

# COVID-19 и ассоциированные состояния: взгляд гастроэнтеролога



*Доц. Томаш О.В., проф. Коломиец В.В.,  
доц. Пивнев Б.А., асс. Кривонос Н.Ю.,  
асс. Томаш Л.А.;  
ДонНМУ им. М. Горького*

**Донецк, 2020**

# COVID-19: междисциплинарная проблема

- Поражение **респираторного** тракта – клинич. картина, тяжесть, прогноз.
- Возможно поражение **других** органов и систем, в т. ч. **ЖКТ**.
- **ЖКТ** (наряду с респираторным трактом) может быть **начальными входными** воротами инфекции.
- **Гипотеза**: типичные **респираторные** с-мы свойственны преимущественно **1-й** волне; **ЖКТ-с-мы** – **2-й**.

*Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».*

*Gu J. et al. Gastroenterology. 2020;158(6):1518–19.*

*Pan L. et al. Am J Gastroenterol. 2020;115(5):766–73.*

*Ungaro R.C. et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18(7):1409–11.*

# COVID-19:

## предпосылки поражения ЖКТ

- SARS-CoV-2: **проникновение** в клетку путём связи с **рецепторами АПФ2/АСЕ2**.
- **Max** экспрессия АПФ2-рецепторов: альвеолярные клетки 2 типа (**лёгкие**); эпителий **пищевода**; железистый эпителий **желудка**; клетки **ПЖ**; эпителий **тонкой** и **толстой** кишки.
- Имеются в **холангиоцитах** **внутрипечёночных жёлчных протоков**.
- COVID-19: ЖК-симптомы **закономерны**.

*Ивашкин В.Т. и соавт. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2020;30(3):7-13.*

*Xiao F. et al. Gastroenterology. 2020;158(6):1831–33.*

*Lu R. et al. Lancet. 2020;395(10224):565–74.*

*Zhou Z. et al. Gastroenterology. 2020;158(8):2294–7.*

# COVID-19 + ЖКТ = ...

- Гастроэнтерологические **проявления** COVID-19.
- Гастроэнтерологические **«последствия»** медикаментозной **терапии** COVID-19.
- COVID-19 на **фоне** заболеваний ЖКТ.
- COVID-19 как **«информационный индуктор / триггер»** заболеваний ЖКТ.

# COVID-19: дебют заболевания

- ЖКТ – **начальные входные** ворота инфекции.
- США (2019): **РНК SARS-CoV-2 впервые** выделена из **кала** б-ного 35 лет (дебют – **тошнота, рвота**; на след. день – **диарея**; выделение РНК – на **7** день).
- Дебют с **ЖК**-проявлений – **3-10%**.
- Возможна **ЖК**-манифестация **без дыхательной** симптоматики.
- Диагноз ставится **позднее**.
- **ЖК**-симптомы **чаще** при **тяжёлом** течении COVID-19 (в 3 раза чаще **ОРДС**).
- **Менее** благоприятный **прогноз**.

*Holshue M.L. et al. N Engl J Med. 2020 Mar 5;382(10):929–36.*

*Cha M.H. et al. World J Gastroenterol. 2020;26(19):2323–32.*

*Jin X. et al. Gut. 2020;69(6):1002–09.*

# COVID-19: обнаружение вируса в кале

- **РНК SARS-CoV-2 в кале:** с **5** дня заб-я; **max** – к **11** дню.
- У части больных **РНК в кале сохраняется** после купирования **респираторных** с-мов и **отрицат.** тестов с образцами из **дыхат.** путей.
- ПЦР: **РНК SARS-CoV-2** обнаруж. в **ДП** в теч. **16,7** дней, в **кале** – **27,9** дней от начала заб-я.
- Частота обнаружения в кале – **50%** б-ных.
- Присутствие **РНК SARS-CoV-2** в кале = **персистенция** вируса в **органах ЖКТ:** нет/**ДА.**

*To K.K.W. et al. Clin Infect Dis. 2020;12:149.  
Wu Y. et al. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5(5):434–35.  
Yang L, Tu L. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5(7):629–30.*

