

Заболевания желудочно-кишечного тракта в контексте инфекции COVID-19

И.В. Маев¹, М.А. Осадчук^{✉2}

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Значительная распространенность желудочно-кишечных симптомов при инфекции SARS-CoV-2 ассоциирована и с фекально-оральной ее передачей, что приводит к прогрессирующему увеличению числа больных с заболеваниями пищевода, желудка и кишечника. Кроме того, кишечные инфекции, вызванные SARS-CoV-2, могут выступать одной из основных причин функциональных длительно протекающих желудочно-кишечных расстройств, связанных со стрессом, объединенных в понятие пост-COVID-синдрома.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, желудочно-кишечный тракт, пищевод, желудок, кишечник, пост-COVID-синдром

Для цитирования: Маев И.В., Осадчук М.А. Заболевания желудочно-кишечного тракта в контексте инфекции COVID-19. Терапевтический архив. 2023;95(7):586–590. DOI: 10.26442/00403660.2023.07.202282

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Diseases of the gastrointestinal tract in the context of COVID-19 infection: present and future challenges: A review

Igor V. Maev¹, Mikhail A. Osadchuk^{✉2}

¹Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

A significant prevalence of gastrointestinal symptoms in SARS-CoV-2 infection is also associated with its fecal-oral transmission, which leads to a progressive increase in the number of patients with diseases of the esophagus, stomach and intestines. In addition, intestinal infections caused by SARS-CoV-2 may be one of the main causes of functional long-term stress-related gastrointestinal disorders, united in the concept of post-COVID syndrome.

Keywords: SARS-CoV-2, gastrointestinal tract, esophagus, stomach, intestines, post-COVID-syndrome

For citation: Maev IV, Osadchuk MA. Diseases of the gastrointestinal tract in the context of COVID-19 infection: present and future challenges: A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(7):586–590. DOI: 10.26442/00403660.2023.07.202282

Пандемия COVID-19 характеризуется не только респираторными проявлениями, но и способностью вызывать широкий спектр заболеваний, начиная от легких и заканчивая тяжелыми осложнениями, вплоть до летального исхода [1]. Среди всех внелегочных проявлений особого внимания заслуживает симптоматика со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) из-за частого поражения и возможного неблагоприятного исхода. Вовлечение ЖКТ, проявляющееся симптомами анорексии, диареи, рвоты, тошноты, боли в животе и/или желудочно-кишечного кровотечения, встречается с частотой до 50%, даже при отсутствии респираторных проявлений [2]. Приводятся данные о манифестации инфекции COVID-19 с клинических проявлений со стороны органов пищеварения с отсроченным респираторным синдромом [3]. В серии из более 20 тыс. госпитализированных пациентов в Великобритании основными симптомами COVID-19 стали респираторные (71,6%), за которыми следовали кишечные (тошнота, боль в животе, рвота и диарея – 29%) [4].

Этиопатогенетические механизмы воздействия на пищеварительный тракт инфекции SARS-CoV-2

Пищеварительный тракт сообщается с внешним миром напрямую подобно дыхательным путям. Следовательно, SARS-CoV-2 имеет возможность проникать в ЖКТ и вызывать прямое цитопатическое действие за счет локальной репликации. Несмотря на доминирующий путь заражения SARS-CoV-2 – через дыхательные пути, все больше данных свидетельствует о том, что SARS-CoV-2 может также передаваться фекально-оральным путем [5]. Доказательства инфицирования ЖКТ SARS-CoV-2 также получены путем выделения вирусной РНК из эпителиальных клеток пищевода, желудка, кишечника [6]. SARS-CoV-2 проникает в клетки хозяина посредством взаимодействия белка вирусного шипа (S) с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2) человека и обильно экспрессируется в эпителии тонкой кишки и легких. Поэтому нарушение

Информация об авторах / Information about the authors

✉Осадчук Михаил Алексеевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. поликлинической терапии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел.: +7(916)071-26-26; e-mail: osadchuk.mikhail@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0485-6802

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., проректор по учебной работе ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-6114-564X

✉Mikhail A. Osadchuk. E-mail: osadchuk.mikhail@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0485-6802

Igor V. Maev. ORCID: 0000-0001-6114-564X

функции эпителиальных клеток может происходить за счет прямого цитотоксического эффекта, расстройства процессов регуляции АПФ-2 с участием мембраносвязанной сериновой протеазы 2 (TMMPRSS2), дисрегуляции иммунных ответов, инициирующих и пролонгирующих повреждение эндотелиальных клеток, воспаление, дисбактериоз, тромбоз и фиброз тканей.

