



Болезнь Крона и COVID-19: точки соприкосновения

Маркова А. А., Кашкина Е. И., Апаркина А. В., Артюхина Л. В., Красникова В. И.

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет» им. В. И. Разумовского Минздрава России, 410012, Приволжский федеральный округ, Саратовская область, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112.

Для цитирования: Маркова А. А., Кашкина Е. И., Апаркина А. В., Артюхина Л. В., Красникова В. И. Болезнь Крона и COVID-19: точки соприкосновения. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;207(11): 242–246. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-207-11-242-246

✉ Для переписки:

Маркова

Анна

Александровна

markova-ann@

yandex.ru

Маркова Анна Александровна, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии

Кашкина Елена Игоревна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии

Апаркина Алена Васильевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии

Артюхина Лидия Валерьевна, студентка

Красникова Вероника Игоревна, студентка

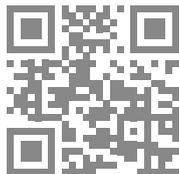
Резюме

Представленный клинический случай демонстрирует появление ярких клинических проявлений болезни Крона после перенесенной инфекции COVID-19. Диагностировать заболевание на ранних этапах не представлялось возможным из-за отсутствия типичных симптомов и необходимого обследования. Новая коронавирусная инфекция выступила пусковым фактором прогрессирования болезни Крона. Диагноз был подтвержден при проведении инструментальных и лабораторных исследований, назначена адекватная терапия, которая привела к быстрому купированию атаки заболевания.

Ключевые слова: болезнь Крона, воспалительные заболевания кишечника, коронавирусная инфекция, COVID-19.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: VZHKHL





Crohn's disease and COVID-19: points of contact

A. A. Markova, E. I. Kashkina, A. V. Aparkina, L. V. Artyuhina, V. I. Krasnikova

Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Ministry of Health of Russian Federation, Saratov, 410012, Russia

For citation: Markova A. A., Kashkina E. I., Aparkina A. V., Artyuhina L. V., Krasnikova V. I. Crohn's disease and COVID-19: points of contact. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;207(11): 242–246. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-207-11-242-246

✉ *Corresponding author:*

Anna A. Markova
markova-ann@yandex.ru

Anna A. Markova, Department of Hospital Therapy of medical faculty, Assistant, PhD in Medicine; *ORCID: 0000-0001-8561-2214*
Elena I. Kashkina, Department of Hospital Therapy of medical faculty, Professor, MD; *ORCID: 0000-0003-4347-9974*
Alena V. Aparkina, Department of Hospital Therapy of medical faculty, Assistant, PhD in Medicine; *ORCID: 0000-0001-8463-2379*
Lidiya V. Artyuhina, Student; *ORCID: 0000-0002-8840-9120*
Veronika I. Krasnikova, Student; *ORCID: 0000-0001-6716-4139*

Summary

The presented clinical case demonstrates the appearance of vivid clinical manifestations of Crohn's disease after a COVID-19 infection. It was not possible to diagnose the disease in the early stages due to the lack of typical symptoms and the necessary examination. A new coronavirus infection acted as a trigger factor for the progression of Crohn's disease. The diagnosis was confirmed during instrumental and laboratory studies, adequate therapy was prescribed, which led to a rapid relief of the attack of the disease.

Keywords: Crohn's disease, inflammatory bowel diseases, coronavirus infection, COVID-19

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Актуальность проблемы

Болезнь Крона (БК) – хроническое рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений [1].

При воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) у пациентов с многофакторной генетической предрасположенностью, нарушением эпителиальной барьерной функции и слизистой иммунной защиты при участии кишечной микробиоты происходит инициация избыточных клеточно-опосредованных реакций в слизистой оболочке, которые являются причиной развития воспаления [2].

11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о начале пандемии COVID-19 – нового заболевания, вызванного вирусом SARS-CoV-2. COVID-19 первоначально считался респираторной патологией, однако с течением времени накапливались новые данные, указывающие на серьезные системные последствия заболевания, затрагивающие многие органы, включая органы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [3].

При поражении коронавирусом SARS-CoV-2 отмечается высокая частота выявления симптомов со стороны органов пищеварения. Инфекция COVID-19 может вызывать обострение и декомпенсацию хронических заболеваний ЖКТ. Среди

механизмов повреждения внутренних органов при новой коронавирусной инфекции имеют значение поражение микроциркуляторного русла, нарушение проницаемости барьера слизистой оболочки, цитокиновая агрессия и взаимодействия оси «кишечник-легкие» [2].

