

## ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫХ СИМПТОМОВ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Никитина А. С., Замахина О. В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

### **Авторы:**

Никитина Алена Сергеевна – студентка 4 курса лечебного факультета ФГБОУ ОмГМУ Минздрава России, ORCID 0009-0002-0062-9215

Замахина Ольга Владимировна – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ОмГМУ Минздрава России, ORCID 0000-0003-0748-2324, SPIN 6080-3216

### **Автор, ответственный за переписку:**

Замахина Ольга Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ОмГМУ Минздрава России, 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12, e-mail: ozamakhina@yandex.ru

DOI: 10.61634/2782-3024-2023-12-14-25

В данном обзоре литературы обсуждается проблема возникновения причин пищеварительных симптомов у больных COVID-19; рассматриваются работы, в которых желудочно-кишечная инфекция SARS-CoV-2 была первопричиной симптомов, и работы, в которых появление таких симптомов связано с обострением уже имевшихся, в том числе ранее не диагностированных заболеваний ЖКТ. Цель работы: выявить наиболее вероятную основную причину появления симптомов заболеваний органов пищеварения у пациентов, перенесших COVID-19. Материалы и методы. Проведен поиск 59 литературных источников из баз данных eLibrary, PubMed, Scopus, Google scholar. Все работы опубликованы за последние 4 года. Результаты. Возникшие пищеварительные симптомы при поражении коронавирусом вызваны непосредственным нарушением кишечного барьера, также эти симптомы могут быть проявлением обострения или дебюта хронических заболеваний органов пищеварения на фоне COVID-19, и утяжелять течение инфекции; или результатом терапии COVID-19. Требуется дифференциальный диагноз COVID-19 с воспалительными заболеваниями кишечника, хроническими заболеваниями печени, хроническим и острым билиарным панкреатитом, при диарее, боли в животе, повышении в крови печеночных и панкреатических ферментов. Установить связь гастроэнтерологических симптомов с непосредственным поражением COVID-19 помогает сопоставление клинической картины с обнаружением РНК вируса в стуле, гистологических образцах, но однозначного ответа иногда может и не быть. Специфические изменения на компьютерной томографии с ангиографией органов брюшной полости (тяжи перикишечной жировой клетчатки на фоне утолщения стенки кишечника) описаны только в начальной стадии COVID-19, на более поздних стадиях изменения неспецифичны. Данные эндоскопических исследований у пациентов с COVID-19 ограничены отдельными клиническими случаями или сериями случаев, описывающими неспецифические результаты и предполагающими, что вирус напрямую повреждает поверхности слизистой оболочки ЖКТ. Это ставит под вопрос результаты проведенных исследований, большинство которых являлись ретроспективными и не оценивали исходное наличие желудочно-кишечных симптомов до появления COVID-19. В связи с особенностями взаимодействия вируса с клетками организма и разнообразием клинических проявлений заболевания, необходим комбинированный подход в диагностике заболеваний ЖКТ при COVID-19. Ключевые слова: COVID-19, желудочно-кишечные симптомы, поражение желудочно-кишечного тракта, заболевания органов пищеварения.

## CAUSES OF DIGESTIVE SYMPTOMS IN PATIENTS WITH COVID-19

Nikitina A. S., Zamahina O. V.

Omsk State Medical University

This literature review discusses the problem of the causes of digestive symptoms in COVID-19 patients, examining papers in which SARS-CoV-2 gastrointestinal infection was the underlying cause of symptoms and papers in which the occurrence of such symptoms was associated with exacerbation of pre-existing, including previously undiagnosed GI diseases. Objective: to identify the most likely underlying cause of digestive symptoms in COVID-19 patients. Materials and Methods. We searched 59 literature sources from eLibrary, PubMed, Scopus, and Google scholar databases. All papers were published in the last 4 years. Results. The resulting digestive symptoms in coronavirus lesions are caused by direct disruption of the intestinal barrier; also, these symptoms may be a manifestation of exacerbation or debut of chronic digestive diseases on the background of COVID-19, and exacerbate the course of infection; or a result of COVID-19 therapy. A differential diagnosis of COVID-19 with inflammatory bowel diseases, chronic liver diseases, chronic and acute biliary pancreatitis is required in patients with diarrhea, abdominal pain, elevated blood liver and pancreatic enzymes. The correlation of gastroenterological symptoms with the direct COVID-19 lesion can be established by comparing the clinical picture with the detection of RNA virus in stool, histologic specimens, but sometimes there may be no unambiguous answer. Specific changes on computed tomography with angiography of the abdominal cavity organs (peri-intestinal fatty tissue strands against the background of intestinal wall thickening) are described only in the initial stage of COVID-19, at later stages the changes are nonspecific. Data from endoscopic studies in patients with COVID-19 are limited to single clinical cases or case series describing nonspecific findings and suggesting that the virus directly damages GI mucosal surfaces. This calls into question the results of the studies that have been conducted, most of which were retrospective and did not evaluate the baseline presence of gastrointestinal symptoms prior to COVID-19. Due to the peculiarities of the virus interaction with body cells and the diversity of clinical manifestations of the disease, a combined approach in the diagnosis of GI diseases in COVID-19 is necessary.

Key words: COVID-19, gastrointestinal symptoms, damage to the gastrointestinal tract, diseases of the digestive system.

