

COVID-19 и тонкая кишка

С.Д. Бахарев, Е.В. Бауло, С.В. Быкова, С.Р. Дбар, А.И. Парфенов✉

ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Вирус SARS-CoV-2 проникает в организм через рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2). Самой насыщенной АПФ-2-рецепторами тканью является легочная. Тонкая кишка также содержит большое количество АПФ-2-рецепторов в мембране энтероцита и часто вовлекается в процесс. Кишечные симптомы могут появляться на разных стадиях болезни. В обзоре описываются механизмы взаимодействия SARS-CoV-2 с энтероцитами, фекально-оральный путь заражения, диагностика и лечение COVID-19 с кишечной симптоматикой.

Ключевые слова: COVID-19, тонкая кишка, ангиотензинпревращающий фермент 2, энтероцит, орально-фекальный путь заражения, энтерит, колит, пробиотики, энтеральное/парентеральное питание

Для цитирования: Бахарев С.Д., Бауло Е.В., Быкова С.В., Дбар С.Р., Парфенов А.И. COVID-19 и тонкая кишка. Терапевтический архив. 2021; 93 (3): 343–347.

DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200662

REVIEW

COVID-19 and the small intestine

Sergei D. Bakharev, Elena V. Baulo, Svetlana V. Bykova, Saria R. Dbar, Asfold I. Parfenov✉

Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

Abstract

The SARS-CoV-2 virus enters the body through the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE-2), which is the entry point of the virus into the cell. The most dense fabric of ACE-2 is the lungs. The small intestine also contains large amounts of ACE-2 in the enterocyte membrane and is often involved in this process. Intestinal symptoms can appear at different stages of the disease. The review describes the mechanisms of interaction of SARS-CoV-2 with enterocytes, the fecal-oral route of infection, diagnosis and treatment of COVID-19 with intestinal symptoms.

Keywords: COVID-19, small intestine, angiotensin converting enzyme-2, enterocyte, oral-fecal route of infection, enteritis, colitis, probiotics, enteral/parenteral nutrition

For citation: Bakharev SD, Baulo EV, Bykova SV, Dbar SR, Parfenov AI. COVID-19 and the small intestine. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (3): 343–347. DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200662

Коронавирусы (COV) представляют собой большое семейство позитивных одноцепочечных РНК-вирусов, которые проявляются различными симптомами у животных и человека [1, 2]. В 2003 г. идентифицирован новый вид семейства COV, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром (SARS) [3–6]. В декабре 2019 г. у человека обнаружен SARS, ассоциированный с новым COV-2 [7], вызывающим заболевание, получившее название COVID-19. В марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения присвоила ему статус пандемии [8].

Известно, что новый вирус SARS-CoV-2 проникает в клетку через рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2), который является точкой доступа вируса в клетку. Самой насыщенной АПФ-2-рецепторами тканью являются эпителиальные клетки альвеол легких, в связи с чем SARS-CoV-2 в первую очередь поражает клетки легких [9–11]. Тонкая кишка (ТК) также содержит большое количество АПФ-2-рецепторов в мембране энтероцита и может вовлекаться в процесс, являясь входными воротами или депо SARS-CoV-2. Клиническими наблюдениями установлено,

что на фоне развития COVID-19 появляются диарея и другие симптомы, свойственные вирусным поражениям кишечника. Известно, что вирионы коронавируса, вызывающего тяжелый острый респираторный синдром (SARS-COV), высвобождаются преимущественно в апикальной части клеток пневмоцитов и попадают в просвет бронхов, откуда вместе со слизью при кашлевом рефлексе поступают в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). В лабораторных условиях при вскрытии мышей, зараженных вирусом SARS-COV, выявлены признаки острого энтерита: десквамация энтероцитов, отек, расширение мелких сосудов, инфильтрация лимфоцитами, кровоизлияние и некроз брыжеечных лимфоузлов [12–14].