Возможно прямое действие инфекции SARS-CoV-2 на кишечные и афферентные нервы, что инициирует воспаление и способствует секреторной, моторной дисфункции и клинической манифестации заболеваний со стороны пищеварительного тракта [7]. АПФ-2-экспрессирующие клетки способны производить медиаторы воспаления, которые приводят к активации клеток иммунной системы с последующей гиперпродукцией таких цитокинов, как интерлейкины 2, 6, 17 и фактор некроза опухоли α , которые опосредуют местные и системные проявления COVID-19 [8]. Сродство SARS-CoV-2 к ЖКТ подчеркивается тем фактом, что от 10 до 20% пациентов с COVID-19 испытывают диарею в качестве первого симптома заболевания [9]. В работе из США приводятся данные, что у 48 пациентов из 206 с COVID-19 наблюдались только гастроэнтерологические симптомы без признаков системного или респираторного поражения [10]. Основываясь на существующих знаниях, можно прийти к заключению, что энтероциты, пораженные SARS-CoV-2, инициируют дисбиоз кишечника, дисфункцию подвздошной и толстой кишки, что впоследствии приводит к различным клиническим проявлениям ЖКТ, наблюдаемым у пациентов с COVID-19.

В литературе приводятся данные о том, что кишечная нервная система (enteric nervous system – ENS) может выступать в качестве возможного пути проникновения SARS-CoV-2. Так, морфологические исследования образцов тонкой и толстой кишки, сосудистого сплетения и прилежащей паренхимы головного мозга, полученные при вскрытии у пациентов с COVID-19, подтверждают нейроинвазию SARS-CoV-2 через ENS [11].

Диарея у больных COVID-19

Диарея считается самым распространенным признаком поражения органов пищеварения у пациентов с COVID-19 с частотой встречаемости от 2 до 49,5% [12]. Для объяснения возникновения диареи у пациентов с COVID-19 выдвинуты различные этиопатогенетические гипотезы, включая потерю способности энтероцитов к абсорбции, наличие микроскопических воспалительных повреждений слизистой оболочки ЖКТ и нарушение функции АПФ-2, который играет ведущую роль в поддержании гомеостаза кишечника [13]. У пациентов с диареей определяется высокий уровень фекального кальпротектина и серотонина в слизистой оболочке кишечника, что позволяет предположить, что воспаление слизистой оболочки кишечника является одним из наиболее важных механизмов возникновения диареи.

В большинстве случаев диарея протекает в легкой форме с манифестацией в течение первых суток после начала заболевания и продолжается от 1 до 14 дней (в среднем 4,1±2,5 дня). Частота диареи может достигать 9 раз в сутки в виде водянистого стула у каждого 3-го пациента [3].

S. Luo и соавт. [14] приводят данные, что у 16% пациентов имелись симптомы со стороны ЖКТ при полном отсутствии респираторных (иногда диарея в качестве единственного симптома), в то время как у большинства из них (96%) при компьютерной томографии определялись легочные инфильтраты. Особого внимания заслуживают данные D. Fang и соавт. [3], которые свидетельствуют об

увеличении частоты возникновения новой диареи у 22,2% пациентов, а после приема противовирусных препаратов (осельтамивир, лопинавир, хлорохина фосфат, ремдесивир) – до 55,2%. В литературе приводятся данные, что у 24,2% пациентов с COVID-19, получавших макролиды, фторхинолоны и цефалоспорины, развивается диарея [15].

В настоящее время нет убедительных данных об эффективности противодиарейных препаратов у больных COVID-19, но адекватная регидратация, прием пробиотиков и мониторинг электролитов необходимо проводить у всех пациентов с диареей [16].

