



Внелегочные проявления SARS-CoV-2: эрозивно-язвенные поражения желудка и 12-перстной кишки

Левитан Б. Н.¹, Скворцов В. В.², Еременко Н. В.²

¹ ФГБОУ ВО Астраханский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, Россия

² ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, 400131, Волгоград, Павших Борцов пл., 1, Россия

Для цитирования: Левитан Б. Н., Скворцов В. В., Еременко Н. В. Внелегочные проявления SARS-CoV-2: эрозивно-язвенные поражения желудка и 12-перстной кишки. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;199(3): 134–142. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-199-3-134-142

✉ Для переписки:

Левитан Болеслав Наумович
bolev@mail.ru

Левитан Болеслав Наумович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования

Скворцов Всеволод Владимирович, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней

Еременко Наталья Владимировна, студентка 6 курса

Резюме

Глобальная пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) с 2020 года стала экстремальным вызовом для здравоохранения всего мира.

Основной мишенью вируса SARS-CoV-2 являются легкие, но вместе с этим накапливается все больше доказательств того, что новый коронавирус может поражать и другие органы и системы, такие как сердце, кровеносные сосуды, почки, кишечник, мозг.

Таким образом, адекватное ведение коронавирусного пациента имеет в виду не только терапию вирусной пневмонии, но и своевременное диагностирование и лечение повреждений других органов.

Анализ факторов — предикторов тяжелого течения и летального исхода при COVID-19 указывает на отягощающую роль коморбидной патологии, такой как сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, хронические заболевания ЖКТ. Следовательно, помимо мероприятий по профилактике инфицирования SARS-CoV-2 должны проводиться и мероприятия с целью контроля имеющихся у пациента коморбидных состояний.

Рецепторы АПФ₂, которые вирус использует для проникновения в клетки человека, также могут экспрессироваться в пищеводе, желудке, тонком и толстом кишечнике, печени и поджелудочной железе. Это делает высокой частоту гастроэнтерологических симптомов при COVID-19, что вызвано как поражением органов пищеварения самим коронавирусом, так и обострением хронических болезней ЖКТ на фоне инфекции и ее агрессивной терапии. При этом наличие и тяжесть заболеваний органов пищеварения значимо влияют на клиническое течение COVID-19.

Представленная статья посвящена вопросам патогенеза, клинической картины, подходам к диагностике и терапии эрозивно-язвенных поражений желудка и 12-перстной кишки на фоне новой коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, коморбидные состояния, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, желудочно-кишечные кровотечения

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-199-3-134-142>



Extrapulmonary manifestations of SARS-CoV-2: a new coronavirus infection as an aggravating factor in peptic ulcer disease

B. N. Levitan¹, V. V. Skvortsov², N. V. Eremenko²

¹ Astrakhan State Medical University, 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia

² Volgograd State Medical University, 1, Pavshikh Bortsov sq., Volgograd, 400131, Russia

For citation: Levitan B. N., Skvortsov V. V., Eremenko N. V. Extrapulmonary manifestations of SARS-CoV-2: a new coronavirus infection as an aggravating factor in peptic ulcer disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;199(3): 134–142. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-199-3-134-142

Boleslav N. Levitan, Head of the Department of Faculty Therapy, MD, Professor; ORCID: 0000-0001-6725-8290, Scopus ID: 7003706105

Vsevolod V. Skvortsov, Associate Professor of the Department of Internal Diseases, MD; ORCID: 0000-0002-2164-3537

Natalia V. Eremenko, 6th year student of the Faculty of General Medicine; ORCID: 0000-0003-2596-7958

✉ **Corresponding author:**

Boleslav N. Levitan

bolev@mail.ru

Summary

The global pandemic of the new coronavirus infection (COVID-19) has become an extreme challenge for the health care of the whole world since 2020.

The main target of the SARS-CoV-2 virus is the lungs, but at the same time, more and more evidence is accumulating that the new coronavirus can also affect other organs and systems, such as the heart, blood vessels, kidneys, intestines, and brain.

Thus, adequate management of a coronavirus patient means not only the therapy of viral pneumonia, but also the timely diagnosis and treatment of damage to other organs.

The analysis of predictor factors of severe course and fatal outcome in COVID-19 indicates the aggravating role of comorbid pathology, such as cardiovascular diseases, diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, chronic gastrointestinal diseases. Therefore, in addition to measures to prevent infection with SARS-CoV-2, measures should also be taken to control the comorbid conditions present in the patient.

ACE₂ receptors, which the virus uses to penetrate human cells, can also be expressed in the esophagus, stomach, small and large intestines, liver and pancreas. This makes the frequency of gastroenterological symptoms in COVID-19 high, which is caused both by the defeat of the digestive organs by the coronavirus itself and by the exacerbation of chronic gastrointestinal diseases against the background of infection and its aggressive therapy. At the same time, the presence and severity of digestive diseases significantly affect the clinical course of COVID-19.

This article is devoted to the pathogenesis, clinical picture, approaches to the diagnosis and therapy of erosive ulcerative lesions of the stomach and duodenum against the background of a new coronavirus infection.

