

COVID-19 и желудочно-кишечный тракт: больше, чем кажется на первый взгляд



*к.м.н., доц. Томаш О.В.,
к.м.н., доц. Пивнев Б.А.,
к.м.н. Грушко И.В.,
асс. Томаш Л.А.¹;*

*кафедра внутренних болезней №1,
¹кафедра мед. реабилитации и ЛФК
ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО*

Донецк, 2021

COVID-19:

междисциплинарная проблема

- COVID-19 – это **не только** поражение **респираторного** тракта, степень которого **определяет** клиническую картину, тяжесть и прогноз заболевания.
- Возможно поражение и **других** органов и систем, в т. ч. **ЖКТ**.
- В связи с этим примечательно название **статьи** S.C. Ng и H. Tilg, опубликованной в **Gut** (журнал Британской мед. ассоциации): «COVID-19 and the GI tract: more than meets the eye» (**COVID-19 и ЖКТ: больше, чем кажется на первый взгляд**).
- **ЖКТ** (наряду с респираторным трактом) может быть **начальными входными воротами** инфекции.
- **Гипотеза**: типичные **респираторные** симптомы свойственны преимущественно **1-й волне** (до 15.05.20), **гастроинтестинальные** симптомы – **2-й** (после 15.05.20).
- **Частота** гастроинтестинальных симптомов (**ГИС**) при COVID-19: **2-79,1%**; **ГИС предшествуют** респираторным симптомам или **сочетаются** с ними.

Ng SC, Tilg H. Gut. 2020 Jun;69(6):973-4.

Elshazli RM. et al. J Med Virol. 2021 May;93(5):2740-68.

Groff A. et al. Ochsner J. 2021 Summer;21(2):177-80.

Wang MK. et al. World J Clin Cases. 2021 Jun 6;9(16):3796-813.

COVID-19:

предпосылки поражения ЖКТ

- SARS-CoV-2: **проникновение** в клетку путём связи с **рецепторами АПФ2** (англ. ACE2).
- Экспрессия АПФ2 в **респираторном** тракте (включая полость **рта** и **носа**, **тах** – **лёгкие** [альвеолярные клетки 2 типа]): лихорадка, кашель, anosmia, дисгевзия.
- **Распространённость АПФ2 в ЖКТ выше (sic!), чем в лёгких!**
- **Максимальная** экспрессия АПФ2: **желудок**, **тонкая** кишка; **меньше** в **пищевод**, **печени** (**холангиоциты внутрипечёночных жёлчных протоков**), **толстой** кишке; присутствует в **поджел. железе**; ЖК-симптомы **закономерны**.
- **Различная** экспрессия и распределение АПФ2 в тех или иных отделах ЖКТ отчасти объясняют **вариабельность ГИС** у пациентов с COVID-19.

Hamming I. et al. J Pathol. 2004;203:631–7.

Xiao F. et al. Gastroenterology. 2020;158:1831–3.e3.

Ong J, Dan YY. Dig Dis Sci. 2021 Oct;66(10):3228-30.

COVID-19: механизмы поражения ЖКТ

- **Прямая вирусная инвазия** в клетки-мишени ЖКТ (очевидно, АПФ2-зависимый процесс).
- **АПФ2-дизрегуляция** в органах ЖКТ.
- **Иммуноопосредованное повреждение** тканей.
- Кишечный **дисбиоз** (нарушение микробиоты снижает барьерную функцию киш-ка и способствует вторичной **бактериальной инфекции**).
- **Лекарственное** поражение.
- **Регуляторные нарушения по оси «мозг – ЖКТ»** (англ. brain-gut axis) вследствие COVID-19-индуцированного хронического **дистресс-синдрома**.
- Нарушение **кровообращения** вследствие гиперкоагуляции (**тромбозы**).

COVID-19 + ЖКТ = ...

- Гастроэнтерологические **проявления** COVID-19 и постковидного синдрома.
- Гастроэнтерологические **«последствия» медикаментозной терапии** COVID-19.
- COVID-19 на **фоне** уже имеющихся заболеваний ЖКТ.
- COVID-19 как **«информационный индуктор / триггер» функциональных** заболеваний ЖКТ.
- **Кислотосупрессивная** терапия и COVID-19.