Вирусная инвазия впоследствии вызывает снижение регуляции экспрессии АПФ-2, что приводит к чрезмерной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Неконтролируемое повышение уровня альдостерона может привести к потере водно-электролитного гомеостаза, что вызывает ослабление защитного воздействия АПФ-2 и приводит к различным повреждениям легких, сердца, печени,

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Парфенов Асфольд Иванович** – д.м.н., проф., зав. отд. патологии кишечника. E-mail: asfold@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9782-4860

Бахарев Сергей Дмитриевич – врач-гастроэнтеролог отд-ния невоспалительной патологии кишечника. ORCID: 0000-0003-2213-6147

Бауло Елена Васильевна – мл. науч. сотр. отд-ния невоспалительной патологии кишечника. ORCID: 0000-0002-8300-7608

Быкова Светлана Владимировна – к.м.н., зав. отд-нием невоспалительной патологии кишечника. ORCID: 0000-0001-9576-2953

Дбар Сариа Романовна – мл. науч. сотр. отд-ния невоспалительной патологии кишечника. ORCID: 0000-0001-6516-7782

✉ **Asfold I. Parfenov.** E-mail: asfold@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9782-4860

Sergei D. Bakharev. ORCID: 0000-0003-2213-6147

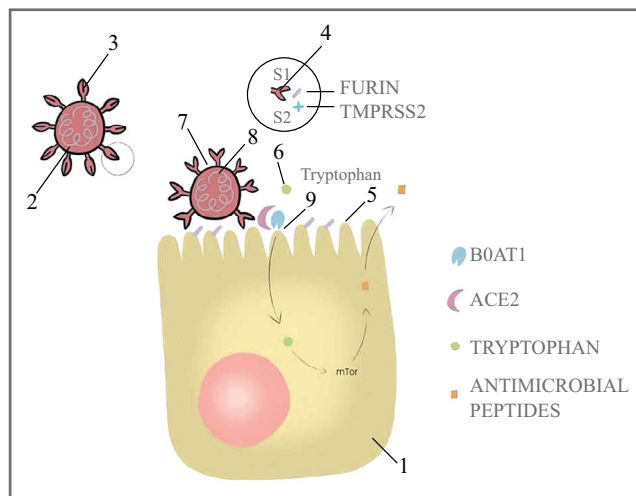
Elena V. Baulo. ORCID: 0000-0002-8300-7608

Svetlana V. Bykova. ORCID: 0000-0001-9576-2953

Saria R. Dbar. ORCID: 0000-0001-6516-7782

поджелудочной железы и ТК, т.е. к полиорганной недостаточности [15–17, 21–25].

На рисунке изображена биофизическая модель проникновения вируса SARS-CoV-2 в энтероцит.



Биофизическая модель проникновения вируса SARS-CoV-2 в энтероцит [18].

Примечание. 1 – энтероцит; 2 – SARS-CoV-2; 3 – S-spike; 4 – S1 и S2 сегменты; 5 – щеточная кайма энтероцита; 6 – молекула триптофана; 7 – рецептор АПФ-2; 8 – рецептор B⁰AT1; 9 – антимикробная пептидаза.

ТК богата сериновыми и фуриновыми протеазами, которые могут разделить булавовидный отросток оболочки вириона (S-spike) коронавируса на 2 участка «pinchers» (S1 и S2) [15–18]. Антимикробная пептидаза TMPRSS2, относящаяся к группе ферментов, катализирует процесс деградации (протеолиз) белков на составляющие их молекулы α-аминокислот посредством гидролиза пептидной связи. Разделение S-spike в S1 и S2 имеет важное значение для прикрепления вириона к рецептору АПФ-2 на клеточной мембране [18–21].

