

Поражение желудочно-кишечного тракта у детей с COVID-19: от патогенеза до клинических проявлений

В.А. Поздняк, С.В. Халиуллина, В.А. Анохин

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Gastrointestinal tract lesion in children with COVID-19: from pathogenesis to clinical manifestations

V.A. Pozdnyak, S.V. Khaliullina, V.A. Anokhin

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

С начала пандемии новая коронавирусная инфекция расценивалась преимущественно как респираторное заболевание. К настоящему времени стало очевидным, что COVID-19 — системный инфекционный процесс с полиорганным поражением. Имея тропность к рецепторам ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа, вирус способен поражать клетки как респираторного тракта, так и сердечно-сосудистой, и нервной систем, гладкомышечные структуры разных органов. Экспрессия ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа энтероцитами тонкой кишки делает уязвимым желудочно-кишечный тракт при заболевании COVID-19 и приводит к манифестации симптомов его поражения, что нередко наблюдается в клинической практике. Симптоматика поражения желудочно-кишечного тракта обычно включает анорексию, тошноту, рвоту, диарею и боль в животе, которые могут проявляться как в дебюте, так и в ходе развития самого заболевания. Описывается несколько механизмов, объясняющих такого рода изменения при COVID-19.

Ключевые слова: дети, COVID-19, желудочно-кишечный тракт, диарея.

Для цитирования: Поздняк В.А., Халиуллина С.В., Анохин В.А. Поражение желудочно-кишечного тракта у детей с COVID-19: от патогенеза до клинических проявлений. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(5): 123–129. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-5-123-129

Since the beginning of the pandemic, the new coronavirus infection has been regarded primarily as a respiratory disease. By now, it has become obvious that COVID-19 is a systemic infectious process with multiple organ damage. Having affinity for ACE-2 receptors, the virus can infect the cells of the respiratory tract, as well as the cells of the cardiovascular and nervous systems and smooth muscle structures of various organs. Expression of ACE-2 by enterocytes of the small intestine makes the gastrointestinal tract vulnerable in COVID-19 disease and leads to the manifestation of symptoms of gastrointestinal damage, which is often observed in clinical practice. Gastrointestinal symptoms usually include anorexia, nausea, vomiting, diarrhea, and abdominal pain, which can occur both at the onset and during the disease. Several mechanisms are described to explain these changes in COVID-19.

Key words: children, COVID-19, gastrointestinal tract, diarrhea.

For citation: Pozdnyak V.A., Khaliullina S.V., Anokhin V.A. Gastrointestinal tract lesion in children with COVID-19: from pathogenesis to clinical manifestations. Vestn Perinatol i Peditr 2022; 67:(5): 123–129 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-5-123-129

В конце 2019 г. в Китае были зарегистрированы случаи неизвестного ранее заболевания, которое протекало с клинической картиной тяжелой пневмонии и выраженными признаками дыхательной недостаточности. Впоследствии вспышку связали с появлением нового варианта коронавируса, и 11 февраля 2020 г. эксперты Всемирной организации здравоохранения дали название инфекционному заболеванию — COVID-19 (COronaVirus Disease 2019). Одновременно с этими событиями Международный комитет по таксономии вирусов

присвоил официальное название возбудителю — SARS-CoV-2. В январе 2020 г. была объявлена чрезвычайная ситуация в области общественного здравоохранения, имеющая международное значение, которая 11 марта 2020 г. расширила свой статус до пандемии [1].

Как и большинство ранее наблюдавшихся коронавирусных инфекций, COVID-19 в начале его распространения рассматривали исключительно как острое респираторное заболевание [2, 3]. Действительно, в большинстве случаев именно поражение дыхательной системы было основным отличительным признаком болезни, а развитие респираторного дистресс-синдрома формировало тяжелые формы. Однако по мере накопления данных стало очевидным, что для клинических признаков COVID-19 типичны также изменения других органов, в том числе кишечника. Возможное поражение желудочно-кишечного тракта при инфекции SARS-CoV-2 в целом не стало удивительным: родственные ему коронавирусы, относящиеся к тому же роду, такие как бычий (BCoV) и кишечный коронавирусы чело-

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Поздняк Валерий Александрович — аспирант кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-7853-3312
e-mail: valera.pozdnyak1996@gmail.com

Халиуллина Светлана Викторовна — д.м.н., доц. кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-7763-5512

Анохин Владимир Алексеевич — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-1050-9081

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

века (HECoV-4408), способны поражать как респираторный эпителий, так и клетки желудочно-кишечного тракта, что стало давно известно [4].