Пандемия COVID-19 вызвала кризис в области общественного здравоохранения, затронула миллионы людей и привела к значительному числу смертей [43]. Несмотря на то, что всемирная организация здравоохранения объявила об окончании пандемии, перед медицинским сообществом стоит проблема длительного COVID-синдрома или постковидного синдрома, поражающего большую часть пациентов. А мишенью

вируса может стать не только дыхательная система, но и сердечно-сосудистая система, органы пищеварения [34]. Врачи столкнулись с появлением и обострениями заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), вызванными вирусом SARS-CoV-2, что вызвало затруднения в диагностике заболеваний пищеварительной системы, сочетанных с COVID-19. Более того, остается неясным, вызваны ли желудочно-кишечные

симптомы прямой инфекцией ЖКТ SARS-CoV-2 или являются результатом системной иммунной активации и последующего нарушения регуляции гомеостатических механизмов [58]. Характерной особенностью инфекции COVID-19 является высокая частота желудочно-кишечных симптомов, возникающих вследствие поражения вирусом SARS-CoV-2 органов пищеварения и обострения хронических заболеваний органов пищеварения на фоне переносимой инфекции и ее агрессивного лечения [2].

При поступлении в стационар наиболее распространенными желудочно-кишечными симптомами у пациентов с COVID-19 были: анорексия (49,8-50,2%), как наиболее распространенный симптом, диарея (2-49,5%), тошнота и/или рвота (27,4%) и боль в животе (20,7%), которые были легкими или умеренными на протяжении всего заболевания и разрешились во время наблюдения [7, 53, 51]. Более чем в 50% зарегистрированных случаев COVID-19 диарея возникала после госпитализации и начала противовирусной терапии, и в 22,2% случаев - до постановки диагноза COVID-19 [49]. По данным разных исследований повреждение печени было зарегистрировано примерно у 15–35% пациентов с COVID-19, особенно у пациентов в критическом состоянии [32, 12, 38]. Реже встречаются описания желудочно-кишечных кровотечений в отдельных клинических случаях у пациентов с острым геморрагическим или ишемическим колитом [24, 39].

Нетяжелая форма COVID-19 была связана с 2-мя и более симптомами со стороны ЖКТ при поступлении или диареей во время госпитализации [7]. Распространенность желудочно-кишечных симптомов у пациентов с COVID-19 по данным K.S. Cheung с соавторами (2020) составила 17,6%. При этом у пациентов с нетяжелым течением COVID-19 эти симптомы встречались в 11,8% случаев, а у пациентов с тяжелым течением – в 17,1% случаев. Вирусная же

РНК была обнаружена в образцах стула примерно половины (48,1%) пациентов, даже в кале, собранном после того, как образцы из дыхательных путей дали отрицательные результаты тестов [10].

Однако остается неясным, была ли инфекция SARS-CoV-2 первопричиной гастроэнтерологических симптомов, или их появление связано с обострением уже имевшихся, в том числе ранее не диагностированных заболеваний ЖКТ. Остаётся спорным вопрос: люди, изначально страдающие расстройствами ЖКТ, более подвержены заражению COVID-19? И влияет ли уже имеющаяся патология на течение и исход инфекции? Цель исследования: выявить наиболее вероятную основную причину появления симптомов заболеваний органов пищеварения у пациентов, перенесших COVID-19.

Материалы и методы. Проведен поиск 59 литературных источников из баз данных eLibrary, PubMed, Scopus, Google scholar. Все работы опубликованы за последние 4 года. Применялись такие поисковые запросы, как «желудочно-кишечные симптомы», «COVID-19», «заболевания органов пищеварения».

Результаты и их обсуждение.

Особенности пищеварительных симптомов у пациентов с COVID-19 без заболеваний ЖКТ

Лихорадка и желудочно-кишечные симптомы могут быть единственным проявлением COVID-19, что в период пандемии значительно задерживало поступление в стационар, а также приводило к ошибкам в постановке диагноза. Течение инфекции у таких пациентов было бурным, и наблюдалась более высокая частота прогрессирования заболевания до тяжелой формы, а госпитализация до достижения элиминации вируса была более длительной [22, 37]. У пациентов с симптомами поражения ЖКТ в период пандемии, по некоторым данным, рекомендовалось проводить рутинное тестирование полимеразной цепной реакции (ПЦР) в кале [22]. По другим

данным, связи между положительными результатами ПЦР в кале и частотой желудочно-кишечных симптомов или тяжестью заболевания не было найдено [30]. Время появления желудочно-кишечных симптомов при COVID-19 было вариабельно. У некоторых они присутствовали в начале болезни, до других клинических проявлений (11,6%), а у большинства (61,1%) развивались позже [30].

Ряд исследований по патогенезу желудочно-кишечных симптомов при COVID-19 выявил различные механизмы их развития, непосредственно связанные с инфицированием SARS-CoV-2. Установлено, что у пациентов с диареей наличие в стуле вирусной РНК связано с экспрессией в эпителиальных клетках ЖКТ и холангиоцитах рецептора ACE2, с которым спайковый белок SARS-CoV-2 имеет высокое сродство. Присутствие вирусного нуклеокапсидного белка у больных COVID-19 было подтверждено почти на всем протяжении ЖКТ, например, в эпителиальных клетках желудка, двенадцатиперстной кишки и прямой кишки, за исключением пищевода [17].