В настоящее время патогенез COVID-19 становится все более понятным. Вирус SARS-CoV-2 связывается с рецептором ACE2 (ангиотензин-превращающий фермент 2 типа), который облегчает его проникновение в эпителиальные клетки. Проникновение вируса осуществляется посредством расщепления S-белка на вирусной оболочке, состоящего из двух субъединиц – S1 (отвечает за адсорбцию к АПФ2-рецептору) и S2 (осуществляет непосредственное проникновение в клетку-хозяина) при помощи сериновой протеазы TMPRSS-2 [4]. Впоследствии происходит выработка медиаторов воспаления, вызывающих активацию иммунных клеток. В легких это может привести к тяжелой гипериммунной реакции хозяина с опасным для жизни цитокиновым штормом, приводящим к синдрому системного воспалительного ответа [5]. Предположительно, в желудочно-кишечном тракте механизм взаимодействия вируса с эпителиальными клетками аналогичен [6], что, возможно, и способствует манифестации новых и прогрессированию ранее имевшихся заболеваний системы пищеварения, в том числе и болезни Крона.

Клиническое наблюдение

Пациентка Ч. 32 лет поступила в отделение гастроэнтерологии ГУЗ «Областная клиническая больница» г. Саратова в декабре 2021 года с жалобами на интенсивные боли схваткообразного характера в нижних отделах живота, жидкий стул до 8 раз в сутки без патологических примесей, снижение массы тела на 21 кг в течение двух последних месяцев.

Из анамнеза известно, что в 2004 г. в возрасте 14 лет впервые отметила появление интенсивных болей в правой подвздошной области, была госпитализирована в хирургическое отделение районной больницы с подозрением на острый аппендицит, где в процессе наблюдения и обследования диагноз аппендицита был исключен, проводилась консервативная терапия (антибактериальная, спазмолитическая), на фоне которой боли купировались, состояние стабилизировалось. На протяжении последующих 11 лет (до 2015 г.) пациентка чувствовала себя удовлетворительно, за медицинской помощью не обращалась. Осенью 2015 г. вне связи с чем-либо вновь стали появляться боли в нижних отделах живота, преимущественно в правой подвздошной области, которые вынуждали пациентку принимать спазмолитические препараты с временным положительным эффектом, однако по поводу вышеописанных болей пациентка за медицинской помощью не обращалась.

В мае 2021 г. пациентка Ч. отметила повышение температуры тела до субфебрильных цифр, отсутствие обоняния, общую слабость. Вакцинация от коронавирусной инфекции не проводилась. Мазок на COVID-19 – отрицательный, однако антитела IgM к SARS-CoV-2 оказались положительными, в связи с чем участковым терапевтом выставлен диагноз: «Коронавирусная инфекция, легкое течение». Лечение проводилось в домашних условиях ингаляционными бронхолитиками, витаминами С, D. Антибактериальные и противовирусные препараты не принимала. Клиническое выздоровление отметила спустя 12–14 дней от начала заболевания.

В июле 2021 г. появились внезапные интенсивные боли в мезогастрии, сопровождающиеся тошнотой, рвотой, повышением температуры тела до 37,5°C, жидким стулом до 6 раз в сутки без патологических примесей. Была госпитализирована в хирургическое отделение по месту жительства с диагнозом «Острый панкреатит». На фоне терапии спазмолитиками, ферментами, антибактериальными препаратами отметила улучшение состояния в виде купирования болей и урежения стула до 3-х раз в сутки. Выписана с рекомендациями соблюдения диеты, приема ферментов, спазмолитиков, антисекреторных препаратов, которые соблюдала. В августе 2021 г. вновь появились схваткообразные боли в животе, больше в нижних отделах, отвращение к пище, тошнота и жидкий стул до 8 раз в сутки. Лечилась у терапевта в поликлинике по месту жительства с диагнозом: «Синдром избыточного бактериального роста в кишке», принимала спазмолитики, пробиотики с незначительным эффектом. Должного обследования не проводилось.

В ноябре 2021 г. вновь отметила ухудшение состояния в виде усиления болей в нижних отделах живота, появление тошноты, жидкого стула до 10 раз в сутки со слизью. Со слов пациентки, похудела на 21 кг за предыдущие 2 месяца. Обратилась в частную клинику, осмотрена гастроэнтерологом, выполнялись исследования кала для исключения основных возбудителей острых кишечных инфекций (не обнаружены); *C. Difficile* (токсины А и В отрицательные); на яйца глистов и паразитов (не найдены). Выставлен диагноз: «Хронический колит», назначена антибактериальная терапия (метронидазол), спазмолитики (мебеверин). На фоне стихания болей выполнена колоноскопия, при которой выявлены множественные дискретные афтозные эрозии до 0,3 см в диаметре в терминальном отделе подвздошной кишки на фоне визуально нормальной слизистой оболочки; на участках слизистой оболочки слепой и восходящей кишок множественные дискретные афтозные эрозии до 0,3 см; в поперечной ободочной кишке – единичные афтозные эрозии; в сигмовидной и прямой кишках – множественные дискретные эрозии слизистой с перифокальной гиперемией до 0,4 см, у части эрозий белесоватый налет фибрина; в нисходящей кишке – нормальная эндоскопическая картина. При гистологическом исследовании с фрагмента слизистой сигмовидной кишки – выраженные признаки хронического воспаления в собственной пластинке. Слепая кишка – фрагмент слизистой толстой кишки с неравномерной воспалительной инфильтрацией из лимфоцитов, гистиоцитов и небольшого количества плазматических клеток в собственной пластинке и очаговыми лимфоидными скоплениями в подслизистой основе. Признаки обострения в виде очагового криптита и эрозирования поверхностного эпителия. Подвздошная кишка – фрагмент слизистой тонкой кишки со сглаженными, широкими ворсинками и лимфоидными фолликулами без светлых центров, смешанно-клеточной воспалительной инфильтрацией в собственной пластинке и подслизистой основе. В одном из полей зрения – острая язва щелевидной формы.