Устойчивость вируса во внешней среде позволяет ему реализовывать контактный путь передачи, способствующий и во многом объясняющий вовлечение в инфекционный процесс тканей рото- и носоглотки в качестве зоны первичной репликации возбудителя. Экспрессия ангиотензинпревращающего фермента типа 2-го типа (АПФ2) на поверхности клеток слизистой оболочки, идентификация генетического материала SARS-CoV-2 в эпителии желудка, тонкого и толстого отделов кишечника, длительное выделение вируса с фекалиями у заболевших подтвердили активное вовлечение желудочно-кишечного тракта в патологический процесс [5, 6]. Повреждение пищеварительного тракта вирусом, как показали данные гистологических исследований, сопровождается плазмо- и лимфоцитарной инфильтрацией структур кишки с соответствующим интерстициальным отеком [7].

Еще одним подтверждением «заинтересованности» желудочно-кишечного тракта у больных COVID-19 стали результаты эпидемиологических исследований, продемонстрировавших реальность распространения вируса с муниципальными сточными водами [8, 9]. Кроме того, при исследовании образцов кала больных в 67% случаев обнаруживалась РНК SARS-CoV-2; длительное выделение генетического материала вируса с калом было зарегистрировано как у реконвалесцентов манифестных форм COVID-19, так и у бессимптомных носителей [10]. По-видимому, желудочно-кишечный тракт может служить своеобразным резервуаром возбудителя, который играет немаловажную роль в широком распространения инфекции в ходе пандемии [11].

Патогенез. В настоящее время описан ряд механизмов, объясняющих поражение желудочно-кишечного тракта у больных COVID-19. Во-первых, это возможность прямого вирусиндуцированного цитопатического эффекта. Многочисленные морфологические исследования подтвердили факт коэкспрессии АПФ2 и трансмембранной сериновой протеазы-2 как на альвеолоцитах II типа, так и на железистых клетках желудка, энтероцитах двенадцатиперстной, подвздошной и толстой кишок [12, 13]. Эти молекулы являются, как известно, своеобразной точкой проникновения SARS-CoV-2 в поражаемые клетки с последующим их разрушением [14, 15]. В итоге это приводит к несбалансированной кишечной секреции, ферментным расстройствам и нарушению процессов всасывания. Диарея служит клиническим проявлением совокупности всех этих процессов [14–18]. В определенной мере такого рода сценарий сходен с генезом диареи при классических вирусных энтеритах.

АПФ2 экспрессируется в том числе на мембранах клеток печени и поджелудочной железы. Молекул фермента значительно больше на холангиоцитах и клетках эндотелия мелких кровеносных сосудов и меньше в синусоидах печени [15, 19]. На поверхности гепатоцитов АПФ2 сравнительно немного. Вероятно, по этой причине РНК SARS-CoV-2 не была обнаружена в паренхиме печени в ходе иммуногистохимического исследования образцов [6, 17]. SARS-CoV-2 может поражать как экзо-, так и эндокринную части поджелудочной железы: аномальное повышение уровня амилазы и липазы одновременно с нарушением регуляции уровня глюкозы и дебютом сахарного диабета описано у нескольких пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной COVID-19 [18, 20].

Интерстициальный отек и достаточно большое число плазматических клеток и лимфоцитов, как уже упоминалось, обнаруживают в стенках желудка, двенадцатиперстной и прямой кишок у пациентов с COVID-19 [14, 18]. По всей видимости, развивающийся каскад иммунных реакций способствует миграции клеток именно в эту зону [6, 17]. Некоторые авторы высказываются в пользу «иммунного механизма» поражения желудочно-кишечного тракта [15, 18–20]. Иммунные клетки, реагируя на вирусную агрессию, высвобождают в больших объемах провоспалительные медиаторы и хемокины. Массивное высвобождение медиаторов воспаления приводит к росту проницаемости сосудов. Вирус и интерлейкины, являющиеся в условиях контролируемых иммунных реакций короткодистантными факторами регуляции клеточных взаимодействий, мигрируют в общий кровоток, формируя системные реакции, в том числе в тканях кишечника. Показательны в этом плане сравнительные исследования уровней фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) и интерлейкина-6 (IL-6) в сыворотке крови больных COVID-19, в которых где было показано, что у пациентов с диареей они были значительно выше, чем в группе сравнения [19].