Недавно D. Wrapp и соавт. продемонстрировали новую биофизическую модель и структурное доказательство того, как взаимодействует SARS-CoV-2 с АПФ-2 [22]. На данной модели продемонстрирован механизм связи SARS-CoV-2 с рецептором АПФ-2, которая оказалась в 10 раз сильнее, чем с SARS-CoV. Интересно, что в SARS-CoV-2 S-spike, преобразованный в S1- и S2-сегменты, образует более беспорядочную петлю, чем у SARS-CoV. Так, S1 содержит рецептор, который непосредственно связывается с пептидным доменом АПФ-2. S2 отвечает за слияние с клеточной мембраной. При этом между его сегментами образуется подобие трещины, в которую направляется поток протеаз (трансмембранная протеаза серина 2, TMPRSS2 и фурин). Они скапливаются на стыке сегментов S1 и S2 и расщепляют их. Это расщепление приводит к разделению обоих сегментов S-spike [18, 21–25]. Различные исследования показали, что АПФ-2 также функционирует как шаперон для мембранного транспортера аминокислот (B⁰AT1), который необходим для доставки аминокислот в клетки. Когда SARS-CoV-2 блокирует рецептор АПФ-2, он также блокирует B⁰AT1 и, следовательно, тормозит всасывание аминокислот в ТК [13].

При изучении системного влияния SARS-CoV-2 установлено, что вирус проникает в клетку хозяина посредством взаимодействия вирусного шипа с рецептором АПФ-2,

который экспрессируется в легких, ТК, почках, эндотелии, сердце и поджелудочной железе.

Таким образом, SARS-CoV-2 очень прочно прикрепляется к двум точкам клеточной мембраны с помощью S-spike, имеющего вид «пинцета». Один из них прикрепляется к рецептору АПФ-2 с помощью домена S1, а другой – к внешней стороне апикальной клеточной мембраны – с использованием домена S2.

После прикрепления шипов к клетке вирусная РНК путем эндоцитоза проникает в цитоплазму энтероцита. В последующем происходят репликация и блокировка рецепторов АПФ-2 большой вирусной нагрузкой SARS-CoV-2, что дополнительно ухудшает способность организма к созданию устойчивого и сбалансированного иммунного ответа.

В настоящее время появилась информация о взаимодействии АПФ-2 и B⁰AT1. Стало известно, что коллектрин (разновидность трансмембранного белка, сходного с АПФ-2), регулирует транспорт аминокислот в мембранах почечных канальцев посредством нековалентной связи с переносчиком аминокислот B⁰AT1 [26]. B⁰AT1 является основным источником натрийзависимого транспортера нейтральных аминокислот в ТК и проксимальных канальцах почек. Рецепторы B⁰AT1 присутствуют на мембране щеточной каймы энтероцитов наряду с рецепторами АПФ-2 [13, 25–27]. Мутации B⁰AT1 приводят к нарушениям обмена аминокислот в почках и ТК (болезнь Хартнупа) [25, 27]. У пациентов с болезнью Хартнупа развиваются похожие на пеллагру симптомы, такие как сыпь, мозжечковая атаксия и диарея [27].

В эксперименте на мышах с дефицитом рецепторов АПФ-2 установлено, что в ТК не экспрессируется B⁰AT1, в связи с чем снижается уровень триптофана и возникает илеит [13, 27]. Таким образом, причиной илеита при дефиците рецепторов АПФ-2 в ТК является нарушение всасывания триптофана, что приводит к aberrантной активации mTOR – внутриклеточного протеина, ответственного за развитие мышечных волокон, и нарушению экспрессии антимикробных пептидов клетками Панета ТК [27]. Дефицит антимикробных пептидов способствует нарушению состава кишечного микробиома. Авторы также показали, что илеит и дисбиоз кишечника могут быть купированы с помощью триптофана или никотинамида (витамин В₃) [27].

Таким образом, рецепторы АПФ-2 в ТК выполняют важную функцию в патогенезе повреждения организма при SARS-CoV-2. Ниже приведены наиболее значительные из них [18].

1. Рецепторы АПФ-2 энтероцитов обеспечивают место входа для SARS-CoV-2 либо первичное, либо после системного распространения, позволяя ему повторно проникнуть в организм («реинфицирование», или «гипотеза второго попадания»).

2. Частичная или полная блокада рецепторов АПФ-2 при SARS-CoV-2 приводит к нарушению всасывания аминокислот в ТК, что приводит к истощению депо аминокислот и пеллагроидноподобному состоянию. Особенный вред это наносит лицам пожилого возраста, с дефицитом витаминов, особенно восприимчивым к вредным эффектам блокировки АПФ-2-рецептора при SARS-CoV-2.