Факторами, нарушающими целостность слизистой оболочки ЖКТ при COVID-19, также являются апоптоз эпителиальных клеток и цитокиновый шторм, возникающие в ответ на инфицирование клеток [28]. Многие пациенты с COVID-19 имели значительно сниженный аппетит, что при тяжелом течении могло быть связано с искусственной вентиляцией легких и снижением секреции желудочного сока и желчи; а также с парентеральным питанием [1]. К тому же имеются данные об экспрессии ACE2 рецепторов в отдельных областях головного мозга, вследствие этого происходит дегенерация нейронов, развитие психических и нейродегенеративных расстройств [31]. На фоне стресса увеличивается высвобождение глюкокортикоидов, таких как кортизол, из коры надпочечников. Кортизол может

изменять динамику ЖКТ, повышать проницаемость кишечника и изменять микробиоту кишечника, что приводит к росту патогенных бактерий [16]. Они же могут напрямую повреждать белки мембран микроворсинок кишечного эпителия, продуцируя бактериальные протеазы [42]. Изменение микробиоты приводит к изменению местного иммунитета кишечника, как гуморального (разрушение IgA протеазами патогенных микробов, о чем было сказано выше), так и клеточного. После связывания SARS-CoV-2 с рецепторами ACE2, экспрессированными на эпителиальных клетках кишечника, продуцируются провоспалительные цитокины, которые активируя макрофаги, усиливают презентацию антигена и дифференцировку Т-клеток [56], и взаимодействуя непосредственно с эпителиальными клетками, приводят к экспрессии хемокинов и секреции противомикробных пептидов [13]. Кроме того, CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клетки слизистой оболочки, клетки Th17, нейтрофилы, дендритные клетки и макрофаги активируются после поражения эпителиальных клеток кишечника SARS-CoV-2, что приводит к агрегации нейтрофилов и, в конечном итоге, к иммуноопосредованному повреждению кишечника [20]. Следовательно, инфекция SARS-CoV-2 способствует сверхактивному иммунному ответу, который еще больше повреждает эпителий кишечника.

Выявлены случаи вовлечения в патологический процесс поджелудочной железы и печени при COVID-19. Показано, что частота повреждения поджелудочной железы составляет 17% у больных COVID-19. У половины из них острый панкреатит развился в среднем через 22,5 дня от начала респираторных симптомов. У пациентов с признаками панкреатического повреждения отмечалось более тяжелое клиническое состояние при поступлении, выше частота жалоб на анорексию и диарею,

более низкий уровень лимфоцитов CD-3 и CD-4. Ни у одного пациента не было зафиксировано тяжелого течения панкреатита, существенно влияющего на клиническое течение COVID-19 [27]. Сочетание патологии поджелудочной железы с полиорганным поражением при COVID-19 позволяет предположить следующие патогенетические механизмы его формирования: прямое цитопатическое действие SARS-CoV-2; реакция поджелудочной железы на системный воспалительный процесс; реакция на системную гипоксию вследствие дыхательной недостаточности; микро-ишемическое повреждение на фоне тяжелого эндотелиита подслизистых сосудов в поджелудочной железе. Кроме того, нельзя исключать ятрогенные механизмы повреждения (большинство больных на догоспитальном этапе получало антипиретики) [3, 41].

Малоизучены механизмы повреждения печени при COVID-2019. Рассматриваются следующие факторы: вирус-индуцированное влияние и цитокиновый шторм, как ответ на системное воспаление, гипоксия, гипотония и гиповолемия при шоке, гепатотоксичность лекарственных препаратов. Наиболее частой причиной повреждения печени при COVID-19 считают лекарственно-индуцированное повреждение в результате этиотропного лечения инфекции и патогенетической терапии (противовирусные и антибактериальные препараты, нестероидные противовоспалительные средства) [1, 3].

В современной литературе описаны серии клинических случаев с развитием пост-COVID-19 холангиопатией или вторичным склерозирующим холангитом после тяжелой инфекции COVID-19 [4, 14, 19, 40, 44]. Во время пребывания в больнице у пациентов с такой патологией наблюдались повышенные уровни гамма-глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы, без желтухи. На

магнитно-резонансной томографической холангиографии выявлен внутрипеченочный склерозирующий холангит, расширение холедоха без признаков литиаза [47].

Этиология симптомов, связанных с патологией верхних отделов ЖКТ при COVID-19, такие как анорексия, тошнота и рвота, не выяснены подробно. Даже при низкой экспрессии рецептора ACE2 в пищеводе и желудке они могут быть прямым следствием вирусного повреждения эпителия или побочным эффектом применяемой лекарственной терапии инфекции (например, анальгетиков, жаропонижающих средств, стероидов). Поскольку эндоскопические процедуры у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 проводились очень ограниченно, данные о распространенности пептических язв или их осложнений недоступны [23].

Таким образом, SARS-CoV-2 может вызывать появление пищеварительных симптомов, вследствие повреждения кишечного барьера и нарушения проницаемости его слизистой оболочки с развитием системного воспаления, цитокинового шторма, иммунотромботических нарушений, влияющих на тяжесть и прогноз заболевания.