Упомянутый TNF- α , способствуя экспрессии молекул адгезии на поверхности клеток, индуцирует процесс прикрепления тромбоцитов к интима сосудов и инициирует образование тромбов в микроциркуляторном русле. Разрушение плотных соединений клеток эпителия кишечника, в свою очередь, способствует росту проницаемости слизистой оболочки кишки, что приводит к переходу кишечной микрофлоры во внекишечные структуры организма [16, 20]. IL-6 увеличивает проницаемость кишечника для молекул с радиусом менее 0,4 нм за счет активации экспрессии гена клаудина-2; кроме того, этот интерлейкин одновременно стимулирует процессы пролиферации и регенерации кишечного эпителия [21, 22]. IL-10 — основной противовоспалительный цитокин, ограничивая неконтролируемые противови-

русные иммунные реакции, влияющие на кишечную микробиоту, способствует поддержанию эффективного кишечного барьера [21, 23]. Таким образом, участие широкого спектра цитокинов считается одним из вероятных факторов, влияющим на развитие диареи, связанной с COVID-19 [24, 25].

Это лишь первоначальные наблюдения и попытка объяснить их на основе накопленных к настоящему времени знаний. Нужны дальнейшие исследования, в том числе с оценкой возможной роли каждого из цитокинов в развитии рассматриваемого нами клинического варианта заболевания. Все это могло бы способствовать лучшему пониманию как возможности использования антицитокиновой терапии (и в целом необходимости такого рода лечения), так и предупреждению ее потенциальных неблагоприятных эффектов в желудочно-кишечном тракте [21, 24].

Определенную роль в формировании диареи при COVID-19 может играть нарушенный метаболизм триптофана, ассоциированный с функцией рецепторов АПФ2. Дело в том, что ангиотензинпревращающий фермент участвует в регуляции кишечного метаболизма этой аминокислоты, ответственной за высвобождение антимикробных пептидов (дефензинов) [24, 26]. Предполагают, что связывание вируса с рецептором в желудочно-кишечном тракте влияет на абсорбцию триптофана и в итоге изменяет относительно устойчивое состояние кишечной флоры, формируя нарушения микробиоценоза кишечника.

Одновременно с этим у больных COVID-19 трансформация кишечного микробиома происходит и в отсутствие клинически выраженных изменений желудочно-кишечного тракта. Исследования показали, что это происходит даже в случаях, когда в патологический процесс вовлечена только слизистая оболочка дыхательных путей [14–16, 25]. Состав микробиоты кишечника у пациентов с COVID-19 претерпевает существенные изменения в ходе болезни: уменьшается разнообразие и доля «полезных» бактерий-комменсалов на фоне выраженного роста всего спектра условно-патогенных микроорганизмов, что в принципе может стать дополнительным фактором развития диареи [21, 24, 27–29].

Длительная гипоксемия, характерная для тяжелых форм болезни, способна привести к расстройствам трофики и метаболизма структур кишечной стенки, проявляющимися, в том числе дисфункцией кишечника. Наконец, нельзя не учитывать и ятрогенные причины поражения желудочно-кишечного тракта. Многие пациенты самостоятельно либо по рекомендации лечащего врача начинают прием антибактериальных препаратов при первых проявлениях COVID-19. Это, как известно, может стать одной из причин формирования антибиотикассоциированной диареи.

Клинические проявления. По данным J. Оба и соавт. (2020) [30], симптомы поражения желудочно-кишечного тракта регистрировали у 3–79% больных детей, подростков и взрослых в Китае. Систематические обзоры первичных публикаций по наблюдениям в других странах демонстрируют аналогичные результаты [13, 15, 16, 26, 31]. В США и в Европе кишечный синдром у детей с COVID-19 регистрировали в 21% случаев, в Юго-Восточной Азии (Гонконг) — у 18% заболевших [5, 13]. К числу наиболее распространенных симптомов поражения желудочно-кишечного тракта относят снижение аппетита (у 40–50% пациентов) и диарею (почти 50% наблюдений) [26, 31–34]. Проявлена прямая корреляция экспрессии АПФ2 в тонкой кишке с возрастом (у детей возможна экспрессия меньшего количества рецепторов АПФ2 по сравнению с пациентами старшего возраста), чем, по-видимому, объясняется столь большой диапазон частоты выявляемых симптомов у детей и взрослых [32].

Метаанализ публикаций, посвященных госпитализированным лицам с COVID-19, позволил оценить совокупную частоту поражений желудочно-кишечного тракта с развитием таких симптомов, как тошнота, рвота и диарея в 11–18% [8–10]. Диарея, как правило водянистая, возникает в период от 1-го до 8-го дня болезни (в среднем на 3-й день). Средняя ее продолжительность 4 дня [29, 30].

