



COVID у детей и пищеварительная система: клинико-патогенетические корреляции

Печкуров Д. В., Романова А. А., Тяжева А. А., Порецкова Г. Ю.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации»,
ул. Чапаевская, 89, г. Самара, 443099, Россия

Для цитирования: Печкуров Д. В., Романова А. А., Тяжева А. А., Порецкова Г. Ю. COVID у детей и пищеварительная система: клинико-патогенетические корреляции. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;202(6): 41–49. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-202-6-41-49

✉ Для переписки:

Печкуров

Дмитрий

Владимирович

dmpchukurov

@yandex.ru

Печкуров Дмитрий Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней

Романова Анастасия Андреевна, ассистент кафедры детских болезней

Тяжева Алена Александровна, к.м.н., доцент кафедры детских болезней

Порецкова Галина Юрьевна, д.м.н., профессор кафедры детских болезней

Резюме

Новая коронавирусная инфекция может вызывать широкий спектр клинических проявлений, начиная от бессимптомной инфекции и заканчивая тяжелыми поражениями и смертью. В России на момент написания обзора зарегистрировано более 12,5 миллиона подтвержденных случаев COVID-19, почти 334 000 случаев летальных исходов. Вирус SARS-CoV-2 также обладает тропизмом к сердечно-сосудистой системе, желудочно-кишечному тракту, печени, поджелудочной железе, почкам и центральной нервной системе. В этом обзоре дана клиническая оценка и продемонстрированы патогенетические механизмы поражений желудочно-кишечного тракта при COVID-19 у детей

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, желудочно-кишечные проявления, патогенез

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: DEORGK



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-202-6-41-49>

COVID in children and the digestive system: clinical and pathogenetic correlation

D. V. Pechkurov, A. A. Romanova, A. A. Tyazheva, G. Yu. Poreckova

Samara State Medical University, build. 89, st. Chapaevskaya, Samara, 443099, Russia

For citation: Pechkurov D. V., Romanova A. A., Tyazheva A. A., Poreckova G. Yu. COVID in children and the digestive system: clinical and pathogenetic correlation. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;202(6): 41–49. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-202-6-41-49

✉ *Corresponding author:*

Dmitry V. Pechkurov
dmpchukurov
@yandex.ru

Dmitry V. Pechkurov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Children's Diseases;
ORCID: 0000-0002-5869-2893

Anastasia A. Romanova, assistant of the Department of Children's Diseases

Alena A. Tyazheva, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Children's Diseases;
ORCID: 0000-0001-8552-1662

Galina Yu. Poretskova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Children's Diseases; ORCID: 0000-0002-3131-1368

Summary

Coronaviruses, seven of which are known to infect humans, can range from asymptomatic infection to malnutrition and death. Russia has over 12.4 million confirmed cases of COVID-19 at the time of writing, with nearly 334,000 deaths. While all other coronaviruses affect cardiovascular disease, the SARS-CoV-2 virus also has a tropism for the cardiovascular system, gastrointestinal tract, liver, pancreas, kidneys, and nervous system. In this review, we describe the important gastrointestinal manifestations of COVID-19 in children and discuss possible underlying pathophysiological mechanisms for their occurrence.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, gastrointestinal manifestations

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 31 декабря 2019 года сообщила о вспышке новой коронавирусной инфекции. 12 января 2020 года ВОЗ обозначила этот вирус как новый коронавирус “2019-nCoV” [1], а позже Международный комитет по таксономии вирусов (ICTV) дал ему название коронавируса-2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) из-за его сходства

с предыдущим SARS-CoV [2]. В то время как все остальные коронавирусы поражают, в основном, дыхательные пути, вирус SARS-CoV-2 также обладает тропизмом к сердечно-сосудистой системе, желудочно-кишечному тракту (ЖКТ), печени, поджелудочной железе, почкам и центральной нервной системе, что в итоге приводит к полиорганным поражениям [3].

Инвазивные свойства SARS-CoV-2

Геном SARS-CoV-2 содержит одноцепочечную РНК, заключенную в оболочку мембраны. Оболочка покрыта шипами гликопротеина, которые и придают этим вирусам вид короны. Четыре основных структурных белка кодируются в геноме вируса SARS-CoV-2, а именно: поверхностный гликопротеин шипа (S), белок мембраны (M), белок оболочки (E) и белок нуклеокапсида (N). Некоторые другие неструктурные белки также кодируются вирусным геномом (РНК-полимераза, RdRp; папаин-подобная протеаза, PLpro; основная протеаза коронавируса, 3CLpro). Репликация COVID-19, как и любого другого вируса, требует наличия клетки-хозяина и обычно включает этапы прикрепления, проникновения, удаления оболочки, репликации, сборки и высвобождения [4].

Мишенью для спайк-гликопротеина COVID-19 является белок рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2) плазматической мембраны клетки-хозяина, что и обеспечивает инвазию вирусом клетки-хозяина. После опосредованного рецептором АПФ-2 эндоцитоза вируса в клетки хозяина он высвобождает вирусный геном (одноцепочечную положительную РНК) и с помощью рибосомы хозяина трансформируется в вирусные полипротеины.

Вирусные протеиназы 3CLpro и PLpro расщепляют вирусные полипротеины на эффекторные белки. РНК-зависимая РНК-полимераза, в свою очередь, обеспечивает создание большого количества вирусной геномной РНК. Собранный нуклеокапсид со спирально закрученной РНК

инкапсулируется и, наконец, дочерний вирус высвобождается путем экзоцитоза в клетку хо-

зяина, что приводит к началу инфекционного процесса [5].

Поражения ЖКТ при COVID-19: что известно сегодня

Исследованиями показано обнаружение РНК вируса SARS-CoV-2 в образцах фекалий пациентов с COVID-19, причем частота детекции РНК SARS-CoV-2 в фекалиях была такой же, как в мазках из рото-/носоглотки. После прекращения вирусовыделения в мазках из рото-/носоглотки SARS-CoV-2 продолжал обнаруживаться у пациентов в образцах фекалий или анальных мазках еще длительное время [6]. Более того, результаты исследования Lin L. et al. показали, что у части пациентов (27,3%) без признаков COVID-19 со стороны дыхательной системы, присутствовали гастроинтестинальные симптомы, что указывает на восприимчивость тканей ЖКТ к SARS-CoV-2 [7].