Особенности пищеварительных симптомов у пациентов с COVID-19 с заболеваниями ЖКТ

Дисфункция желудочно-кишечного барьера у пациентов с COVID-19 может являться не самостоятельным симптомом, а триггером других заболеваний [58]. Анализ клинической картины COVID-19 показал отсутствие значимого влияния SARS-CoV-2 на течение хронических заболеваний печени (ХЗП). Однако, в случае вирусной этиологии ХЗП, пациенты были более расположены к развитию повреждения печени. Это, вероятно, было связано с тем, что в период SARS-CoV-2-инфекции усиливается репликация вирусов гепатита В и С. Сочетание неалкогольного стеатогепатита с такими

сопутствующими заболеваниями, как сахарный диабет, артериальная гипертония, увеличивало риск заражения SARS-CoV-2 и развития тяжелой формы COVID-19. К группе риска также относились больные, перенесшие трансплантацию печени и получающие иммуносупрессоры, пациенты с циррозом печени, наличием острой печеночной недостаточности на фоне гепатоцеллюлярной карциномы [3]. Острая печеночная недостаточность крайне редко встречалась среди пациентов с COVID-19 без сопутствующих ХЗП, и чаще всего была связана с тяжелой пневмонией и полиорганной дисфункцией [29]. S.Singh с соавторами (2020) сравнивали результаты у больных COVID-19 с ранее существовавшим заболеванием печени и без него, и показали, что пациенты с ХЗП имели, примерно, в 3 раза более высокий риск смертности по сравнению с пациентами без них, особенно пациенты с циррозом печени (в 5 раз выше) [46]. Похожие данные получили и A.V. Kulkarni с соавторами (2020): выраженность нарушенных биохимических показателей печени в их метаанализе коррелировала с повышенным риском смерти, тяжелого течения и неблагоприятного исхода COVID-19 [26]. Вывод о том, что наличие основного ХЗП значимо связано с более тяжелым течением инфекции COVID-19 и смертностью сделан A.M. Моопи соавторами (2020), смертность при этом достигала 40% [36]. D. Ji с соавторами (2020) показали, что неалкогольная жировая болезнь печени является фактором риска прогрессирования COVID-19. У таких пациентов наблюдались аномальные уровни ферментов печени и более длительное время выделения вируса [25]. Среди пациентов с ХЗП, однажды инфицированных SARS-CoV-2, наблюдался ступенчатый рост заболеваемости и смертности с увеличением тяжести цирроза печени по шкале Чайлд-Пью. Было

продемонстрировано, что исходная стадия цирроза печени, а также алкогольная жировая болезнь печени, являются независимыми факторами риска тяжелого течения инфекции и смерти от COVID-19 [33].

В дебюте COVID-19 больные с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) в 1,6% случаев сообщили об изменении типичных желудочно-кишечных симптомов. Однако по мере прогрессирования инфекции уже у 43,5% пациентов с ВЗК наблюдались изменения ранее существовавших желудочно-кишечных симптомов [50]. Этот показатель более чем в два раза выше, чем у пациентов с COVID-19 без основного желудочно-кишечного заболевания [10]. Анализ почти 3000 пациентов с ВЗК и COVID-19 показал, что у 26% из них возникли новые желудочно-кишечные симптомы, такие как диарея, боль в животе, тошнота и рвота [52]. Показана важность грамотного сбора анамнеза заболевания у таких больных: даже в случае подозрения на приступ болезни Крона или язвенного колита, необходимо узнать о наличии сопутствующих симптомов, типичных для COVID-19 [9]. C. Gadiparthi с соавторами (2020) показали связь большей частоты госпитализаций с развитием ранее существовавшей гематохезии. Однако о гематохезии сообщалось только казуистически у тяжелобольных пациентов с COVID-19 без ВЗК [15]. Пациенты со стабильной ремиссией ВЗК имели значительно меньший риск тяжелого течения COVID-19, чем пациенты с острым приступом ВЗК или с хронически-активным течением [50]. Сообщается, что частота острого панкреатита во время госпитализации у пациентов с COVID-19 составляет 0,1%. Обращает на себя внимание изменение этиологии, которая до пандемии была преимущественно билиарной, тогда как у пациентов с COVID-19 причина обычно была неизвестна [48]. Метаанализ 7 исследований с участием 2816

пациентов, в котором сравнивается тяжесть заболевания у пациентов с острым панкреатитом с COVID-19 и без него, показывает более высокую частоту панкреонекроза в случае комбинации заболеваний, более частую необходимость лечения в отделении интенсивной терапии и более высокую смертность [21]. Н. Chaudhry с соавторами (2023) показали значительное увеличение в период пандемии COVID-19 заболеваемости и смертности от острого панкреатита, вызванного алкоголем, как следствие роста потребления алкоголя и ухудшения психического здоровья населения [8].

Таким образом, тяжелое течение COVID-19 с поражением печени и повышением печеночных ферментов, с инфекционным колитом, острым панкреатитом может указывать на наличие фонового заболевания органов пищеварения, которое требует дополнительного диагностического поиска и коррекции лечения.

