

ИНФЕКЦИЯ COVID-19 ГЛАЗАМИ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГА

Авторы: Овчарова Камиля Хасаиновна (Северо-западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова)
Рыльский Ростислав Максимович (Северо-западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова)

Аннотация: Желудочно-кишечный тракт и печень не щадят, когда речь идет о заболевании, вызванном коронавирусом 2019 года (КОВИД-19), поскольку он поражает не только дыхательные пути, но и является системным заболеванием, вызывающим поражение многих органов. В этом обзоре мы объединили все клинически значимые данные для врачей, лечащих больных с этой инфекцией, особенно для гастроэнтерологов. Следует иметь в виду, что симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта могут быть первыми и/или единственными индикаторами инфекции COVID-19, поэтому эту инфекцию следует заподозрить, когда пациент, подвергавшийся риску, сообщает о таких симптомах, как диарея, потеря аппетита, абдоминальная боль, тошнота и/или рвота.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, новая коронавирусная инфекция, желудочно-кишечный тракт

ВСТУПЛЕНИЕ

Зарегистрирован первый случай заболевания КОВИД-19, вызванного коронавирусом 2 типа — возбудителем тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) (англ. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* - SARS-CoV-2) . в китайском городе Ухань в декабре 2019 года в [1]. Все началось с того, что в этом городе было зарегистрировано несколько случаев пневмонии неизвестной этиологии [2]. В настоящее время хорошо известно, что это тяжелый острый респираторный синдром, вызванный коронавирусом типа 2, новым типом бета-коронавируса человека [3]. Коронавирусы представляют собой семейство одноцепочечных РНК-содержащих вирусов. Последовательность генома вируса SARS-CoV-2 имеет 82,0% сходства с вирусом SARS-CoV [4]. Вирус SARS-CoV-2 чрезвычайно быстро распространялся воздушно-капельным путем, что привело к глобальной пандемии, которая была объявлена 11 марта 2020 года Всемирной организацией здравоохранения [5].

Первыми проявлениями этого заболевания чаще всего являются симптомы со стороны дыхательных путей, но в настоящее время хорошо известно, что COVID-19 — это системное заболевание, поражающее множество органов. Это можно объяснить рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), через который вирус проникает в клетку [6]. Рецепторы АПФ2 обнаружены в альвеолярных клетках 2 типа в легких, в железистых клетках желудка, в эпителиальных клетках энтероцитов, в подвздошной и толстой кишке, в большинстве холангиоцитов и менее чем в 3,0% гепатоцитов [7], [8], [9].

ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЙ ТРАКТ

Наиболее распространенными желудочно-кишечными симптомами инфекции

COVID-19 являются диарея, боль в животе, тошнота, рвота и потеря аппетита [10]. Желудочно-кишечные симптомы присутствуют у 3,0–39,6% пациентов с COVID-19, и наиболее частым из этих симптомов является диарея [6]. Как уже упоминалось, заболевание COVID-19 обычно поражает дыхательные пути и вызывает повышение температуры тела, кашель и недомогание [10], но также вызывает жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта, которые могут быть первыми и единственными симптомами этой инфекции [6].

До сих пор нет ответа на вопрос, является ли желудочно-кишечный тракт потенциальным путем передачи этой инфекции (фекально-оральный путь передачи). Даже сейчас, спустя более 3 лет после начала пандемии, проба кала не используется в повседневной практике для диагностики инфекции COVID-19. По-прежнему золотым стандартом является мазок из носоглотки, хотя в стуле пациентов также доказано наличие РНК вируса SARS-CoV-2 [11]. Кроме того, РНК вируса SARS-CoV-2 можно было выделить в образце кала даже после отрицательного мазка из носоглотки [12]. Поэтому можно предположить, что таким путем инфекция может передаваться, даже если вирус уже не присутствует в дыхательных путях [13].

ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ ПРОЦЕДУРЫ

Эндоскопия верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) является проблемой в условиях пандемии COVID-19. Поскольку эндоскопические процедуры требуют тесного контакта между эндоскопистом и пациентом, существует высокий риск передачи инфекции, особенно в случае инфекции, передающейся воздушно-капельным путем, такой как инфекция COVID-19, которая также имеет возможный путь передачи. передачи фекально-оральным путем. В связи со всем вышеперечисленным, эндоскопические вмешательства следует проводить только в случаях острого желудочно-кишечного кровотечения, да и то иногда больных можно лечить консервативно, при кровотечении из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, максимальными дозами ингибиторов протонной помпы и гемостатиками.