Keywords: SARS-CoV-2, comorbid conditions, peptic ulcer disease, gastrointestinal bleeding

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Появление и быстрое распространение нового коронавируса SARS-CoV-2 поставило перед специалистами здравоохранения задачи, связанные как с разработкой мероприятий по своевременной диагностике, так и оказанию квалифицированной медицинской помощи инфицированным лицам и пациентам с хроническими заболеваниями различных органов и систем на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19 [1].

Анализ факторов, связанных с тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом инфекции COVID-19, указывает на важную роль при этом

коморбидной патологии. К состояниям, которые ассоциированы с неблагоприятным прогнозом, относят сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), сахарный диабет (СД), хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1, 2].

Наиболее распространенной патологией ЖКТ являются функциональные гастроинтестинальные расстройства, в основе которых лежат отклонения не на морфологическом, а на физиологическом уровне: нарушения моторики ЖКТ, защитного слизистого барьера, иммунной функции, состава

кишечной микробиоты, висцеральной гиперчувствительности, а также расстройства со стороны центральной нервной системы (ЦНС): эмоциональный стресс, длительное эмоциональное напряжение [3].

Ряд исследований доказывает, что новая коронавирусная инфекция способна вызывать данные нарушения из-за внелегочного персистирования SARS-CoV-2 в организме человека: вирусную РНК

обнаруживали в почках, миокарде, нервной системе, клетках носового прохода, пищевода, эпителия желудочно-кишечного и билиарного трактов, β -клетках поджелудочной железы и т.д. [4,5]. Это означает, что профилактические меры в период пандемии COVID-19 должны складываться как из мероприятий по предотвращению инфицирования, так и направленных на оптимальный контроль коморбидных состояний [1, 2].

Патогенез эрозивно-язвенных поражений желудка и 12-перстной кишки на фоне инфекции SARS-CoV-2

Механизм появления гастроэнтерологических симптомов на фоне инфекции SARS-CoV-2 широко изучается, и в настоящее время на этот счет сформировалась достаточно убедительная теоретическая база.

Первым этапом жизненного цикла вируса является рецепторная адсорбция вирусной частицы на поверхности клетки-мишени в результате специфического связывания первой субъединицы спайкового белка S_1 с клеточным рецептором [6,7]. Для SARS-CoV-2 таковым является ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ₂) – в английской версии Angiotensin converting enzyme 2 (ACE₂) [6, 7, 8].

Возникновение желудочно-кишечных симптомов у больных COVID-19 связано со значительной экспрессией рецепторов АПФ₂ в покровном эпителии пищевода [5,6,7,8] (SARS-CoV-2 был обнаружен в эрозиях пищевода) [5], железистом эпителии желудка, 12-перстной кишки, прямой кишки [5,6,7,8,9], где его экспрессия почти в 100 раз выше, чем в слизистой оболочке органов дыхания, в частности во II типе альвеолярных клеток (AT₂) [9]. Доказательства инфицирования ЖКТ вирусом SARS-CoV-2 были представлены Xiao F. et al, 2020, при помощи выделения РНК коронавируса из эпителиальных клеток ЖКТ и путем внутриклеточного окрашивания вирусного нуклеокапсидного белка в этих же клетках [10].

По данным электронной микроскопии образцов, полученных у пациентов с инфекцией COVID-19, наблюдается повреждение слизистой оболочки пищевода, желудка и кишечника в виде незначительной лимфоцитарной инфильтрации в плоском эпителии пищевода и обильной инфильтрации плазматическими клетками и лимфоцитами, наличие интерстициального отека слизистой оболочки желудка, 12-перстной и прямой кишки. При окрашивании образцов выявлено, что патологические участки в основном распределяются в цитоплазме эпителиоцитов желудка и кишечника и ресничках железистых эпителиоцитов, но редко отмечаются в клетках плоского эпителия пищевода. Вирусный нуклеокапсидный белок был обнаружен в цитоплазме клеток железистого эпителия желудка, 12-перстной и прямой кишки [11].

РНК SARS-CoV-2 выявляется при исследовании образцов фекалий больных COVID-19, причем имеются многочисленные данные о том, что вирус сохраняет присутствие в ЖКТ даже после его

элиминации из дыхательных путей [10,12,13]. По данным Xiao F. et al., 2020, из 73 обследованных в стационаре больных, инфицированных SARS-CoV-2, у 53,4% наблюдался положительный тест на вирус в образцах фекалий в течении первых 12 дней заболевания. Причем у более, чем 20% пациентов он оставался таковым в фекалиях даже после появления отрицательных тестов в респираторной системе [10]. Согласно данным крупного систематического обзора и мета-анализа, проведенного в Китае Wong C. S. et al., 2020, в котором оценивалась частота обнаружения РНК SARS-CoV-2 в образцах стула больных с подтвержденным диагнозом COVID-19, общая частота положительной фекальной РНК составила 43,7%. Всего авторами было проанализировано 17 публикаций, включавших в общей сложности 436 пациентов [14].

