

Covid-19 a gastrointestinálny trakt

Zuzana Havlíčková¹, Zuzana Michnová¹, Peter Lietava²

¹Klinika detí a dorastu, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica Martin

²Interná klinika gastroenterologická, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica Martin

Koronavírusy boli u ľudí dlhodobo považované za neletálne patogény, ktoré spôsobovali predovšetkým ochorenia horných dýchacích ciest. V tomto storočí však boli identifikované tri vysoko patogénne koronavírusy, SARS-CoV, MERS-CoV a aktuálne SARS-CoV-2 (2019-nCoV), zapríčiňujúce ochorenie Covid-19. Infikovaní jedinci môžu byť asymptomatickí alebo vykazovať rôznorodé klinické prejavy. Napriek tomu, že najčastejším prejavom ochorenia je horúčka, väčšinou asociovaná s bolesťami hlavy, svalov, únavou a rôznorodou respiračnou symptomatológiou, ktoré môžu progredovať do akútneho respiračného zlyhania a septického šoku, u niektorých pacientov môžu byť vyjadrené aj gastrointestinálne prejavy (hnačka, nauzea, vracanie, bolesti brucha, nechutenstvo).

Publikácia predkladá aktuálne poznatky o možnostiach prenosu infekcie fekálno-orálnou cestou, gastrointestinálnych prejavoch ochorenia Covid-19, ale aj o manažmente pacientov s chronickými ochoreniami gastrointestinálneho traktu v pandémii Covid-19.

Kľúčové slová: Covid-19, gastrointestinálny trakt, fekálno-orálny prenos

COVID-19 and gastrointestinal tract

Coronaviruses (CoVs) have been traditionally considered nonlethal pathogens in humans, causing mainly upper respiratory tract infections. However, in this century, three highly pathogenic CoVs were identified, SARS-CoV, MERS-CoV and currently SARS-CoV-2 (2019-nCoV), associated with COVID-19 disease. Patients infected with the virus may be either asymptomatic or may experience mild to severe clinical symptoms. Fever is often the major and initial symptom of COVID-19, which can be accompanied with headache, muscle ache, fatigue and mixed respiratory symptoms and in severe cases acute respiratory distress syndrome and septic shock is developed quickly. Gastrointestinal symptomatology may be present in some patients (nausea, vomiting, diarrhoea, abdominal pain, anorexia).

The review summarizes the current knowledge about transmission of infection through faecal-oral route, COVID-19 gastrointestinal symptomatology and management of patients with chronic gastrointestinal tract disorders during the COVID-19 pandemic.

Keywords: COVID-19, gastrointestinal tract, faecal-oral transmission

Pediatrics (Bratisl.) 2020; 15 (2): 129-132

Úvod

Koronavírusy boli u ľudí dlhodobo považované za neletálne patogény, ktoré spôsobovali predovšetkým ochorenia horných dýchacích ciest⁽⁹⁾. V tomto storočí však boli identifikované tri vysokopatogénne kmene koronavírusov: **SARS-CoV**, **MERS-CoV** a v súčasnosti **SARS-CoV-2 (2019-nCoV)**, zapríčiňujúci ochorenie Covid-19.

Covid-19 a možnosti prenosu fekálno-orálnou cestou

Prvotné štúdie venujúce sa prenosu infekcie 2019-nCoV poukazovali na prenos infekcie medzi ľuďmi prostredníctvom **kvapôčkovej nákazy** cez respiračný trakt. Následne však bolo poukázané aj na možnosť **fekálno-orálneho prenosu**. Pacienti infikovaní 2019-nCoV môžu byť nositeľmi vírusu v čreve vo včasnej aj neskorej fáze infekcie. Zhang a spol. (2020) ako prví na malej skupine pacientov hospitalizovaných pre pneumóniu zistili prítomnosť 2019-nCoV vo výteroch z rekta, pričom v neskorších fázach infekcie niektorí pacienti s negatívnym výterom z ústnej dutiny stále vykazovali pozitivitu pri výtere z rekta⁽³¹⁾. Aktuálne práce sú zamerané na dĺžku vylučovania vírusovej RNA v stolici a implementáciu týchto poznatkov v manažmente pacientov. Predpokladá sa, že vylučovanie vírusovej RNA stolicou môže pretrvávajúť 2 – 4 týždne, zriedkavo aj dlhšie⁽⁵⁾. Metaanalýza Tian

