

ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЙ ТРАКТ У ДЕТЕЙ

Назарова Зумрад Фармоновна

Бухарский областной детский многопрофильный медицинский центр

Резюме. Высокая частота регистрации желудочно-кишечных нарушений, у многих детей до начала терапии, подтверждает тропность нового коронавируса к органам ЖКТ. Большое число случаев дискомфорта в животе после еды, тошноты, метеоризма свидетельствует о, вероятно, развивающейся ферментопатии и возможном вовлечении в инфекционно-воспалительный процесс поджелудочной железы и гепато-билиарной системы, что также требует дальнейшего изучения. В этом обзоре кратко изложены проявления и потенциальные механизмы развития желудочно-кишечных проявлений при COVID-19 у детей.

Ключевые слова: коронавирус, желудочно-кишечный тракт, диарея, тошнота, боль, дети.

FEATURES OF THE IMPACT OF CORONAVIRUS INFECTION ON THE GASTROINTESTINAL TRACT IN CHILDREN

Nazarova Zumrad Farmonovna

Bukhara Regional Children's Multidisciplinary Medical Center

Summary. The high frequency of registration of gastrointestinal disorders, in many children before the start of therapy, confirms the tropism of the new coronavirus to the gastrointestinal tract. A large number of cases of discomfort in the abdomen after eating, nausea, and flatulence indicate, probably, developing fermentopathy and possible involvement of the pancreas and hepatobiliary system in the infectious and inflammatory process, which also requires further study. This review summarizes the manifestations and potential mechanisms for the development of gastrointestinal manifestations in COVID-19 in children.

Key words: coronavirus, gastrointestinal tract, diarrhea, nausea, pain, children.

Актуальность. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), вызванная коронавирусом SARS-CoV-2 по праву, признана пандемией XXI века и несет угрозу здоровью всему человечеству. По данным Всемирной организации здравоохранения по состоянию на 13 июля 2023 года зарегистрировано свыше 767 миллионов случаев заболевания по всему миру; подтверждено более 6,9 млн летальных исходов заболевания [WHO, 2023], что делает пандемию COVID-19 одной из самых смертоносных в истории. По

имеющимся в настоящее время данным, среди пациентов с диагностированным COVID-19 дети составили от 1 до 5% [Zuo T, Zhang F, Lui GCY, et al., 2022]. Доминировали дети в возрасте 10–18 лет (45,9%), а пациенты первых лет жизни составили 26,1%. При этом за прошедший с начала пандемии период в мировой статистике зарегистрированы лишь единичные смертельные исходы заболевания у детей. Высокая контагиозность коронавируса SARS-CoV-2, способность к длительной репликации, тропность к клеткам иммунной системы обеспечивают вирусу возможность практически одновременного полиорганный поражения с быстрым развитием осложнений как респираторного тракта, так и других органов и систем. Желудочно-кишечный тракт оказывается вовлеченным в данный патологический процесс, представляя собой один из «шоковых органов». Помимо распространенных респираторных симптомов, некоторые пациенты COVID-19 испытывают диспепсические расстройства, такие как диарея, тошнота и рвота. Образцы мазков из анального отверстия у пациентов COVID-19 дают положительный результат на нуклеиновую кислоту SARS-CoV-2, а ТОРС-КоВ-2 были выделены из образцов стула пациентов COVID-19. Кроме того, как у взрослых, так и у детей существует тесная связь между повреждением пищеварительной системы и инфекцией ТОРС-КоВ-2.