COVID-19: «гастроинтестинальный» дебют заболевания

- ЖКТ может быть **первичными** или **единственными входными воротами** инфекции; положит. стул-тест у **29-55%** инфицир.
- **ЖК**-проявления в **дебюте** COVID-19: **3-10%** б-ных.
- Возможна **ЖК**-манифестация **без респираторной** симптоматики и **лихорадки** (последние появляется **позднее**).
- В этом случае диагноз COVID-19 ставится **позже**, что может **ухудшать** как конкретную **клиническую** ситуацию, так и **эпидемиологическую** ситуацию в целом.
- Первый офиц. зарегистрир. б-ной в США (01.2020): начальные с-мы – кашель, субфебрилитет, **тошнота**, **рвота**, затем + **диарея**; из кала **впервые** выделена **РНК SARS-CoV-2**; материал из носо- и ротоглотки также дал **позитивный ПЦР-тест**.
- У **43%** б-ных **вирус в кале** определяется до **70 дней** от первых симптомов б-ни (в т. ч. и **после** клинического выздоровления и отрицат. тестов с респираторным материалом).

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

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

van Doorn AS. et al. Aliment Pharmacol Ther. 2020;52:1276–88.

Ong J, Dan YY. Dig Dis Sci. 2021 Oct;66(10):3228-30.

COVID-19: спектр гастроинтестинальных симптомов (I)

- Наиболее **распространённые** гастроинтестинальные с-мы (ГИС) при COVID-19: **диарея, тошнота, рвота, абдоминальная боль**, нарушение **печёночных функциональных тестов (ПФТ)**: повышение трансаминаз (**АЛТ, АСТ**), щелочной фосфатазы (**ЩФ**), общего билирубина (**ОБ, Бр**).
- США: **хотя бы 1** ГИС – **61,3%** больных.
- Некоторые исследователи к ГИС относят также **анорексию, похудение, вкусовые нарушения (дис- и агевзию), ЖК-кровотечения**.
- **ГИС** могут быть **единственными** проявлениями COVID-19 на протяжении **всего** периода б-ни (**без** респираторных симптомов), в т. ч. и при наличии КТ-признаков поражения **лёгких** – так называемый **GI-COVID** (*англ. gastrointestinal*); **1-25%** всех б-ных.

Dornell RD. JGH Open. 2020 Nov 21;5(1):107-15.

Groff A. Ochsner J. Summer 2021;21(2):177-80.

Concas G. et al. Dig Dis Sci. 2021 Jul;31;1-21.

Ong J, Dan YY. Dig Dis Sci. 2021 Oct;66(10):3228-30.

COVID-19: частота гастроинтестинальных симптомов (II)

- Распространённость ГИС (как в **сочетании** с неГИС, так и **изолированно**) демонстрирует исследование Ghoshal U.C. и соавт. (Северная Индия, 2020).

- **Обследовано** (назо-/орофарингеальный ПЦР-тест) - **16317** чел.

- **Позитивных** (инфицированных) - **252** чел. (**1,5%**).

- Из них: **208** (85,5%) **асимптомных** и **44** (14,5%) **симптомных**.

- Из **44** симптомных **18** (40,9%) имели **только неГИС**, **15** (34,1%) – **ГИС + неГИС**, **11** (25%) – **только ГИС**.

- Таким образом, в данном исследовании частота **ГИС** среди **инфицированных** лиц составила **10,1%**, среди **симптомных** - **59,1%**, в том числе «изолированный» **GI-COVID** – **25%**.

COVID-19: частота гастроинтестинальных симптомов (III)

- **AGA (American Gastroenterological Association) Institute Rapid Review of the GI and Liver Manifestations of COVID-19** (метаанализ **47** иссл./**10890** б-ных; опубликовано **07.2020**).

- **Диарея (7,7%); тошнота/рвота (7,8%); абдоминальная боль (2,7%); нарушение ПФТ (15%)**.

- В документе имеется фраза «**Expiration Date: 3 months**» (буквально: срок годности: 3 мес.); очевидно, авторы предполагали, что могут появиться **новые данные**, отличающиеся от опубликованных.

- Действительно, метаанализы **2020-21** г.г. приводят **более высокие %**; возможно, это связано с **новыми штаммами SARS-CoV-2**.