Известно, что диарея, истощение и другие симптомы поражения ТК у пациентов с SARS-CoV-2 способствуют повышению вирусной нагрузки и/или более продолжительному выделению вируса [28]. По данным M. Effenberger и соавт., COVID-19 действительно провоцирует воспалительную реакцию в кишечнике, о чем свидетельствует повышение кальпротектина в кале и интерлейкина-6 в крови. При этом

вирус не обнаруживали в кале при помощи полимеразной цепной реакции во время острой фазы, но находили у бессимптомных пациентов с предшествующими симптомами диареи или без них [29].

Вовлечение ТК в патологический процесс приводит к изменению микробиома кишечника и снижению барьерной функции слизистой оболочки (увеличение межклеточного пространства между энтероцитами, повышение ее проницаемости). Таким образом, увеличивается поглощение бактериальных антигенов и других токсинов, дополнительно усложняющих септическое состояние больных COVID-19. Лимфоциты ТК, дендритные клетки и макрофаги могут инициировать или усиливать «цитокиновый шторм». Воспаление ТК и толстой кишки, а также изменение микробиома кишечника приводят к системному воспалению и дисбалансу врожденной иммунной системы кишечника.

Основными клиническими проявлениями COVID-19 являются диарея, диспепсия и анорексия. Они являются следствием энтероколита, ассоциированного с инфекцией SARS-CoV-2 [30]. Некоторые авторы наблюдали случаи геморрагического колита, подтвержденного РНК SARS-COV [31]. Вскрытие показало легкий очаговый энтерит с РНК SARS-COV в эпителиальных клетках слизистой оболочки ТК у больных COVID-19 с гастроинтестинальными симптомами [32].

Частота диареи у больных COVID-19 варьирует, по данным разных авторов, в пределах от 2 до 50% случаев. Так, из 318 пациентов с установленными диагнозом COVID-19 у 61% наблюдались гастроэнтерологические симптомы. Превалировали анорексия (35%), диарея (34%) и диспепсия (26%) [48]. В аналогичном исследовании, охватывающем 204 пациента с COVID-19, у 51% отмечен хотя бы один симптом, указывающий на нарушение функции ЖКТ, наиболее часто отмечались анорексия и диарея [49]. У части пациентов с COVID-19 желудочно-кишечные симптомы предшествовали респираторным. S. Luo и соавт. при обследовании 1141 пациента с COVID-19 у 16% отмечали их у больных с отсутствием респираторных симптомов [50]. Некоторые авторы заметили, что у подобных пациентов прогноз хуже, чем у лиц без гастроинтестинальных симптомов [33, 34]. На этом основании рекомендовано пациентам с желудочно-кишечной симптоматикой дополнительно брать на полимеразной цепной реакции не только мазки из носоглотки и ротоглотки, но также исследовать кал на COVID-19, фекальный кальпротектин и токсины *Clostridium difficile* для исключения клостридиальной инфекции. РНК SARS-CoV-2 обнаружена в стуле у 19 из 329 пациентов с COVID-19 [35]. Дальнейшие исследования показали, что у некоторых пациентов РНК вируса длительное время сохраняется в кале и после выздоровления при наличии отрицательных результатов мазков из носоглотки [36]. Более того, некоторые пациенты имели положительный результат только на РНК вируса SARS-CoV-2 в стуле [37], что указывало на контактный или фекально-оральный путь заражения [38].

Как уже сказано, рецепторы АПФ-2 блокируются вирусом SARS-CoV-2. Следовательно, потенциальные подходы к патогенетической терапии могут заключаться в обеспечении организма человека дополнительными «ложными» рецепторами АПФ-2 с целью захвата вируса.

Другое интересное клиническое наблюдение заключается в том, что пациенты, принимающие тоцилизумаб, адалимумаб, инфликсимаб и другие моноклональные антитела, также подвержены SARS-CoV-2, несмотря на иммуносупрессивный эффект этих агентов. Возможно, эти монокло-

нальные антитела блокируют S-spike вируса, уменьшая его способность связываться с рецепторами АПФ-2 и клеточной мембраной. M. Hoffmann и соавт. недавно продемонстрировали способность мезилата камостата (ингибитора TMPRSS2) блокировать заражение клеток легких вирусом SARS-CoV-2 [23].