a spol. (2020) poukázala na to, že PCR vyšetrenie stolice je rovnako presné ako vyšetrenie materiálu z dýchacích ciest. Pozitivita sa však oneskoruje o 2 – 5 dní a pretrváva 1 – 11 dní po negativizácii výsledkov z dýchacích ciest⁽²³⁾. Xiao a spol. (2020) pozorovali, že u viac ako 20 % pacientov s Covid-19 môže pretrvávajúť pozitivita vírusovej RNA vo vzorkách stolice aj pri negatívnych výsledkoch z respiračného traktu. Odporúčajú preto rutinné testovanie vzoriek stolice a implementáciu preventívnych opatrení zabraňujúcich fekálno-orálnemu prenosu⁽²⁶⁾. U pacientov liečených kortikoidmi pretrvávala clearance vírusovej RNA signifikantne dlhšie (15 vs 8 dní), čo je jednou z príčin, prečo sa ich použitie, hlavne pri miernych formách ochorenia, neodporúča⁽¹⁶⁾.

2019-nCov vstupuje do hostiteľskej bunky väzbou na receptor, ktorým je enzým 2 konvertujúci angiotenzín (ACE2). ACE2 sú exprimované nielen alveolárnymi epiteliálnymi bunkami typu 2 pľúc (AT2), ale aj epiteliálnymi bunkami gastrointestinálneho traktu. Viaceré práce porovnávali expresiu ACE2 receptora v rôznych častiach gastrointestinálneho traktu. Zhang a spol. (2020) potvrdili expresiu hornými a stratifikovanými bunkami ezofágu, ale aj absorpčnými enterocytmi ilea a hrubého čreva⁽³⁰⁾. Xiao a spol. (2020) poukázali na vyššiu expresiu ACE2 na gastrointestinálnych glandulárnych bunkách (napr. žalúdok, duodenum a rektum) v porovnaní s dlaždicovým

epitelom ezofágu⁽²⁶⁾. Pozorované boli aj interindividuálne rozdiely v expresii, podmienené zatiaľ neobjasnenými faktormi (napr. črevná mikrobiota), ktoré môžu podmieňovať rôznu vnímavosť na infekciu. Predpokladá sa, že následná invázia do buniek je spúšťačom gastrointestinálnej symptomatológie, aj keď presný mechanizmus zatiaľ ostáva neobjasnený⁽³⁰⁾. Schopnosť aktívneho infikovania a replikácie 2019-nCoV v gastrointestinálnom trakte významne ovplyvňuje prístup k manažmentu ochorenia vrátane prenosu infekcie a kontroly jej šírenia v populácii.