Установлено, что вирусы SARS-CoV-2 могут выжить в широком диапазоне значений pH, слизь в ЖКТ защищает вирусные частицы, позволяя вирусу некоторое время сохранять свою жизнеспособность, затем вирус выводится с калом, хотя до сих пор неясно, имеет ли это эпидемиологическое значение, поскольку фекально-оральный механизм не доказан [8]. Пока не удалось напрямую доказать наличие жизнеспособного SARS-CoV-2 в образцах стула путем выделения клеточной культуры [10]. В условиях воспаления в ЖКТ нарушается многослойная барьерная система и увеличивается экспрессия АПФ-2 в кишечном эпителии, что позволяет SARS-CoV-2 проникать в эпителиальные клетки кишечника [9]. Еще один возможный альтернативный путь проникновения вируса в клетки ЖКТ – через микрососудистую сеть тканей [11].

При поражении ЖКТ инфекция, вызванная SARS-CoV-2, имеет две особенности. Во-первых, иммунный ответ, вызванный проникновением SARS-CoV-2 в ЖКТ, отличается – *in vitro* установлено, что инфицирование SARS-CoV-2 эпителиальных клеток кишечника и брыжейки человека, приводило к их апоптозу. Это вызывало сильный врожденный иммунный ответ, включая более мощную выработку интерферона и запуск провоспалительного каскада [12].

Во-вторых, поражение ЖКТ при SARS-CoV-2 может в дальнейшем привести к рецидиву поражения дыхательных путей. Для пациентов, перенесших рецидив, филогенетический анализ полноразмерного генома SARS-CoV-2 в ЖКТ показал, что вирус, обнаруженный при положительном повторном тесте, произошел от исходного родительского вируса [13]. У некоторых пациентов все еще остаются положительные результаты анализа фекалий на РНК к SARS-CoV-2, когда в мазках из рото-/носоглотки вирус уже не обнаруживается. Это говорит о том, что SARS-CoV-2 может существовать и реплицироваться на низком уровне в кишечнике длительное время [14]. Недавнее исследование показало, что вирус может скрываться в брыжеечной ткани и инфицировать легкие через сосудистую сеть, вызывая заболевание [15].

Известно, что ренин-ангиотензиновая система почек регулирует системные и местные функции организма, играет важную роль в регулировании артериального давления, электролитов, функций органов и т.д. Ренин-ангиотензиновая система регулируется противоположным действием двух ключевых карбоксипептидаз, ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и АПФ-2. Ангиотензин II является вазоконстриктором, его перепроизводство вызывает воспаление, а АПФ-2 – фермент, превращающий ангиотензин II, основную биологически активную молекулу ренин-ангиотензиновой системы, в ангиотензин I [16]. Физиологическое значение этого процесса состоит в том, чтобы оказывать противовоспалительное и антиремоделирующее действие [17].

Недавние сообщения показали, что S-белок COVID-19 использует для заражения хозяина тот же рецептор АПФ-2, что и SARS-CoV. Кроме того, экспрессия белка АПФ-2 снижалась после того, как вирус инфицировал хозяина [18]. Отсутствие АПФ-2 было связано с объединением комплекса SARS-CoV-2-АПФ-2, что ограничивало роль АПФ-2 как карбоксипептидазы ангиотензина II, дезаргинин-брадикинина и других полипептидных гормонов [19].

Ангиотензинпревращающий фермент-2 наиболее широко экспрессируется в подвздошной и толстой кишке, а так же в гепатоцитах, холангиоцитах и поджелудочной железе, что определяет ЖКТ как одну из основных мишеней при SARS-CoV-2. Основываясь на этом, можно предположить, что COVID-19 вызовет подавление АПФ-2 в клетках слизистой оболочки кишечника во время инфекционного процесса, что приведет к расстройству системы ренин-ангиотензиновой системы и снижению противовоспалительной способности слизистой оболочки кишечника. Это одна из причин, почему у людей, инфицированных новым коронавирусом, появляются кишечные симптомы.

Показано, что SARS-CoV-2 индуцирует выработку интерлейкина-1 (ИЛ-1) в макрофагах и тучных клетках, тем самым активируя другие провоспалительные цитокины. Поскольку ИЛ-1 токсичен, его продукция повсеместно распространенными тучными клетками и макрофагами, активированными SARS-CoV-2, также вызывает желудочно-кишечные заболевания. Кроме того, ИЛ-1 также способствует высвобождению оксида азота и высвобождению воспалительных продуктов арахидоновой кислоты, таких как простагландин и тромбоксан A2 [20]. Все эти эффекты будут способствовать генерации и развитию цитокиновых бурь и может привести к вторичному поражению кишечника.

Пациенты с тяжелой впервые возникшей коронарной пневмонией имеют значительно более высокие уровни ИЛ-6, чем пациенты с легкой пневмонией [21]. Это может быть связано с тем, что определенные вирусные продукты (такие как

трансактиватор белка вируса иммунодефицита человека) усиливают ДНК-связывающую активность ядерного фактора κB (NF- κB) и ядерного фактора ИЛ-6, тем самым увеличивая уровень ИЛ-6. ИЛ-6 обычно синтезируется локально в острой фазе воспаления и опосредует разнонаправленные эффекты иммунного ответа и кроветворения. Этот цитокин также способствует специфической дифференцировке нормальных CD4^+ Т-клеток, что необходимо Т-хелперу-17 для дифференциации от простых CD4^+ Т-клеток и связано с иммунной толерантностью, аутоиммунитетом и хроническими воспалительными заболеваниями [22]. Метаанализ показал, что воспалительные цитокины, включая ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО- α в большей степени увеличивались у пациентов с диареей [23].

Наблюдения показали, что частота желудочно-кишечных симптомов у пациентов с COVID-19 составляет примерно 61%. Сообщается о таких симптомах, как диарея, рвота и боль в животе [24]. Если SARS-CoV-2 обнаруживается в тканях ЖКТ, это обычно указывает на тяжесть инфекции. Частота болей в животе у пациентов, поступающих в отделение интенсивной терапии, была значительно выше, чем у пациентов, которые не нуждались в интенсивной терапии [25].