Дополнительные методы для дифференциальной диагностики причин желудочно-кишечных симптомов

В установлении причин желудочно-кишечных симптомов при COVID-19 большую помощь оказывают методы лабораторной и инструментальной диагностики. Р.А. Bonaffini с соавторами (2022) выявили аномальные лабораторные показатели у пациентов с COVID-19 и абдоминальными болями вследствие ишемического повреждения кишечника, инфаркта селезенки или геморрагического повреждения по данным компьютерной томографии (КТ). У них были повышены протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, нейтрофилы, С-реактивный белок, фибриноген, интерлейкина-6, прокальцитонин, D-димер [5]. В клинических исследованиях описано возникновение повышения ферментов поджелудочной железы в крови более чем у 15% пациентов, даже если причинная связь между инфекцией SARS-CoV-2 и заболеваниями

поджелудочной железы не доказана [45]. Т. Zuo с соавторами (2020) показали изменение микробиоты кишечника у пациентов с COVID-19, в том числе, ранее не получавших антибиотикотерапию. У них наблюдалось обогащение условно-патогенных микроорганизмов и истощение полезной микрофлоры [59]. При проведении вирусологической и гистологической оценки образцов кишечника у пациентов с COVID-19, вирусная РНК обнаруживалась лишь в 3,4% образцов кишечника. Однако для получения более достоверных гистологических доказательств кишечной инфекции необходимы более комплексные аутопсии или хирургические образцы [11]. А.Е. Burkett с соавторами (2022) с помощью метода иммунофлуоресценции продемонстрировали признаки наличия вируса в резецированных пораженных участках кишечника [6]. Обсуждается диагностическая значимость цитруллина – аминокислоты, являющейся маркером снижения функциональной массы энтероцитов тонкой кишки. Приводятся данные о том, что уровень цитруллина плазмы крови может быть снижен у пациентов с диареей при коронавирусной инфекции [54]. У пациентов с COVID-19, которые поступили в стационар без желудочно-кишечных симптомов и не имели в анамнезе ВЗК, в большинстве случаев наблюдалось повышение фекального кальпротектина со средним значением 116 мг/кг. Была установлена сильная положительная корреляция между содержанием фекального кальпротектина и D-димера [18]. Одним из наиболее частых симптомов при КТ исследованиях пациентов с COVID-19 и гепатобилиарной дисфункцией являлась гепатомегалия. Показано, что это могло быть связано с поражением печени непосредственно вирусом, а также сопутствующими заболеваниями (ожирение, неалкогольная жировая дистрофия печени и гепатит) или в результате

лечения при госпитализации (парентеральное питание и гепатотоксические препараты) [35]. Очень важен дифференциальный диагноз колита, вызванного COVID-19, при котором возникает риск тромбоза и кровотечения с острой мезентериальной ишемией или перфорацией кишечника. При этом ультразвуковое исследование при COVID-19 неспецифично и обладает низкой чувствительностью, выявляет лишь снижение перистальтики и застой внутрипросветного содержимого. Решающую роль у пациентов с соответствующими абдоминальными симптомами играет высокоразрешающая КТ с ангиографией. Инфекция COVID-19 толстой кишки в ранние стадии на КТ обычно проявляется диффузным периферическим гиперусилением и утолщением стенки, которое может поражать один или несколько сегментов толстой кишки. Периколическая жидкость или тяжи перикишечной жировой клетчатки распространены, в то время как периколическая лимфаденопатия – нет. В поздней стадии COVID-19 на КТ органов брюшной полости визуализировались признаки увеличения мезентериальных лимфатических узлов у 22% больных. Признаки ишемического колита на КТ-ангиография: дефекты наполнения, представляющие собой эмболы или тромбы в просвете брюшной аорты и ее ветвей, наряду с гипоконтрастированием брыжеечной сосудистой аркады и снижением контрастного усиления стенки кишки [35].

G. Vanella с соавторами (2021) оценивали эндоскопические исследования ЖКТ у пациентов с COVID-19 госпитализированных в отделение интенсивной терапии, 44,4% из которых имели симптомы со стороны ЖКТ. В основном эндоскопии были неотложными по поводу явных желудочно-кишечных кровотечений. Наиболее распространенными отклонениями на

ФЭГДС были язвы (25,3%); эрозивно-язвенные диффузные поражения (16,1%) и петехиальные или геморрагические гастропатии (9,2%). И лишь у 13 пациентов наблюдалось кровотечение из-за предыдущих заболеваний ЖКТ. Среди эндоскопий нижних отделов ЖКТ в 33,3% случаев было обнаружено ишемически-подобное повреждение толстой кишки, в одном случае оно было оценено как тяжелое из-за некроза толстой кишки [55]. Показана необходимость ретроградной холангиопанкреатография для диагностики и лечения холангиопатии после COVID-19, особенно при наличии расширенного холедоха на ультразвуковом исследовании [47].

Определенный вклад в диагностику поражений ЖКТ вносит капсульная эндоскопия (КЭ). Показаны возможности КЭ в период пандемии: потенциальное предотвращение заражения между эндоскопистами и пациентами и исключение задержек в диагностике заболеваний у таких пациентов [57].

Таким образом, в диагностике инфекционного колита, вызванного COVID-19, можно использовать не только неспецифический фекальный кальпротектин, который повышается при ВЗК, но и новый маркер цитруллин, а также гистологическое исследование биоптатов с обнаружением в них РНК вируса. Специфические изменения на КТ-ангиографии органов брюшной полости (тяжи перикишечной жировой клетчатки на фоне утолщения стенки кишечника) наиболее информативны в диагностике инфекционного колита, тогда как данные ультразвуковых методов исследования неспецифичны при COVID-19.