Кроме того, повышение активности печеночных ферментов с более значительным увеличением аланинаминотрансферазы (ALT) и аспартат аминотрансферазы (АСТ) при тяжелом течении COVID-19, чем при легкой и умеренной COVID-19 указывают на то, что существует тесная связь между повреждением пищеварительной системы и инфекцией ТОРС-КоВ-2. Данные о поражении желудочно-кишечного тракта у пациентов с Covid-19 в современном состоянии пандемии рассматриваются многими авторами, но с учетом того, что дети переносят данную инфекцию легче, мало обращается внимания на состояние органов пищеварения при Covid-19 у детей. Основным источником инфекции является больной человек, в том числе находящийся в инкубационном периоде заболевания. Пути передачи возбудителя в детской популяции те же, что и во взрослой – воздушно-капельный, воздушно-аэрозольный, контактно бытовой, фекально-оральный. Дети восприимчивы к COVID-19 так же, как и взрослые. Однако тестирование детского населения в очагах не подтверждает их высокую инфицированность. Основное заражение детей происходит в семейных очагах или медицинских учреждениях (родильных домах). Но при этом, не

обнаружено доказательств внутриутробной инфекции, вызванной вертикальной передачей от матери к плоду, а описаны только случаи постнатальной передачи у детей, рожденных от женщин с лабораторно подтвержденной COVID-19, протекающей с пневмонией. Вирус сохраняется в аэрозольной форме около 2 ч, на пластиковых/металлических поверхностях – до 6–8 ч, на волосах – до 3 дней [Gu J, Han B, Wang J., 2020], в помещении, где находился пациент, – несколько суток, хотя некоторые ученые в этом сомневаются и продолжают исследования. Обнаружить РНК-вирус в назофарингеальных смывах детей можно до 6–22-го дня болезни и даже дольше, в фекалиях – от 5 до 28 дней и дольше, хотя и не всегда в активной форме. В основе мультисистемности поражения внутренних органов SARS-CoV-2 лежат особенности строения вируса, обеспечивающие многогранность патофизиологических реакций, поражающих не только респираторный но и пищеварительный тракты.

Гастроинтестинальные проявления (анорексия, тошнота, диарея, абдоминальные боли), как правило, не носят фатального характера, встречаются у 1/4 пациентов с COVID-19 [Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Зольникова О.Ю., и др., 2020]. Они могут предшествовать появлению признаков поражения дыхательных путей, занимать лидирующие позиции в клинической картине заболевания, потенцировать торпидное течение вирусной инфекции, а в ряде случаев ассоциироваться с неблагоприятным прогнозом. Наличие желудочно-кишечной симптоматики у пациентов с COVID-19 связано с задержкой диагностики коронавирусной инфекции и сопряжено с большей потенциальной вероятностью возникновения расстройств, подобных синдрому раздраженного кишечника (СРК), и обострений хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в постинфекционном периоде [Zarifian A, Bidary MZ, Arekhi S, et al., 2020]. Возможность поражения органов пищеварения вирусом SARS-CoV-2 обусловлена высокой экспрессией рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2) на эпителиальных клетках слизистой оболочки. Вероятно, по этому эпителиоциты ЖКТ (наравне с альвеоцитами) могут служить начальными «входными воротами» для вируса и поддерживать его устойчивую репликацию. Так, вирусная нуклеиновая кислота по результатам полимеразной цепной реакции обнаруживается в кале более чем у 50% инфицированных COVID-19, и почти в 1/4 случаев РНК-вирус в фекалиях сохраняется более продолжительное время (27,9 дня в кале по сравнению с

16,7 дня в дыхательных путях от начала заболевания). Это допускает возможность фекально-орального пути передачи коронавирусной инфекции и при отрицательных дыхательных тестах [Gu J, Han B, Wang J., 2020]. Рецепторопосредованное проникновение вируса SARSCoV-2 в эпителий ЖКТ модулирует местные иммунные реакции, индуцирует воспаление, изменяет проницаемость слизистых оболочек, вызывает развитие микробного дисбаланса в пристеночном слое слизи. Установлено, что инфицирование COVID-19 оказывает не только наибольшее, но и опережающее влияние на микробиом кишечника по сравнению с воздействием прочих факторов, в том числе наличием пневмонии и применением антибиотиков [Saleh J, Peyssonnaux C, Singh KK, Edeas M., 2020]. Количественные и качественные изменения микробного состава кишечника у пациентов с COVID-19 характеризуются уменьшением доли полезных представителей комменсальной микробиоты, преимущественно бутиратпродуцирующих бактерий (*Fecalibacterium prausnitzii*, *Lachnospiraceae*, *Eubacterium rectale*, *Ruminococcus obeum*, *Blautia obeum*). Изменения микробиома кишечника сохраняются даже после элиминации SARS-CoV-2 и исчезновения респираторных симптомов [Zuo T, Zhang F, Lui GCY, et al., 2020].