Известно, что COVID-19 может протекать с симптомами только поражения желудочно-кишечного тракта, без сопутствующих респираторных проявлений. Чаще такой клинический вариант заболевания регистрируют у детей. Так, у 10% пациентов детского возраста первоначально регистрировали только «кишечную симптоматику», без респираторного синдрома, в то время как у взрослых подобный дебют наблюдали лишь в 3% случаев [30, 35]. В ряде наблюдений «кишечной симптоматике» предшествуют катаральные изменения дыхательных путей, а лихорадка регистрируется лишь через несколько дней после появления кишечных расстройств [26, 31–33]. Эти данные в целом согласуются с результатами исследования, включавшего 204 пациента [35]. Авторы показали, что у 41 (20%) ребенка с диагнозом COVID-19 имелись характерные симптомы поражения желудочно-кишечного тракта (диарея, рвота и боль в животе), а у 7 (3%) подобная симптоматика не сопровождалась респираторными изменениями.

Подчеркивая важность понимания степени вовлечения желудочно-кишечного тракта при остром COVID-19, нельзя забывать, что поражение этой системы также характерно для тяжелых ассоциированных с COVID-19 состояний («пост-COVID»), таких как мультисистемный воспалительный синдром у детей (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children — MIS-C). Метаанализ, проведенный на основе данных 2275 пациентов, показал, что реша-

ющими клиническими критериями в диагностике мультисистемного воспалительного синдрома среди прочих явились лихорадка (100%) и симптомы поражения желудочно-кишечного тракта (82%) [36]. Сыпь (50–76%) и проявления кардиальной дисфункции (68%) отмечали реже, хотя по частоте выявления они преобладали над респираторными (39%) и неврологическими (28%) симптомами [36]. Самыми частыми проявлениями были рвота (58–63%), диарея (49–87%), боль в животе (50–75%) [37]. Жидкий стул чаще наблюдали при тяжелых формах, в то время как боль в животе и тошнота/рвота не ассоциировались с тяжестью заболевания [38]. Частота возникновения боли в животе как доминирующей жалобы по разным данным колеблется до от 2 до 27% [27, 39]. Наиболее ярко этот признак проявляется при мультисистемном воспалительном синдроме (у 68–75%).

В литературе есть сообщения об остром гемоколите и желудочно-кишечных кровотечениях, осложнивших течение основного заболевания [29, 30, 32, 33, 35]. Е. Brunet и соавт. (2020) [40] описали случай терминального илеита: боль в правом нижнем квадранте живота в течение 10 дней, фебрильная лихорадка и диарея без примеси крови. При этом респираторных симптомов пациентка не отмечала, а при компьютерной томографии легких изменения не определялись. Обнаружение PHK SARS-CoV-2 в испражнениях позволило подтвердить диагноз. Описаны и другие случаи нетипичных поражений желудочно-кишечного тракта при COVID-19: кишечная непроходимость и мезаденит с терминальным илеитом [34, 35, 41]. Есть сообщение о новорожденном 37 нед с COVID-19, у которого был диагностирован некротизирующий энтероколит на 7-й день жизни, сопровождавшийся диффузным пневматозом кишечника [42].

Отношение к происхождению такого проявления COVID-19, как дисгевзия, неоднозначно. С одной стороны, нарушение вкуса — проявление дисфункции желудочно-кишечного тракта, с другой, очевиден неврологический компонент проблемы. До настоящего времени окончательно этот вопрос не решен, но большинство экспертов склоняются к тому, что дисгевзия, наряду с anosmией, — проявление поражения центральной нервной системы, ассоциированное с COVID-19.

У большинства детей с симптомами поражения желудочно-кишечного тракта заболевание протекает в легкой или среднетяжелой форме [43, 44]. Ведение больных с COVID-19 и преимущественным поражением желудочно-кишечного тракта требует достаточного уровня осведомленности врачей, поскольку пациент в такой ситуации нередко госпитализируется в отделение, не предназначенное для лечения пациентов с COVID-19, что может представлять потенциальную опасность распространения инфекции [5, 6].

Обнаружение PHK SARS-CoV2 в образцах кала.

При диарее, как показали наблюдения, высокая частота выявления в кале вирусной PHK, что обнаруживается у 48% пациентов, а продолжительность выделения (даже после отрицательных результатов ПЦР на PHK коронавируса из носоглотки) доходит до 70 дней [5, 13]. Выделение вирусной PHK с калом в настоящее время хорошо изучено у больных со среднетяжелой и тяжелой формами заболевания. К сожалению, гораздо меньше известно об этом у пациентов с легкой формой болезни [45]. В группе детей без признаков дисфункции желудочно-кишечного тракта генетический материал вируса в образцах кала обнаружен у 9% обследованных [5]. По другим данным, SARS-CoV-2 обнаружили в 89% наблюдений, даже в отсутствие желудочно-кишечных симптомов [12]. Допускается, что такой вариант обследования может быть использован для идентификации SARS-CoV-2 [12].