Повреждение пищевода и желудка при COVID-19

Тошнота относится к острым проявлениям COVID-19, что дает основание отнести данный симптом к первым признакам инфекции SARS-CoV-2 [2]. В настоящее время нет никаких специфических симптомов со стороны пищевода, связанных с SARS-CoV-2, за исключением изжоги. E. Price предполагает, что кислый pH способен инактивировать коронавирусы, в связи с чем кишечные проявления носят более выраженный характер, чем пищеводные и желудочные [17].

Анорексия – один из наиболее частых симптомов у пациентов с COVID-19, в основном связанный не только с поражением верхнего этажа пищеварительного тракта, но и с системным воспалением [18].

Абдоминальный болевой синдром у больных COVID-19

Боль и дискомфорт в животе характеризуют наличие абдоминального болевого синдрома (АБС) и его частую ассоциацию с тромбозом. Он возникает обычно при ишемии или тромботическом повреждении кишечника, его гипоперфузии, при наличии воспаления слизистой кишечника и ENS.

Патологический механизм при острой мезентериальной ишемии включает в себя прямую инвазию вируса в ткань кишечника с последующей экспрессией АПФ-2 на энтероцитах; проникновение вирусов в эндотелиальные клетки с исходом в диффузное эндотелиальное воспаление; увеличение прокоагулянтных факторов (фактор VIII, фактор фон Виллебранда и фибриноген); вирус-индуцированный цитокиновый шторм, приводящий к активации коагуляции и фибринолиза [19].

Совокупная распространенность боли в животе составляет от 3,6 до 5,3% у пациентов из разных стран мира [20]. В ряде случаев АБС может предшествовать респираторным симптомам или являться единственным проявлением COVID-19. Боль в животе признана клиническим предиктором более тяжелого заболевания на основании ее возможной связи с повышенной репликацией вируса в кишечнике и высокой вирусной нагрузкой. L. Norsa и соавт. [21] рекомендуют всегда подозревать наличие ишемии кишечника у пациентов с COVID-19 с выраженным АБС, поскольку это осложнение значительно увеличивает вероятность летального исхода [22].

Макрососудистый артериальный/венозный тромбоз зарегистрирован почти у 1/2 пациентов с COVID-19 с ишемией кишечника. Общая летальность среди пациентов с COVID-19 с ишемией ЖКТ и рентгенологически очевидной тромботической окклюзией брыжейки ретроспективно составляет от 38,7 до 40% [23]. B. Singh и соавт. [24] верифицировано 13 случаев острой мезентериальной ишемии у пациентов с COVID-19. Боль в животе, тошнота и рвота оказались основными симптомами этих пациентов. Диагноз острой мезентериальной ишемии установлен с помощью компью-

терной томографии с контрастным усилением. В связи с этим всегда следует рассмотреть возможность оперативной оценки состояния сосудов брюшной полости у пациентов с COVID-19, при наличии абдоминальных симптомов у пациентов с повышенным уровнем D-димера. Раннее лечение тромбоза низкомолекулярным гепарином может существенно снизить неблагоприятный исход заболевания [25].

Дисбиоз при COVID-19

Микробиоте кишечника принадлежит важная роль в возникновении и течении COVID-19, поскольку она является составной частью местного иммунитета, противодействующей вирусной инвазии. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что у пациентов с COVID-19 изменение микробиоты происходит за счет роста условно-патогенных микроорганизмов и истощения полезных комменсалов, что и определяет тяжесть течения заболевания [26]. Состав микробиоты кишечника может влиять на индуцированное SARS-CoV-2 производство воспалительных цитокинов и, следовательно, инициировать цитокиновый шторм [26].

Любое изменение в составе кишечной флоры влияет на дыхательные пути через общую слизистую иммунную систему, и наоборот, любое повреждение дыхательных путей оказывает воздействие на пищеварительный тракт через иммунную регуляцию. Этот эффект известен как «ось "кишечник–легкие"» [27]. В связи с этим становится понятным, что многие респираторные инфекции часто сопровождаются симптомами ЖКТ и наоборот [28]. При этом резидентные врожденные лимфоидные клетки кишечника могут перемещаться в легкие под действием воспалительного стимула [28, 29].