**Заключение.** Возникшие пищеварительные симптомы при поражении коронавирусом органов ЖКТ вызваны непосредственным нарушением кишечного барьера, развитием и прогрессированием хронического системного воспаления, цитокинового



шторма, иммуноотромботических осложнений, изменением микробиоты кишечника. Также эти симптомы могут быть проявлением обострения или дебюта хронических заболеваний органов пищеварения на фоне COVID-19, и утяжелять течение инфекции; или результатом терапии COVID-19. Требуется дифференциальный диагноз COVID-19 с ВЗК, ХЗП, хроническим и острым билиарным панкреатитом, при диарее, боли в животе, повышении в крови печеночных и панкреатических ферментов. Установить связь гастроэнтерологических симптомов с непосредственным поражением COVID-19 помогает сопоставление клинической картины с обнаружением РНК вируса в стуле, гистологических образцах, но однозначного ответа иногда может и не быть. Специфические изменения на КТ-ангиографии органов брюшной полости (тяжи перикишечной жировой клетчатки на фоне утолщения стенки кишечника) описаны только в начальной стадии COVID-19, на более поздних

стадиях изменения неспецифичны. Данные эндоскопических исследований у пациентов с COVID-19 ограничены отдельными клиническими случаями или сериями случаев, описывающими неспецифические результаты и предполагающими, что вирус напрямую повреждает поверхности слизистой оболочки ЖКТ. Это ставит под вопрос результаты проведенных исследований, большинство которых являлись ретроспективными и не оценивали исходное наличие желудочно-кишечных симптомов до появления COVID-19. В связи с особенностями взаимодействия вируса с клетками организма и разнообразием клинических проявлений заболевания, необходим комбинированный подход в диагностике заболеваний ЖКТ при COVID-19. Требуются дальнейшие проспективные крупномасштабные исследования, в которых будут учтены маркеры хронических заболеваний ЖКТ до развития инфекции COVID-19. А также исследования по изучению поражения верхних отделов ЖКТ на фоне COVID-19.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Grinevich V.B., Kravchuk Yu.A., Tkachenko E.I. et al. Features of management of patients with gastroenterological pathology in the context of the COVID-19 pandemic. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2020;174(4):3-18. (In Russ.) doi:10.31146/1682-8658-ecg-176-4. Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Ткаченко Е.И. и др. Особенности ведения больных с гастроэнтерологической патологией в условиях пандемии COVID-19. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;174(4):3-18.
2. Simanenkova V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N. et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. *Multidisciplinary national Consensus. Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1):2758. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2758>. Симаненкова В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н. и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. *Мультидисциплинарный национальный консенсус. Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2758.
3. Shchikota A.M., Pogonchenkova I.V., Turova E.A. et al. Gastrointestinal tract, liver, and

- pancreas affected by COVID-19. *Russian Journal of Evidence-based Gastroenterology = Dokazatel'naya gastroenterologiya*. 2021;10(1):30-37. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/dokgastro20211001130>. Щикота А.М., Погонченкова И.В., Турова Е.А. и др. Поражение желудочно-кишечного тракта, печени и поджелудочной железы при COVID-19. *Доказательная гастроэнтерология*. 2021;10(1):30-37.
4. Bethineedi L.D., Suvvari T.K. Post COVID-19 cholangiopathy – a deep dive. *Dig Liver Dis*. 2021;53:1235-1236. doi: 10.1016/j.dld.2021.08.001
5. Bonaffini P.A., Franco P.N., Bonanomi A. et al. Ischemic and hemorrhagic abdominal complications in COVID-19 patients: experience from the first Italian wave. *Eur J Med Res*. 2022;27(1):165. doi:10.1186/s40001-022-00793-x
6. Burkett AE, Sher SB, Patel CR, et al. Gastrointestinal Manifestations of COVID-19 Infection: Clinicopathologic Findings in Intestinal Resections Performed at Single Institution. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:811546. Published 2022 Feb 14. doi:10.3389/fmed.2022.811546
7. Cárdenas-Jaén K., Sánchez-Luna S.A., Vaillou-Rocamora A. et al. Gastrointestinal symptoms and complications in patients hospitalized due to

