



Гастроэнтерологические поражения у пациентов с COVID-19

Шаробаро В. И., Малик В. В., Корналевская В. А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, улица Крупской, дом 28, г. Смоленск, 214019, Россия

Для цитирования: Шаробаро В. И., Малик В. В., Корналевская В. А. Гастроэнтерологические поражения у пациентов с COVID-19. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;206(10): 147–151. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-206-10-147-151

✉ Для переписки:

Малик

Валерия

Витальевна

lera.bartysheva@

mail.ru

Шаробаро Владимир Ильич, доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии

Малик Валерия Витальевна, ординатор по урологии

Корналевская Вероника Алексеевна, ординатор врач общей практики

Резюме

Введение — Установлено, что частота возникновения симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при инфекции COVID-19 варьируется в пределах 11,4–50. Сообщается о случаях манифестирования заболевания с гастроэнтерологических симптомов, проявляющихся в среднем за 1–5 дней до развития респираторных симптомов. Описано течение заболевания с наличием диареи и рвоты без повышения температуры и других классических проявлений.

Цель — провести обзор научной литературы, посвященной анализу ведущих патогенетических факторов формирования кишечного синдрома при новой коронавирусной инфекции.

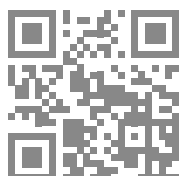
Материал и методы. Проведен поиск научной литературы в базах данных Web of Science, Scopus, PubMed и РИНЦ по следующим ключевым словам: коронавирусная инфекция, кишечный синдром. Глубина поиска — 3 года.

Результаты. Исследование выявило клинические проявления со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при инфекции COVID-19 их основные механизмы и частоту встречаемости тех или иных симптомов в практической деятельности.

Ключевые слова: гастроэнтерологические поражения, COVID-19, диарея, тошнота, рвота, осложнения COVID-инфекции

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: DMGAPI



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-206-10-147-151>

Gastroenterological disorders in patients with COVID-19

V. I. Sharobaro, V. V. Malik, V. A. Kornalevskaya

Smolensk State Medical University, 28, Krupskoy str., 214019, Smolensk, Russia

For citation: Sharobaro V. I., Malik V. V., Kornalevskaya V. A. Gastroenterological disorders in patients with COVID-19. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;206(10): 147–151. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-206-10-147-151

✉ *Corresponding author:*

Valeria V. Malik

lera.bartysheva@

mail.ru

Vladimir I. Sharobaro, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy**Valeria V. Malik**, resident in urology**Veronika A. Kornalevskaya**, Resident General Practitioner

Summary

Introduction — It was found that the frequency of symptoms from the gastrointestinal tract (gastrointestinal tract) in COVID-19 infection varies between 11.4–50. Cases of manifestation of the disease with gastroenterological symptoms are reported, appearing on average 1–5 days before the development of respiratory symptoms. The course of the disease with the presence of diarrhea and vomiting without fever and other classical manifestations is described.

The purpose is to review the scientific literature on the analysis of the leading pathogenetic factors in the formation of intestinal syndrome in a new coronavirus infection.

Material and methods. The scientific literature was searched in the Web of Science, Scopus, PubMed and RSCI databases for the following keywords: coronavirus infection, intestinal syndrome. Search depth — 3 years.

Results. The study revealed clinical manifestations of the gastrointestinal tract (gastrointestinal tract) in COVID-19 infection, their main mechanisms and the frequency of occurrence of certain symptoms in practice

Keywords: gastroenterological disorders, COVID-19, diarrhea, nausea, vomiting, complications of COVID infection

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Согласно протокола № 92 Объединенной комиссии по качеству медицинских услуг МЗ РК от 6.05.20 г. коронавирусная инфекция (COVID-19) – это острое инфекционное заболевание, вызываемое новым штаммом вируса из рода коронавирусов SARS CoV-2 с аэрозольно-капельным и контактно-бытовым механизмом передачи, с тропностью к легочной ткани. Заболевание может протекать в виде бессимптомного вирусоносительства или клинически выраженных форм, характеризующихся интоксикацией, поражением эндотелия верхних и нижних дыхательных путей, вплоть до развития атипичной пневмонии с риском развития осложнений (ОДН, ОРДС, сепсис, шок, СПОН) [1].