Согласно данным литературы, проникновение вирионов SARS-CoV-2 в слизистую оболочку органов ЖКТ и прямое цитотоксическое действие вируса может приводить к повышению ее проницаемости, транслокации факторов агрессии, в том числе микробных эндотоксинов из просвета полового органа в слизистую оболочку и подслизистый слой, а также за его пределы, способствуя развитию синдрома эндотоксемии. При этом в слизистой пищевода, желудка и кишечника развивается воспаление различной степени выраженности [9]. Deb A. et al., 2021, характеризуют обнаруженные при проведении эндоскопии изъязвления желудка, связанные с COVID-19, как большие, глубокие и не поддающиеся традиционной эндоскопической терапии, что по мнению авторов связано с наличием рыхлых некротических тканей, окружающих изъязвления [15].

Сообщается о связи гистологических изменений в органах ЖКТ с развитием цитокинового шторма [13,16,17]. Исходя из этого, можно предположить, что желудочно-кишечные симптомы инфекции COVID-19 связаны как с прямым действием вируса, так и с развитием патологических изменений вследствие иммунного ответа организма.

Таким образом, повреждение ЖКТ вирусом SARS-CoV-2 закономерно приводит к нарушению микробно-тканевого комплекса (усилению имеющихся нарушений) и повышению проницаемости барьера слизистой оболочки с формированием и прогрессированием таких патофизиологических феноменов, как хроническое системное воспаление и цитокиновая агрессия, эндотелиальная дисфункция, которые с одной

стороны определяют соматический статус больного COVID-19, а с другой – оказывают влияние на тяжесть инфекции и возможность развития ее осложнений. В свою очередь, изменение состава и функции микробиома и виroma ЖКТ приводит к нарушению взаимодействия оси «кишечник-легкие» и изменению функции легочного барьера [5, 9, 11, 17].

В качестве дополнительных причин повреждения желудка и 12-перстной кишки у больных COVID-19 рассматриваются такие факторы, как стресс, гипоксия, вызванная поражением легких, неблагоприятные лекарственные воздействия [4, 5, 6, 8].

Следовательно, ведущими патогенетическими механизмами патологии желудка и 12-перстной кишки при инфекции COVID-19 являются:

- тропизм SARS-CoV-2 к эпителиальным клеткам ЖКТ за счет высокой экспрессии на них рецепторов АПФ₂;

- индукция воспаления и нарушение проницаемости слизистой оболочки ЖКТ: при синдроме цитокинового шторма активированные лимфоциты выделяют большое количество цитокинов, которые вызывают повреждение ЖКТ;
- стресс и гипоксия, развивающиеся при инфекции COVID-19;
- нежелательные эффекты лекарственных препаратов, используемых при лечении коронавирусной инфекции – антибиотики, противовирусные средства, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антикоагулянты, глюкокортикостероиды;
- изменение состава и функции микробиоты желудка и кишечника, нарушение взаимодействие оси «кишечник-легкие», развитие синдрома эндотоксемии;
- обострение имевшихся до появления инфекции COVID-19 хронических заболеваний желудка и 12-перстной кишки [4, 12, 15].

Клиническая картина

Типичными клиническими признаками инфекции COVID-19 являются лихорадка и респираторные симптомы. В тоже время, у многих пациентов наблюдаются такие проявления патологии ЖКТ, как анорексия, диарея, диспепсия, рвота и боль в животе [4, 5, 7, 8, 11]. Это свидетельствует о высокой частоте симптомов, которые обусловлены поражением органов пищеварения вирусом SARS-CoV-2, а также обострением хронической гастроэнтерологической патологии на фоне новой коронавирусной инфекции и ее агрессивной терапии. При этом наличие и тяжесть хронических заболеваний ЖКТ могут существенно повлиять на клиническое течение COVID-19 [4, 5, 12, 15].

Клиническая картина эрозивно-язвенного поражения желудка и 12-перстной кишки при COVID-19 зависит от локализации патологического процесса, наличия коморбидной патологии, возраста больного, развития осложнений [2, 4]. Однако во всех случаях ведущими проявлениями заболевания является тошнота, рвота, диарея и потеря аппетита, болевой и диспепсический синдромы [4, 5, 7]. Для язвенной болезни желудка типична боль, локализуемая в эпигастрии, непостоянная, усиливающаяся через 0,5–1 часа после приема пищи, иррадиирующая в грудную клетку и область сердца (интенсивность зависит от тяжести течения). Характерно, что чем выше расположение язвенного дефекта в желудке, тем раньше наступает боль после приема пищи. При появлении язвы в 12-перстной кишке наблюдается боль в эпигастрии и в правом подреберье, непостоянная, усиливающаяся через 1–2 часа после приема пищи, ночная и на голодный желудок, с возможной иррадиацией под правую лопатку [18].

Диспепсический синдром возникает независимо от локализации язвенного дефекта и проявляется в виде: изжоги (наиболее частый и характерный симптом, обусловленный желудочно-пищеводным рефлюксом и раздражением слизистой оболочки пищевода желудочным содержимым); отрыжки

(воздухом или пищей); тошноты (наиболее характерна для медиогастральных язв); рвоты (связана с повышением тонуса блуждающего нерва, усилением моторики желудка и желудочной гиперсекрецией, возникает на «высоте» боли и приносит облегчение). Нарушения стула чаще проявляются в виде запоров, что может быть связано с диетой, снижением физической активности, приемом антацидов, хотя у больных COVID-19 нередко доминирует диарея [15, 18].