Эндоскопия верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с COVID-19 показала эрозии и изъязвления слизистой оболочки, похожие на герпес, а биопсия подтвердила наличие вируса SARS-CoV-2 [14]. Как уже упоминалось, эндоскопия верхних отделов желудочно-кишечного тракта в основном требуется в случае острого желудочно-кишечного кровотечения, что можно объяснить побочным эффектом применения низкомолекулярного гепарина, который назначают пациентам в профилактических целях для предотвращения тромбоэмболических осложнений, вызванных COVID-19 и/или диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, что часто является следствием сепсиса [15].

Как известно, РНК вируса SARS-CoV-2 присутствует в стуле пациента [11], поэтому колоноскопия также несет в себе высокий риск передачи инфекции. Диарея и кровотечения из нижних отделов желудочно-кишечного тракта также часто встречаются у пациентов с инфекцией COVID-19. При проведении колоноскопии часто выявляется изъязвление толстой кишки, но также наблюдаются дивертикулез или ишемия толстой кишки (рис. 1) [15]. Ишемический колит, вероятно, является

следствием гиперкоагуляции и эндотелиальной дисфункции, которые вызываются вирусом SARS-CoV-2 [15].

РИСУНОК 1. РЕЗУЛЬТАТЫ колоноскопии У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ БОЛЕЗНЬЮ COVID-19; ИШЕМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТОЛСТОЙ КИШКИ (А) И СЕГМЕНТАРНЫЙ КОЛИТ, СВЯЗАННЫЙ С ДИВЕРТИКУЛЕЗОМ (В)

ПАЦИЕНТЫ, СТРАДАЮЩИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

Возраст, мужской пол и сопутствующие заболевания пациента (артериальная гипертензия, сахарный диабет, злокачественные новообразования, сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания) влияют на более высокую смертность больных, страдающих заболеванием COVID-19 [16]. В гастроэнтерологии имеется большое количество пациентов, страдающих воспалительными заболеваниями кишечника, а у некоторых есть и другие сопутствующие заболевания. Кроме того, многие пациенты, страдающие воспалительными заболеваниями кишечника, находятся на иммуносупрессивной или биологической терапии. Учитывая то, как действуют эти препараты, существует больший риск заражения. Поскольку болезнь COVID-19 вызывает цитокиновый шторм, иммунодепрессанты в этом случае могут предотвратить пневмонию при инфекции COVID-19 [16]. В целом, рекомендации для пациентов с ВЗК советуют продолжать регулярную терапию, поскольку не было доказано, что эти пациенты подвергаются более высокому риску заражения заболеванием из-за инфекции COVID-19, но эти пациенты должны находиться под пристальным наблюдением [17].

ГЕПАТОЛОГИЯ

Вторым после легких органом, наиболее часто поражаемым при инфекции COVID-19, является печень, и от 15,0 до 53,0 % пациентов с заболеванием COVID-19 имеют повышенные значения ферментов печени [18]. Вот несколько механизмов которые приводят к поражению печени у пациентов с COVID-19 (рис. 2).

РИСУНОК 2. МЕХАНИЗМЫ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19.

Первый механизм, о котором можно подумать, заключается в том что сам вирус непосредственно поражает печень [19]. Как указывалось ранее, вирус проникает в клетку через рецептор АПФ 2 , который присутствует в большинстве холангиоцитов и менее чем в 3,0% гепатоцитов [7]. Поэтому можно предположить, что поражение печени обусловлено инфекцией холангиоцитов, поскольку рецепторы АПФ2 обнаружены в холангиоцитах [7], и они участвуют в регенерации печени [21].

Существует еще одна гипотеза, согласно которой вирус SARS-CoV-2 или медиаторы воспаления из кишечника через систему портальной вены попадают в печень [22], поскольку рецепторы АПФ2 также обнаружены в эпителиальных клетках энтероцитов толстого кишечника [8], [9].

Кроме того, гепатотоксичные препараты, особенно противовирусные и «биологическая» терапия, блокирующая интерлейкин-6 (ИЛ6), а также жаропонижающие и антибиотики, оказывают прямое влияние на повреждение печени при этой инфекции [23], [24].

Кроме того, клетки Купфера, то есть макрофаги печени, активируют воспалительную реакцию при столкновении с вирусом SARS-CoV-2 [22] Таким образом, возможным механизмом поражения печени при этой инфекции может быть системное воспаление, вызванное цитокиновым штормом [23], [25].

И последнее, но не менее важное: гипоксия в результате дыхательной недостаточности является частым явлением при этой инфекции, поэтому повышенные значения трансаминаз могут быть связаны с ишемией печени [26].