Основным источником инфекции является инфицированный человек, находящийся в конце инкубационного периода, продромальном периоде, во время клинических проявлений [2]. Передаваться вирус может воздушно-капельным путем (при кашле, чихании, разговоре), контактно-бытовым путем (через воду, пищевые продукты, предметы: дверные ручки, экраны телефонов). Доказано значение для заболевания переноса возбудителя с рук на слизистые глаз, носа, ротовой

полости. Возможен фекально-оральный путь [1, 2, 3]. Известно, что входными воротами для инфекции служит эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника [4, 5].

Инкубационный период при COVID 19 длится от 2 до 14 суток, в среднем составляя 5–7 дней [6, 7, 8]. Выделение вируса от больного может начинаться за 48 часов до появления клинических симптомов и максимально – в первые 1–3 дня болезни, продолжается до 12 дней в случае легких и среднетяжелых форм и более 2 недель при тяжелых формах.

Возможно также бессимптомное вирусоносительство (положительный результат ПЦР РНК SARSCoV-2, отсутствие жалоб, клинических симптомов и патологических изменений при инструментальной визуализации легких).

Основные симптомы заболевания были схожи с проявлениями гриппа и включали лихорадку, непродуктивный кашель и миалгию. Проведенный позднее метаанализ результатов наблюдений 46 959 пациентов с инфекцией COVID-19 позволил описать клиническую картину заболевания более детально. Согласно этому анализу, клинические симптомы новой коронавирусной инфекции

следующие: лихорадка (87,3%), сухой кашель (58,1%), диспноэ (38,3%), миалгия (35,5%), боль и чувство сдавления в грудной клетке (31,2%) [9].

Нами проанализирован 35 источников литературы, посвященных эпидемиологическим и клиническим аспектам поражения пищеварительной системы у больных с инфекцией COVID-19.

Многие авторы выделили ряд абдоминальных осложнений при COVID-19 и наиболее часто наблюдаются диспептические расстройства в виде тошноты, рвоты (23,4%) потери вкуса и обоняния, диарея, потеря аппетита (17,9%), схваткообразные боли в животе (13,1%), вздутие живота (16,2%), запоры (14,2%), икота (10,1%) [10]. Данные симптомы не только могут сопровождать «основную» симптоматику, но у некоторых больных могут ассоциироваться с ранним и мягким наступлением заболевания и часто не сопровождаются типичными респираторными симптомами [11].

Наиболее изученный механизм патологического действия вируса SARS-CoV-2, связан с тем, что он взаимодействуя с рецепторами ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2), реализуется не только через альвеолоциты легких, но и через эпителиальные клетки различных отделов ЖКТ. Рецепторы к ACE2 выявлены в эпителии пищевода, подвздошной и толстой кишки [2–4], а нуклеокапсидный белок вируса SARS-CoV-2 определялся в клетках эпителия слюнных желез, желудка, двенадцатиперстной и прямой кишки [12]. Таким образом, вирус может оказывать прямое токсическое действие на эпителиоциты различных отделов ЖКТ, вызывая изменения, которые можно условно охарактеризовать как вирусный энтероколит.

Основными клиническими проявлениями COVID-19 являются диарея, диспепсия и анорексия. Они являются следствием энтероколита, ассоциированного с инфекцией SARS-CoV-2.

Диарея – ведущий симптом поражения пищеварительной системы у пациентов с COVID-19.

В литературе широко описано нейротропное действие коронавируса [13, 14]. Воздействуя на механизмы нейрорегуляции кишечника, вирус SARS-CoV-2 потенциально может нарушать его моторную активность, в том числе усиливая ее и способствуя развитию диареи. Кроме того, поражение ЖКТ может быть проявлением полиорганного поражения при «цитокиновом шторме». Еще одним важным механизмом формирования диареи при COVID-19 являются изменения качественного и количественного состава микробиоты толстой кишки.

Различные эпидемиологические исследования, посвященные оценке клинических симптомов коронавируса, отличаются самыми различными данными. Так, в китайском исследовании диарея была зафиксирована у 15% из 1012 больных нетяжелыми формами COVID-19 [15]. Другое крупное исследование, базирующееся на анализе 1141 истории болезни стационарных пациентов Уханя, за 7 нед наблюдения выявило гастроэнтерологические жалобы у 183 (16%) пациентов, при этом ведущим симптомом в их структуре (37%) была диарея [16].

Исследование, собравшее информацию о 204 пациентах из 3 больниц провинции Хубэй, указывает на наличие диареи в 29,3% случаев, часто

в сочетании с другими гастроэнтерологическими жалобами (тошнота, рвота, абдоминальные боли), при этом у 7 пациентов не было признаков поражения бронхолегочной системы [16].