Также важно исследовать содержание триптофана и/или витамина В₃ у пациентов с COVID-19. В случае их снижения быстрое восстановление уровня триптофана или никотинамида может помочь предотвратить либо уменьшить порочный круг «истощение–воспаление–иммунодефицитное состояние».

До сих пор не существует эффективного лечения пациентов с COVID-19. Основу терапии в настоящее время составляют противовирусные и иммуномодулирующие препараты.

Для больных COVID-19 с желудочно-кишечными симптомами важно выявить причину симптомов [32]. Так, тяжелое течение заболевания может быть связано с нарушением кишечной микрофлоры. Слизистая оболочка кишечника наиболее подвержена повреждающему воздействию вируса SARS-CoV-2, увеличивая риск реинфицирования. Кишечная флора продуцирует различные витамины, жирные кислоты, желчные кислоты, участвует в регуляции иммунной функции и гидролизе нутриентов [44]. Прием молочнокислых бактерий и бифидобактерий может способствовать выработке организмом противовирусных антител, тем самым ускоряя удаление вирусов. Кроме того, пробиотическое лечение может уменьшить диарею, вызванную непосредственно SARS-CoV-2 наряду с применением противовирусных/антибактериальных препаратов. В китайских протоколах диагностики и лечения COVID-19 рекомендуется использовать пробиотики для поддержания гомеостаза кишечника и предотвращения вторичных бактериальных инфекций [45].

Исследования показали, что ингибиторы АПФ-2 могут регулировать метаболизм аминокислот в кишечнике, секрецию антибактериальных пептидов, микробный гомеостаз кишечника и врожденный иммунитет [44]. Транспортную функцию АПФ-2 на мембране энтероцитов активирует mTOR, путем индукции питательных веществ и/или триптофан-никотинамида, тем самым влияя на состав кишечной флоры, уменьшая желудочно-кишечные симптомы у мышей [27].

Недавно установлено, что азатиоприн подавляет экспрессию АПФ-2 [46]. Он конкурентно связывается с АПФ-2 через растворимый вирусный рецептор-связывающий домен с использованием одноцепочечного фрагмента антитела (single-chain antibody fragment – scFv), который, в свою очередь, связывается с белком АПФ-2 или SARS-CoV-2. Человеческий рекомбинантный сегмент Fc антитела АПФ-2, непосредственно связанный с белком S, ингибирует связывание вируса с АПФ-2 [7].

Для эффективного лечения следует также уделить внимание энтеральному питанию пациента и функции пищеварительного тракта [38]. Помимо обеспечения необходимой энергией энтеральное и парентеральное лечебное питание может способствовать восстановлению пищеварения, всасывания и физиологической перистальтики кишечника, а также поддержанию нормальной функции микрофлоры ЖКТ и энтеральной иммунной системы. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 с желудочно-кишечными симптомами должна быть проведена оценка пищевого риска [47]. В целом энергетические потребности пациента и состояние ЖКТ должны быть своевременно оценены и соответствующим образом скорректирована программа энтерального/парентерального питания.

Заключение

Основные симптомы COVID-19 отражают реакцию органов дыхания и пищеварения. Желудочно-кишечные

формы заболевания чаще осложняются острым респираторным дистрессом и плохим прогнозом. В процессе лечения больных следует предотвращать передачу вируса, вызванную фекально-оральным путем.