# COVID-19: частота симптомов поражения ЖКТ (I)

- Метаанализ (**Китай**, 29 иссл., **6084** б-ных): частота **ЖК**-симптомов - **15%** (чаще у **Ж**).
- Потеря **аппетита** (21%); **диарея** (9%); **тошнота/рвота** (6%); абдомин. **боль** (3%).
- Мультицентр. иссл. (**США/МА**, 9 центров, **318** б-ных): хотя бы **1** симптом – **61%**.
- Потеря **аппетита** (35%); **диарея** (34%); **тошнота** (27%); **рвота** (15%); абдомин. **боль** (15%); **снижение МТ** (9%).
- **+ чаще** слабость, миалгия, боль в горле, anosmia, агевзия (потеря вкус. чувствит.).
- **Агевзия/дисгевзия** – у **50%** больных COVID-19.

*Zhou Z. et al. Gastroenterology. 2020; 158 (8): 2294–7.*

*Redd W.D. et al. Gastroenterology. 2020; S0016–5085(20): 30564–3.*

*Aziz M. et al. Gastroenterology. 2020; S0016–5085(20): 30595–3.*

# COVID-19: частота симптомов поражения ЖКТ (II)

- **AGA** Institute Rapid Review of the GI and Liver Manifestations of COVID-19 (метаанализ **47** иссл./**10890** б-ных).
- **Диарея (7,7%); тошнота/рвота (7,8%); абдоминал. боль (2,7%)**.
- Нарушение **печёночных функциональных тестов (ПФТ) – 15%** (АЛТ, АСТ).



# COVID-19: печень (I)

- Поражение **печени** при COVID-19 – **многофакторный** процесс:
- (1) **прямое** воздействие SARS-CoV-2 на **гепато-** и **холангиоциты** (вспышка **SARS** [2003]/SARS-CoV-1: повреждение печени у **60%**; геном SARS-CoV-2 на **82%** идентичен SARS-CoV-1);
- (2) **опосредованное** поражение при «цитокиновом шторме»;
- (3) **ишемическое** повреждение вследствие **тромбоза** и/или присоединения **бактериальной** инфекции и **сепсиса** с полиорганной недостаточностью;

*Chau T.N. et al. Hepatology. 2004;39(2):302–10.  
Youssef M. et al. J Med Virol. 2020 Oct;92(10):1825-33.  
Abdulla S. et al. Cureus. 2020 Oct 13;12(10):e10923.*

# COVID-19: печень (II)

- (4) **лекарственное** поражение печени – широкое применение парацетамола, АБ, п/вир. препаратов, гидроксихлорохина; тах – **лопинавир, ритонавир** (исходно нормальные б/хим. показатели печени **чаще** менялись при лечении последними).
- (5) обострение/декомпенсация предсуществовавших **хронических заболеваний печени** (гепатиты, циррозы) вследствие самой **инфекции** и её **медикаментозной** терапии.
- Сложности в диагностике **конкретных** причин поражения печени.

*Fan Z. et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18 (7):1561–6.*

*Youssef M. et al. J Med Virol. 2020 Oct;92(10):1825-33.*

# COVID-19: печень (III)

- Метаанализ (20 ретроспект. иссл. / 3428 чел.): нарушение ПФТ (АСТ) ассоциируется с более тяжёлым течением COVID-19 (ранний предиктор); важен контроль ПФТ до интенсивной терапии.
- США (NY), 1059 чел.: min 1 ГЭ-симптом – 33%; нарушение min 1 ПФТ (АЛТ, АСТ, ОБ, ЩФ) – 62%; более высокая смертность (2-й по значимости предиктор после гипоксии!).
- США (NY), 892 чел.: любая ГЭ-симптоматика – 25%; повышение АСТ – 56%, АЛТ – 40%, ЩФ – 12%, ОБ – 4,3%.
- Повышение ОБ ассоциировалось с повышением смертности.
- Повышение АСТ – чаще при тяж. течении COVID-19 (реанимационное отд., интубация, смертность).