Также отмечается более тяжелое клиническое течение заболевания при поражении ЖКТ. Длительность пребывания пациентов с диареей в стационаре в среднем была больше, чем больных COVID-19 без диареи ($16,5 \pm 5,2$ против $11,8 \pm 5,6$ сут) [17]. В одном из исследований было отмечено более частое выявление острого респираторного дистресс-синдрома и необходимость применения искусственной вентиляции легких у больных с диареей, нежели у пациентов безпоражения ЖКТ (6,76 против 2,08%) [18]. При легких и умеренно-тяжелых формах заболевания диарейный синдром также, как правило, протекал в легкой форме, без осложнений и дегидратации, проявляясь жидким стулом с частотой дефекаций до 3 раз в сутки [19]. По данным С. Nan и соавт., диарея при легких формах COVID-19 продолжалась от 1 до 14 сут, со средней продолжительностью $5,4 \pm 3,1$ сут и средней частотой дефекаций $4,3 \pm 2,2$ в сутки [20].

В формирование диарейного синдрома при COVID-19 может вносить вклад поражение «больших пищеварительных желез» – печени и поджелудочной железы, вследствие нарушения их экзокринной функции на фоне инфекции. Повреждение печени при новой коронавирусной инфекции подтверждено многими исследованиями и выражается в основном в умеренном цитолизе гепатоцитов и повышении уровня печеночных трансаминаз, с единичными случаями тяжелого поражения.

Показано, что семейство коронавирусов (CoV) способно напрямую воздействовать на печень. Повреждение ткани печени отмечалось у 60% пациентов с инфекцией SARS-CoV-1. В гистологическом материале, полученном при биопсии ткани печени пациентов, инфицированных SARS, отмечалось усиление митоза и апоптоза вместе с положительной полимеразной цепной реакцией с обратной транскрипцией, соответствующей коронавирусной инфекции, связанной с SARS [21].

Отклонение от нормы хотя бы одного биохимического маркера печени выявлено у 53% пациентов с инфекцией COVID-19. На основании полученных данных исследовательской группы китайских ученых [22] было установлено, что повреждение печени в основном проявляется в виде умеренного цитолитического синдрома, реже встречается синдром холестаза. Повышение уровней АСТ и АЛТ зарегистрировано в 22 и 21% случаев соответственно, изменение показателей щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы – в 4 и 18% случаев соответственно [22]. Лишь у 5% пациентов наблюдалось ранее существовавшее заболевание печени, что позволяет предположить прямую связь изменения биохимических маркеров печени с инфекцией [22].

Исследования показывают, что в большинстве случаев повреждения печени являются транзиторными, но могут возникать и стойкие повреждения. Более высокая степень поражения печени наблюдалась у лиц с тяжелой формой инфекции COVID-19 [24]. Китайские исследователи зафиксировали

повышение уровней АСТ, АЛТ и общего билирубина у 39, 28 и 13% пациентов с тяжелым течением заболевания и у 22, 21 и 11% пациентов со средне-тяжелым и легким течением соответственно [25].

В печени во всех наблюдениях выявлялась жировая дистрофия разной степени выраженности, вероятно, гипоксического, метаболического, возможно и ятрогенного патогенеза. Характерны очаговые кровоизлияния и, в отдельных случаях, лимфоидная инфильтрация порталных трактов, сходная с реактивным межлочечковым гепатитом. В части наблюдений обнаружены обширные некрозы ткани печени, вплоть до субтотальных, вероятно, гипоксического генеза.

Вirus SARS-CoV-2 способен вызывать повреждение ткани поджелудочной железы. Процесс сопровождается повышением ферментов (амилазы и липазы) и глюкозы в плазме крови. В группе из 52 пациентов с пневмонией, вызванной инфекцией COVID-19, у 17% больных наблюдалось повреждение поджелудочной железы, определяемое повышением уровня амилазы или липазы в крови. Однако у этих пациентов клинические симптомы острого панкреатита отсутствовали. Рецептор АПФ2 экспрессируется в островковых клетках поджелудочной железы, поэтому инфекция SARS-CoV-2 теоретически может вызвать повреждение клеток островков Лангерганса, приводящее к сахарному диабету. Из девяти пациентов с повреждением поджелудочной железы у шести уровень глюкозы в крови был повышен [26]. Механизмы, посредством которых может произойти повреждение поджелудочной железы, включают прямые цитопатические эффекты SARS-CoV-2 или не прямые системные воспалительные и иммуноопосредованные клеточные реакции, приводящие

к повреждению органов или вторичным ферментативным аномалиям. Антипиретики, которые большинство пациентов в этом исследовании принимали до госпитализации, также могли вызвать лекарственное поражение поджелудочной железы [27].