Gastrointestinálna symptomatológia Covid-19

Aj keď úvodné štúdie naznačovali, že **gastrointestinálna symptomatológia** nepatrí u pacientov s Covid-19 k typickým prejavom, nemala byť v spojitosti s 2019-nCoV infekciou prehliadaná. Metaanalýza publikovaná v *Journal of Clinical Medicine* (2020), vychádzajúca zo 61 štúdií (vrátane 17, ktoré zahŕňali aj pediatrických pacientov) publikovaných na *Medline*, *Cochrane Central*, *EMBASE*, *Scopus* a *Lilac* od 1. januára do 24. februára 2020, uvádza výskyt gastrointestinálnych symptómov u 9 % jedincov (95 %, CI 3 – 17 %), t. j. celkový počet 1 744 z viac ako 59 tisíc pacientov. Aj keď do štúdie boli zahrnutí pacienti pochádzajúci z 11 rôznych krajín, až 75,8 % pochádzalo z provincie Chu-pej v Číne, pôvodného epicentra pandémie⁽⁴⁾. Následný výskum upozornil na to, že výskyt gastrointestinálnej symptomatológie však môže byť omnoho vyšší, ako sa pôvodne predpokladalo, a dosahovať až 79 %. Výskyt gastrointestinálnych prejavov je vyšší v neskorších štádiách epidémie a zatiaľ neboli pozorované geografické rozdiely⁽²⁴⁾. Najčastejšie gastrointestinálne symptómy Covid-19 sú uvedené v **tabuľke 1**. Najčastejším príznakom u detí aj dospelých sú hnačky, ktoré trvajú priemerne $4,1 \pm 2,5$ dňa, ale môžu pretrvávajúť aj dlhodobejšie po stanovení diagnózy. Vracanie je typickejšie pre pediatrických pacientov⁽²⁴⁾. Bolesti brucha, nauzea, vracanie aj hnačky sa väčšinou vyskytujú 1-2 dni pred rozvojom respiračnej symptomatológie či dokonca febrílií. Respiračné príznaky môžu u niektorých pacientov dokonca plne absentovať. Nechutenstvo a bolesti brucha môžu, naopak, pretrvávajúť aj 10 – 20 dní po úprave zápalovej aktivity, aj pri negatívite výterov z dýchacích ciest, ale perzistencii vírusu v gastrointestinálnom trakte^(10,20,25). Gastrointestinálne prejavy sa zvyčajne zvyšujú s progresiou ochorenia. Údaje o vyššom výskytu pri závažnejších formách ochorenia zatiaľ nie sú jednoznačné^(11,25). Frekvencie sa vyskytujú u pacientov nad 65 rokov⁽²⁰⁾. V pediatrickej populácii je aj gastrointestinálna symptomatológia Covid-19 vo všeobecnosti miernejšia⁽¹⁸⁾.

Ochorenie Covid-19 môže byť spojené s rôzne závažným **poškodením pečene**, s eleváciou aminotransferáz, hypoproteínémiou a predĺžením protrombínového času^(8,25). Elevácia aminotransferáz a mierna elevácia bilirubínu sa môžu vyskytovať až u polovice pacientov, pričom u pacientov v kritickom stave dochádza k závažnejšiemu postihnutiu hepatálnych funkcií^(8,11,14,25). Predpokladá sa, že prejavy hepatotoxicity vznikajú nielen následkom vírusovej hepatitídy, dysreguláciou mechanizmov vrodenej imunity a ako nežiaduci účinok liečby (antiretrovírusová liečba, hydroxychlorochín, azitromycín)^(7,29). Postmortem biopsie pečene u pacientov s Covid-19 preukázali mikrovezikulárnu steatózu, ktorá je bežným nálezom pri septických stavoch, prítomnosť vírusových inklúzií v pečeni nebola potvrdená^(27,29). U pacientov s Covid-19 bola potvrdená významná expresia ACE2 na cholangiocytoch, zatiaľ čo na hepatocytoch je minimálna (2,6 %). Predpokladá sa preto vyššia náchylnosť na

poškodenie intrahepatálnych žilcovodov⁽⁶⁾. Laboratórne prejavy cholestázy môžu byť prítomné až u polovice pacientov⁽²⁹⁾.

Vzhľadom na významný počet pacientov s minimálnou alebo dokonca absentujúcou klinickou symptomatológiou je pre klinickú prax veľmi dôležitá identifikácia subklinickej symptomatológie. Medzi tieto príznaky môžeme zaradiť aj **poruchu/stratu chuti**, často v kombinácii so stratou čuchu. Už začiatkom marca 2020 na tento príznak upozorňovali kazuistiky z Talianska a Iránu. Americká štúdia Yan a spol. (2020) analyzovala chemosenzorické symptómy takmer u 1 500 pacientov s *flu-like* symptomatológiou. Porucha chuti bola významne častejšia u pacientov s Covid-19, s výskytom až u 71 %. U pacientov negatívnych na Covid-19 bola strata chuti prítomná v 17 %. Úprava poruchy chuti korelovala s celkovým zlepšením klinického stavu, vo väčšine prípadov sa obnovila do dvoch týždňov od rozvoja klinickej symptomatológie⁽²⁹⁾. Predpokladá sa, že neurotropný mechanizmus infekcie je podmienený expresiou ACE2 receptorov bunkami CNS (gangliové bunky, neuróny)⁽¹⁾.