Список сокращений

АПФ-2 – ангиотензинпревращающий фермент 2
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ТК – тонкая кишка
B⁰AT1 – мембранный транспортер аминокислот
COV – коронавирус

COVID-19 – коронавирусная инфекция
S-spike – булавовидный отросток оболочки вириона
SARS-COV – коронавирус, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром
TMPRSS2 – мембраносвязанная сериновая протеаза

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Decaro N, Desario C, Elia G, et al. Serological and molecular evidence that canine respiratory coronavirus is circulating in Italy. *Vet Microbiol.* 2007;121(3-4):225-30. doi: 10.1016/j.vetmic.2006.12.001
- Totura AL, Bavari S. Broad-spectrum coronavirus antiviral drug discovery. *Expert Opin Drug Disc.* 2019;14(4):397-412. doi: 10.1080/17460441.2019.1581171
- Tsang KW, Ho PL, Ooi GC, et al. A cluster of cases of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med.* 2003;348(20):1977-85. doi: 10.1056/NEJMoa030666
- Drosten C, Günther S, Preiser W, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2003;348(20):1967-76. doi: 10.1056/NEJMoa030747
- Jevšnik M, Steyer A, Pokorn M, et al. The Role of Human coronaviruses in Children Hospitalized for Acute Bronchiolitis, Acute Gastroenteritis, and Febrile Seizures: A 2-Year Prospective Study. *PLoS One.* 2016;11(5):e0155555. doi: 10.1371/journal.pone.0155555
- Chiu SS, Chan KH, Chu KW, et al. Human coronavirus NL63 infection and other coronavirus infections in children hospitalized with acute respiratory disease in Hong Kong, China. *Clin Infect Dis.* 2005;40(12):1721-9. doi: 10.1086/430301
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579(7798):270-3. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7
- Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 39 1-7. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200228-sitrep-39-covid-19.pdf?sfvrsn=aa1b80a7_4
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
- Song Y, Liu P, Shi XL, et al. SARS-CoV-2 induced diarrhoea as onset symptom in patient with COVID-19. *Gut.* 2020. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320891
- Zhang W, Du RH, Li B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):386-9. doi: 10.1080/22221751.2020.1729071
- Perlot T, Penninger JM. ACE2 – from the renin-angiotensin system to gut microbiota and malnutrition. *Microbes Infect.* 2013;15(13):866-73. doi: 10.1016/j.micinf.2013.08.003
- Camargo SM, Singer D, Makrides V, et al. Tissue-specific amino acid transporter partners ACE2 and collectrin differentially interact with hartnup mutations. *Gastroenterology.* 2009;136(3):872-82. doi: 10.1053/j.gastro.2008.10.055
- Ding Y, He L, Zhang Q, et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol.* 2004;203(2):622-30. doi: 10.1002/path.1560
- Hamming I, Timens W, Bultuis ML, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203:631-7. doi: 10.1002/path.1570
- Kuba K, Imai Y, Rao S, 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
- To KF, Lo AW. Exploring the pathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS): the tissue distribution of the coronavirus (SARS-CoV) and its putative receptor, angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2). *J Pathol.* 2004;203:740-3. doi: 10.1002/path.1597
- Mönkemüller K, Fry LC, Rickes S. COVID-19, coronavirus, SARS-CoV-2 and the small bowel. *Rev Esp Enferm Dig.* 2020;112(5):383-8. doi: 10.17235/reed.2020.7137/2020
- Perlman S, Netland J. Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol.* 2009;7(6):439-50. doi: 10.1038/nrmicro2147
- Jia HP, Look DC, Shi L, et al. ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia. *J Virol.* 2005;79(23):14614-21. doi: 10.1128/JVI.79.23.14614-14621.2005
- Yan R, Zhang Y, Li Y, et al. Structural basis for the recognition of the SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science.* 2020. doi: 10.1126/science.abb2762
- Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020;367(6483):1260-3. doi: 10.1126/science.abb2507
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052
- Klimpel KR, Molloy SS, Thomas G, et al. Anthrax toxin protective antigen is activated by a cell-surface protease with the sequence specificity and catalytic properties of furin. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992;89:10277-81. doi: 10.1073/pnas.89.21.10277
- Danilczyk U, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme II in the heart and the kidney. *Circ Res.* 2006;98(4):463-71. doi: 10.1161/01.RES.0000205761.22353.5f
- Kleta R, Romeo E, Ristic Z, et al. Mutations in SLC6A19, encoding B⁰AT1, cause Hartnup disorder. *Nat Genet.* 2004;36(9):999-1002. doi: 10.1038/ng1405
- Hashimoto T, Perlot T, Rehman A, et al. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature.* 2012;487(7408):477-81. doi: 10.1038/nature11228
- Leung WK, To KF, Chan PK, et al. Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. *Gastroenterology.* 2003;125(4):1011-7. doi: 10.1016/j.gastro.2003.08.001
- Effenberger M, Grabherr F, Mayr L, et al. Faecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19. *Gut.* 2020;69(8):1543-44. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321388
- Xiao F, Tang M, Zheng X, et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* 2020;158(6):1831-3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.055. e11833
- Shi X, Gong E, Gao D, et al. Severe acute respiratory syndrome associated coronavirus is detected in intestinal tissues of fatal cases. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(1):169-76. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.40377.x
- D'Amico F, Baumgart DC, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Diarrhea during COVID-19 infection: pathogenesis, epidemiology, prevention, and management. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(8):1663-72. doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.001