Ранние исследования показали, что пациенты, инфицированные SARS-CoV-2, могут выделять и распространять вирус в инкубационном периоде [46]. Результат исследования ПЦР образцов кала становится положительным на 2–14-й день после обнаружения PHK SARS-CoV-2 в дыхательных путях, а у 23%–82% пациентов выделение сохраняется на протяжении длительного времени [13]. Большая длительность выделения SARS-CoV-2 с калом по сравнению с выделением из респираторного тракта позволяет предположить, что вирусные частицы сохраняются в желудочно-кишечном тракте дольше, чем в дыхательных путях, и это имеет значение как для клинической, так и для эпидемиологической диагностики заболевания [47]. Согласно исследованию А. Natarajan и соавт. (2022) у больных, выделяющих PHK SARS-CoV-2 с калом в течение 1 мес, с высокой вероятностью могут возникнуть желудочно-кишечные симптомы: тошнота, рвота и боль в животе в течение 1 мес [48].

Хотя о присутствии PHK SARS-CoV-2 в испражнениях в настоящее время известно немало, вопрос о том, выделяется ли с калом «живой» патогенный вирус или его дериваты, по-прежнему остается предметом дискуссии [49]. В ряде статей сообщается о выделении патогенного материала из образцов кала, взятых у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [50, 51]. В то же время существуют публикации, которые исключают такую возможность [52, 53]. В совокупности эти данные указывают на то, что желудочно-кишечный тракт — одно из ключевых мест репликации и последующего распространения SARS-CoV-2 [54].

Наличие вируса в желудочно-кишечном тракте может оказывать влияние на прогноз COVID-19. Хорошо известно, что ткани желудочно-кишечного тракта иммуноактивны, а формируемые в процессе заболевания антигены SARS-CoV-2

могут усиливать общий иммунный ответ [55]. Кроме того, длительная персистенция SARS-CoV-2 (или его антигенного материала) в тканях желудочно-кишечного тракта может влиять на феномен постковидных состояний [56].

Заключение

Подводя итог, можно констатировать, что желудочно-кишечный тракт и, в частности, кишечник нередко и активно вовлекается в инфекционный процесс при COVID-19. С учетом большого числа рецепторов на клетках слизистой оболочки пищеварительного тракта и протяженности самого кишечника становится очевидной роль желудочно-кишечного тракта в реализации самых различных

аспектов инфекции: от эпидемиологии до прогноза заболевания.