Covid-19 a chronické gastrointestinálne choroby

S problematikou **Covid-19** úzko súvisí otázka zvýšeného rizika u pacientov so **známym chronickým ochorením gastrointestinálneho traktu**, predovšetkým pri podávaní imunosupresívnej liečby. „**Preventívne**“ **vysadzovanie chronickej medikácie sa vo všeobecnosti neodporúča**. Asociované komorbidity môžu zhoršovať prognózu ochorenia, preto im je venovaná významná pozornosť. V súbore 109 pacientov s laboratórne potvrdeným Covid-19 analyzovanom Guan s spol. (2020) malo minimálne jednu komorbiditu. U pacientov so závažnejším priebehom ochorenia bol pozorovaný vyšší výskyt vírusovej hepatitídy B (2,4 % vs 0,6 %), iné gastrointestinálne komorbidity pozorované neboli⁽¹¹⁾. Transplantácia pečene môže predstavovať riziko prenosu infekcie a testovanie darcu je preto nevyhnutné. Prenos infekcie od darcu však doposiaľ nebol publikovaný. Riziko vo vzťahu k ďalším chronickým ochoreniam pečene (autoimunitné, alkoholová a nealkoholová steatóza) zatiaľ nebolo stanovené. Manažment pacientov s chronickým ochorením pečene a po jej transplantácii sa riadi domácimi a nadnárodnými odporúčaniami^(3,23). Pri sledovaní rizikovitosti pacientov s nádorovým ochorením gastrointestinálneho traktu v čínskej štúdii, do ktorej bolo zahrnutých 1 590 pacientov, malo v anamnéze nádorové ochorenie menej ako 1 %, traja z nich mali zhubný nádor hrubého čreva so závažnejším priebehom ochorenia⁽¹⁵⁾. Vzhľadom na počet pacientov aj táto problematika zostáva predmetom sledovania.

Aktuálne poznatky nenasvedčujú tomu, že pacienti s nešpecifickými črevnými zápalovými ochoreniami (IBD) by mali prerušiť prebiehajúcu liečbu vzhľadom na významné riziko relapsu ochorenia. U pacientov, ktorí sú liečení imunosupresívami, by mali byť možné príznaky prísne sledované, predovšetkým pri ďalšej asociovej komorbidite alebo veku nad 60 rokov. V tejto skupine pacientov sa jednoznačne odporúča minimalizovať sociálne kontakty⁽²²⁾. U pacientov, ktorí sú liečení kortikoidmi, by mala byť liečba postupne vysadzovaná hneď, ako to zdravotný stav umožní. Týmto spôsobom je vhodné postupovať aj u iných pacientov užívajúcich liečbu kortikoidmi pre iné ochorenia gastrointestinálneho traktu alebo pečene. Odporúčania pre manažment pacientov s IBD organizácia ECCO pravidelne aktualizuje a prezentuje online formou tzv. *expert interviews*⁽¹³⁾. V období prípravy tejto publikácie bolo podľa

Tabuľka 1. Charakteristika gastrointestinálnych symptómov COVID-19

Štúdiá	Počet pacientov	Vek	Nauzea/vracanie	Hnačka	Iné
Chen et al. (2020) ⁽⁶⁾	99	55,5 r	1%	10%	
Wang et al. (2020) ⁽²³⁾	138	22-92 r	10,1%/3,6%	10,1%	nechutenstvo 39,9% bolesť brucha 2,17%
Miri et al. (2020) ⁽¹⁸⁾	100	?	7,6%/7%	10,2%	nechutenstvo 41% bolesť brucha 8%
Xiao et al. (2020) ⁽²⁴⁾	75	10 m – 78 r	12%		hemoptýza 25 %
Huang et al. (2020) ⁽¹²⁾	15	41-58 r		3%	hemoptýza 5 %
Guan et al. (2020) ⁽⁹⁾	1099	0-71 r	5,0%	3,7%	hemoptýza 0,9%
Lu et al. (2020) ⁽¹⁵⁾	171	0-15 r	6,4 %	8,8 %	
Pan et al. (2020) ⁽²⁰⁾	204	54,9 +15,4 r	0,8%	29,3%	nechutenstvo 83,8%
Metaanalýzy					
Mao et al. (2020) ⁽¹⁷⁾	47936	6 m-94 r	6,1%	5,7%	hemoptýza 1,5 % bolesť brucha 3,8%
Tian et al. (2020) ⁽²²⁾	2023	0-95 r	1-29,4%/3,6-66,7%	2-49,5%	nechutenstvo 39,9-50,2% bolesť brucha 2,2-6% gastrointestinálne krvácanie 4-13,7%