33. Ahmed M. Coronavirus Disease 2019: A Gastroenterologist's Perspective in May 2020. *Gastroenterology Res.* 2020;13(3):89-95. doi: 10.14740/gr1292
34. Ai J-W, Zi H, Wang Y, et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Gastrointestinal Symptoms: An Analysis of Seven Patients in China. *Front Med.* 2020;9(7):308. doi: 10.3389/fmed.2020.00308
35. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA.* 2020;323(15):1488-94. doi: 10.1001/jama.2020.3204
36. Yang ZW, Li GW, Dai XL, et al. Three cases of COVID-19 pharyngeal swab were still positive for fecal nucleic acid. *Chinese J Digest.* 2020;40
37. Chen L, Lou J, Bai Y, Wang M. COVID-19 Disease With Positive Fecal and Negative Pharyngeal and Sputum Viral Tests. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(5):790. doi: 10.14309/ajg.0000000000000610
38. Mao R. Expert consensus on diagnosis and treatment of COVID-19 digestive system. *Chin J Nat Med.* 2020;100. doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20200308-00645
39. Omrani AS, Saad MM, Abdul-Matin M, et al. Ribavirin and interferon alfa2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(11):1090-5. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70920-X
40. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382:1787-99. doi: 10.1056/NEJMoa2001282
41. Warren TK, Wells J, Panchal RG, et al. Protection against filovirus diseases by a novel broad-spectrum nucleoside analogue BCX4430. *Nature.* 2014;508:402-5
42. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.6019
43. Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or Moderate COVID-19. *N Engl J Med.* 2020. doi: 10.1056/NEJMc2009249
44. Li C, Liu P, Guo S-S, Zhao Z-G. Study on the mechanism and treatment of gastrointestinal symptoms in patients with severe acute respiratory syndrome (SARS) and middle east respiratory syndrome (MERS). *Infect Dis Poverty.* 2020;9(1):99. doi: 10.1186/s40249-020-00691-6
45. Wei P-F. Diagnosis and treatment of pneumonia caused by novel coronavirus (trial version 7). General office of the Chinese health commission 2020. *Chin Med J.* 2020;133(9):1087-95. doi: 10.1097/CM9.0000000000000819
46. Chen Y, Guo Y, Pan Y, and Zhao ZJ. Structure analysis of the receptor binding of 2019 nCoV. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020;525(4):135-40. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.02.071
47. Hersberger L, Bargetzi L, Bargetzi A, et al. Nutritional risk screening (NRS 2002) is a strong and modifiable predictor risk score for short term and long term clinical outcomes: secondary analysis of a prospective randomized trial. *Clin Nutr.* 2019;39(9):2720-9. doi: 10.1016/j.clnu.2019.11.041
48. Redd WD, Zhou JC, Hathorn KE, et al. Prevalence and Characteristics of Gastrointestinal Symptoms in Patients with SARS-CoV-2 Infection in the United States: A Multicenter Cohort Study. *Gastroenterology.* 2020;159(2):765-7. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.045
49. 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(5):766-833. doi: 10.14309/ajg.0000000000000620
50. 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

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.09.2020



OMNIDOCTOR.RU