Возможно атипичное течение язвенной болезни: боли в правом подреберье или правой подвздошной области. При язве кардиального отдела и малой кривизны желудка атипичная локализация боли может локализоваться за грудиной, в области сердца или поясничной области. Существуют и так называемые «немые» язвы [18].

Характерен белый налет на языке, умеренная болезненность при пальпации в эпигастральной или гастродуоденальной области, перкуторная болезненность, соответствующая локализации язвы (симптом Менделя); локальная резистентность мышц передней брюшной стенки [18].

Фекально-оральный механизм заражения подтверждает тот факт, что у 10% пациентов с COVID-19 отмечались только желудочно-кишечные симптомы без респираторных нарушений, а у части больных возникновение диспепсического синдрома предшествовало появлению признаков поражения дыхательных путей [4, 5, 10, 12, 13]. Если у пациента с температурой тела выше 37,5°С выявляется рвота, диарея, при отсутствии других известных причин этих симптомов (хроническое заболевание ЖКТ ранее не имело таких проявлений), в соответствии с Временными рекомендациями Минздрава РФ случай рассматривается как подозрительный на COVID-19, требующий проведения необходимых лечебно-диагностических и противоэпидемических мероприятий [1].

В пользу COVID-19, в отличие от обострения хронического заболевания ЖКТ, может

свидетельствовать характерный эпидемиологический анамнез, более быстрое возникновение клинических проявлений, последующее (или одновременное) развитие респираторных симптомов, аносмии, лихорадки, общей слабости, интоксикации, положительный анализ на РНК методом полимеразной цепной реакции и обнаружение в крови иммуноглобулина M SARS-CoV-2.

На фоне тяжелого течения и агрессивной терапии COVID-19 вполне возможно обострение имеющегося хронического заболевания ЖКТ. При появлении диспепсического и болевого абдоминального синдромов у пациента с хроническим заболеванием ЖКТ в анамнезе в период пандемии COVID-19 необходимо проводить дифференциальную диагностику между обострением основного заболевания, гастроинтестинальными проявлениями коронавирусной инфекции и осложнениями терапии COVID-19 [4, 5, 13].

Тяжелое течение инфекции COVID-19, в отличие от ее нетяжелых форм, ассоциировалось с более высокими показателями частоты и выраженности гастроинтестинальных симптомов. Наличие признаков повреждения органов ЖКТ было связано с задержкой постановки диагноза COVID-19, а течение заболевания сопряжено с большей частотой осложнений [4, 12, 20].

У госпитализированных пациентов с тяжелым течением COVID-19 описаны случаи эрозивно-язвенного поражения ЖКТ, осложненного желудочно-кишечным кровотечением (ЖКК) с частотой, варьирующей от 2% до 13% [10, 20, 21]. По данным метаанализа Tian Y. et al. 2020, ЖКК наблюдалось у 4–13,7% пациентов с COVID-19 [22]. Высокая распространенность язвенной болезни, осложненной кровотечением, была замечена у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом средней и тяжелой степени тяжести, вызванным вирусом SARS-CoV-2 [23, 24].

Диагностика

Обследование пациентов с инфекцией COVID-19 (подозрением на нее), с учетом возможностей диагностики в медицинском учреждении, должно включать:

- уточнение жалоб со стороны органов пищеварения: анорексия, нарушения стула, метеоризм, тошнота, рвота, боль в животе;
- физикальное обследование с подробным исследованием органов брюшной полости (осмотр живота, пальпация, перкуссия) с определением зон урчания, болезненности при глубокой пальпации. Выяснение характеристик стула: частота за сутки, объем, форма (консистенция), цвет, запах, наличие патологических примесей;
- лабораторное исследование: общеклинические анализы крови, мочи и кала;
- дополнительное лабораторное исследование: определение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-21-глутамиламинотрансферазы, щелочной фосфатазы, содержания билирубина;

По данным Trindade A. J. et al. 2021, из 11 158 пациентов, госпитализированных с COVID-19, у 314 было выявлено ЖКК, что составило 3%. Наиболее частыми причинами ЖКК, наблюдаемых при фт-бронзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС), были гастродуоденальные изъязвления. При этом в группе лиц с кровотечениями наблюдалась повышенная летальность [25]. В то же время, по мнению авторов, назначение обследованным антикоагулянтных препаратов или антиагрегантов не было связано с повышенным риском ЖКК. Аналогичную мысль выразили Rustgi S. et al., 2021, наблюдавшие в больничной системе Маунт-Синай Нью-Йорка 146 больных с положительным тестом SARS-CoV-2 на фоне ЖКК. Авторы считают, что начало лечения антикоагулянтами для минимизации тромбоэмболических осложнений, связанных с COVID-19, не приводит к увеличению смертности. Тем не менее, они указывают, что преимущества назначения антикоагулянтов при инфекции COVID-19 и риск последующего кровотечения должны быть тщательно оценены на индивидуальной основе [26].

Грозным осложнением гастродуоденальных язв является их перфорация. В литературе имеется описание 6 случаев перфорации гастродуоденальных язв при COVID-19 [27, 28].