pravidelne aktualizovanej databázy SECURE-IBD známych IBD 326 pacientov s potvrdeným Covid-19 vrátane 18 pediatrických. Rizikovosť priebehu stúpa s vekom, pričom ani jedno z detí nemalo závažný priebeh ochorenia. Vzhľadom na rôznorodosť skupiny a neznámy počet pacientov s asymptomatickým/miernym priebehom infekcie, ktorí neboli testovaní, zatiaľ nemožno realizovať klinické uzávery (www.covidibd.org)

Záver

- Aj keď **gastrointestinálne prejavy sú v porovnaní s respiračnými menej známe, nemožno ich považovať za netypické.**
- Ich včasná identifikácia, následná intervencia a izolácia pacientov by mala viesť k zníženiu šírenia infekcie v populácii a zlepšeniu manažmentu pacientov.
- Pri realizácii preventívnych opatrení je potrebné zohľadniť možnosť **prenosu fekálno-orálnou cestou aj možnosť prolongovanejšieho vylučovania vírusovej RNA stolicou v porovnaní s respiračným traktom.**

- Vzhľadom na to, že pri endoskopických výkonoch na gastrointestinálnom trakte je vysoké riziko infekcie prostredníctvom aerosólu, súčasťou prevencie z pohľadu gastroenterológa je **odporúčanie dodržiavanie špecifických opatrení pri endoskopických výkonoch** na základe európskych a národných odporúčaní (ESGE and ESGENA Position Statement on gastrointestinal endoscopy and the COVID-19 pandemic, 2020, Slovenská Gastroenterologická spoločnosť: Protiepidemické opatrenia na endoskopických pracoviskách a v gastroenterologických ambulanciách v súvislosti s koronavírusom Covid-19, 2020)^(12,13).

Vyhlásenie o bezkonfliktnosti: nemáme potenciálny konflikt záujmov.

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Zuzana Michnová, PhD., MBA
Klinika detí a dorastu JLF UK a UNM
Kollárova 2, 036 59 Martin
e-mail: zuzana.michnova@post.cz