COVID-19: частота гастроинтестинальных симптомов (III)

- **Диарея – самый частый** ГИС при COVID-19 (без учёта анорексии, похудения, дис-/агевзии).
- **2-49,5%** б-ных; выше при COVID-ассоциир. **повреждении ПЖ.**
- Высокая (по сравнению с другими ГИС) частота объясняется **максимально высокой экспрессией АПФ2** в эпителии ЖКТ, особенно в **подвздошной** кишке.
- **Ранний** симптом; появляется через **1-8 дней** (в среднем **3,3 дня**) после инфицирования; **в дебюте** COVID-19 может быть **единственным** симптомом.
- Может вызывать электролитные нарушения (**гипо-Na-емия**), что **утяжеляет** течение основного заболевания.
- Диарея повышает риск развития **шока, острого повреждения почек**, потребности в **интубации, вазопрессорах**, нахождения в **ОИТ** и **летального** исхода в **2,2-3,2** раза.

Tian Y. et al. Aliment Pharmacol Ther. 2020;51(9):843-851.

Fang D. et al. Chin J Dig. 2020;E005.

Concas G. et al. Dig Dis Sci. 2021 Jul;31¹⁰;1-21.

Rogers HK, et al. Indian J Gastroenterol. 2021 Sep 27;1-10.

COVID-19: частота гастроинтестинальных симптомов (IV)

- **Тошнота/рвота** входят в число **наиболее распространённых** ГИС.
- Частота: **1-26%**.
- Как правило, **не являются дебютными**, а появляются на протяжении **всего инфекционного** периода.
- **Тошнота** может быть **единственным** проявлением **GI-COVID**.
- **Абдоминальная боль** распространена меньше: **3-9,2%**; чаще отмечается у пациентов, находящихся в **ОИТ** и ассоциируется с **тяжёлым течением** COVID-19.
- **Анорексия**: **менее** специфический ГИС; частота **39,9-50%**; выше у пациентов, находящихся в **ОРИТ** (66,7% vs 30,4% у неОРИТ-пациентов) и при COVID-ассоциированном **повреждении ПЖ**.

Wang D. et al. AMA 2020;323:1061–9.

Wang F. et al. Gastroenterology 2020;S0016–5085:30409–11.

Tian Y. et al. Aliment Pharmacol Ther. 2020;51(9):843-851.

Shehab M. et al. BMJ Open Gastroenterol. 2021 Mar;8(1):e000571.

Concas G. et al. Dig Dis Sci. 2021 Jul;31;1-21.

Постковидный синдром: гастроинтестинальные симптомы

- Исследование **Blackett J.W.** и соавт. (**США**, 2020-21); **2** разные подгруппы участников: **(a)** и **(b)**.
- **(a)** У **147** пациентов **без** каких-либо заболеваний **ЖКТ** в **анамнезе** во время **госпитализации** по поводу COVID-19 в стационаре имели место следующие **ГИС**: **диарея (23%)**, **тошнота/рвота (21%)** и **абдоминальная боль (6.1%)**.
- После **выписки** в течение периода наблюдения **1-6 мес.** (в ср. **106 дней**) как **min 1 ГИС** присутствовал у **16%** переболевших; при этом наиболее распространёнными **ГИС** были: **абдоминал. боль (7.5%)**, **запор (6.8%)**, **диарея (4.1%)** и **рвота (4.1%)**.
- **(b)** Из **285 переболевших COVID-19**, которые **не имели** никаких заболеваний **ЖКТ** ни **до**, ни **во время** болезни, **114 чел. (40%)** сообщили о **ГИС**, **впервые возникших в постковидном периоде**.
- **Причины** ГИС в постковидном периоде требуют **изучения**.
- Не исключено, что эти ГИС могут носить **функциональный** характер (дизрегуляция по оси «головной мозг – ЖКТ»).

COVID-19: печень (I)

- Частота вовлечения **печени** в пат процесс: **15-50%**; **выше** при **тяжёлом** течении COVID-19.
- Повышение **АЛТ/АСТ** и обычно умеренное повышение **Бр** (ассоциир. с увеличением **тяжести** и **смертности**).
- Поражение **печени** – **многофакторный** процесс:
 - (1) **прямое** воздействие SARS-CoV-2 на **гепато-** и **холангиоциты** (при вспышке **SARS [2003]/SARS-CoV-1** повреждение печени отмечено у **60%**; геном SARS-CoV-2 на **82% идентичен** геному SARS-CoV-1);
 - (2) **опосредованное** поражение при **системном** инфекционном воспалении и «цитокиновом шторме»;
 - (3) **ишемическое** повреждение вследствие **тромбоза** и/или присоединения **бактериальной** инфекции и **сепсиса** с полиорганной недостаточностью;
 - (4) **иммуноопосредованный гепатит**;

COVID-19: печень (II)

- (5) **лекарственное** поражение печени: парацетамол, антибиотики, п/вирусные препараты, гидроксихлорохин; **так** токсичны **лопинавир, ритонавир, ремдесивир, тоцилизумаб, умифеновир** (исходно нормальные ПФТ **чаще** менялись при лечении последними);
- (6) **гипоксия** вследствие поражения лёгких;
- (7) обострение/декомпенсация предсуществовавших **хронических заболеваний печени** (гепатиты, циррозы) вследствие самой **инфекции** и её **медикаментозной** терапии;
- (8) **застой** в печени вследствие **вентиляции с положительным** давлением.
- Диагностика **конкретных** причин поражения печени при COVID-19 **крайне сложна.**

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.