Как известно, специальные прогностические шкалы, включающие гастроэнтерологические симптомы, при инфекции COVID-19 до настоящего времени не разработаны. У пациентов с эрозивно-язвенными поражениями желудка и 12-перстной кишки отмечены более длительные сроки госпитализации, достоверно чаще встречались тяжелые и критические формы COVID-19 (в 22,97% и 31,08% случаев), чем у пациентов без признаков данной патологии (у 8,14% и 20,45% больных). Боль в животе встречалась чаще при тяжелом течении COVID-19 с госпитализацией в отделение реанимации и интенсивной терапии [19, 22, 30, 31].

- ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости – при наличии клинических и лабораторных признаков поражения печени;
- эндоскопическое исследование: ФЭГДС больным COVID-19 проводится ограниченно, в основном при подозрении на развитие язвенной болезни или ее обострения, возникновении осложнений, в первую очередь, желудочно-кишечных кровотечений;
- определение коронавируса SARS-CoV-2 в пробах кала, как для установления диагноза, так и для мониторинга вирусного клиренса (при наличии соответствующих лабораторных возможностей).

Общеклинические анализы крови, мочи и кала при неосложненном течении язвенной болезни в отсутствие инфекции COVID-19 обычно не изменены. На фоне инфекции коронавируса SARS-CoV-2 появляются характерные для нее нарушения клинико-биохимических показателей.

Пандемия COVID-19 привела к тому, что ФЭГДС во многих регионах мира была почти остановлена,

в том числе в Нью-Йорке, одном из основных эпидемиологических центров заболевания в начале 2020 года. В основном ФЭГДС проводилась по неотложным показаниям при подозрении и развитии ЖКК [32].

Лечение

Лечение пациентов с заболеваниями ЖКТ в условиях пандемии COVID-19 включает диетические рекомендации и медикаментозную терапию с использованием гастропротективных средств.

На фоне пандемии COVID-19 сохраняют актуальность все традиционные подходы в лечении пациентов с эрозивно-язвенными поражениями желудка и 12-перстной кишки, направленные на достижение регрессии диспепсического и болевого абдоминального синдромов, нормализации функций желудка, полноценного восстановления клеточной структуры эпителия слизистой оболочки и его регенерации. Высокая коморбидность пациентов с хроническими заболеваниями ЖКТ обеспечивает сопряженность с рядом других негативных прогностических факторов инфекции COVID-19, таких как избыточная масса тела и ожирение, сахарный диабет, атеросклероз, а также с приемом большого количества лекарственных препаратов с нежелательными побочными эффектами. В связи с этим терапия пациентов в условиях пандемии COVID-19 должна включать использование препаратов с высоким профилем безопасности и минимальным риском (отсутствием) лекарственных взаимодействий [17].

Антисекреторные препараты, применяемые при ЯБ, включают ингибиторы протонной помпы (ИПП). ИПП из-за их более высокой эффективности практически заменили блокаторы H_2 -рецепторов. ИПП блокируют выработку кислоты в желудке, облегчая симптомы и способствуя заживлению слизистой [18].

Одним из наиболее изученных и широко применяемых в настоящее время ИПП остается омепразол. Его эффективность при лечении кислотозависимой патологии ЖКТ подтверждена результатами многочисленных рандомизированных исследований. Омепразол сменил фамотидин (блокатор H_2 -рецепторов гистамина) в качестве “золотого стандарта” лечения кислотозависимых заболеваний ЖКТ. При сравнении эффективности их терапии блокаторами H_2 -рецепторов гистамина и омепразолом выявлено явное преимущество ИПП в скорости купирования клинических симптомов и явлений воспаления, заживления дефектов слизистой оболочки (даже у больных с гастритом). Одновременно омепразол значительно усиливал антихеликобактерный эффект антибактериальных средств, входящих в эрадикационные схемы лечения [18].

Рабепразол отличается от омепразола структурой радикалов на пиридиновом и имидазольном кольцах. Особенность его химического строения обеспечивает более быстрое ингибирование протонной помпы благодаря способности активироваться в достаточно широком диапазоне pH. Клиренс рабепразола в значительной степени

Для выявления *H. pylori* (HP) у больных с COVID-19 целесообразно использовать неинвазивные тесты (дыхательный, определение антигена HP в кале методом полимеразной цепной реакции).

осуществляется неферментативно и мало зависит от функционирования системы цитохрома P450 (CYP 2C19). Это обуславливает предсказуемость его эффекта и безопасность для пациентов с коморбидной патологией, принимающих несколько препаратов одновременно, в том числе при инфекции COVID-19 [33].

Для оценки влияния терапии ИПП на риск развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ большой группой экспертов из 580 центров в 33 странах было проведено крупное многоцентровое рандомизированное исследование 17 598 пациентов со стабильными формами ССЗ и низким риском возникновения поражений ЖКТ [34]. Пациентов слепым методом распределяли на группы и назначали: ривароксабан (2,5 мг 2 раза в день) с аспирином (100 мг 1 раз в день), отдельно ривароксабан (5 мг 2 раза в день) или отдельно аспирин (100 мг 1 раз в день) для сравнения первичных результатов (включая смерть в связи с ССЗ, инсульт или инфаркт миокарда). Кроме того, все лица без клинической потребности в ИПП (64%) были рандомизированы для приема пантопразола (40 мг в день) или соответствующего плацебо один раз в день. Средний период наблюдения составил 3 года. В результате было установлено, что для сокращения риска поражений верхних отделов ЖКТ между терапией ИПП и приемом плацебо не было существенных различий, однако пантопразол значительно уменьшил кровотечения при гастродуоденальных язвах.