Пост-COVID-19 гастроэнтерологический синдром

Всемирная организация здравоохранения формулирует пост-COVID-19-синдром следующим образом: «состояние после COVID-19 возникает у лиц с вероятной или подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 в анамнезе, обычно через 3 мес от начала заболевания COVID-19» [30]. Национальный институт здравоохранения и передового опыта Соединенного Королевства полагает, что пост-COVID-19-синдром включает «признаки и симптомы, которые развиваются во время или после инфекции, совместимой с COVID-19», продолжают более 12 недель и не объясняются альтернативными диагнозами» [31]. В литературе приводятся данные, что почти все участники исследования без синдрома пост-COVID-19 охвачены вакцинацией или частично (только одной дозой), или полностью (двумя дозами) [32].

Важным источником продолжающегося воспаления при длительном COVID может выступать кишечник с пролонгированным выделением фекального SARS-CoV-2 [33] на протяжении нескольких месяцев и лет (табл. 1) [34].

Желудочно-кишечные инфекции нередко выступают в качестве фактора риска манифестации функциональных желудочно-кишечных расстройств (functional gastrointestinal disorders – FGID) и внекишечных расстройств. Ось «кишечник–мозг» может быть путем SARS-CoV-2 для проникновения в центральную нервную систему через кишечные и вагусные афференты и иммунологическую активацию ENS. Нейроинвазия SARS-CoV-2 стимулирует высвобождение серотонина и обеспечивает альтернативный центральный механизм для манифестации симптомов ЖКТ [35]. Появление новых психотических симптомов у некоторых пациентов с COVID-19 [36] также указывает на синаптическую патологию, возника-

ющую в областях мозга, связанную с исполнительными функциями. В связи с полученными данными на этом этапе развития гастроэнтерологии FGID в настоящее время переименованы в расстройство взаимодействия кишечника и головного мозга [37].

Учитывая способность SARS-CoV-2 инфицировать ЖКТ, приводя к повреждению тканей и воспалению, а также на основе широкого использования антибиотиков у пациентов с COVID-19 кажется разумным предположить, что эта комбинация приведет к волне пост-COVID-19 – FGID, включая синдром раздраженного кишечника (СРК). Следующие факторы подтверждают эту гипотезу: во-первых, средняя продолжительность течения COVID-19 составляет около 12 дней, что гипотетически увеличивает риск постинфекционного СРК более чем в 10 раз; во-вторых, COVID-19 связан с психологическими нарушениями, включая тревогу и депрессию, которые могут способствовать развитию FGID [38].

Предполагаемые патофизиологические механизмы, лежащие в основе долговременной дисфункции кишечника и появления симптомов после инфекции ЖКТ SARS-CoV-2, могут включать сохранение дисбиоза кишечника после перенесенного COVID-19, что в свою очередь может способствовать поддержанию хронического минимального воспаления кишечника, повышенной проницаемости и мальабсорбции желчных кислот [34, 38].

У пациентов с COVID-19 отмечается более высокая вероятность развития хронического заболевания кишечника, диспептических проявлений в течение первых 3 мес наблюдения, СРК (особенно СРК с диареей), функциональной диареи – ФД (обычно постпрандиальный дистресс-синдром) и перекрытия СРК-ФД в течение 6 мес наблюдения по сравнению со здоровыми лицами [37]. Пациенты с клиническими проявлениями COVID-19 имели больший риск развития указанных состояний, чем бессимптомные пациенты. Наличие симптомов со стороны ЖКТ во время COVID-19 связано с более высокой частотой развития FGID. У пациентов с симптомами СРК, ФД и СРК-ФД чаще диагностировался синдром перекрытия, чем у бессимптомных пациентов с COVID-19 (7,8, 3,7 и 3% против 1,7, 0 и 0% соответственно). При этом диарея и рвота являются двумя определяющими параметрами для PI-FGID после острой желудочно-кишечной инфекции [39].

В крупном китайском когортном исследовании представлены данные о 5% пациентах с симптомами диареи или рвоты спустя 6 мес после заражения SARS-CoV-2 [40]. В другом ретроспективном исследовании через 90 дней после заражения потеря аппетита, тошнота, кислотный рефлюкс и диарея встречались соответственно у 24, 18, 18 и 15% пациентов [41].