АПФ-2 регулирует экспрессию кишечного переносчика нейтральных аминокислот, что очень важно для состава кишечной микробиоты. Следовательно, диарея и другие желудочно-кишечные симптомы у пациентов с COVID-19, вероятно, связаны с подавлением экспрессии АПФ-2. Nao Zhang et al. изучили возможные причины и механизмы воздействия COVID-19 на ЖКТ. В их работе показано, что трансэпителиальная абсорбция аминокислот через кишечные эпителиальные клетки относится к последовательному процессу транспорта через просвет, щеточную кайму и базолатеральную мембрану, а этап прохождения аминокислот через просвет требует посредничества различных переносчиков аминокислот. Установлено, что натрий-зависимый переносчик нейтральных аминокислот В (0) АТ1 не может экспрессироваться в кишечнике мышей с ингибированным АПФ-2. В свою очередь пищевой триптофан в основном абсорбируется через транспортный путь В (0) АТ1/АПФ-2 на поверхности кишечного эпителия. В результате уровень триптофана и его метаболита никотинамида в плазме значительно снизился [26]. Это влечет за собой изменения в экспрессии антимикробных пептидов, что повлияет на экологию микробиоты толстого и тонкого кишечника и может послужить причиной энтерита и диареи.

При обследовании 500 пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника обнаружено, что дефицит триптофана способствует развитию воспалительного процесса и усугубляет активность заболевания [27]. Таким образом, напрашивается вывод, что симптомы поражения ЖКТ у некоторых пациентов с COVID-19 могут быть связаны с подавлением экспрессии АПФ-2, что влияет на нарушение всасывания триптофана и вызывает энтерит, на фоне нарушений кишечной микробиоты через вышеуказанный путь.

Также обнаружено истощение нескольких малорастворимых в воде длинноцепочечных жирных кислот или жирных спиртов, таких как арахидоновая кислота, бегеновая кислота и 1-гексадеканол, в кале пациентов с COVID-19. Вышеупомянутые метаболиты, продуцированные микроорганизмами, тесно связаны с регуляцией воспалительной реакции хозяина и способствуют толерантности и устойчивости к лекарственным средствам вирусных патогенов [28].

Andrews et al. предположили, что SARS-CoV-2 может вызывать тошноту и рвоту, путем высвобождения ключевых гормонов из энтероэндокринных клеток (ЕЕК) в слизистой оболочке верхних отделов ЖКТ или после прямого попадания в кровь, действуя непосредственно на ствол мозга [29]. Тошнота и рвота возникает из-за двух основных механизмов: активации блуждающего нерва, либо рецепторов в непосредственной близости к слизистой оболочке, активируемых нейроактивными агентами (например, 5-гидрокситритрамином, веществом Р и холецистокинином). Высвобождение нейроактивных агентов в воротную вену печени и впоследствии в большой круг кровообращения для воздействия на область *postrema*, окружающий желудочковый орган, расположенный в каудальной оконечности четвертого желудочка, где барьеры кровь-мозг и спинномозговая жидкость-мозг относительно проницаемы.

В одном исследовании была показана прямая связь между вирусной инфекцией и механизмами тошноты и рвоты. Было выявлено, что вирус ротавируса, обычно ответственный за детский гастроэнтерит (симптомами которого являются рвота и диарея), инфицирует и размножается в энтерохроматофинных клетках, увеличивая внутриклеточный $[\text{Ca}^{++}]$ и секрецию 5-гидрокситритрамина из энтерохроматофинной клетки. Примечательно, что секреция 5-гидрокситритрамина увеличилась через 6 часов после заражения [30], а также иммуногистохимия показала интенсивную активацию ядра одиночного тракта, что наводит на мысль об активации афферентного пути блуждающего нерва. Та же лаборатория также продемонстрировала способность аденовируса 41, вызывающего острый гастроэнтерит с диареей и рвотой, увеличивать высвобождение 5-гидрокситритрамина из энтерохроматофинных клеток человека [31]. Наконец, стоит отметить, что у инфицированных ротавирусом новорожденных мышей наблюдалась диарея, которую лечили антагонистом рецепторов 5-НТЗ ондансетроном, который также улучшал прибавку в весе и, что интересно, ослаблял вирусное выделение [32]. Антагонисты 5-НТЗ широко доступны для лечения тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией острого рака, и возможно, препарат ондансетрон может иметь клиническое значение в терапии COVID-19.

Более того, уровень серотонина в плазме (5-гидрокситритрамин) был повышен у пациентов с COVID-19 с диареей [33]. 5-гидрокситритрамин – это гормон и нейромедиатор, 95% которого продуцируется энтерохроматофинными клетками в желудочно-кишечном тракте, в связи с чем

5-гидрокситритамин широко изучается в отношении функций желудочно-кишечного тракта, особенно в отношении моторики желудочно-кишечного тракта. Многие исследования показали, что 5-гидрокситритамин важен для перистальтических рефлексов толстой кишки и желудочно-кишечного транзита [34]. Более того, измененные уровни 5-гидрокситритамина тесно связаны с синдромом раздраженного кишечника (СРК), и было показано, что уровни 5-гидрокситритамина в обедненной тромбоцитами плазме повышаются у пациентов с СРК с диареей [35]. Следовательно, подходы к передаче сигналов 5-гидрокситритамина были предложены как способ облегчить нарушение моторики желудочно-кишечного тракта.

В своих исследованиях Ha S et al. сообщали, что уровни 5-гидрокситритамина в плазме повышены у пациентов с COVID-19 и напрямую связаны с тяжестью симптомов COVID-19. Более того, пациенты с COVID-19 с диареей имели повышенный уровень 5-НТ в плазме и более низкое соотношение уровней 5-гидроксииндолуксусной кислоты/5-гидрокситритамина в плазме по сравнению со здоровыми субъектами или пациентами с COVID-19 без диареи [36]. Эти данные предполагают, что 5-гидрокситритамин не расщепляется на гидроксииндолуксусной кислоты, а 5-гидрокситритамин остается у некоторых пациентов с COVID-19 в течение более длительного времени, что приводит к появлению желудочно-кишечных симптомов, таких как диарея. Таким образом, регулирование количества 5-гидрокситритамина может быть терапевтически значимым.