Опубликованные данные аутопсии показывают, что частота развития острого панкреатита при инфекции COVID-19 может быть выше диагностируемой [28]. При анализе данных клинических исходов стационарного лечения больных острым панкреатитом, опубликованных исследовательской группой из США, установлено, что заболеваемость и смертность значительно выше у пациентов с лабораторно подтвержденной (данные полимеразной цепной реакции) инфекцией COVID-19. Влияние SARS-CoV-2 на имеющееся заболевание поджелудочной железы и его исходы до конца не изучено. Поскольку острый панкреатит был основным диагнозом при поступлении в стационар, высокая внутрибольничная смертность у пациентов с острым панкреатитом и инфекцией COVID-19 объясняется не только собственно инфекцией. Тяжесть состояния, вызванная непосредственно острым панкреатитом при поступлении, стала основной причиной смерти, что было спрогнозировано исходя из высоких баллов по шкале BISAP в этой когорте. Несмотря на наличие тромботических и гликемических осложнений при остром панкреатите и COVID-19, существенной разницы в частоте возникновения тромбозов или эндокринной недостаточности между соответствующими когортами пациентов не наблюдалось. Роль инфекции COVID-19 как фактора риска развития сахарного диабета изучается [29].

Выводы

1. Поражение желудочно-кишечного тракта может не только сопровождать респираторную симптоматику, но и быть основным проявлением инфекции COVID-19.
2. Из-за возможного дебюта заболевания с таких симптомов, как тошнота, рвота, диарея, пациенты, инфицированные SARS-CoV-2, могут быть госпи-

тализированы в гастроэнтерологическое отделение, что усугубляет эпидемиологическую обстановку и затрудняет постановку диагноза. 3. У пациентов с COVID-19 и гастроэнтерологическими симптомами обязательным условием для признания факта их выздоровления является наличие отрицательного вирусологического анализа SARS-CoV-2 в кале.

Литература | References

1. Diagnosis and treatment of coronavirus infection COVID 19: a clinical protocol approved by the joint commission on the quality of medical services of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan. Minutes No. 92 dated May 6, 2020. (in Russ.)
Диагностика и лечение коронавирусной инфекции COVID 19: клинический протокол, одобренный объединенной комиссией по качеству медицинских услуг МЗ РК. Протокол № 92. от 6.05.2020.
2. Korovin A. E., Novitskiy A. A., Makarov D. A. Acute respiratory distress syndrome. Current state of the problem. *Clinical Pathophysiology*. 2018;(2):32–41. (in Russ.)
Коровин А. Е., Новицкий А. А., Макарова Д. А. Острый респираторный дис-тресс-синдром. Современное

состояние проблемы // Клиническая патофизиология. 2018. № 2. С. 32–41.

3. Kamkin E. G. Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID 19): temporary guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, 2020. 164p. (in Russ.)
Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID 19)/ под.ред. Е. Г. Камкина: временные методические рекомендации МЗ РФ. Москва, 2020. 164с.
4. Guo T., Yongzhen F., Chen M., Wu X., Zhang L., He T., Wang H., Wan J., Wang X., Lu Z. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA*