Исследования, проведенные в Италии, показывают, что боль/дискомфорт в животе, диарея/недержание и симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни сохраняются в течение длительного времени после заражения SARS-CoV-2, но с очень низкой степенью тяжести [42]. С другой стороны, вероятность диареи увеличивалась более чем в 2 раза через 5 мес после заражения, а осложнения со стороны ЖКТ – особенно у пациентов с диареей во время острой фазы. Независимо от того, сохранялись ли легкие желудочно-кишечные симптомы и диарея после заражения SARS-CoV-2, предыдущие исследования постинфекционного СРК после вирусных инфекций показали отсутствие повышенного риска возникновения СРК через 6 мес после вспышки [43]. В то же время сохраняется повышенный риск развития СРК через 12 мес после перенесенной норовирусной инфекции [44].

Таблица 1. Предлагаемые варианты описания длительного COVID [34]**Table 1. Suggested variants for long term COVID description [34]**

Термин	Описание
«Долгий COVID» (Long COVID)	Длительное заболевание COVID-19, характеризующееся циклическим, прогрессирующим и многофазным течением
«Длительный COVID-19» (Long-hauler COVID-19)	Симптомы мультиорганного поражения, сохраняющиеся в течение нескольких месяцев после острого COVID-19
«Лонг-COVID» (Long-COVID)	
«Хронический синдром COVID» (Chronic COVID syndrome)	
«Длительный COVID-19» (Long-haul COVID)	Симптомы сохраняются более 100 дней
«COVID с длинным хвостом» (Long-tail COVID)	
«Долгий COVID» Long COVID	Симптомы сохраняются более 2 мес
«Поздние последствия инфекции SARS-CoV-2» (Late sequelae of SARS-CoV-2 infection)	Симптомы сохраняются более 4 нед после первоначальной инфекции или постановки диагноза
«Длительный COVID-19» (Long-haulers)	
«Лонг-COVID» (Long-COVID)	
«Пост-острый COVID-19 синдром» (Post-acute COVID-19 syndrome)	Симптомы сохраняются более 4 нед с момента появления
«Острые пост-COVID-симптомы» (Acute post-COVID symptoms)	Симптомы сохраняются в течение 5–12 нед
«Длительные пост-COVID-симптомы» (Long post-COVID symptoms)	Симптомы сохраняются в течение 12–24 нед
«Персистирующие пост-COVID-симптомы» (Persistent post-COVID symptoms)	Симптомы сохраняются более 24 нед
«Пост-острый COVID-19» (Post-acute COVID-19)	
«Продолжающийся симптоматический COVID-19» (On-going symptomatic COVID-19)	Симптомы сохраняются в течение 1–3 мес с момента появления
«Хронический COVID-19» (Chronic COVID-19)	
«Долгий COVID» (Long COVID)	Симптомы сохраняются более 3 мес с момента появления
«Пост-COVID-19 синдром» (Post-COVID-19 syndrome)	

Заключение

COVID-19 может оказывать прямое влияние на ЖКТ и выступать в качестве основного или дополнительного фактора в патогенезе многих заболеваний органов пищеварения. Особенности передачи данной инфекции фекально-оральным путем диктуют необходимость детализации роли микробиоты кишечника в возникновении и прогрессировании заболевания; определения долгосрочных последствий перенесенной инфекции SARS-CoV-2 для органов пищеварения, связи между выраженностью желудочно-кишечных симптомов в исходе COVID-19 и эффективностью проводимой терапии. Кроме того, сама пандемия и меры изоляции могут привести к серьезным изменениям в социальном поведении и медицинской помощи, которые могут повлиять на пациентов с заболеваниями пищеварительной системы.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

АБС – абдоминальный болевой синдром
АПФ-2 – ангиотензинпревращающий фермент 2
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
СРК – синдром раздраженного кишечника
ФД – функциональная диарея

COVID-19 – коронавирусное заболевание – 2019
ENS (enteric nervous system) – кишечная нервная система
FGID (functional gastrointestinal disorders) – функциональные желудочно-кишечные расстройства