S-белок вируса также может вызывать подавление АПФ-2 и приводить локальному увеличению ангиотензина II [37]. Повышение ангиотензина оказывает провоспалительный эффект, приводя к увеличению уровня ФНО-α и ИЛ-6. Оба цитокина способствуют разрушению эндотелиального барьера, что приводит к возникновению сепсиса а это, в свою очередь, увеличивает уровень воспалительных факторов в крови [38]. Многие цитокины способствуют усилению коагуляции крови, например,

повышение уровня ИЛ-6 приводит к повышению уровня фибриногена [39].

Повышенные уровни цитокинов также приводили к повреждению тканей, тромботической микроангиопатии, эндотелииту и эндотелиальной дисфункции. Прямая атака SARS-CoV-2 на эндотелий сосудов в конечном итоге привела к порочному кругу между сепсисом и повышенным уровнем цитокинов. Повреждение эндотелиальных клеток сосудов и увеличение количества цитокинов в крови вместе привели к гиперкоагуляции крови, что привело и к нарушению коагуляции в сосудах кишечника [40].

Активация эндотелиальных клеток легких приводит к массовому высвобождению АПФ-1 из клеточной мембраны с последующим быстрым увеличением уровня ангиотензина II, что приводит к воспалению, коагуляции и повышению проницаемости капилляров [41]. На основании этого Hao Zhang et al. сделали предположение о том, что выделение АПФ-1 может также происходить в инфицированных эндотелиальных клетках кишечника. Когда свободный АПФ-1 в крови исчезает, ангиотензин II также падает до очень низкого уровня. Снижение уровня ангиотензина II может индуцировать синтез АПФ-2 и привести к пролиферации большего количества SARS-CoV-2 в тканевые клетки [42].

Причиной периферического и легочного тромбоза, а также гиперкоагуляции и ишемических событий в кишечнике может быть повышенный уровень D-димера и фибриногена у пациентов с COVID-19 [43]. Среди госпитализированных с COVID-19, доля пациентов с повышением уровня D-димера составляла 47% [44]. ИЛ-6 индуцировал мононуклеарные клетки к экспрессии тканевого фактора, который, в свою очередь, вызывал активацию коагуляции и образование тромбина. ФНО-α и ИЛ-1 являются основными медиаторами, ингибирующими эндотенный путь антикоагуляции [45]. Следовательно, необходимо определять уровни D-димера и ИЛ-6, ФНО-α и ИЛ-1 для оценки риска индуцированной COVID-19 гиперкоагуляции в сосудах кишечника.

Клинические и лабораторно-инструментальные проявления поражений ЖКТ при COVID-19

Желудочно-кишечные симптомы могут быть первым проявлением инфекции COVID-19. Основной механизм может быть связан с экспрессией АПФ-2 в эпителиальных клетках кишечника, что указывает на вероятность того, что фекально-оральный путь заражения возможен при инфицировании SARS-CoV-2 [46].

В целом ряде крупномасштабных исследований сообщается о клинических характеристиках пациентов с инфекцией COVID-19. В них помимо наиболее распространенных симптомов: лихорадки и кашля, также присутствуют симптомы поражения ЖКТ, однако частота их неодинакова [47–50]. Так в исследовании Wong S. H. et al. желудочно-кишечные симптомы отмечены у 39,6% пациентов, при утяжелении течения заболевания частота желудочно-кишечных симптомов

увеличивалась. Симптомы включали тошноту, диарею, потерю аппетита, боль в животе, икоту и рвоту [51]. Некоторые случаи даже сопровождались желудочно-кишечным кровотечением [52], инвагинацией [53], острой кишечной ишемией [54]. Отмечались и тяжелые желудочно-кишечные поражения, такие как перфорация прямой кишки [55], острый панкреатит [56], кровотечение [57], колит [58]. Диарея часто указывала на тяжелый тип воспаления, поэтому она важна для прогноза течения и исхода заболевания [59].

Исследование случай-контроль Jin X et al. показало, что пациенты с симптомами поражения ЖКТ имели значительно более высокий шанс развития критических состояний, чем пациенты без гастроинтестинальных симптомов [60]. У них с большей вероятностью разовьются такие состояния как

острый респираторный дистресс-синдром, повреждение печени и шок [61]. У пациентов в критическом состоянии воспаление, вызванное вирусной инфекцией, было тяжелым, поражение кишечника усугублялось, а частота острых желудочно-кишечных повреждений достигала 86,7%, что часто указывало на более высокий уровень смертности [62]. Это предполагает наличие порочного круга между повреждением кишечника, вызванным SARS-CoV-2, и вызванной им воспалительной реакцией [63, 64].

На сегодняшний день в опубликованных исследованиях сообщается только о наличии или отсутствии тошноты и рвоты, без описания их степени тяжести, сравнимых с теми, которые обычно используются для оценки этих симптомов как побочных эффектов противоопухолевой химиотерапии [65]. Анализ почти 2000 случаев выявил, что симптомы со стороны ЖКТ (преимущественно диарея, тошнота, рвота и боль в животе) были «оценены как легкие» у 74% пациентов [66], что могло означать, что они были более серьезными у остальных 26%. Мало данных о частоте тошноты и рвоты в течение болезни, в одной публикации отмечается, что рвота становится более выраженной по мере увеличения тяжести заболевания [67]. В другой публикации распространенность тошноты или рвоты была в два раза выше у госпитализированных пациентов по сравнению с амбулаторными (22,6% против 10%), но она снизилась до 10,2% в отделении интенсивной терапии [68].

Группа исследователей из Китая под руководством Х. Хие провели капсульную эндоскопию у пациентов с COVID-19 с симптомами поражения органов ЖКТ (потерей аппетита, тошнотой, рвотой, диареей). Кроме того, данную группу пациентов продолжили наблюдать в последующем и по прошествии 6 месяцев пациентам была выполнена капсульная эндоскопия. Было обнаружено, что у всех наблюдаемых пациентов был гастрит, 12% пациентов имели язву желудка. У 72,7% пациентов было выявлено воспаление слизистой оболочки кишечника (среди них 25% пациентов были обнаружены эрозии и язвы кишечника), у 18% – мукозит толстой кишки. Однако, по-прежнему сложно исключить невирусные факторы, влияющие на поражения ЖКТ, такие как противовирусные препараты, НПВП, глюкокортикоиды и другие [69].