Обязательно следует позаботиться о пациентах с COVID-19, у которых есть хронические заболевания печени, такие как цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, неалкогольная жировая болезнь печени, аутоиммунный гепатит и вирусный гепатит, потому что у таких пациентов выше риск декомпенсации и выше смертность. [27]. В случае хронических заболеваний печени лечащий врач должен подобрать соответствующие препараты, которые предотвратят последствия инфекции COVID-19, а также защитят функцию печени.

БИОПСИЯ ПЕЧЕНИ ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ БОЛЕЗНЬЮ КОВИД-19

Для подтверждения или опровержения вышеуказанных механизмов поражения печени необходимы биопсии печени с патогистохимией. В рамках одного исследования была выполнена биопсия печени, и патогистологические данные показали апоптоз гепатоцитов без присутствия вируса, но с очаговым лобулярным воспалением от легкой до умеренной степени [28]. Активация клеток Купфера наблюдалась с помощью иммуногистохимии [28]. Затем с помощью электронного микроскопа в цитоплазме гепатоцитов были видны частицы коронавируса [28]. Кроме того, митохондрии этих гепатоцитов были набухшими, наблюдалось расширение эндоплазматического ретикулума, а также повреждение клеточной мембраны, что указывает на то, что заболевание COVID-19 вызвало цитопатию [28]. В вышеупомянутое исследование были включены два случая биопсии печени, из которых можно сделать вывод, что вирус SARS-CoV-2 действительно может распространяться на этот орган, но нет ни доказательств повреждения печени, вызванного гепатотоксическими препаратами, ишемией и гипоксией печени [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Желудочно-кишечные симптомы и поражения печени часто обнаруживаются у пациентов, страдающих инфекцией COVID-19, что подтверждает, что это системное заболевание с поражением многих органов. Следует выделить, как обязательные в клинической практике, эндоскопические вмешательства, которые следует проводить только при остром желудочно-кишечном кровотечении, чтобы снизить риск передачи инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Также большое значение в клинической

практике имеют пациенты, страдающие *ВЗК*, а так как они не входят в группу пациентов с высоким риском, рекомендации заключаются в продолжении регулярной терапии. И последнее, но не менее важное: поражение печени, вызванное инфекцией COVID-19, представляет собой реальную проблему, и за такими пациентами необходимо внимательно следить, особенно если они уже страдают каким-либо хроническим заболеванием печени.

Литература

1. Villapol S. Gastrointestinal symptoms associated with COVID-19: impact on the gut microbiome. *Transl Res.* 2020 Dec;226:57-69. doi: 10.1016/j.trsl.2020.08.004.[[CROSSREF](#)]
2. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol.* 2020 Apr;92(4):401- 2. doi: 10.1002/jmv.25678.[[CROSSREF](#)]
3. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020 Feb 22;395(10224):565-74. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.[[CROSSREF](#)]
4. Yeo C, Kaushal S, Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 Apr;5(4):335-7. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30048-0.[[CROSSREF](#)]
5. Galanopoulos M, Gkeros F, Doukatas A, Karianakis G, Pontas C, Tsoukalas N, et al. COVID-19 pandemic: Pathophysiology and manifestations from the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol.* 2020 Aug 21;26(31):4579-88. doi: 10.3748/wjg.v26.i31.4579.[[CROSSREF](#)]
6. Schmulson M, Dávalos MF, Berumen J. Beware: Gastrointestinal symptoms can be a manifestation of COVID-19. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed).* 2020 Jul-Sep;85(3):282-7. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rgm.2020.04.001.[[CROSSREF](#)]
7. Chai X, Hu L, Zhang Y, et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *bioRxiv.* 2020;[[HTTP](#)]
8. Zhang H, Kang Z, Gong H, Xu D, Wang J, Li Z, et al. Digestive system is a potential route of COVID-19: an analysis of single- cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process. *Gut.* 2020;69:1010-8.[[HTTP](#)]
9. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* 2020 May;158(6):1831-33.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.055.[[CROSSREF](#)]
10. Baj J, Karakuła-Juchnowicz H, Teresiński G, Buszewicz G, Ciesielka M, Sitarz E, et al. COVID-19: Specific and Non-Specific Clinical Manifestations and Symptoms: The Current State of Knowledge. *J Clin Med.* 2020 Jun 5;9(6):1753. doi: 10.3390/jcm9061753.[[CROSSREF](#)]
11. Hajifathalian K, Mahadev S, Schwartz RE, Shah S, Sampath K, Schnoll-Sussman F, et al. SARS-COV-2 infection (coronavirus disease 2019) for the gastrointestinal consultant. *World J Gastroenterol.* 2020 Apr 14;26(14):1546- 53. doi: 10.3748/wjg.v26.i14.1546.[[CROSSREF](#)]