Несмотря на ряд существующих в настоящее время гипотез поражения желудочно-кишечного тракта, до сих пор непонятно, какой из механизмов преимущественно реализуется при COVID-19 и играет наибольшую роль. Совершенно ясно, что при организации оказания медицинской помощи и противоэпидемической работы чрезвычайно важно учитывать вероятность выделения РНК SARS-CoV-2 с калом. Более того, в период продолжающейся пандемии COVID-19 любой случай диареи, рвоты, малообъяснимых эпизодов болей в животе следует рассматривать в первую очередь как потенциальный дебют новой коронавирусной инфекции.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Situation Report-183. World Health Organization. 2020. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/wha-70-and-phe/20200721-covid-19-sitrep-183.pdf?sfvrsn=b3869b3_2. Ссылка активна на 9.06.2022
2. Gu J., Han B., Wang J. COVID-19: gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology* 2020; 158: 1518–1519. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.054
3. Pousa P.A., Mendonça T.S., Oliveira E.A., Simões-E-Silva A.C. Extrapulmonary manifestations of COVID-19 in children: a comprehensive review and pathophysiological considerations. *J Pediatr (Rio J)* 2021; 97(2): 116–139. DOI: 10.1016/j.jped.2020.08.007
4. Saif L.J., Jung K. Comparative Pathogenesis of Bovine and Porcine Respiratory Coronaviruses in the Animal Host Species and SARS-CoV-2 in Humans. *J Clin Microbiol* 2020; 58(8): e01355–1320. DOI: 10.1128/JCM.01355–20
5. Cheung K.S., Hung I.F., Chan P.P., Lung K.C., Tso E., Liu R. et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2020; 159(1): 81–95. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.03.065
6. Zhang C., Shi L., Wang F.S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 428–430. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30057-1
7. Li J.Y., You Z., Wang Q., Zhou Z.J., Qiu Y., Luo R., Ge X.Y. The epidemic of 2019-novel-coronavirus (2019-nCoV) pneumonia and insights for emerging infectious diseases in the future. *Microbes Infect* 2020; 22(2): 80–85. DOI: 10.1016/j.micinf.2020.02.002
8. Yuan J., Chen Z., Gong C., Liu H., Li B., Li K. et al. Sewage as a Possible Transmission Vehicle During a Coronavirus Disease 2019 Outbreak in a Densely Populated Community: Guangzhou, China, April, 2020. *Clinical Infectious Diseases* 2021; 73(7): e1795–e1802. DOI: 10.1093/cid/ciaa1494
9. Carducci A., Federigi I., Liu D., Thompson J.R., Verani M. Making Waves: Coronavirus detection, presence and persistence in the water environment: State of the art and knowledge needs for public health. *Water Res* 2020; 179: 115907. DOI: 10.1016/j.watres.2020.115907
10. Bogler A., Packman A., Furman A. Rethinking wastewater risks and monitoring in light of the COVID-19 pandemic. *Nat Sustain* 2020; 3: 981–990. DOI: 10.1038/s41893-020-00605-2
11. Galanopoulos M., Gkeros F., Doukatas A., Karianakis G., Pontas C., Tsoukalas N. et al. COVID-19 pandemic: Pathophysiology and manifestations from the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol* 2020; 26(31): 4579–4588. DOI: 10.3748/wjg.v26.i31.4579
12. Sahbudak Bal Z., Ozkul A., Bilen M., Kurugol Z., Ozkinay F. The Longest Infectious Virus Shedding in a Child Infected With the G614 Strain of SARS-CoV-2. *Pediatr Infect Dis J* 2021; 40(7): e263–e265. DOI: 10.1097/INF.0000000000003158
13. Wang J.G., Cui H.R., Tang H.B., Deng X.L. Gastrointestinal symptoms and fecal nucleic acid testing of children with 2019 coronavirus disease: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2020; 10(1): 17846. DOI: 10.1038/s41598-020-74913-0
14. Matthai J., Shanmugam N., Sobhan P. Indian Society of Pediatric Gastroenterology; Hepatology and Nutrition Pediatric Gastroenterology Chapter of Indian Academy of Pediatrics. Coronavirus Disease (COVID-19) and the Gastrointestinal System in Children. *Indian Pediatr* 2020; 57: 533–535. DOI: 10.1007/s13312-020-1851-5
15. Chiappini E., Licari A., Motisi M.A., Manti S., Marseglia G.L., Galli L., Lionetti P. Gastrointestinal involvement in children with SARS-COV-2 infection: An overview for the pediatrician. *Pediatr Allergy Immunol* 2020; 31(Suppl 26): 92–95. DOI: 10.1111/pai.13373
16. Natarajan A., Han A., Zlitni S., Brooks E.F., Vance S.E., Wolfe M. et al. Standardized preservation, extraction and quantification techniques for detection of fecal SARS-CoV-2 RNA. *Nat Commun* 2021; 12(1): 5753. DOI: 10.1038/s41467-021-25576-6
17. Patel K.P., Patel P.A., Vunnam R.R., Hewlett A.T., Jain R., Jing R., Vunnam S.R. Gastrointestinal, hepatobiliary, and pancreatic manifestations of COVID-19. *J Clin Virol* 2020; 128: 104386. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104386
18. Xiao F., Tang M., Zheng X., Liu Y., Li X., Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology* 2020; 158: 1831–1833. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104386
19. Jothimani D., Venugopal R., Abedin M.F., Kaliamoorthy I., Rela M. COVID-19 and the liver. *J Hepatol* 2020; 73: 1231–1240. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.06.006
20. Zippi M., Hong W., Traversa G., Maccioni F., De Biase D., Gallo C., Fiorino S. Involvement of the exocrine pancreas during COVID-19 infection and possible pathogenetic hypothesis: a concise review. *Infez Med* 2020; 28(4): 507–515
21. Al-Sadi R., Ye D., Boivin M., Guo S., Hashimi M., Ereifej L., Ma T.Y. Interleukin-6 modulation of intestinal epithelial tight junction permeability is mediated by JNK pathway activa-