В некоторых работах сообщалось о повторной диарее, желудочно-кишечном кровотечении и остром тромбозе брыжейки у пациентов, инфицированных новым коронавирусом [70]. Согласно недавнему исследованию, изменения кишечника были довольно частой находкой – 31% во время визуализации брюшной полости пациентов с COVID-19, а больные, которым потребовалась лапаротомия, часто гистологически имели ишемию из-за тромбоза мелких кровеносных сосудов [71].

Причем у пациентов без COVID-19 наибольшему риску ишемического колита подвергались левый изгиб ободочной кишки и сигмовидная кишка, а дистальный сегмент прямой кишки обычно не затрагивался благодаря двойному кровоснабжению, а у пациентов с COVID-19 сообщалось о поражении прямой кишки. Это различие в локализации

заболевания также показывает взаимосвязь между ишемическим повреждением кишечника и инфицированием SARS-CoV-2 [72]. Отчет о клинических случаях также подтвердил, что желудочно-кишечные кровотечения у пациентов с COVID-19 были вызваны тромбозом на фоне чрезмерного воспаления и гипоперфузии [73].

Фекальный кальпротектин (ФК) – надежный фекальный биомаркер, позволяющий обнаруживать воспаление кишечника при воспалительном заболевании кишечника (ВЗК) и инфекционном колите. Предыдущие исследования показали, что пациенты с COVID-19 с диареей без ВЗК имели более высокий уровень фекального кальпротектина по сравнению с пациентами без диареи, что указывает на то, что инфекция вызывает значительный воспалительный ответ кишечника [74].

Кроме того, уровни фекального кальпротектина значительно коррелировали с концентрацией провоспалительного интерлейкина-6 (IL-6) в сыворотке крови, а исследование на мышах показало, что дефицит АПФ-2 приводит к значительному увеличению восприимчивости к воспалению кишечника, вызванному повреждением эпителия [74]. В совокупности вышеупомянутые исследования показали, что воспаление ЖКТ распространено у пациентов с COVID-19, у которых также были функциональные расстройства ЖКТ или постинфекционные расстройства.

Вместе с тем, есть исследования, указывающие на нарушения в иммунном ответе, которые приводят к цитокиновому шторму, характеризующемуся повышенным уровнем циркулирующих цитокинов. Это в свою очередь приводит к внезапному ухудшению состояния пациентов с COVID-19. Кроме того, ткань, поврежденная инфекцией SARS-CoV-2, вызывает активацию воспалительных цитокин-продуцирующих иммунных клеток, особенно нейтрофилов и макрофагов, в амплифицирующей петле [75].

Метаанализ восьми исследований показал, что уровень кальпротектина в сыворотке крови был повышен у пациентов с COVID-19, особенно в случаях госпитализации в отделения интенсивной терапии [76]. Именно миграция нейтрофилов в ЖКТ из-за воспалительных процессов является причиной повышения фекального кальпротектина [77]. SARS-CoV-2 инфицирует клетки ЖКТ и впоследствии вызывает непрерывную продукцию цитокинов, таких как интерлейкин 6 (ИЛ-6). Соответственно, можно ожидать большого высвобождения фекального кальпротектина при поражении ЖКТ SARS-CoV-2 [78]. Исследование Shokri-Afra et al. показало, что фекальный кальпротектин положительно коррелировал с SARS-CoV-2, однако не коррелировал ни с одним из симптомов со стороны ЖКТ. Эти данные могут свидетельствовать о том, что SARS-CoV-2 также может вызывать гастроинтестинальные симптомы без прямой инвазии в клетки ЖКТ и при отрицательной ПЦР стула, почти у половины пациентов с COVID-19, у которых были симптомы поражения ЖКТ.

Более того, повышение фекального кальпротектина при COVID-19 может не отражать локализованный ответ внутри кишечной инфекции

SARS-CoV-2, но, вероятно, отражает системный иммунный ответ, вызванный привлечением иммунных клеток в ЖКТ, способствуя выработке и высвобождению кальпротектина через кишечник [79]. С другой стороны, циркулирующие воспалительные цитокины могут вызывать клеточную

инфильтрацию стенок кишечника, что может вызывать секрецию фекального кальпротектина [78]. По-прежнему существуют пробелы в понимании механизмов, посредством которых SARS-CoV-2 вызывает диарею, и в том, вызывает ли COVID-19 ассоциированный воспалительный ответ диарею.

Обсуждение

Появление симптомов поражения ЖКТ при новой коронавирусной инфекции является важным признаком, указывающим на необходимость более тщательного обследования данной группы пациентов. Впереди стоит ряд задач по

предотвращению, диагностике и лечению последствий воздействия новой коваравирусной инфекции COVID-19 на ЖКТ детского организма, особенно в условиях быстрого появления новых штаммов SARS-CoV-2.