Literatúra

1. BAIG A.M., KHAALLEEQ A., ALI U., SVEDA H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci*, 2020, 11:995-998.
2. BOECKMANS J., RODRIGUES R.M., DEMUYSER T., PIÉRARD D., VANHAECKE T., ROGIERS V. COVID-19 and drug-induced liver injury: a problem of plenty or a petty point? *Arch Toxicol*, 2020, doi: 10.1007/s00204-020-02734-1.
3. BOETTNER T., NEWSOME P.N., MONDELLI M.U., MATIĆ M., CORDERO E., CORNBERG M., BERG T. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper, *JHEP Reports*, 2020, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100113>.
4. BORGES DO NASCIMENTO I.J., CACIC N., ABDULAZEEM H.M., VON GROOTE T.C., JAYARAJAH U., WEERASEKARA I., ESFAHANI M.A., CIVILE V.T., MARUSIC A., JERONCIC A., CARVAS JUNIOR N., PERIĆ T.P., ZAKARIJA-GRKOVIĆ I., MEIRELLES GUIMARÃES S.M., LUIGI BRAGAZZI N., BJORKLUND M., SOFI-MAHMUDI A., ALTUJJAR M., TIAN M., ARGANI D.M.C., O'MATHÚNA D.P., MARCOLINO M.S. Novel Coronavirus Infection (COVID-19) in Humans: A Scoping Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*, 2020, doi: 10.3390/jcm9040941.
5. CAI J., XU J., LIN D., YANG Z., XU L., QU Z., ZHANG Y., ZHANG H., JIA R., LIU P., WANG X., GE Y., XIA A., TIAN H., CHANG H., WANG C., LI J., WANG J., ZENG M. A case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clin Infect Dis*, 2020, doi: 10.1093/cid/ciaa198.
6. CHAI X.Q., HU F., ZHANG Y., HAN W., LU Z., KE A., ZHOU J., SHI G., FANG N., FA J., CAI J., FAN J., LAN F. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *BioRxiv*, 2020, doi: 10.1101/2020.02.03.931766
7. CHAU T.N., LEE K.C., YAO H., TSANG T.Y., CHOW T.C., YEUNG Y.C., CHOI K.W., TSO Y.K., LAU T., LAI S.T., LAI C.L. SARS-associated viral hepatitis caused by a novel coronavirus: report of three cases. *Hepatology*, 39, 2004, p. 302-10.
8. CHEN N., ZHOU M., DONG X., QU J., GONG F., HAN Y., QIU Y., WANG J., LIU Y., WEI Y., XIA J., YU T., ZHANG X., ZHANG L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *N Engl J Med*, 2020, doi: 10.1056/NEJMc2005073.