12. Wu Y, Guo C, Tang L, Hong Z, Zhou J, Dong X, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 May;5(5):434-5. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30083-2.[[CROSSREF](#)]
13. Neurath MF. COVID-19 and immunomodulation in IBD. *Gut*. 2020 Jul;69(7):1335-42. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321269.[[CROSSREF](#)]
14. Hunt RH, East JE, Lanas A, Malfertheiner P, Satsangi J, Scarpignato C, et al. COVID-19 and Gastrointestinal Disease: Implications for the Gastroenterologist. *Dig Dis*. 2021;39(2):119-39. doi: 10.1159/000512152.[[CROSSREF](#)]
15. Massironi S, Viganò C, Dioscoridi L, Filippi E, Pagliarulo M, Manfredi G, et al. Endoscopic Findings in Patients Infected With 2019 Novel Coronavirus in Lombardy, Italy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Sep;18(10):2375-7. doi: 10.1016/j.cgh.2020.05.045.[[CROSSREF](#)]
16. Popadic V, Klasnja S, Milic N, Rajovic N, Aleksic A, Milenkovic M, et al. Predictors of Mortality in Critically Ill COVID-19 Patients Demanding High Oxygen Flow: A Thin Line between Inflammation, Cytokine Storm, and Coagulopathy. *Oxid Med Cell Longev*. 2021 Apr 20;2021:6648199. doi: 10.1155/2021/6648199.[[CROSSREF](#)]
17. Monteleone G, Ardizzone S. Are Patients with Inflammatory Bowel Disease at Increased Risk for Covid-19 Infection? *J Crohns Colitis*. 2020 Sep 16;14(9):1334-6. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa061.[[CROSSREF](#)]
18. Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int*. 2020 May;40(5):998-1004. doi: 10.1111/liv.14435.[[CROSSREF](#)]
19. Garrido I, Liberal R, Macedo G. Review article: COVID-19 and liver disease-what we know on 1st May 2020. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 Jul;52(2):267- 75. doi: 10.1111/apt.15813.[[CROSSREF](#)]
20. Jothimani D, Venugopal R, Abedin MF, Kaliamoorthy I, Rela M. COVID-19 and the liver. *J Hepatol*. 2020 Nov;73(5):1231-40. doi: 10.1016/j.jhep.2020.06.006.[[CROSSREF](#)]
21. Banales JM, Huebert RC, Karlsen T, Strazzabosco M, LaRusso NF, Gores GJ. Cholangiocyte pathobiology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 May;16(5):269-81. doi: 10.1038/s41575-019-0125-y.[[CROSSREF](#)]
22. Bertolini A, van de Peppel IP, Bodewes FAJA, Moshage H, Fantin A, Farinati F, et al. Abnormal Liver Function Tests in Patients With COVID-19: Relevance and Potential Pathogenesis. *Hepatology*. 2020 Nov;72(5):1864-72. doi: 10.1002/hep.31480.[[CROSSREF](#)]
23. Li J, Fan JG. Characteristics and Mechanism of Liver Injury in 2019 Coronavirus Disease. *J Clin Transl Hepatol*. 2020 Mar 28;8(1):13-7. doi: 10.14218/JCTH.2020.00019.[[CROSSREF](#)]
24. Bangash MN, Patel J, Parekh D. COVID-19 and the liver: little cause for concern. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jun;5(6):529-30. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30084-4.[[CROSSREF](#)]
25. Sun J, Aghemo A, Forner A, Valenti L. COVID-19 and liver disease. *Liver Int*. 2020 Jun;40(6):1278-81. doi: 10.1111/liv.14470.[[CROSSREF](#)]
26. Hajifathalian K, Krisko T, Mehta A, Kumar S, Schwartz R, Fortune B, et al.; WCM-GI research group*. Gastrointestinal and Hepatic Manifestations of 2019 Novel Coronavirus Disease in a Large Cohort of Infected Patients From New York: Clinical Implications. *Gastroenterology*. 2020 Sep;159(3):1137-40. e2. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.010.[[CROSSREF](#)]
27. Mohammed A, Paranjani N, Chen PH, Niu B. COVID-19 in Chronic Liver Disease and Liver

- Transplantation: A Clinical Review. J Clin Gastroenterol. 2021 Mar 1;55(3):187-94. doi: 10.1097/MCG.0000000000001481.[[CROSSREF](#)]
28. Wang Y, Liu S, Liu H, Li W, Lin F, Jiang L, et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. J Hepatol. 2020;73(4):807-16.[[CROSSREF](#)]