Литература | References

1. World Health, Organization. Novel coronavirus (2019-nCoV): situation report, Geneva: World Health Organization; 2020. Available: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330760> Accessed at: 2020-01-21.
2. Gorbalenya A. E., Baker S. C., Baric R. S., de Groot R. J., Drosten C., Gulyaeva A. A., et al. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *NatMicrobiol*. 2020;5(4):536-44. doi: 10.1038/s41564-020-0695-z.
3. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J., et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-33. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
4. Goldman-Israelow B. Coronavirus replication cycle (template). BioRender.com; 2020 [cited 2020 11/01/2020]; Available from: <https://app.biorender.com/biorender-templates/figures/5e99f5395fd61e0028682c01/t-5e56d97d1b689000850f8f93-coronavirus-replication-cycle>. Access: 05/05/2022.
5. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
6. vanDoorn A. S., Meijer B., Frampton C. M. A., Barclay M. L., de Boer N. K. H. Systematic Review With Meta-Analysis: SARS-CoV-2 Stool Testing and the Potential for Faecal-Oral Transmission. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52:1276-88. doi: 10.1111/apt.16036.
7. Lin L., Jiang X., Zhang Z., Huang S., Zhang Z., Fang Z., et al. Gastrointestinal Symptoms of 95 Cases With SARS-CoV-2 Infection. *Gut*. 2020;69:997-1001. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321013
8. Hirose R., Nakaya T., Naito Y., Daidoji T., Watanabe Y., Yasuda H., et al. Mechanism of Human Influenza Virus RNA Persistence and Virion Survival in Feces: Mucus Protects Virions From Acid and Digestive Juices. *J Infect Dis* (2017) 216:105-9. doi: 10.1093/infdis/jix224.
9. Leung W. K., To K. F., Chan P. K., Chan H. L., Wu A. K., Lee N., et al. Enteric Involvement of Severe Acute Respiratory Syndrome-Associated Coronavirus Infection. *Gastroenterology* (2003) 125:1011-7. doi: 10.1016/s0016-5085(03)01215-0.
10. Jeong H. W., Kim S. M., Kim H. S., Kim Y. I., Kim J. H., Cho J. Y., et al. Viable SARS-CoV-2 in Various Specimens From COVID-19 Patients. *ClinMicrobiol Infect Off PublEurSocClinMicrobiol Infect Dis* (2020) 26:1520-4. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.020.
11. Leung W. K., To K. F., Chan P. K., Chan H. L., Wu A. K., Lee N., et al. Enteric Involvement of Severe Acute Respiratory Syndrome-Associated Coronavirus Infection. *Gastroenterology* (2003) 125:1011-7. doi: 10.1016/s0016-5085(03)01215-0.
12. Lamers M. M., Beumer J., van der Vaart J., Knoops K., Puschhof J., Breugem T. I., et al. SARS-CoV-2 Productively Infects Human Gut Enterocytes. *Science* (2020) 369:50-4. doi: 10.1126/science.abc1669.
13. Hu F., Chen F., Ou Z., Fan Q., Tan X., Wang Y., et al. A Compromised Specific Humoral Immune Response Against the SARS-CoV-2 Receptor-Binding Domain is Related to Viral Persistence and Periodic Shedding in the Gastrointestinal Tract. *Cell Moll Immunol* (2020) 17:1119-25. doi: 10.1038/s41423-020-00550-2.
14. Li X.-J., Zhang Z.-W., Zong Z.-Y. A Case of a Readmitted Patient Who Recovered From COVID-19 in Chengdu, China. *Crit Care* (2020) 24:152. doi: 10.1186/s13054-020-02877-8.
15. Kumar A., Kumari C., Faiq M. A., Pareek V., Narayan R. K. SARS-CoV-2 Infectivity Vis-A-Vis Human Gut and Mesentery: Pathogenic Implications for COVID-19. *SocSci Electron Publ*. doi: 10.13140/RG.2.2.34820.96644.
16. Donoghue M., Hsieh F., Baronas E., Godbout K., Gosselin M., Stagliano N., et al. A Novel Angiotensin-Converting Enzyme-Related Carboxypeptidase (ACE2) Converts Angiotensin I to Angiotensin 1-9. *Circ Res* (2000) 87: E1-9. doi: 10.1161/01.RES.87.5.e1.
17. Meng Y., Yu C. H., Li W., Li T., Luo W., Huang S., et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2/Angiotensin-(1-7)/Mas Axis Protects Against Lung Fibrosis by Inhibiting the MAPK/NF-kb Pathway. *Am J Respir Cell Mol Biol* (2014) 50:723-36. doi: 10.1165/rcmb.2012-0451OC.
18. Kuba K., Imai Y., Rao S., Gao H., Guo F., Guan B., et al. A Crucial Role of Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) in SARS Coronavirus-Induced Lung Injury. *Nat Med* (2005) 11:875-9. doi: 10.1038/nm1267.
19. Xiuyuan O., Yan L., Xiaobo L., Pei L., Dan M., Lili R., et al. Characterization of Spike Glycoprotein of SARS-CoV-2 on Virus Entry and its Immune Cross-Reactivity With SARS-CoV. *Nat Commun* (2020) 11:1620. doi: 10.1038/s41467-020-15562-9.
20. Conti P., Caraffa A., Gallenga C. E., Ross R., Kritas S. K., Frydas I., et al. Coronavirus-19 (SARS-CoV-2) Induces Acute Severe Lung Inflammation via IL-1 Causing Cytokine Storm in COVID-19: A Promising Inhibitory Strategy. *J BiolRegulHomeost Agents* (2020) 34:1971-5. doi: 10.23812/20-1-E.