ИПП широко используются для купирования симптомов и их контроля, лечения и предупреждения развития осложнений при COVID-19. При этом целесообразно использовать препараты, особенности метаболизма которых системой цитохромов P450 обеспечивают минимальный риск лекарственных взаимодействий.

С учетом продолжительности основного курса приема ИПП не менее 8 недель, а при наличии внепищеводных синдромов, упорном течении – 12 недель, длительной дальнейшей поддерживающей терапии определенную актуальность приобретает проблема снижения защитного кислотного барьера желудка и возможного увеличения риска реализации фекально-орального механизма передачи новой коронавирусной инфекцией.

При эрозивно-язвенных изменениях, связанных с приемом НПВП, которые широко применяются при лечении инфекции COVID-19, требуется прекращение приема НПВП или переход на их более низкую дозу. По возможности также следует прекратить прием кортикостероидов и антикоагулянтов.

Эрадикационная терапия *H. pylori* первой линии представляет собой тройную схему, включающую два антибиотика и ИПП. При выборе антибиотика

у больных COVID-19 необходимо учитывать возможное их назначение на более ранних этапах лечения заболевания, что может приводить к развитию антибиотикорезистентности [2, 4].

С целью укрепления иммунной системы слизистых оболочек пищеварительного и респираторного тракта целесообразно назначение лекарственных средств, восстанавливающих их защитный барьер, что потенциально способно снизить вероятность инфицирования новым коронавирусом [2, 4].

Исходя из установленного общебиологического факта влияния микробиоты на неспецифическую резистентность, требует изучения возможность применения при COVID-19 пре-, про- и метабиотиков с целью профилактики, дополнительного лечения и в период реконвалесценции. Они оказывают безопасное и комплексное воздействие на состав микробиоты желудка, слизистый барьер, имеют иммуномодулирующее действие, могут стать новым эффективным направлением эрадикации *H. pylori* при язвенной болезни [2, 4].

Одним из актуальных пробиотических средств при патологии желудка и 12-перстной кишки является Хелинорм (*Lactobacillus reuteri* DSMZ 17648) – современный метабиотик для борьбы с *H. pylori*. Данный штамм лактобактерий, который обладает специфическим антихеликобактерным действием, получил торговое наименование Pylopass™.

Особенность инаktivированных клеток пробиотических бактерий *Lactobacillus reuteri* DSMZ 17648 (Pylopass™) состоит в том, что они распознают поверхностные рецепторы клеточной стенки *H. pylori* и связываются с ними. Это специфическое связывание снижает их подвижность, а агрегаты *H. pylori* перестают адгезироваться на слизистой ЖКТ и естественным образом выводятся из желудка, что в результате приводит к уменьшению колонизации

патогена, снижая риск развития гастрита и язвенной болезни [35].

Еще одним перспективным препаратом для лечения эрозивно-язвенных поражений желудка при инфекции COVID-19 является ребамипид, терапевтические эффекты которого реализуются за счет регулирования синтеза простагландинов E2 и I2. К основным составляющим позитивного действия препарата относятся восстановление качественного (нормализует уровень мукопротеинов и альфа-дефенинов) и количественного состава слоя слизи, увеличение экспрессии белков плотных контактов окклюдина, гликозамингликанов, нейтрализация свободных радикалов, стимуляция ангиогенеза [2, 4].

Отдельно необходимо отметить способность ребамипида к регуляции (разрешению) воспаления. Этот эффект достигается благодаря целому ряду механизмов: уменьшения адгезии нейтрофилов к эпителиальным клеткам за счет подавления синтеза молекул адгезии, снижения активности нейтрофилов и макрофагов, подавления активности воспалительных цитокинов (IL-8, IL-1, IL-10, TNF-α) [2, 4].

Ребамипид в мировой практике широко используется для защиты слизистой оболочки ЖКТ от неблагоприятного действия ряда лекарственных средств, включая НПВП и препараты ацетилсалициловой кислоты в низких дозах, применяемых в кардиологии [3]. Препарат включен в национальный консенсус по ведению коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 и клинические рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России «Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19» [2, 4].

Заключение

Вирус SARS-CoV-2 активно использует для своего проникновения рецепторы АПФ₂, которые, помимо легких, присутствуют в значительном количестве в клетках пищевода, желудка, тонкой и толстой кишок, билиарного тракта, поджелудочной железы. Кроме того, в патогенезе данных поражений играют роль активное иммунное воспаление слизистой оболочки, поддерживаемое синдромом цитокинового шторма, стресс и гипоксия, изменения микробиоценозов желудка и кишечника, побочные эффекты терапии собственно COVID-19 и обострение исходно имевшейся хронической патологии ЖКТ. В части случаев COVID-19 это приводит к появлению ряда симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта, в частности, анорексии, диареи, диспепсии, рвоты и абдоминального болевого синдрома. По данным разных авторов, у 2–13,7% пациентов при этом манифестируют эрозивно-язвенные поражения, требующие особого внимания в связи с возможностью осложнений: кровотечения, перфорации.