- tion of claudin-2 gene. PLoS One 2014; 9(3): e85345. DOI: 10.1371/journal.pone.0085345
22. Kuhn K.A., Manieri N.A., Liu T.C., Stappenbeck T.S. IL-6 stimulates intestinal epithelial proliferation and repair after injury. PLoS One 2014; 9:e114195. DOI: 10.1371/journal.pone.0114195
 23. Lorén V., Cabré E., Ojanguren I., Domènech E., Pedrosa E., García-Jaraquemada A. et al. Interleukin-10 Enhances the Intestinal Epithelial Barrier in the Presence of Corticosteroids through p38 MAPK Activity in Caco-2 Monolayers: A Possible Mechanism for Steroid Responsiveness in Ulcerative Colitis. PLoS One 2015; 10(6): e0130921. DOI: 10.1371/journal.pone.0130921
 24. Megyeri K., Dernovics Á., Al-Luhaibi Z., Rosztóczy A. COVID-19-associated diarrhea. World J Gastroenterol 2021; 27(23): 3208–3222. DOI: 10.3748/wjg.v27.i23.3208
 25. Brooks E.F., Bhatt A.S. The gut microbiome: a missing link in understanding the gastrointestinal manifestations of COVID-19? Cold Spring Harb Mol Case Stud 2021; 7(2): a006031. DOI: 10.1101/mcs.a006031
 26. He Y., Wang J., Li F., Shi Y. Main clinical features of COVID-19 and potential prognostic and therapeutic value of the microbiota in SARS-CoV-2 infections. Front. Microbiol 2020; 11: 1302. DOI: 10.3389/fmicb.2020.01302
 27. Puoti M.G., Rybak A., Kiparissi F., Gaynor E., Borrelli O. SARS-CoV-2 and the Gastrointestinal Tract in Children. Front Pediatr 2021; 9: 617980. DOI: 10.3389/fped.2021.617980
 28. Zuo T., Zhang F., Lui G.C., Yeoh Y.K., Li A.Y., Zhan H. et al. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. Gastroenterology 2020; 159(3): 944–955.e8. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.048
 29. Li N., Ma W.T., Pang M., Fan Q.L., Hua J.L. The commensal microbiota and viral infection: a comprehensive review. Front Immunol 2019; 10: 1551. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01551
 30. Oba J., Carvalho W.B., Silva C.A., Delgado A.F. Gastrointestinal manifestations and nutritional therapy during COVID-19 pandemic: a practical guide for pediatricians. Einstein (Sao Paulo) 2020; 18: eRW5774. DOI: 10.31744/einstein_journal/2020RW5774
 31. Xu Y., Li X., Zhu B., Liang H., Fang C., Gong Y. et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. Nat Med 2020; 26(4): 502–505. DOI: 10.1038/s41591-020-0817-4
 32. Vuille-dit-Bille R., Liechty K., Verrey F., Guglielmetti L. SARS-CoV-2 receptor ACE2 gene expression in small intestine correlates with age. Amino Acids 2020; 52: 1063–1065. DOI: 10.1007/s00726-020-02870-z
 33. Tian Y., Rong L., Nian W., He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of fecal transmission. Aliment Pharmacol Ther 2020; 51: 843–851. DOI: 10.1111/apt.15731
 34. Ungaro R.C., Sullivan T., Colombel J.F., Patel G. What Should Gastroenterologists and Patients Know About COVID-19? Clin Gastroenterol Hepatol 2020; 18: 1409–1411. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.03.020
 35. Pan L., Mu M., Yang P., Sun Y., Wang R., Yan J. 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): 766–773. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000620
 36. Santos M.O., Gonçalves L.C., Silva P.A., Moreira A.L., Ito C.R., Peixoto F.A. et al. Multisystem inflammatory syndrome (MIS-C): a systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, treatment, and outcomes. J Pediatr (Rio J) 2022; 98(4): 338–349. DOI: 10.1016/j.jped.2021.08.006
 37. Martins M.M., Prata-Barbosa A., da Cunha A.J. Update on SARS-CoV-2 infection in children. Paediatr Int Child Health 2021; 41(1): 56–64. DOI: 10.1080/20469047.2021.1888026
 38. Bolia R., Dhanesh G.A., Badkur M., Jain V. Gastrointestinal Manifestations of Pediatric Coronavirus Disease and Their Relationship with a Severe Clinical Course: A Systematic Review and Meta-analysis. J Trop Pediatr 2021; 67(2): 51. DOI: 10.1093/tropej/fmab051
 39. Mantovani A., Rinaldi E., Zusi C., Beatrice G., Saccomani M.D., Dalbeni A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children and/or adolescents: a meta-analysis. Pediatr Res 2021; 89(4): 733–737. DOI: 10.1038/s41390-020-1015-2
 40. Brunet E., Casabella A., Calzado S., Villoria A. Ileitis as the exclusive manifestation of COVID-19. The first reported case. Gastroenterol Hepatol 2021; 44(8): 561–563. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2020.10.001
 41. Suresh Kumar V.C., Mukherjee S., Harne P.S., Subedi A., Ganapathy M.K., Patthipati V.S., Sapkota B. Novelty in the gut: a systematic review and meta-analysis of the gastrointestinal manifestations of COVID-19. BMJ Open Gastroenterol 2020; 7(1): e000417. DOI: 10.1136/bmjgast-2020-000417
 42. Mehl S.C., Whitlock R.S., Marcano D.C., Rialon K.L., Arrington A.S., Naik-Mathuria B. Necrotizing Enterocolitis-like Pneumatosis Intestinalis in an Infant With COVID-19. Pediatr Infect Dis J 2021; 40(2): e85–e86. DOI: 10.1097/INF.0000000000002968
 43. Fang D., Ma J.D., Guan J.L. Manifestations of Digestive system in hospitalized patients with novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a single-center, descriptive study. Zhonghua Xiaohua Zazhi 2020; 40: E005–E005.
 44. Wang D., Ju X.L., Xie F., Lu Y., Li F.Y., Huang H.H. et al. Clinical analysis of 31 cases of 2019 novel coronavirus infection in children from six provinces (autonomous region) of northern China. Zhonghua Er Ke Za Zhi 2020; 58(4): 269–274. Chinese. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20200225-00138
 45. Oran D.P., Topol E.J. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic: A Systematic Review. Ann Intern Med 2021; 174(5): 655–662. DOI: 10.7326/M20-6976
 46. Bai Y., Yao L., Wei T., Tian F., Jin D.Y., Chen L., Wang M. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. JAMA 2020; 323(14): 1406–1407. DOI: 10.1001/jama.2020.2565
 47. van Doremalen N., Bushmaker T., Morris D.H., Holbrook M.G., Gamble A., Williamson B.N. et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. N Engl J Med 2020; 382(16): 1564–1567. DOI: 10.1056/NEJMc2004973
 48. Natarajan A., Zlitni S., Brooks E.F., Vance S.E., Dahlen A., Hedlin H. et al. Gastrointestinal symptoms and fecal shedding of SARS-CoV-2 RNA suggest prolonged gastrointestinal infection. Med (NY) 2022; 3(6): 371–387.e9. DOI: 10.1016/j.medj.2022.04.001
 49. uo M., Tao W., Flavell R.A., Zhu S. Potential intestinal infection and faecal-oral transmission of SARS-CoV-2. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2021; 18(4): 269–283. DOI: 10.1038/s41575-021-00416-6
 50. Jeong H.W., Kim S.M., Kim H.S., Kim Y.I., Kim J.H. Viable SARS-CoV-2 in various specimens from COVID-19 patients. Clin Microbiol Infect 2020; 26(11): 1520–1524. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.020
 51. Zhang Y., Chen C., Song Y., Zhu S., Wang D., Zhang H. et al. Excretion of SARS-CoV-2 through faecal specimens. Emerg Microbes Infect 2020; 9(1): 2501–2508. DOI: 10.1080/22221751.2020.1844551
 52. Wölfel R., Corman V.M., Guggemos W., Seilmaier M., Zange S., Müller M.A. et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature 2020; 581(7809): 465–469. DOI: 10.1038/s41586-020-2196-x