21. Chen H., Zou T.H., Xuan B., Yan Y., Yan T., Shen C., et al. Single Cell Transcriptome Revealed SARS-CoV-2 Entry Genes Enriched in Colon Tissues and Associated With Coronavirus Infection and Cytokine Production. *Signal Transduct Target Ther* (2020) 5:121. doi: 10.1038/s41392-020-00237-0.
22. Kimura A., Kishimoto T. IL-6: Regulator of Treg/Th17 Balance. *Eur J Immunol* (2010) 40:1830–5. doi: 10.1002/eji.201040391.
23. Zhang L., Han C., Zhang S., Duan C., Shang H., Bai T., et al. Diarrhea and Altered Inflammatory Cytokine Pattern in Severe Coronavirus Disease 2019: Impact on Disease Course and in-Hospital Mortality. *J Gastroenterol Hepatol* (2020) 36(2):421–9. doi: 10.1111/jgh.15166.
24. Lin L., Jiang X., Zhang Z., Huang S., Zhang Z., Fang Z., et al. Gastrointestinal Symptoms of 95 Cases With SARS-CoV-2 Infection. *Gut* (2020) 69:997–1001. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321013.
25. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Jama* (2020) 323(11):1061–9. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
26. Broer A., Juelich T., Vanslambrouck J.M., Tietze N., Solomon P.S., Holst J., et al. Impaired Nutrient Signaling and Body Weight Control in a Na⁺ Neutral Amino Acid Cotransporter (Slc6a19)-Deficient Mouse. *J Biol Chem* (2011) 286:26638–51. doi: 10.1074/jbc.M111.241323.
27. Nikolaus S., Schulte B., Al-Massad N., Thieme F., Schulte D.M., Bethge J., et al. Increased Tryptophan Metabolism Is Associated With Activity of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* (2017) 153:1504–16. e1502. doi: 10.1053/j.gastro.2017.08.028.
28. Lv L., Jiang H., Chen Y., Gu S., Xia J., Zhang H., et al. The Faecal Metabolome in COVID-19 Patients is Altered and Associated With Clinical Features and Gut Microbes. *Analytica Chim Acta* (2021) 1152:338267. doi: 10.1016/j.aca.2021.338267.
29. Andrews P.L., Cai W., Rudd J.A. COVID-19, nausea, and vomiting. *Gastroenterology and Hepatology* (2020):36(3):646–656. doi: 10.1111/jgh.15261.
30. Hagbom M., Istrate C., Engblom D., et al. Rotavirus stimulates release of serotonin (5-HT) from human enterochromaffin cells and activates brain structures involved in nausea and vomiting. *PLoS Pathog*. 2011; 7: e1002115.
31. Westerberg S., Hagbom M., Rajan A., et al. Interaction of human enterochromaffin cells with human enteric adenovirus 41 leads to serotonin release and subsequent activation of enteric glia cells. *J. Virol*. 2018; 92: e00026–e00018.
32. Bialowas S., Hagbom M., Nordgren J., et al. Rotavirus and serotonin cross-talk in diarrhoea. *PLoS ONE*. 2016; 11: e0159660.
33. Li Z., Chalazonitis A., Huang Y.Y., Mann J.J., Margolis K.G., Yang Q.M., Kim D.O., Côté F., Mallet J., Gershon M.D. Essential roles of enteric neuronal serotonin in gastrointestinal motility and the development/survival of enteric dopaminergic neurons. *J Neurosci*. 2011; 31:8998–9009.
34. Atkinson W., Lockhart S., Whorwell P.J., Keevil B., Houghton L.A. Altered 5-hydroxytryptamine signaling in patients with constipation- and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2006; 130:34–43.
35. Ha S., Jin B., Clemmensen B., Park P., Mahboob S., Gladwill V., Lovely F.M., Gottfried-Blackmore A., Habtezion A., Verma S., Ro S. Serotonin is elevated in COVID-19-associated diarrhoea. *Gut*. 2021: epub ahead of print.
36. Effenberger M., Grabherr F., Mayr L., et al. Faecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19. *Gut*. 2020; 69:1543–1544.
37. Kuba K., Imai Y., Rao S., Gao H., Guo F., Guan B., et al. A Crucial Role of Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) in SARS Coronavirus-Induced Lung Injury. *Nat Med* (2005) 11:875–9. doi: 10.1038/nm1267.
38. Jose R.J., Manuel A. COVID-19 Cytokine Storm: The Interplay Between Inflammation and Coagulation. *Lancet Respir Med* (2020) 8: e46–7. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30216-2.
39. Ranucci M., Ballotta A., Di Dedda U., Baryshnikova E., Dei Poli M., Resta M., et al. The Procoagulant Pattern of Patients With COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome. *J Thromb Haemost* (2020) 18:1747–51. doi: 10.1111/jth.14854.
40. Pamukcu B. Inflammation and Thrombosis in Patients With COVID-19: A Prothrombotic and Inflammatory Disease Caused by SARS Coronavirus-2. *Anatol J Cardiol* (2020) 24:224–34. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2020.56727.
41. Liu Z., Xiao X., Wei X., Li J., Yang J., Tan H., et al. Composition and Divergence of Coronavirus Spike Proteins and Host ACE2 Receptors Predict Potential Intermediate Hosts of SARS-CoV-2. *J Med Virol* (2020) 92:595–601. doi: 10.1002/jmv.25726.
42. Leisman D.E., Deutschman C.S., Legrand M. Facing COVID-19 in the ICU: Vascular Dysfunction, Thrombosis, and Dysregulated Inflammation. *Intensive Care Med* (2020) 46:1105–8. doi: 10.1007/s00134-020-06059-6.
43. Guzik T.J., Mohiddin S.A., Dimarco A., Patel V., Savvatis K., Marelli-Berg F.M., et al. COVID-19 and the Cardiovascular System: Implications for Risk Assessment, Diagnosis, and Treatment Options. *Cardiovasc Res* (2020) 116:1666–87. doi: 10.1093/cvr/cvaa106.
44. Connors J.M., Levy J.H. COVID-19 and its Implications for Thrombosis and Anticoagulation. *Blood* (2020) 135:2033–40. doi: 10.1182/blood.2020006000.
45. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J., et al. COVID-19: Consider Cytokine Storm Syndromes and Immunosuppression. *Lancet* (2020) 395:1033–4. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
46. Wu C.-Y., Yu X.P., Ma A.H.Y., Wang L.P., Yang N.B., Li G.X., et al. Coronavirus Disease 19 With Gastrointestinal Symptoms as Initial Manifestations: A Case Report. *J Int Med Res* (2020) 48:300060520952256. doi: 10.1177/0300060520952256.
47. Cappell M.S. Moderately Severe Diarrhea and Impaired Renal Function With COVID-19 Infection. *Am J Gastroenterol* (2020) 115:947–8. doi: 10.14309/ajg.0000000000000681.
48. Shi H., Han X., Jiang N., Cao Y., Alwalid O., Gu J., et al. Radiological Findings From 81 Patients With COVID-19 Pneumonia in Wuhan, China: A Descriptive Study. *Lancet Infect Dis* (2020) 20:425–34. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30086-4.
49. Sun S.-H., Chen Q., Gu H.J., Yang G., Wang Y.X., Huang X.Y., et al. A Mouse Model of SARS-CoV-2 Infection and Pathogenesis. *Cell Host Microbe* (2020) 28:124–33.e4. doi: 10.1016/j.chom.2020.05.020.