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Янушевич О.О., Маев И.В., Крихели Н.И., и др. Распространенность и прогностическое значение гастроэнтерологических проявлений COVID-19: данные Российской университетской клиники. *Терапевтический архив*. 2021;93(8):853-61 [Janushevich OO, Maev IV, Krikheli NI, et al. Prevalence and prognostic value of gastroenterological manifestations of COVID-19: data from the Russian University Clinic. *Terapevticheskiy Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2021;93(8):853-61 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.08.200977
2. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020;382(10):929-36. DOI:10.1056/NEJMoa2001191
3. Fang D, Ma JD, Guan JL, et al. A single-center, descriptive study on the digestive system of COVID-19 inpatients in wuhan. *Zhonghua Xiaohua Zazhi*. 2020;40:E005.
4. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 20133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1985. DOI:10.1136/bmj.m1985
5. Jones DL, Baluja MQ, Graham DW, et al. Shedding of SARS-CoV-2 in feces and urine and its potential role in person-to-person transmission and the environment-based spread of COVID-19. *Sci Total Environ*. 2020;749:141364. DOI:10.1016/j.scitotenv.2020.141364
6. 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
7. Chai X, Hu L, Zhang Y, et al. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-nCoV Infection. *BioRxiv.org*. 2020:2020.02.03.931766. DOI:10.1101/2020.02.03.931766
8. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection – a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):727-32. DOI:10.1080/22221751.2020.1746199
9. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9. DOI:10.1001/jama.2020.1585
10. Han C, Duan C, Zhang S, et al. Digestive Symptoms in COVID-19 Patients With Mild Disease Severity: Clinical Presentation, Stool Viral RNA Testing, and Outcomes. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(6):916-23. DOI:10.14309/ajg.0000000000000664
11. Esposito G, Pesce M, Seguela L, et al. Can the enteric nervous system be an alternative entrance door in SARS-CoV-2 neuroinvasion? *Brain Behav Immun*. 2020;87:93-4. DOI:10.1016/j.bbi.2020.04.060
12. Fang D, Ma J, Guan J, et al. Manifestations of Digestive system in hospitalized patients with novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a single-center, descriptive study. *Chinese Journal of Digestion*. 2020:E005.
13. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1518-9. DOI:10.1053/j.gastro.2020.02.054
14. Luo S, Zhang X, Xu H. Don't Overlook Digestive Symptoms in Patients With 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(7):1636-7. DOI:10.1016/j.cgh.2020.03.043
15. Zhang FC, Yin ZB, Tang XP. Clinical analysis of 260 cases of SARS in Guangzhou. *Zhonghua Chuanranbing Zazhi*. 2003;21:84-8.
16. Gao QY, Chen YX, Fang JY. 2019 Novel coronavirus infection and gastrointestinal tract. *J Dig Dis*. 2020;21(3):125-6. DOI:10.1111/1751-2980.12851
17. Price E. Could the severity of COVID-19 be increased by low gastric acidity? *Crit Care*. 2020;24(1):456. DOI:10.1186/s13054-020-03182-0
18. Hunt RH, East JE, Lanasa A, et al. COVID-19 and Gastrointestinal Disease: Implications for the Gastroenterologist. *Dig Dis*. 2021;39(2):119-39. DOI:10.1159/000512152
19. Manolis AS, Manolis TA, Manolis AA, et al. COVID-19 Infection: Viral Macro- and Micro-Vascular Coagulopathy and Thromboembolism/Prophylactic and Therapeutic Management. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2021;26(1):12-24. DOI:10.1177/1074248420958973
20. Sultan S, Altayar O, Siddique SM, et al. AGA Institute Rapid Review of the Gastrointestinal and Liver Manifestations of COVID-19, Meta-Analysis of International Data, and Recommendations for the Consultative Management of Patients with COVID-19. *Gastroenterology*. 2020;159(1):320-34.e27. DOI:10.1053/j.gastro.2020.05.001
21. Norsal L, Indriolo A, Sansotta N, et al. Uneventful Course in Patients With Inflammatory Bowel Disease During the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Outbreak in Northern Italy. *Gastroenterology*. 2020;159(1):371-2. DOI:10.1053/j.gastro.2020.03.062
22. Cheung S, Quiwa JC, Pillai A, et al. 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