53. Albert S., Ruíz A., Pemán J., Salavert M., Domingo-Calap P. Lack of evidence for infectious SARS-CoV-2 in feces and sewage. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021; 40(12): 2665–2667. DOI: 10.1007/s10096–021–04304–4
54. Saif L.J., Jung K. Comparative Pathogenesis of Bovine and Porcine Respiratory Coronaviruses in the Animal Host Species and SARS-CoV-2 in Humans. *J Clin Microbiol* 2020; 58(8): e01355–20. DOI: 10.1128/JCM.01355–20
55. Gaebler C., Wang Z., Lorenzi J.C., Muecksch F., Finkin S., Tokuyama M. et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature* 2021; 591(7851): 639–644. DOI: 10.1038/s41586–021–03207-w.
56. Weng J., Li Y., Li J., Shen L., Zhu L., Liang Y. et al. Gastrointestinal sequelae 90 days after discharge for COVID-19. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021; 6(5): 344–346. DOI: 10.1016/S2468–1253(21)00076–5

Поступила: 14.06.22

Received on: 2022.06.14

Работа выполнена при финансовой поддержке ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (Грант № 2/22–1 от 1.08.2022 года).

The work was supported financially by the Kazan State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Grant No. 2/22–1 dated August 1, 2022).

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest, which should be reported.