50. Jiang R-D., Liu M. Q., Chen Y., Shan C., Zhou Y. W., Shen X. R., et al. Pathogenesis of SARS-CoV-2 in Transgenic Mice Expressing Human Angiotensin-Converting Enzyme 2. *Cell* (2020) 182:50–8.e8.
51. Wong S.H., Lui R.N., Sung J. J. Covid-19 and the Digestive System. *J Gastroenterol Hepatol* (2020) 35:744–8. doi: 10.1111/jgh.15047.
52. Karki S., Rawal S. B., Malla S., Rayamajhi J., Thapa B. B. A Case Report on Spontaneous Hemoperitoneum in COVID-19 Patient. *Int J Surg Case Rep* (2020) 75:211–3. doi: 10.1016/j.ijscr.2020.09.078.
53. Moazzam Z., Salim A., Ashraf A., Jehan F., Arshad M. Intussusception in an Infant as a Manifestation of COVID-19. *J Pediatr Surg Case Rep* (2020) 59:101533. doi: 10.1016/j.epsc.2020.101533.
54. Chiu C.Y., Sarwal A., Mon A. M., Tan Y. E., Shah V. Gastrointestinal: COVID-19 Related Ischemic Bowel Disease. *J Gastroenterol Hepatol* (2020) 36(4):850. doi: 10.1111/jgh.15254.
55. Giuffrè M., Bozzato A. M., Di Bella S., Occhipinti A. A., Martingano P., Cavallaro M. F. M., et al. Spontaneous Rectal Perforation in a Patient With SARS-CoV-2 Infection. *J Pers Med* (2020) 10:157. doi: 10.3390/jpm10040157.
56. Purayil N., Sirajudeen J., Va N., Mathew J. COVID-19 Presenting as Acute Abdominal Pain: A Case Report. *Cureus* (2020) 12: e9659. doi: 10.7759/cureus.9659.
57. Chen T., Yang Q., Duan H. A Severe Coronavirus Disease 2019 Patient With High-Risk Predisposing Factors Died From Massive Gastrointestinal Bleeding: A Case Report. *BMC Gastroenterol* (2020) 20:318. doi: 10.1186/s12876-020-01458-x.
58. Khader M., Al Bishawi A., Kambal A., Abdelmajid A. SARS-CoV-2 Infection Presenting as Colitis With Chest and Abdomen CT Findings. *Radiol Case Rep* (2020) 15:2427–32. doi: 10.1016/j.radcr.2020.09.035.
59. Schulz C., Mayerle J., Stubbe H. C., Sirtl S., Lerch M. M., Malferttheiner P. [COVID-19 From a Gastroenterological Perspective]. *Dtsch Med Wochenschr* (2020) 145:1033–8. doi: 10.1055/a-1167-5825.
60. Jin X., Lian J. S., Hu J. H., Gao J., Zheng L., Zhang Y. M., et al. Epidemiological, Clinical and Virological Characteristics of 74 Cases of Coronavirus-Infected Disease 2019 (COVID-19) With Gastrointestinal Symptoms. *Gut* (2020) 69:1002–9. doi: 10.1136/gut-jnl-2020-320926.
61. Adukia S. A., Ruhatiya R. S., Maheshwarappa H. M., Manjunath R. B., Jain G. N. Extrapulmonary Features of COVID-19: A Concise Review. *Indian J Crit Care Med* (2020) 24:575–80. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23476.
62. Sun J-K., Liu Y., Zou L., Zhang W. H., Li J. J., Wang Y., et al. Acute Gastrointestinal Injury in Critically Ill Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *World J Gastroenterol* (2020) 26:6087–97. doi: 10.3748/wjg.v26.i39.6087.
63. Schulz C., Mayerle J., Stubbe H. C., Sirtl S., Lerch M. M., Malferttheiner P. [COVID-19 From a Gastroenterological Perspective]. *Dtsch Med Wochenschr* (2020) 145:1033–8. doi: 10.1055/a-1167-5825.
64. Cheung S., Quiwa J. C., Pillai A., Onwu C., Tharayil Z. J., Gupta R. Superior Mesenteric Artery Thrombosis and Acute Intestinal Ischemia as a Consequence of COVID-19 Infection. *Am J Case Rep* (2020) 21: e925753. doi: 10.12659/AJCR.925753.
65. Andrews P. L., Rudd J. A. The Physiology and Pharmacology of Nausea and Vomiting Induced by Anticancer Chemotherapy in Humans. *Management of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting*. Springer, 2016; 5–44.
66. Elmunzer B. J., Spitzer R. L., Foster L. D., et al. Digestive manifestations in patients hospitalized with COVID-19. *medRxiv*. 2020.
67. 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. *Am. J. Gastroenterol*. 2020; 115: 766–773.
68. Argenziano M. G., Bruce S. L., Slater C. L., et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. *BMJ* 2020; 369: m1996.
69. Xiao-Ping Xie, Li-Ping Sheng, Chao-Qun Han, et al. Features of capsule endoscopy in COVID-19 patients with a six-month follow-up: A prospective observational study. *Medical Virology* (2021) 94(1):246–252. doi: 10.1002/jmv.27308.
70. Sharma S., Kumar R., Shalimar. Management of Gastrointestinal Bleeding in Coronavirus Disease: Exploring the Options. *Am J Gastroenterol* (2020) 116(4):843–4. doi: 10.14309/ajg.0000000000000979.
71. Bhayana R., Som A., Li M. D., Carey D. E., Anderson M. A., Blake M. A., et al. Abdominal Imaging Findings in COVID-19: Preliminary Observations. *Radiology* (2020) 297: E207–15. doi: 10.1148/radiol.2020201908.
72. Giuffrè M., Di Bella S., Sambataro G., Zerbato V., Cavallaro M., Occhipinti A. A., et al. COVID-19-Induced Thrombosis in Patients Without Gastrointestinal Symptoms and Elevated Fecal Calprotectin: Hypothesis Regarding Mechanism of Intestinal Damage Associated With COVID-19. *Trop Med Infect Dis* (2020) 5:147. doi: 10.3390/tropicalmed5030147.
73. Farina D., Rondi P., Botturi E., Renzulli M., Borghesi A., Guelfi D., et al. Gastrointestinal: Bowel Ischemia in a Suspected Coronavirus Disease (COVID-19) Patient. *J Gastroenterol Hepatol* (2020) 36(1):41. doi: 10.1111/jgh.15094.
74. Liao M., et al. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. *Nat. Med.* 26, 842–844 (2020).
75. Udeh R., Advani S., de Guadiana Romualdo L. G., Dolja-Gore X. Calprotectin, an emerging biomarker of interest in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Med.* 2021;10:775.
76. Ayling R. M., Kok K. Fecal calprotectin. *Adv. Clin. Chem.* 2018;87: 161–190.
77. Jena A., Kumar-M P., Singh A. K., Sharma V. Fecal calprotectin levels in COVID-19: Lessons from a systematic review on its use in inflammatory bowel disease during the pandemic. *Dig. Liver Dis.* 2020;53, 295–297.
78. Gu J., Han B., Wang, J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal–oral transmission. *Gastroenterology*. 2020;158, 1518–1519.
79. Reisinger E. C., Fritzsche C., Krause R., Krejs G. J. Diarrhea caused by primarily non-gastrointestinal infections. *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* 2005;2:216–222.