Наличие рецепторов-мишеней для SARS-CoV-2 наряду с дыхательной системой в органах пищеварения позволяет предположить существование альтернативного пути попадания вируса в организм и может объяснять гастроинтестинальные расстройства у больных COVID-19. При исследовании Saleh J., et al. (2020) клинически важной группы пациентов с COVID-19 легкой степени тяжести с гастроэнтерологическими проявлениями в дебюте коронавирусной инфекции, проанализированы клинические характеристики, результаты иммунологического тестирования, а также исходы пациентов с COVID-19 с пищеварительными симптомами легкой тяжести заболевания в зависимости от выбранной тактики лечения диарейного синдрома. Из обследованных пациентов с желудочно-кишечной манифестацией инфекции у 67% больных детей выявлен отягощенный преморбидный фон, у 38,3% в анамнезе были указания на гастроэнтерологические заболевания (чаще – СРК). Вероятно, пациенты с ранее существующими хроническими заболеваниями ЖКТ более восприимчивы к повреждению кишечника от COVID-19, возможно, вследствие увеличения экспрессии АПФ-2-рецепторов на эпителиоцитах. У 1/3 (39, 34%) пациентов пищеварительные симптомы, особенно диарея, доминировали в клинических проявлениях COVID-19, у

66% присутствовали одновременно гастроэнтерологические и респираторные симптомы. Исходя из того, что тестирование на COVID-19 в значительной степени ориентировано на больных с респираторными симптомами, не исключается ускользание значительной когорты пациентов с преимущественной гастроэнтерологической манифестацией с или без клинических симптомов поражения дыхательных путей от врачебного контроля. Запоздалая этиологическая расшифровка поражения органов пищеварения на ранних стадиях COVID-19, по-видимому, может привести к невольному распространению инфекции среди амбулаторных больных с легкой тяжестью болезни, которые остаются недиагностированными и не знают о своем потенциале заразить других. Хотя в рамках проведенного исследования не тестировали на РНК в стуле, результаты косвенно подтверждают возможность фекально-орального пути передачи инфекции. Несмотря на то что в исследование были включены пациенты с легкой степенью тяжести инфекционного заболевания, установлено, что у больных с гастроинтестинальными симптомами инфекция протекала тяжелее: у 100% отмечалась температура выше 37,5°C, у большего числа пациентов (98,4% против 42,6%) выявлялись признаки инфекционной интоксикации (оссалгии/миалгии, общая слабость) в дебюте заболевания. Более длительный период острой фазы инфекционного процесса, выраженные клинические проявления инфекционной интоксикации у пациентов с гастроэнтерологической манифестацией COVID-19, по-видимому, являются отражением более высокой вирусной нагрузки у этой группы больных. Связывание вируса с рецептором АПФ-2, проникновение и размножение его в энтероцитах переключают метаболические процессы и энергообеспечение на себя. Это приводит к снижению энергообеспечения эпителия. При вирусной инфекции в условиях энергодефицита нарушаются процессы роста, дифференцировки и функциональной активности колоноцитов, митохондрии модулируют иммунные реакции, приводящие к усилению воспаления. Этот несбалансированный иммунный ответ может привести к дисбиозу, влияя на деятельность иммунных, эпителиальных и энтерохромаффинных клеток кишечника [Saleh J, Peyssonaux C, Singh KK, Edeas M., 2020].