Показано, что ингибиторы протонной помпы (ИПП) могут использоваться и широко

применяются для купирования гастроинтестинальных симптомов, их контроля, лечения и предупреждения развития желудочно-кишечных осложнений на фоне инфекции COVID-19, в первую очередь описанных в статье эрозивно-язвенных поражений ЖКТ.

Учитывая частое наличие у пациентов с COVID-19 коморбидной патологии, наиболее целесообразным считается применение лекарственных препаратов, особенности метаболизма которых системой цитохромов P450 обеспечивают низкий риск лекарственных взаимодействий.

При этом, с учетом продолжительности курса приема ИПП, при инфекции COVID-19 на первый план может выйти проблема снижения защитного кислотного барьера желудка и возможного увеличения в данной ситуации риска фекально-оральной передачи вируса SARS-CoV-2.

Помимо ИПП, на фоне такого рода поражений рекомендуется использование пребиотиков, пробиотиков, метабиотиков, а также препарата ребамипида для защиты слизистой оболочки ЖКТ от действия различных агрессивных факторов.

Литература | References

1. Temporary guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Moscow. Version 14 (27/12/2021), 232 p. (in Russ).
Временные методические рекомендации МЗ РФ. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 14 (27.12.2021). – 232 с.
2. Grinevich V.B., Gubonina I.V., Doshchitsin V.L., et al. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National Consensus Statement 2020. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2630. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2630
Гриневич В. Б., Губонина И. В., Дошечин В. Л. и соавт. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):2630. doi:10.15829/1728-8800-2020-2630
3. Butov M.A., Vasilevskaya A.S., Shelukhina S.V., et al. Functional gastrointestinal diseases and the COVID-19 pandemic: the view of an outpatient gastroenterologist. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;(2):27-31. (in Russ.) doi:10.31146/1682-8658-ecg-186-2-27-31
Бутов М. А., Василевская А. С., Шелухина С. В. и соавт. Функциональные заболевания ЖКТ и пандемия COVID-19: взгляд амбулаторного врача – гастроэнтеролога. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021; 186(2): 27-31. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-186-2-27-31
4. Grinevich V.B., Kravchuk Yu. A., Ped V.I., et al. Management of patients with digestive diseases during the COVID-19 pandemic: Clinical Practice Guidelines by the Gastroenterological Scientific Society of Russia. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;179(7): 4-51. (in Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-179-7-4-51
Гриневич В. Б., Кравчук Ю. А., Педь В. И. и соавт. Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19. Клинические рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;179(7): 4-51. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-179-7-4-51
5. Stefanyuk O.V., Lazebnik L.B. The defeat of the digestive system during infection SARS-CoV-2. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;175(3): 4-9. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-175-3-4-9
Стефанюк О. В., Лазебник Л. Б. Поражения органов пищеварения при инфицировании SARS-CoV-2. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020; 175(3): 4-9. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-175-3-4-9
6. Wong S.H., Lui R.N., Sung J.J. Covid-19 and the digestive system. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2020;35(5):744-748. doi: 10.1111/jgh.15047
7. Du M., Cai G., Chen F., et al. Multiomics Evaluation of Gastrointestinal and Other Clinical Characteristics of COVID-19. *Gastroenterology*. 2020;158:2298-2301. e2297. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.045
8. Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Zolnikova O.Yu., et al. New Coronavirus Infection (COVID-19) and Digestive System. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(2):3-7. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-3-7
Ивашкин В. Т., Шептулин А. А., Зольникова О. Ю. и соавт. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020; 30(3): 7-13. (In Russ.) doi:10.22416/1382-4376-2020-30-3-7
9. Yakovenko E.P., Iakovenko A.V., Ivanov A.N., Agafonova N.A. Pathology of the digestive tract and liver with COVID-19. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;176(4): 19-23. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-176-4-19-23
Яковенко Э. П., Яковенко А. В., Иванов А. Н., Агафонова Н. А. Патология пищеварительного тракта и печени при COVID-19. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020; 176(4): 19-23. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-176-4-19-23
10. Xiao F., Tang M., Zheng X., et al. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1831-1833.e3. doi:10.1053/j.gastro.2020.02.055
11. Zhang Y., Geng X., Tan Y., et al. New understanding of the damage of SARS-CoV-2 infection outside the respiratory system. *Biomed. Pharmacother*. 2020;127:110195. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110195
12. Sultan S., Altayar O., Siddique S.M., et al. AGA Institute rapid review of the gastrointestinal and liver manifestations of COVID-19, meta-analysis of international data, and recommendations for the consultative management of patients with COVID-19. *Gastroenterology*. 2020;159(1):320-334.e27. doi:10.1053/j.gastro.2020.05.001
13. Zhang H., Kang Z., Gong H., 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.
14. Wong M.C., Huang J., Lai C., et al. Detection of SARS-CoV-2 RNA in fecal specimens of patients with confirmed COVID-19: a meta-analysis. *J Infect* 2020;81:e31-8. 2020;81(2): e31-e38. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.012
15. Deb A., Thongtan T., Costilla V. Gastric ulcerations in COVID-19: an ominous sign? *BMJ Case Rep*. 2021;14:e244059. doi:10.1136/bcr-2021-244059
16. Cardinale V., Capurso G., Ianaro G., et al. Intestinal permeability changes with bacterial translocation as key events modulating systemic host immune response to SARS-CoV-2: a working hypothesis. *Dig Liver Dis* 2020;52:1383-9
17. Zhang H., Shao B., Dang Q., et al. Pathogenesis and Mechanism of Gastrointestinal Infection With COVID-19. *Front. Immunol*. 2021;12:674074. doi:10.3389/fimmu.2021.674074
18. Ivashkin V.T., Maev I.V., Tsar'kov P.V., et al. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer in Adults (Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, the Russian Society of Colorectal Surgeons and the Russian Endoscopic Society). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(1):49-70. (in Russ.) doi:10.22416/1382-4376-2020-30-1-49-70
Ивашкин В. Т., Маев И. В., Царьков П. В. и др. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества). *Российский журнал*

- гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020; 30(1): 49–70.
19. Mao R., Qui 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(7):667–678. doi:10.1016/S2468-1253(20)30126-6
 20. Martin T. A., Wan D. W., Hajifathalian K., et al. Gastrointestinal Bleeding in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Matched Case-Control Study. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(10):1609–1616. doi:10.14309/ajg.0000000000000805
 21. Sharma S., Kumar R., Shalimar. Management of Gastrointestinal Bleeding in Coronavirus Disease: Exploring the Options. *Am J Gastroenterol.* 2021;116(4):843–844. doi:10.14309/ajg.0000000000000979
 22. 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):843–51. doi: 10.1111/apt.15731
 23. Melazzini F., Lenti M. V., Mauro A., et al. Peptic ulcer disease as a common cause of bleeding in patients with coronavirus disease 2019. *Am J Gastroenterol.* 2020. 1;115(7):1139–1140. doi: 10.14309/ajg.0000000000000710
 24. Mauro A., De Grazia F., Lenti M. V., et al. Upper gastrointestinal bleeding in COVID-19 in patients: Incidence and management in a multicenter experience from Northern Italy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2021;45(3):101521. doi:10.1016/j.clinre.2020.07.025
 25. Trindade A. J., Izard S., Coppa K. Gastrointestinal bleeding in hospitalized COVID-19 patients: a propensity score matched cohort study. *J Intern Med.* 2021; 289(6):887–894. doi: 10.1111/joim.13232
 26. Rizvi A., Patel Z., Liu Y., et al. Gastrointestinal Sequelae 3 and 6 Months After Hospitalization for Coronavirus Disease 2019. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(11):2438–2440.e1. doi:10.1016/j.cgh.2021.06.046
 27. Galvez A., King K., El Chaar M., Claros L. Perforated marginal ulcer in a COVID-19 patient laparoscopy in these trying times? *Obes Surg.* 2020;30(11):4605–4608. doi: 10.1007/s11695-020-04709-8
 28. He L., Zhao W., Zhou W., et al. An emergency surgery in severe case infected by COVID-19 with perforated duodenal bulb ulcer. *Ann Surg.* 2020 Jul;272(1): e35–e37. doi: 10.1097/SLA.0000000000003958
 29. Zhou F., Yu T., Du R., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020. 28;395(10229):1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
 30. Kangas-Dick A., Prien C., Rojas K., et al. Gastrointestinal perforation in a critically ill patient with COVID-19 pneumonia. *SAGE Open Med Case Rep.* 2020 16;8:2050313X20940570. doi: 10.1177/2050313X20940570
 31. Merdad G. A., Seadawi L. E., Mustafa A. A. Peptic ulcer associated with COVID-19 in Saudi Arabia. *Saudi Med J.* 2021;42(9):1036–1040. doi:10.15537/smj.2021.42.9.20210224
 32. Mahadev S., Aroniadis O. S., Barraza L., et al. Impact of the COVID-19 pandemic on endoscopy practice: results of a cross-sectional survey from the New York metropolitan area. *Gastrointest Endosc.* 2020. doi:10.1016/j.gie.2020.04.047
 33. Trukhan D. I., Degovtsov E. N., Mazurov A. L. Choice of protonic pump inhibitor with regard to multimorbidity: a focus on rabeprazole. *Meditsinsky Sovet.* 2019; 3: 34–42. (in Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-3-34-42
Трухан Д. И., Деговцов Е. Н., Мазуров А. Л. Выбор ингибитора протонной помпы с учетом мультиморбидности: фокус на рабепразол. *Медицинский совет.* 2019; 3: 34–42. doi: 10.21518/2079-701X-2019-3-34-42
 34. Moayyedi P., Eikelboom J. W., Bosch J., et al. Pantoprazole to Prevent Gastrointestinal Events in Patients Receiving Rivaroxaban and/or Aspirin in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology.* 2019;157(2):403–412.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2019.04.041
 35. Levitan B. N., Skvortsov V. V., Samokhvalova P. D. Modern approaches in treatment of helicobacteriosis in patients with peptic ulcer. *Medical alphabet.* 2021; (40): 7–13. (in Russ.) doi: 10.33667/2078-5631-2021-40-7-13
Левитан Б. Н., Скворцов В. В., Самохвалова П. Д. Современные подходы в лечении хеликобактериоза у больных язвенной болезнью. *Медицинский алфавит.* 2021;(40): 7–13 doi:10.33667/2078-5631-2021-40-7-13.