- Cardiol.* 2020 Jul 1;5(7):811–818. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
5. Lee P.I., Hu Y.L., Chen P.Y., Huang Y.-C., Hsueh P.-R. Are children less susceptible to COVID-19? *J Microbiol Immunol Infect.* 2020 Jun;53(3):371–372. doi: 10.1016/j.jmii.2020.02.011.
 6. [Diagnosis and treatment of coronavirus infection COVID 19: clinical protocol approved by the Joint Commission on the Quality of Medical Services of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan. Minutes 92 dated 6.05.2020]. (in Russ.)
 7. Korovin A.E., Novitskiy A.A., Makarov D.A. Acute respiratory distress syndrome. Current state of the problem. *Clinical Pathophysiology.* 2018;(2):32–41. (in Russ.)
 8. Aleksandrovich Yu.S. [Features of clinical manifestations and treatment of disease caused by a new coronavirus infection (COVID 19) in children]. Moscow. MZ RF Publ. 2020. 43p. (in Russ.)
 9. Bassetti M. The Novel Chinese Coronavirus (2019 – nCoV) Infections challenges for fighting the storm. *Eur. J. Clin. Invest.* 2020. № 1. doi: 10.1111/ ecil3209.
 10. Cao Y., Liu X., Xiong L., Cai K. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *J. Med. Virol.* 2020 Sep;92(9):1449–1459. doi: 10.1002/jmv.25822.
 11. Gu J., Han B., Wang J. COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission. *Gastroenterology.* 2020 May;158(6):1518–1519. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.054.
 12. Walls A. C., Park Y. J., Tortorici M. A., Wall A., McGuire A. T., Veesler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell.* 2020;180:1–12. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.058
 13. Temporary methodological recommendations of the Ministry of Health of Russia. «Prevention, diagnostics and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)». (in Russ.)
 14. Yachou Y., El Idrissi A., Belapasov V., Ait Benali S. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARSCoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID19 patients. *Neurol Sci.* 2020; 41: 2657–69. doi: 10.1007/s10072–020–04575–3.
 15. Wang X., Fang J., Zhu Y., Chen L., Ding F., Zhou R., et al. Clinical characteristics of non-critically ill patients with novel coronavirus infection (COVID-19) in a Fangcang Hospital. *Clin Microbiol Infect.* 2020; 26 (8): 1063–8. doi: 10.1016/j.cmi.2020.03.032.
 16. Agarwal A., Chen A., Ravindran N., To C., Thuluvath P.J. Gastrointestinal and Liver Manifestations of COVID-19. *J Clin Exp Hepatol.* 2020; 10 (3): 263–5. doi: 10.1016/j.jceh.2020.03.001.
 17. Pan L., Mu M., Yang P., Sun Y., Wang R., Yan J., et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 2020; 115 (5): 766–73. doi: 10.14309/ajg.0000000000000620.
 18. Jin X., Lian J.S., Hu J.H., et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut.* 2020 Jun;69(6):1002–1009. doi: 10.1136/gutjnl-2020–320926.
 19. Wang F., Zheng S., Zheng C., Sun X. Attaching clinical significance to COVID-19-associated diarrhea. *Life Sci.* 2020; 260: 118312. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118312
 20. Song Y., Zhang M., Yin L., Wang K., Zhou Y., Zhou M., et al. COVID-19 treatment: close to a cure? A rapid review of pharmacotherapies for the novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Int J Antimicrob Agents.* 2020; 56 (2): 106080. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106080.
 21. Chau T.N., Lee K.C., Yao H., et al. SARS-associated viral hepatitis caused by a novel coronavirus: report of three cases. *Hepatology.* 2004 Feb;39(2):302–10. doi: 10.1002/hep.20111.
 22. Lee C., Huo T.-I., Huang Y.-H. Gastrointestinal and liver manifestations in patients with COVID-19. *J. Chin. Med. Assoc.* 2020 Jun;83(6):521–523. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000319.
 23. Fan Z., Chen L., Li J., et al. Clinical Features of COVID-19-Related Liver Functional Abnormality. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020 Jun;18(7):1561–1566. doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.002.
 24. Zhang C., Shi L., Wang F.-S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 May;5(5):428–430. doi: 10.1016/S2468–1253(20)30057–1.
 25. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020 Apr 30;382(18):1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
 26. Wang F., Wang H., Fan J., Zhang Y., et al. Pancreatic Injury Patterns in Patients With Coronavirus Disease 19 Pneumonia. *Gastroenterology.* 2020;159(1):367–370. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.055.
 27. Wang F., Wang H., Fan J., et al. Pancreatic injury patterns in patients with coronavirus disease 19 pneumonia. *Gastroenterology.* 2020 Jul;159(1):367–370. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.055.
 28. Lax S.F., Skok K., Zechner P., et al. Pulmonary arterial thrombosis in COVID-19 with fatal outcome: results from a prospective, single-center, clinicopathologic case series. *Ann. Intern. Med.* 2020 Sep 1;173(5):350–361. doi: 10.7326/M20–2566.
 29. Dirweesh A., Li Y., Trikudanathan G. et al. Clinical outcomes of acute pancreatitis in patients with coronavirus disease 2019. *Gastroenterology.* 2020 Nov;159(5):1972–1974. doi: 10.1053/j.gastro.2020.07.038.