*Hajifathalian K. et al. Gastroenterology. 2020 Sep;159(3):1137-40.*

*Youssef M. et al. J Med Virol. 2020 Oct;92(10):1825-33.*

*Ferm S. et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020 Sep;18(10):2378–9.*

# COVID-19: хронические заболевания печени (I)

- **Все** пациенты с **ХЗПеч без COVID-19** должны **продолжать** лечение в **полном** объёме исходя из его **обычной** клинической обоснованности + **строгое** соблюдение **профилактич.** мер (рекомендации EASL, AASLD, APASL).
- **НАЖБП**: в **6 раз** выше риск **тяжёлого** течения COVID-19.
- **ХВГ В**: вероятно, **не оказывает** влияния на **исходы** COVID-19; возможна **активация ВГ В** при лечении ГК/тоцилизумабом – скринирование на **HBs-ag** (рекомендация **APASL**).
- **ХВГ В/С**: **не начинать** противовир. терапию в условиях вспышки COVID-19.

*Guan W.-J. et al. N Engl J Med. 2020;382(18):1708–20.  
Kushner T. et al. Clin Liver Dis (Hoboken). 2020 May 21;15(5):195-9.  
Reddy K.R. Clin Liver Dis (Hoboken). 2020 May 21;15(5):191-4.*

# COVID-19: хронические заболевания печени (II)

- **ПСХ:** под влиянием COVID-19 течение **ухудшается** (контроль **ЩФ** и **ГГТ**).
- **АИГ:** при **лёгком** течении **COVID-19** доза иммуносупрессантов **не снижается**; роль ГК **неясна**.
- **Неподтверждённая гипотеза:** иммунная **супрессия** может обеспечить потенциальную защиту при **max тяжёлом** течении COVID-19.
- **ЦП, ГЦК:** большая **восприимчивость** к COVID-19 с учётом **иммунодефицитного** сост-я.

*Alqahtani S.A., Schattenberg J.M. United European Gastroenterol J. 2020;8(5):509–19.*

*Xu Z. et al. Lancet Respir Med. 2020;8(4):420–2.*

*Li X. et al. J Pharm Anal. 2020;10(2):102–8.*

*Zhang C. et al. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5(5):428–30.*

# COVID-19: хронические заболевания печени (III)

- **EASL**: концепция синдрома **острой** печёночной недостат-ти, возникающей на **фоне** имевшейся **хронической (ОПНХ)**.
- **ЦП + COVID-19 = ОПНХ с высок. смертностью.**
- **Lombardy (North. Italy): 50 б-ных с ЦП+COVID.**
- **30-дн. смертность – 34% (COVID без ЦП – 18%; ЦП + бактериальная инфекция – 17%).**
- **Б-ные ЦП при COVID-19 имеют высокий риск фатальной декомпенсации ЦП.**

# COVID-19: хронические заболевания печени (IV)

- **Хронические** заб-я печени + **COVID-19:**
- **(1) мониторинг б/хим.** тестов печени (АЛТ, АСТ, Бр, ЩФ);
- **(2) учёт гепатотоксичности** лекарственных ср-в, используемых для лечения вирусной инфекции.
- **Парацетамол:** до 2 г/сут. (AASLD); до 2-3 г/сут. (EASL).
- **НПВП:** при необходимости (AASLD); нет (EASL).

# COVID-19: поджелудочная железа

- SARS-CoV-2 способен **повреждать** клетки **ПЖ**.
- Повышение уровней **ферментов (амилаза, липаза)** и **глюкозы** крови.
- Иссл. **Wang** и соавт. (**Wuhan**): **52** чел. с COVID-19 (**пневмония**); у **17%** (9 чел.) – лаборатор. пр-ки поражения ПЖ (**гиперамилаз/липаз/емия**) **без** клиники ОП; у **6 чел.** из 9 – **гипергликемия**.
- **Антипиретики**: токсический эффект на ПЖ.
- **Аутопсия**: частота развития **ОП** при COVID-19 м. б. **выше** диагностируемой на основании **клинических** данных.
- Изучается возможная роль инфекции COVID-19 как **ФР СД**.