Ding ZY. et al. J Hepatol. 2021;74:1295–302.

COVID-19: хронические заболевания печени (I)

- Все пациенты с **хр. заб-ями печени без COVID-19** должны **продолжать** лечение в **полном** объёме исходя из его **обычной** клинич. обоснованности и **строго** соблюдать **профилактич.** меры (рекомендации *EASL, *AASLD, *APASL).
- **Неалк. жировая б-нь печени:** 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 глюкокортикоидами [ГК]/тоцилизумабом, поэтому необходимо скринирование на **HBs-ag** (рекомендация ***APASL**).
- **ХВГ В/С:** **не начинать** противовирусную 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)

- **Первичный склерозир. холангит:** под влиянием COVID-19 течение **ухудшается**; необходим контроль **ЩФ** и гаммаглутамилтрансферазы (**ГГТ**).
- **Аутоиммунный гепатит:** при **лёгком** течении **COVID-19** доза иммуносупрессантов **не снижается**; роль ГК **неясна**.
- **Неподтверждённая гипотеза:** иммунная **супрессия** может обеспечить потенциальную защиту при **тах тяжёлом** течении COVID-19.
- **Цирроз (ЦП), рак печени:** большая **восприимчивость** к COVID-19 с учётом **иммунодефицитного** состояния.

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 недостаточности, возникающей на **фоне** имевшейся **хронической (ОПНХ)**.
- **ЦП + COVID-19 = ОПНХ с высокой смертностью.**
- Исследование Iavarone M. и соавт. (Lombardy, Италия, 2020): **50 б-ных с ЦП+COVID.**
- 30-дневная смертность – **34%** (2 группы сравнения: **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 ПФТ (АЛТ, АСТ, ОБ, ЩФ, ГГТ);

■ (2) учёт гепатотоксичности лекарственных средств, используемых для лечения вирусной инфекции.

■ Парацетамол: до 2 г/сут. (*AASLD); до 2-3 г/сут. (*AASLD); не рекомендованы (*EASL).

* EASL – Европ. ассоциация по изучению печени;
AASLD – Амер. Ассоциация по изучению болезней печени;
APASL – Азиатско-Тихоокеанская ассоциация по изучению печени.

COVID-19: поджелудочная железа

- SARS-CoV-2 способен **повреждать** клетки **ПЖ** (**экзокринные железы** и **островковые клетки**).
- Повреждение ПЖ сопровождается повышением уровней **ферментов** (**амилаза, липаза**) и **глюкозы** крови.
- Иссл. **Wang F.** и соавт. (**Wuhan, 2020**): **52** чел. с COVID-19 (**пневмония**); у **17%** (9 чел.) – лабор. пр-ки поражения ПЖ (**гиперамилаз- и -липаземия**) **без** клиники **острого панкреатита (ОП)**; у **6** чел. из 9 – **гипергликемия**.
- **НПВП, глюкокортикоиды**: токсический эффект на ПЖ.
- **Аутопсия**: частота развития **ОП** при COVID-19 может быть **выше** диагностируемой на основании **клинических** данных.
- Изучается возможная роль инфекции COVID-19 как **фактора риска панкреатогенного СД (СД 3с типа)**.

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.

Concas G. et al. Dig Dis Sci. 2021 Jul;31;1-21

COVID-19: кишечник (I)

- Поражение **энтеро-** и **колоцитов** (от **12-перстной** до **прямой** кишки).
- Антибиотикоассоциированная диарея (**ААД**).
- **AGA** и **BSG** (The **B**ritish **S**ociety of **G**astroenterology): подробные **рекомендации** в отношении пациентов с хронич. воспалит. заб-ями к-ка (**ВЗК**: неспецифич. язвенный колит, б-нь Крона).
- **Факторы риска** инфицирования – **иммуносупрессоры**; высокая **активность ВЗК**; **пожилые**; **беременные**; **соп. ГБ** и **СД**; посещение **медучреждений**.
- (1) **ВЗК без COVID-19**: **продолжать** терапию **месалазином, ГК**; в период пандемии **нежелательно** назначение/повышение дозы **биологических** препаратов.