Следствием микроэкологических нарушений при инфицировании SARS-CoV-2 являются не только повреждение барьерной функции кишечника, повышение кишечной проницаемости, нарушение всасывания воды из просвета кишки, усиление провоспалительного потенциала

внутрикишечного содержимого и «токсической» нагрузки на организм. Нарушение состава и функции микробиома и виroma кишечника приводит к нарушению взаимодействия оси «кишечник–легкие». По результатам исследования Харитоновой Л.А. (2021) установлено, что из гастроинтестинальных симптомов чаще отмечалась диарея (93,9%) 7-го типа по БШ (72,2%). Эти данные подчеркивают, что в период пандемии у пациентов с острым развитием послаблений стула после возможного контакта с COVID-19 следует подозревать коронавирусную причину диареи даже при отсутствии респираторных симптомов и лихорадки.

В пользу COVID-19, в отличие от обострения хронического заболевания ЖКТ, могут свидетельствовать характерный эпидемиологический анамнез, более быстрое возникновение клинических проявлений, последующее (или одновременное) развитие респираторных симптомов, аносмии, лихорадки, общей слабости, положительный анализ на РНК (IgM) SARS-CoV-2. При этом следует иметь в виду, что на фоне тяжелого течения и агрессивной терапии COVID-19 вполне возможно обострение хронического заболевания ЖКТ [Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дощицин В.Л., и др., 2020].

Нарушения функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) нередко сопровождают острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ). Механизм формирования желудочно-кишечных проявлений может быть различным. Возможно как непосредственное действие возбудителя на клетки ЖКТ с их прямым поражением и последующим апоптозом, так и косвенное – через нарушения кровотока или нервной регуляции. Вирус SARS-CoV-2 взаимодействует преимущественно с рецепторами ангиотензин-превращающего фермента 2 типа (АПФ-2), которые присутствуют в разных тканях, в том числе на клетках эпителия ЖКТ и на эндотелии кровеносных сосудов [1–3]. Почти с самого начала изучения новой коронавирусной инфекции стало понятно, что, наряду с симптомами поражения дыхательных путей и интоксикацией, у пациентов нередко отмечают желудочно-кишечные нарушения. В некоторых случаях сложно определить, связана ли симптоматика с инфекционным агентом или же с проводимой терапией. Однако, вне зависимости от причины, диарея и рвота могут приводить к обезвоживанию с развитием гиповолемического шока, электролитному дисбалансу и метаболическим нарушениям [Попова Р.В. и соавт., 2020].

По результатам исследования Т.А. Руженцовы и соавт. (2020) основными симптомами у всех детей при поступлении была интоксикация со снижением аппетита, слабостью, сонливостью, утомляемостью, редкий сухой кашель. Температура тела выше нормы у 97 % пациентов, при этом максимальное значение составило 38,2 °С. При анализе анамнеза и клинической картины в динамике установлено, что диарея отмечалась с 4–5-х суток заболевания у 64 % детей и продолжалась от трех до пяти дней. Стул был жидким, слизистым, в единичных случаях (в 14 % от общего числа детей) – с прожилками крови. Частота стула у большинства детей была до 5 раз в сутки, максимально – до 8 раз. Выраженность и продолжительность болей в животе оценивали только в группе детей старше 3 лет. Среди этих пациентов абдоминальный болевой синдром выражен у 57 % детей, в большинстве случаев по срокам появления и продолжительности соответствовал диарейному синдрому. Интенсивность боли – от незначительной до очень выраженной, требующей проведения дифференциальной диагностики с острым аппендицитом. Рвоты не отмечено ни в одном случае. Тошнота отмечалась у детей, жаловавшихся на боли в животе. У большинства пациентов появление желудочно-кишечных симптомов отмечали на фоне проводимой терапии. Однако у 22 % детей диарея впервые зарегистрирована до начала лечения, в числе одного из первых симптомов COVID-19.