23. Keshavarz P, Rafiee F, Kavandi H, et al. Ischemic gastrointestinal complications of COVID-19: a systematic review on imaging presentation. *Clin Imaging*. 2021;73:86-95. DOI:10.1016/j.clinimag.2020.11.054
24. Singh B, Kaur P. COVID-19 and acute mesenteric ischemia: A review of literature. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2021;43(1):112-6. DOI:10.1016/j.htct.2020.10.959
25. Theoharides TC. COVID-19, pulmonary mast cells, cytokine storms, and beneficial actions of luteolin. *Biofactors*. 2020;46(3):306-8. DOI:10.1002/biof.1633
26. Gu S, Chen Y, Wu Z, et al. Alterations of the Gut Microbiota in Patients With Coronavirus Disease 2019 or H1N1 Influenza. *Clin Infect Dis*. 2020;71(10):2669-78. DOI:10.1093/cid/ciaa709
27. Domínguez-Díaz C, García-Orozco A, Riera-Leal A, et al. Microbiota and Its Role on Viral Evasion: Is It With Us or Against Us? *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:256. DOI:10.3389/fcimb.2019.00256
28. Huang Y, Mao K, Chen X, et al. S1P-dependent interorgan trafficking of group 2 innate lymphoid cells supports host defense. *Science*. 2018;359(6371):114-9. DOI:10.1126/science.aam5809
29. McAleer JP, Kolls JK. Contributions of the intestinal microbiome in lung immunity. *Eur J Immunol*. 2018;48(1):39-49. DOI:10.1002/eji.201646721
30. World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/345824/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-Clinical-case-definition-2021.1-rus.pdf>. Accessed: 26.02.2021.
31. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 NICE guideline [NG188] Published: 18 December 2020. Last updated: 11 November 2021. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/NG188>. Accessed: 26.02.2021.
32. Mahmoud MH, Alghamdi FA, Alghamdi GA, et al. Study of Post-COVID-19 Syndrome in Saudi Arabia. *Cureus*. 2021;13(9):e17787. DOI:10.7759/cureus.17787
33. Petersen MS, Kristiansen MF, Hanusson KD, et al. Long COVID in the Faroe Islands: A Longitudinal Study Among Nonhospitalized Patients. *Clin Infect Dis*. 2021;73(11):e4058-63. DOI:10.1093/cid/ciaa1792
34. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021;53(10):737-54. DOI:10.1080/23744235.2021.1924397
35. DosSantos MF, Devalle S, Aran V, et al. Neuromechanisms of SARS-CoV-2: A Review. *Front Neuroanat*. 2020;14:37. DOI:10.3389/fnana.2020.00037
36. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(10):875-82. DOI:10.1016/S2215-0366(20)30287-X
37. Ghoshal UC, Ghoshal U, Rahman MM, et al. Post-infection functional gastrointestinal disorders following coronavirus disease-19: A case-control study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021. DOI:10.1111/jgh.15717
38. Schmulson M, Ghoshal UC, Barbara G. Managing the Inevitable Surge of Post-COVID-19 Functional Gastrointestinal Disorders. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(1):4-7. DOI:10.14309/ajg.0000000000001062
39. Ghoshal UC, Rahman MM. Post-infection irritable bowel syndrome in the tropical and subtropical regions: Vibrio cholerae is a new cause of this well-known condition. *Indian J Gastroenterol*. 2019;38(2):87-94. DOI:10.1007/s12664-019-00959-2
40. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397(10270):220-32. DOI:10.1016/S0140-6736(20)32656-8
41. Weng J, Li Y, Li J, et al. Gastrointestinal sequelae 90 days after discharge for COVID-19. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(5):344-6. DOI:10.1016/S2468-1253(21)00076-5
42. Noviello D, Costantino A, Muscatello A, et al. Functional gastrointestinal and somatoform symptoms five months after SARS-CoV-2 infection: A controlled cohort study. *Neurogastroenterol Motil*. 2022;34(2):e14187. DOI:10.1111/nmo.14187
43. Marshall JK, Thabane M, Borgaonkar MR, James C. Postinfectious irritable bowel syndrome after a food-borne outbreak of acute gastroenteritis attributed to a viral pathogen. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(4):457-60. DOI:10.1016/j.cgh.2006.11.025
44. Zanini B, Ricci C, Bandera F, et al. Incidence of post-infectious irritable bowel syndrome and functional intestinal disorders following a water-borne viral gastroenteritis outbreak. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(6):891-9. DOI:10.1038/ajg.2012.102



Статья поступила в редакцию / The article received: 01.03.2022