9. DE WIT E., VAN DOREMALEN N., FALZARANO D., MUNSTER V.J. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*, 14, 2016, p. 523-34.
10. GU J., HAN B., WANG J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology*, 2020, doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.054.
11. GUAN W.J., NI Z.Y., HU Y., LIANG W.H., OU C.Q., HE J.X., LIU L., SHAN H., LEI C.L., HUI D.S.C., DU B., LI L.J., ZENG G., YUEN K.Y., CHEN R.C., TANG C.L., WANG T., CHEN P.Y., XIANG J., LI S.Y., WANG J.L., LIANG, Z.J., PENG Y.X., WEI L., LIU Y., HU YH., PENG P., WANG J.M., LIU J.Y., CHEN Z., LI G., ZHENG Z.J., QIU S.Q., LUO J., YE C., J., ZHU, S.Y., ZHONG N.S.; CHINA MEDICAL TREATMENT EXPERT GROUP FOR COVID-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*, 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
12. ENDOSKOPICKÁ SEKCIA SLOVENSKEJ GASTROENTEROLOGICKEJ SPOLOČNOSTI. Protiepidemické opatrenia na endoskopických pracoviskách a gastroenterologických ambulanciách v súvislosti s koronavírusom Covid-19. [online] Marec 2020 [cit. 2020-04-01]. Dostupné na internete [https://www.sgssls.sk/clanok/2020-03-16-oficialne-stanovisko-slovenskej-gastroenterologickej-spolocnosti]
13. ESGE and ESGENA Position Statement on gastrointestinal endoscopy and the COVID-19 pandemic. [online] March 2020 [cit. 2020-04-01]. Dostupné na internete [https://www.esge.com/assets/downloads/pdfs/general/ESGE_ESGENA_Position_Statement_gastrointestinal_endoscopy_COVID_19_pandemic.pdf]
14. HUANG C., WANG Y., LI X., REN L., ZHAO J., HU Y., ZHANG L., FAN G., XU J., GU X., CHENG Z., YU T., XIA J., WEI Y., WU W., XIE X., YIN W., LI H., LIU M., XIAO Y., GAO H., GUO L., XIE J., WANG G., JIANG R., GAO Z., JIN Q., WANG J., CAO B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020, p. 497-506.
15. LIANG W., GUAN W., CHEN R., WANG W., LI J., XU K., LI C., AI Q., LU W., LIANG H., LI S., HE J. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*, 2020, doi: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6.
16. LING Y., XU S.B., LIN Y.X., TIAN D., ZHU Z.Q., DAI F.H., WU F., SONG Z.G., HUANG W., CHEN J., HU B.J., WANG S., MAO E.Q., ZHU L., ZHANG W.H., LU H.Z. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. *Chin Med J (Engl)*, 2020, doi: 10.1097/CM9.0000000000000774.
17. LU X., ZHANG L., DU H., ZHANG J., LI Y.Y., QU J., ZHANG W., WANG Y., BAO S., LI Y., WU C., LIU H., LIU D., SHAO J., PENG X., YANG Y., LIU Z., XIANG Y., ZHANG F., SILVA R.M., PINKERTON K.E., SHEN K., XIAO H., XU S., WONG G.W.K., CHINESE PEDIATRIC NOVEL CORONAVIRUS STUDY TEAM. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med*, 2020, doi: 10.1056/NEJMc2005073.
18. LUDVIGSSON J.F. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr*, 2020, doi: 10.1111/apa.15270.
19. MAO Y., LIN W., WEN J., CHEN G. Clinical and pathological characteristics of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): a systematic review. *MedRxiv*, 2020, doi: 10.1101/2020.02.20.20025601.
20. MIRI S.M., ROOZBEH F., RAD A.M., ALAVIAN S.M. Systematic Review Panic of Buying Toilet Papers: A Historical Memory or a Horrible Truth? *Systematic Review of Gastrointestinal Manifestations of COVID-19. Hepat Mon*, 2020, doi: 10.5812/hepatmon.102729.
21. MONTELEONE G., ARDIZZONE S. Are patients with inflammatory bowel disease at increased risk for Covid-19 infection? *J Crohns Colitis*, 2020, doi: 10.1093/ecco-jcc/ijaa061.
22. PAN L., MU M., YANG P., SUN Y., WANG R., YAN R., LI P., HU B., WANG J., HU C., JIN Y., NIU X., PING R., DU Y., LI T., MD G., HU Q., TU L. Clinical Characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China, *AJG*, 2020, doi: 14309/ajg.0000000000000620.
23. SLOVENSKÁ HEPATOLOGICKÁ SPOLOČNOSŤ A PRACOVNÁ SKUPINA PRE TRANSPLANTÁCIE PEČENE. Usmernenie pre pacientov s ochorením pečene v súvislosti s epidémiou Covid-19. [online] Marec 2020 [cit. 2020-04-01]. Dostupné na internete [https://www.slovhep.sk/verejnost/clanok/61-usmernenie-pre-pacientov-s-ochorenim-pecene-v-suvislosti-s-epidemiou-covid-19]
24. TIAN Y., RONG L., NIAN W., HE Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020, doi: 10.1111/apt.15731.
25. WANG D., HU B., HU C., ZHU F., LIU X., ZHANG J., WANG B., XIANG H., CHENG Z., XIONG Y., ZHAO Y., LI Y., WANG X., PENG Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 2020, doi: 10.1001/jama.2020.1585.
26. XIAO F., TANG M., ZHENG X., LIU Y., LI X., SHAN H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*, 2020, doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.055. [PubMed: 32142773].
27. XU Z., SHI L., WANG Y., ZHANG J., HUANG L., ZHANG C., LIU S., ZHAO P., LIU H., ZHU L., TAI Y., BAI C., GAO T., SONG J., XIA P., DONG J., ZHAO J., WANG F.S. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*, 2020, doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
28. YAN C.H., FARAJI F., PRAJAPATI D.P., BOONE C.E., DECONDE A.S. Association of chemosensory dysfunction and Covid-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2020, doi: 10.1002/alr.22579.
29. ZHANG C., SHI L., WANG F.S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, doi: 10.1016/S2468-1253(20)30057-1.
30. ZHANG H., KANG Z., GONG H., XU D., WANG J., LI Z., CUI X., XIATO J.R., MENG T., ZHOU W, LIU J., XU H. The digestive system is a potential route of 2019-nCov infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes. *Biorxiv* doi: 10.1101/2020.01.30.927806.
31. ZHANG W., DU R.H., LI B., ZHENG X.S., X.L., HU B, WANG YY1, XIAO G.F.1 YAN B., SHI Z.L., ZHOU P. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect*, 2020, doi: 10.1080/22221751.2020.172907.