Выводы. В большинстве случаев изменения характера и частоты стула внимательно отслеживаются родителями детей раннего и дошкольного возраста, тогда как взрослые пациенты, имеющие симптомы респираторной инфекции, не всегда считают необходимым сообщить врачу об имеющихся отклонениях, оценивая их как закономерные в ответ на изменения в питании или прием препаратов. Выраженный болевой синдром, отмеченный у некоторых пациентов, существенно отличает течение COVID-19 от других респираторных инфекций. У этих пациентов, вероятно, боли связаны с развитием мезаденита или преходящих нарушений кровоснабжения органов ЖКТ, что требует проведения дальнейших исследований. Купирование симптоматики без исключения противовирусной и антибактериальной терапии указывает на непосредственное участие коронавируса в патогенезе желудочно-кишечных нарушений и может опровергать возможное влияние дисбиотических нарушений с активизацией роста условно-патогенной флоры, а также дисфункции гепато-билиарной системы, что нельзя

исключить при применении, в первую очередь, цефалоспоринов. Высокая частота регистрации желудочно-кишечных нарушений, у многих детей до начала терапии, подтверждает тропность нового коронавируса к органам ЖКТ. Большое число случаев дискомфорта в животе после еды, тошноты, метеоризма свидетельствует о, вероятно, развивающейся ферментопатии и возможном вовлечении в инфекционно-воспалительный процесс поджелудочной железы и гепато-билиарной системы, что также требует дальнейшего изучения. Желудочно-кишечные нарушения имеются у большинства детей, госпитализированных с внебольничной пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Диарея, абдоминальный болевой синдром, другие симптомы, свидетельствующие о дисфункции желудочно-кишечного тракта наблюдаемые у больных детей заразившимися коронавирусной инфекцией ещё раз подчеркивают влияния этой инфекции на ЖКТ. Симптоматика купируется при проведении курса основной терапии, показанной для лечения COVID-19, и дополнительной, рекомендуемой при острых кишечных инфекциях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Зольникова О.Ю., и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения. Российский журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(2):7-13 [Ivashkin VT, Sheptulin AA, Zolnikova OYu, et al. New Coronavirus Infection (COVID-19) and Digestive System. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(2):7-13 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2020-30-3-7
2. Zarifian A, Bidary MZ, Arekhi S, et al. Gastrointestinal and hepatic abnormalities in patients with confirmed COVID-19: a systematic review and meta-analysis. J Med Virol. 2020. DOI:10.1002/jmv.26314.doi:10.1002/jmv.26314
3. 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
4. Saleh J, Peyssonau C, Singh KK, Edeas M. Mitochondria and microbiota dysfunction in COVID-19 pathogenesis. Mitochondrion. 2020;54:1-7. DOI:10.1016/j.mito.2020.06.008

5. Zuo T, Zhang F, Lui GCY, 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
6. Tang L, Gu S, Gong Y, et al. Clinical significance of the correlation between changes in the major intestinal bacteria species and COVID-19 severity. *Engineering*. 2020. DOI:10.1016/j.eng.2020.05.013
7. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 3 (03.03.20) [Temporary methodical recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 3 (03.03.20) (in Russian)].
8. Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дощицин В.Л., и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(4):2630 [Grinevich VB, Gubonina IV, Doshchitsin VL, et al. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National Consensus Statement 2020. Cardiovascular therapy and prevention. 2020;19(4):2630 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2020-2630
9. Бахареv С.Д., Бауло Е.В., Быкова С.В., и др. COVID-19 и тонкая кишка. *Терапевтический архив*. 2021;93(3):343-7 [Bakharev SD, Baulo EV, Bykova SV, et al. COVID-19 and the small intestine. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2021;93(3):343-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.03.200662
10. Li J, Richards EM, Handberg EM, et al. Butyrate Regulates COVID-19-Relevant Genes in Gut Epithelial Organoids From Normotensive Rats. *Hypertension*. 2021;77(2):e13-e16. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16647
11. Харитоновa Л.А., Османов И.М., Плоскирева А.А., Солодовникова О.Н., Милова Ю. Е. Поражения органов пищеварения при Covid-19 у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;185(1): 53–66. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-53-66
12. Попова Р.В., Руженцова Т.А., Хавкина Д.А., Чухляев П.В., Гарбузов А.А., Мешкова Н.А. Нарушения функции желудочно-кишечного тракта при COVID-19 у детей. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020; 3:154–157. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-3-154-157

13. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». [Interim methodological guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)» (In Russ.)]. URL: rosminzdrav.ru/ministry/med_covid19.
14. Gu J., Han, B., Wang J. COVID-19: gastrointestinal manifestations and potential fecal–oral transmission. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1518–19. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.054.
15. Holshue M.L., DeBolt C., Lindquist S., Lofy K.H., Wiesman J., Bruce, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020 Mar 5;382(10):929–36. DOI: 10.1056/NEJMoa2001191
16. Xiao F., Tang M., Zheng X. Liu Y., Li X., Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020; 158(6):1831–33. DOI:10.1053/j.gastro.2020.02.055
18. Zhang W., Du R.H., Li B., Xu D., Wang J., Li Z., Lin J. 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
19. Tang A., Tong Z.D., Wang H.L., Dai Y.X., Li K.F., Liu J.N., et al. Detection of novel coronavirus by RTPCR in stool specimen from asymptomatic child, China. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(6):1337–39. DOI: 10.3201/eid2606.200301.
20. Young B.E., Ong S.W.X., Kalimuddin S., Low J.G., Tan S.J., Loh J., 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
21. Chan K.H., Poon L.L., Cheng V.C., Guan Y., Hung I.F., Kong J., et al. Detection of SARS coronavirus in patients with suspected SARS. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(2):294– 9. DOI:10.3201/eid1002.030610
22. Wu Y., Guo C., Tang L., Hong Z., Zhou J., Dong X., et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5(5):434–35. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30083-2
23. To K.K.W., Tsang O.T.Y., Yip C.C.Y., Chan K.H., Wu T.C., Chan J.V.C., et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clin Infect Dis*. 2020; 12:149. DOI: 10.1093/cid/ciaa149

24. Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H., et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; 395(10224):565–74. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
25. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., Hu B., Zhang L., Zhang W., et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579(7798):270–273. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7
26. Liang W., Feng Z., Rao S., Xiao O., Xue X., Lin Z., et al. Diarrhoea may be underestimated: a missing link in 2019 novel coronavirus. *Gut*. 2020;69(6):1141–43. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320832
27. Guan W.-J., Ni Z.-Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X., et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–20. DOI:10.1056/NEJMoa2002032
28. Pan L., Mu M., Ren H. G., Yang P., Sun Y. Wang R., 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):766–73. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000620
29. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–69. DOI:10.1001/jama.2020.1585
30. Lin L., Jiang X., Zhang Z., Huang S., Zhang Z., Fang Z., et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut*. 2020; 69(6):997–1001 DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321013
31. Song Y., Liu P., Shi X.L., Chu J.L., Zhang J., Xia J., et al. SARS-CoV-2 induced diarrhea as onset symptom in patient with COVID-19. *Gut*. 2020;69(6):1143–44. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320891
32. Liu K., Fang Y.-Y., Deng Y., Liu W., Wang M.-F., Ma J.-P., et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J* 2020;133(9):1025–31. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000744
33. Ungaro R.C., Sullivan T., Colombel J.-F., Patel G. What should gastroenterologists and patients know about COVID-19? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(7):1409–11. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.03.02
34. Jin X., Lian J.-S., Hu J.-H., Gao J., Zheng L., Zhang Y.-M., et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*. 2020;69(6):1002–09. DOI:10.1136/gutjnl-2020-320926
35. Hormati A, Shahhamzeh A, Afifian M, Khodadust F, Ahmadpour S. Can COVID-19 present unusual GI symptoms? *J Microbiol Immunol Infect*. 2020. DOI:10.1016/j.jmii.2020.03.020