*Wang F. et al. Gastroenterology. 2020 Jul;159(1):367–70.*

*Lax S.F. et al. Ann Intern Med. 2020;173(5):350–61.*

*Dirweesh A. et al. Gastroenterology. 2020;159(5):1972–4.*



# COVID-19: кишечник (I)

- Поражение **энтеро- и колоцитов** (от **12-перстной** до **прямой** кишки).
- Антибиотикоассоциированная диарея (**ААД**).
- **AGA** и **BSG** – подробные **рекомендации** в отношении пациентов с **ХВЗК** (НЯК, БК).
- **ФР** инфицирования – **иммуносупрессоры**; высокая **активность ВЗК**; **пожилые**; **беременные**; **соп. ГБ и СД**; посещение **медучреждений**.
- **ВЗК без COVID-19**: **продолжать** терапию **месалазином, ГК**; **нежелательно** назначение/повышение дозы **биологических** препаратов.

*Kennedy N.A. et al. Gut. 2020;69(6):984–90.  
Rubin D.T. et al. Gastroenterology. 2020 Jul;159(1):6-13.*

# COVID-19: кишечник (II)

- ВЗК + COVID-19 (лёгкое течение): месалазин, преднизолон (менее 20 мг/сут.) / переход на будезонид, воздержаться от метотрексата, азатиоприна, 6-меркаптопурина, тофацитиниба; отложить на 2 нед. (до выздоровления) биологическую терапию (в идеале до исчезновения Ig M и появления Ig G).
- ВЗК + COVID-19 (средне/тяжёлое течение): месалазин, преднизолон 20 мг/сут (снижение дозы на 10 мг/нед.) / переход на будезонид (9 мг/сут. 8 нед.) или беклометазон; остальное – аналогично.
- Эндоскопия, оперативное лечение – после обязат. тестирования на РНК SARS-CoV-2.

*Kennedy N.A. et al. Gut. 2020;69(6):984–90.*

*Rubin D.T. et al. Gastroenterology. 2020 Jul;159(1):6-13.*

# COVID-19: функциональные заболевания ЖКТ

- Компоненты, формирующие **дистресс-синдром** у жителей **ДНР**:
  - (1) военные действия;
  - (2) непризнание суверенитета республики;
  - (3) неопределённые перспективы по всем направлениям;
  - (4) проблемы с трудоустройством (профессиональная нереализованность, финансовая несостоятельность);
  - (5) отсутствие свободы передвижения;
  - (6) страх болезни и смерти от **COVID-19**.
- Итог: значительный **рост заболеваемости** СРК, ФД, билиарными дискинезиями.

# COVID-19: практические рекомендации AGA (1-2)

- (1) амб. пациенты с **впервые** возникшей **диареей**: оценить степень **риска инфицирования SARS-CoV-2**; верифицировать **COVID-ассоциированные симптомы** (лихорадка, кашель, обышка, озноб, мышечная и головная боль, боль в горле, новая потеря вкуса или запаха) и **другие ЖК-симптомы** (тошнота, рвота, боль в животе).
- (2) амб. пациенты с **впервые** возникшими **ЖК-симптомами** (тошнота, рвота, абдоминал. боль, диарея): отслеживать **COVID-ас. с-мы** [см. (1)], т. к. ЖК- могут на несколько дней **опережать** их. При **высоком риске** инфицирования целесообразен **тест** на COVID-19.

# COVID-19: практические рекомендации AGA (3-5)

- (3) Госпит. пациенты с **вероятным** или **подтверждённым** д-зом COVID-19: **выяснить анамнез ЖК-симптомов** и их **характеристики** (начало, продолжительность, тяжесть).
- (4) В настоящее время **нет** достаточных **доказательств** целесообразности **стул-теста** для **диагностики/мониторинга** COVID-19 в рамках повседневной клинической практики.
- (5) Пациенты (**амб., стац.**) с **вероятным** или **подтверждённым** д-зом COVID-19: при **повышении ПФТ** рассмотреть **альтернативные причины** этого.

# COVID-19: практические рекомендации AGA (6-7)

- **(6) Госпит.** пациенты с **вероятным** или **подтверждённым** д-зом COVID-19: определить **исходные ПФТ** и контролировать их в течение **всего периода госпитализации**, особенно в контексте **медикаментозной терапии COVID-19**.
- **(7) Госпит.** пациенты, получающие медикаментозную **терапию COVID-19**: оценить связанные с лечением **побочные эффекты** со стороны **ЖКТ** и **печени**.

# Спасибо за внимание!



- **Желаем всем крепкого здоровья и профессиональных успехов!**