- COVID-19, an international multicentre prospective cohort study (TIVURON project). *Gastroenterología y Hepatología (English Edition)*. 2023;46(6):425-438. doi:10.1016/j.gastre.2023.05.002
8. Chaudhry H., Sohal A., Sharma R. et al. Increased mortality in patients with alcohol-induced pancreatitis during the COVID-19 pandemic. *Annals of gastroenterology*. 2023;36(1):68-72. <https://doi.org/10.20524/aog.2022.0769>
9. Chebli J.M.F., Queiroz N.S.F., Damiao A. et al. How to manage inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic: a guide for the practicing clinician. *World J Gastroenterol*. 2021;27:1022-1042. doi: 10.3748/wjg.v27.i11.1022
10. Cheung K.S., Hung I.F.N., Chan P.P.Y. 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
11. Cuicchi D., Gabrielli L., Tardio M.L. et al. Virological and histological evaluation of intestinal samples in COVID-19 patients. *World J Gastroenterol*. 2022;28(44):6282-6293. doi:10.3748/wjg.v28.i44.6282
12. Elmunzer B.J., Spitzer R.L., Foster L.D. et al. Digestive manifestations in patients hospitalized with coronavirus disease 2019. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19:1355-1365. doi:10.1016/j.cgh.2020.09.041
13. Farin H.F., Karthaus W.R., Kujala P. et al. Paneth cell extrusion and release of antimicrobial products is directly controlled by immune cell-derived IFN- $\gamma$ . *J Exp Med*. 2014;211(7):1393-1405. doi:10.1084/jem.20130753
14. Faruqui S., Okoli F.C., Olsen S.K. et al. Cholangiopathy after severe COVID-19: clinical features and prognostic implications. *Am J Gastroenterol*. 2021;116:1414-1425. doi: 10.14309/ajg.0000000000001264
15. Gadiparthi C., Perisetti A., Sayana H. et al. Gastrointestinal bleeding in patients with severe SARS-CoV-2. *Am J Gastroenterol*. 2020;115:1283-1285. doi: 10.14309/ajg.0000000000000719
16. Gaibani P., D'Amico F., Bartoletti M. et al. The Gut Microbiota of Critically Ill Patients With COVID-19. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:670424. doi:10.3389/fcimb.2021.670424
17. Galanopoulos M., Gkeros F., Doukatas A. 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
18. Giuffrè M., Di Bella S., Sambataro G. et al. COVID-19-Induced Thrombosis in Patients without Gastrointestinal Symptoms and Elevated Fecal Calprotectin: Hypothesis Regarding Mechanism of Intestinal Damage Associated with COVID-19. *Trop Med Infect Dis*. 2020;5(3):E147. doi:10.3390/tropicalmed5030147
19. Gracioli A.M., Bortoli B.R., Gremelmier E.M.C. et al. Post-COVID-19 cholangiopathy. *Dig Med Res*. 2023;65:22-83. <https://dx.doi.org/10.21037/dmr-22-83>
20. Grant R.A., Morales-Nebreda L., Markov N.S. et al. Circuits between infected macrophages and T cells in SARS-CoV-2 pneumonia. *Nature*. 2021;590(7847):635-641. doi:10.1038/s41586-020-03148-w
21. Guo Y., Hu S., Wang X. et al. COVID-19 infection deteriorates the clinical condition and outcomes of acute pancreatitis: a meta-analysis. *Emerg Med Int*. 2022;2022:6823866. doi: 10.1155/2022/6823866
22. Han C., Duan C., Zhang S. et al. Digestive Symptoms in COVID-19 Patients With Mild Disease Severity: Clinical Presentation, Stool Viral RNA Testing, and Outcomes. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(6):916-923. doi:10.14309/ajg.0000000000000664
23. Hunt R.H., East J.E., Lanas A. et al. COVID-19 and gastrointestinal disease: implications for the gastroenterologist. *Dig Dis*. 2021;39:119-139. doi: 10.1159/000512152
24. Hutchinson K.A., Karatzios C., Sant'Anna A., Morantz G. Novel association between SARS-COV-2 infection and acute haemorrhagic colitis in a paediatric patient. *J Paediatr Child Health*. 2023;59(3):563-564. doi: 10.1111/jpc.16322
25. Ji D., Qin E., Xu J. et al. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: A retrospective study. *J Hepatol*. 2020;73(2):451-453. doi:10.1016/j.jhep.2020.03.044
26. Kulkarni A.V., Kumar P., Tevetia H.V. et al. Systematic review with meta-analysis: liver manifestations and outcomes in COVID-19. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(4):584-99. doi:10.1111/apt.15916
27. Kumar V., Barkoudah E., Souza D.A.T. et al. Clinical course and outcome among patients with acute pancreatitis and COVID-19. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 2021;33(5):695-700. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000002160>
28. Lehmann M., Allers K., Heldt C. et al. Human small intestinal infection by SARS-CoV-2 is characterized by a mucosal infiltration with activated CD8+ T cells. *Mucosal Immunol*. 2021;14(6):1381-1392. doi:10.1038/s41385-021-00437-z
29. Lenti M.V., Borrelli de Andreis F., Pellegrino I. et al. Impact of COVID-19 on liver function: Results from an internal medicine unit in Northern Italy. *Intern Emerg Med*. 2020;15:1399-1407. <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02425-w>
30. Lin L., Jiang X., Zhang Z. et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut*. 2020;69(6):997-1001. doi:10.1136/gutjnl-2020-321013
31. Mao L., Jin H., Wang M. et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):683-690. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127

