2020.06.019.
39. Sebastian S., Walker G.J., Kennedy N.A., et al. PROTECT-ASUC Study Group Assessment, endoscopy, and treatment in patients with acute severe ulcerative colitis during the COVID-19 pandemic (PROTECT-ASUC): a multicentre, observational, case-control study.

- Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021; 6 (4): 271–281. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00016-9.
40. Carvalho A., Alqusairi R., Adams A., Paul M., Kothari N., Peters S., DeBenedet A.T. SARS-CoV-2 Gastrointestinal Infection Causing Hemorrhagic Colitis: Implications for Detection and Transmission of COVID-19 Disease. *Am J Gastroenterol.* 2020; 115 (6): 942–946. doi: 10.14309/ajg.0000000000000667.
 41. Stawinski P., Dziadkowiec K.N., Marcus A. COVID-19-Induced Colitis: A Novel Relationship During Troubling Times. *Cureus.* 2021; 13 (6): e15870. doi: 10.7759/cureus.15870.
 42. Aydın M. F., Taşdemir H. Ulcerative Colitis in a COVID-19 Patient: A Case Report. *Turk J Gastroenterol.* 2021; 32 (6): 543–547. doi: 10.5152/tjg.2021.20851.
 43. Suda T., Takahashi M., Katayama Y., Tamano M. COVID-19 pandemic and exacerbation of ulcerative colitis. *World J Clin Cases.* 2021; 9 (36): 11220–11227. doi: 10.12998/wjcc.v9.i36.11220.
 44. Anikhindi S. A., Kumar A., Arora A. COVID-19 in patients with inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020; 14 (12): 1187–1193. doi: 10.1080/17474124.2020.1816822.
 45. Rubin D. T., Feuerstein J. D., Wang A. Y., Cohen R. D. AGA Clinical Practice Update on Management of Inflammatory Bowel Disease During the COVID-19 Pandemic: Expert Commentary. *Gastroenterology.* 2020; 159 (1): 350–357. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.012.
 46. Tripathi K., Godoy Brewer G., Nguyen M. T., et al. COVID-19 and Outcomes in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2021; izab236. doi: 10.1093/ibd/izab236.
 47. Settanni C. R., Ianiro G., Ponziani F. R., Bibbò S., Segal J. P., Cammarota G., Gasbarrini A. COVID-19 as a trigger of irritable bowel syndrome: A review of potential mechanisms. *World J Gastroenterol.* 2021; 27 (43): 7433–7445. doi: 10.3748/wjg.v27.i43.7433.
 48. Zhou K.L., Dong S., Fu G. B., Cui S. S., Guo S. Tuina (massage) therapy for diarrhea in COVID-19: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99 (28): e21293. doi: 10.1097/MD.00000000000021293.
 49. Fernández-Quintela A., Milton-Laskibar I., Trepiana J., et al. Key Aspects in Nutritional Management of COVID-19 Patients. *J Clin Med.* 2020; 9 (8): 2589. doi: 10.3390/jcm9082589.
 50. Tutelyan V.A., Nikityuk D. B. The global challenge of the 21st century – COVID-19: the answer to nutrition. *Nutrition issues.* 2021; 90(5):6–14. (in Russ.) doi: 10.33029/0042-8833-2021-90-5-6-14.
 - Тутельян В. А., Никитюк Д. Б. Глобальный вызов XXI века – COVID-19: ответ диетологии. *Вопросы питания.* 2021; 90 (5): 6–14. doi: 10.33029/0042-8833-2021-90-5-6-14.
 51. Song Y., Liu P., Shi X. L., et al. SARS-CoV-2 induced diarrhoea as onset symptom in patient with COVID-19. *Gut.* 2020; 69 (6): 1143–1144. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320891.
 52. Riddle M.S., DuPont H.L., Connor B. A. ACG Clinical Guideline: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Acute Diarrheal Infections in Adults. *Am J Gastroenterol.* 2016; 111 (5): 602–22. doi: 10.1038/ajg.2016.126.
 53. Kow C.S., Hasan S.S. The use of antimotility drugs in COVID-19 associated diarrhea. *J Infect.* 2021; 82 (2): e19. doi: 10.1016/j.jinf.2020.09.017.
 54. Patel K.P., Patel P. A., Vunnam R. R., Hewlett A. T., Jain R., Jing R., Vunnam S. R. Gastrointestinal, hepatobiliary, and pancreatic manifestations of COVID-19. *J Clin Virol.* 2020; 128: 104386. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104386.
 55. Ivashkin V.T., Yushchuk N. D., Maev I. V., et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of Clostridium difficile-associated disease. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology.* 2016; 26(5):56–65. (in Russ.)
Ивашкин В. Т., Ющук Н. Д., Маев И. В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению Clostridium difficile-ассоциированной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016; 26 (5): 56–65.
 56. Nguyen Q.V., Chong L. C., Hor Y. Y., Lew L. C., Rather I. A., Choi S. B. Role of Probiotics in the Management of COVID-19: A Computational Perspective. *Nutrients.* 2022; 14 (2): 274. doi: 10.3390/nu14020274.
 57. Din A.U., Mazhar M., Waseem M., et al. SARS-CoV-2 microbiome dysbiosis linked disorders and possible probiotics role. *Biomed Pharmacother.* 2021; 133: 110947. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110947.
 58. Gu J., Han B., Wang J. COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission. *Gastroenterology.* 2020; 158 (6): 1518–1519. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.054.
 59. Tian X., Li C., Huang A., Xia S., et al. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9 (1): 382–385. doi: 10.1080/22221751.2020.1729069.
 60. Zang R., Gomez Castro M. F., McCune B.T., et al. TMPRSS2 and TMPRSS4 promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes. *Sci Immunol.* 2020; 5 (47): eabc3582. doi: 10.1126/sciimmunol.abc3582.