COVID-19: кишечник (II)

- (2) 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).
- (3) 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 (2).
- Эндоскопия, оперативное лечение – после обязат. тестирования на РНК SARS-CoV-2.

COVID-19: функциональные заболевания ЖКТ (I)

- На сегодняшний день имеются лишь **единичные исследования «постковидных» функциональных нарушений ЖКТ** (синдром раздражённой кишки [**СРК**], функциональная диспепсия [**ФД**], **функциональная абдоминальная боль** [«абдоминальная мигрень»]).
- Эти нарушения могут требовать **значительных экономических, социальных и медицинских затрат.**
- **ГИС** в сочетании с **соматизацией, тревожностью, депрессией** у постковидных лиц могут свидетельствовать об **общих биологических механизмах соматоформных расстройств и функциональной патологии ЖКТ.**
- **Психологическая коморбидность и COVID-ассоциированный стресс – факторы риска,** которые требуют **коррекции.**

Noviello D. et al. Neurogastroenterol Motil. 2021 Jun 1;e14187.

Farello G. et al. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2021 Sep;25(18):5836-42.

Mikocka-Walus A. J Clin Psychol Med Settings. 2021 Sep 7;1-12.

Ghoshal UC, et al, J Gastroenterol patol, 2021 Oct 20,

COVID-19: функциональные заболевания ЖКТ (II)

■ Компоненты, формирующие **дистресс-синдром** у жителей **ДНР** (собственные данные на основе анкетирования пациентов):

- (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 (проблемы на КПВВ, «самоизоляция», локдаун);
- (6) страх болезни и смерти от COVID-19 / смерть родных и близких.

■ **Результат:** значительный рост первичной заболеваемости СРК, ФД, билиарными дискинезиями и обострение преобладающей функциональной патологии ЖКТ.

COVID-19: ингибиторы протонной помпы

- **ИПП**, максимально подавляя секрецию HCl, снижают де-контаминационную (обеззараживающую) ф-цию желудочного барьера и тем самым могут **повышать риск** различных **инфекций респираторной** системы (негоспитальные и вентилятор-ассоциир. пневмонии) и **ЖКТ** (ОКИ, спонтанный бак. перитонит, холангит, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке).

- Данные о **взаимосвязи COVID-19** и приёма **ИПП** **противоречивы**, однако многие исследования указывают на то что **приём ИПП повышает риск инфицирования SARS-CoV-2, тяжёлого течения COVID-19, вторичной инфекции и летального** исхода.

- В период пандемии следует по возможности **отказаться** от кислотосупрессивной терапии или отдавать предпочтение **более безопасным при COVID-19 H₂-блокаторам**.

Toubasi AA. et al. Arch Med Res. 2021 Aug;52(6):656-9.

Israelsen SB. et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021 Sep;19(9):1845-54.

Yan C. et al. Jpn J Infect Dis. 2021 May 31.

Mazzeo G. et al. Monaldi Arch Chest Dis. 2021 Oct 19.

COVID-19: практические рекомендации AGA (1-4)

- (1) **Амб.** пациенты с **впервые** возникшей **диареей**: оценить степень **риска инфицирования SARS-CoV-2**; верифицировать **COVID-ассоциир. симптомы** (лихорадка, кашель, одышка, озноб, мышечная/головная боль, боль в горле, новая потеря вкуса или запаха) и **другие ГИС** (тошнота, рвота, боль в животе).
- (2) **Амб.** пациенты с **впервые** возникшими **ГИС** (тошнота, рвота, абдоин. боль, диарея): отслеживать **COVID-ассоциир. с-мы** [см. (1)], т. к. **ГИС** могут на несколько дней **опережать** их. При **высоком риске** инфицирования сделать **тест** на COVID-19.
- (3) **Госпит.** пациенты с **вероятным** или **подтверждённым** COVID-19: **выяснить анамнез ГИС** 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.

COVID-19: практические рекомендации AGA (5-7)

- (5) Пациенты (амб., стац.) с вероятным или подтверждённым д-зом COVID-19: при повышении ПФТ рассмотреть альтернативные причины этого.
- (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!
- «Наше дело правое, враг будет разбит, победа будет за нами!»

В.М. Молотов