32. Mao R., Qiu Y., He J.S. et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5:667-678. doi:10.1016/S2468-1253(20)30126-6
33. Marjot T., Moon A.M., Cook J.A. et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: An international registry study. *J Hepatol.* 2021;74(3):567-577. doi:10.1016/j.jhep.2020.09.024
34. Martín Sánchez F.J., Martínez-Sellés, M., Molero García, J.M. et al. Insights for COVID-19 in 2023. *Revista española de quimioterapia: publicación oficial de la Sociedad Española de Quimioterapia.* 2023;36(2):114-124. doi:10.37201/REQ/122.2022
35. Mavropoulou X., Psoma E., Papachristodoulou A. et al. Gastrointestinal Imaging Findings in the Era of COVID-19: A Pictorial Review. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(7):1332. doi:10.3390/medicina59071332
36. Moon A.M., Webb G.J., Aloman C. et al. High Mortality Rates for SARS-CoV-2 Infection in Patients with Pre-existing Chronic Liver Disease and Cirrhosis: Preliminary Results from an International Registry, *Journal of Hepatology.* 2020;73(3):705-708. doi:10.1016/j.jhep.2020.05.013
37. 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):766-773. doi:10.14309/ajg.0000000000000620
38. Parohan M., Yaghoubi S., Seraji A. Liver injury is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of retrospective studies. *Hepatol Res.* 2020;50:924-935. <https://doi.org/10.1111/hepr.13510>
39. Paul T., Joy A.R., Alsoub H.A.R.S., Parambil J.V. Case Report: Ischemic Colitis in Severe COVID-19 Pneumonia: An Unforeseen Gastrointestinal Complication. *Am J Trop Med Hyg.* 2021;104(1):63-65. doi: 10.4269/ajtmh.20-1262
40. Pizarro Vega N.M., Valer Lopez-Fando P., de la Poza Gómez G. et al. Secondary sclerosing cholangitis: a complication after severe COVID-19 infection. *Gastroenterol Hepatol.* 2023;46(6):46-466. doi: 10.1016/j.gastrohep.2022.04.003
41. Pons S., Fodil S., Azoulay E., Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Crit Care.* 2020;24(1):353. doi:10.1186/s13054-020-03062-7
42. Prasad R., Patton M.J., Floyd J.L. et al. Plasma Microbiome in COVID-19 Subjects: An Indicator of Gut Barrier Defects and Dysbiosis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(16):9141. doi:10.3390/ijms23169141
43. Rahman S., Montero M.T.V., Rowe K. et al. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2021;14(5):601-621. doi:10.1080/17512433.2021.1902303
44. Roth N.C., Kim A., Vitkovski T. et al. Post-COVID-19 cholangiopathy: a novel entity. *Am J Gastroenterol.* 2021;116:1077-1082. doi: 10.14309/ajg.0000000000001154
45. Schulz C., Mayerle J., Stubbe H.C. et al. COVID-19 from a gastroenterological perspective. *Dtsch Med Wochenschr.* 2020;145(15):1033-1038. <https://doi.org/10.1055/a-1167-5825>
46. Singh S., Khan A. Clinical Characteristics and Outcomes of Coronavirus Disease 2019 Among Patients With Preexisting Liver Disease in the United States: A Multicenter Research Network Study. *Gastroenterology.* 2020;159(2):768-771.e3. doi:10.1053/j.gastro.2020.04.064
47. Soldera J., Balbinot R.A., Balbinot S.S. Biliary casts in post-COVID-19 cholangiopathy. *Gastroenterología y Hepatología (English Edition).* 2023;46(4):319-320. doi:10.1016/j.gastre.2022.08.003
48. Su Y.J., Chen T.H. Surgical intervention for acute pancreatitis in the COVID-19 era. *World J Clin Cases.* 2022;10:11292-11298. doi: 10.12998/wjcc.v10.i31.11292
49. Sun Z., Song Z.G., Liu C. et al. Gut microbiome alterations and gut barrier dysfunction are associated with host immune homeostasis in COVID-19 patients. *BMC medicine,* 2022;20(1):24. <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02212-0>
50. Teich N., Ludewig C., Schmelz R. et al. Auswirkungen einer SARS-CoV-2-Infektion auf Symptomatik und Therapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen. *Z Gastroenterol.* 2021;59(11):1189-1196. doi: 10.1055/a-1508-6734
51. 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;51(9):843-851. doi:10.1111/apt.15731
52. Ungaro R.C., Agrawal M., Brenner E.J. et al. New gastrointestinal symptoms are common in inflammatory bowel disease patients with COVID-19: data from an international registry. *Inflamm Bowel Dis.* 2021;28(2):314-317. doi: 10.1093/ibd/izab184
53. 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):1409-1411. doi:10.1016/j.cgh.2020.03.020
54. Uzzan M., Soudan D., Peoch K. et al. Patients with COVID-19 present with low plasma citrulline concentrations that associate with systemic inflammation and gastrointestinal symptoms. *Digestive and Liver Disease.* 2020;2(10):1104-1105. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.06.042>
55. Vanella G., Capurso G., Burti C. et al. Gastrointestinal mucosal damage in patients with COVID-19 undergoing endoscopy: an international multicentre study. *BMJ Open Gastroenterol.*

2021;8(1):e000578. doi:10.1136/bmjgast-2020-000578

56. Walrath T., Malizia R.A., Zhu X. et al. IFN- $\gamma$  and IL-17A regulate intestinal crypt production of CXCL10 in the healthy and inflamed colon. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2020;318(3):G479-G489.

doi:10.1152/ajpgi.00208.2019

57. Xie X.P., Sheng L.P., Han C.Q, et al. Features of capsule endoscopy in COVID-19 patients with a six-month follow-up: A prospective observational

study. *J Med Virol.* 2022;94(1):246-252. doi:10.1002/jmv.27308

58. Xue W., Honda M., Hibi T. Mechanisms of gastrointestinal barrier dysfunction in COVID-19 patients. *World J Gastroenterol.* 2023;29(15):2283-2293. doi:10.3748/wjg.v29.i15.2283

59. Zuo T., Zhang F., Lui G.C.Y. 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