В декабре 2021 г. пациентка была госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение ГУЗ «Областная клиническая больница» г. Саратова с вышеописанными жалобами для проведения дальнейшего обследования.

При объективном обследовании состояние пациентки средней степени тяжести. Рост 161 см, вес 61 кг, ИМТ 23,5 кг/м². Кожные покровы бледные, чистые, слизистые оболочки обычного цвета. Периферические лимфоузлы, щитовидная железа не увеличены. Костно-мышечная система без особенностей. Границы сердца в пределах нормы, при аускультации тоны ясные, ритмичные. Пульс 84 уд. в минуту, артериальное давление 110 и 70 мм рт. ст. Грудная клетка правильной конфигурации. Над легкими дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Перкуторно ясный легочный звук. Язык обложен у корня белым налетом, влажный.

Живот равномерно участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий, болезненный в подвздошных областях, больше справа, в левой боковой области. Печень и селезенка не пальпировались. При перкуссии их размеры в пределах нормы. Стул до 8 раз в сутки, кашицеобразный (Тип 6 по Бристольской шкале), с небольшим количеством слизи. Тенезмы отсутствуют. Моча желтая, прозрачная, мочеиспускание безболезненное.

При обследовании в стационаре в общем анализе крови выявлено: анемия легкой степени (гемоглобин 112 г/л; эритроциты $4,31 \cdot 10^{12}$ /л; тромбоциты $200 \cdot 10^9$ /л; гематокрит 36,1%; лейкоциты $3,40 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 9 мм/ч. В биохимическом анализе крови – СРБ 25 мг/л; общий белок 78,3 г/л; альбумин 48,6 г/л; мочевины 5,9 ммоль/л; креатинин 74,2 мкмоль/л; глюкоза 4,9 ммоль/л; холестерин 5,4 ммоль/л; билирубин общий 10,3 мкмоль/л; АСТ 14,0 Е/л; АЛТ 11,2 Е/л; ГГТП 12,0 Е/л; липаза 101,6 Е/л; щелочная фосфатаза 63,5 Е/л; панкреатическая амилаза 29,3 Е/л; трансферрин (2,68 г/л), железо 12,5 мкмоль/л. Коагулограмма без патологии. Комплекс серологических реакций на сифилис – отрицательный. Иммунологические исследования крови: anti-ВИЧ, HBs-Ag, anti-HCV – не обнаружены. Общий анализ мочи без патологии. Изменения в копрограмме – кал неоформленный, с примесью слизи. Повышение уровня фекального кальпротектина (273,1 мкг/г). Пассаж бариевой взвеси по тонкому кишечнику: в терминальном отделе подвздошной кишки на протяжении 2 см просвет сужен до 0,4 см, складки слизистой оболочки имеют грубый рельеф. Ультразвуковое исследование органов брюшной

полости: диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы, уплотнение стенок желчного пузыря (толщина стенки 5 мм). Для исключения органического поражения верхних отделов ЖКТ выполнена эзофагогастродуоденоскопия – патологии не выявлено.

Учитывая жалобы, данные анамнеза, объективного осмотра, лабораторных и инструментальных исследований, выставлен диагноз: «Болезнь Крона, илеоколит с поражением терминального отдела подвздошной кишки, восходящей, поперечно-ободочной, сигмовидной и прямой кишок, стренозирующая форма (стриктура терминального отдела подвздошной кишки без нарушения кишечной проходимости), впервые выявленная, средне-тяжелая атака. Индекс Беста 320. Хронический бескаменный холецистит. Хронический билиарный панкреатит. Анемия легкой степени».

Назначена терапия глюкокортикостероидами (преднизолон 50 мг/сутки), 5-АСК (месалазин 4 г/сутки), ферментами, спазмолитиками, ингибиторами протонной помпы, антибактериальными препаратами (рифаксимин 800 мг/сутки). На фоне лечения в стационаре пациентка отметила значительное улучшение состояния в виде купирования болевого синдрома, урежения стула до 2 раз в сутки, значительное уменьшение слабости, небольшую прибавку в весе.

Пациентка находится под динамическим наблюдением, через месяц после выписки состояние удовлетворительное, боли в животе не беспокоят, стул 1–2 раза в сутки, без патологических примесей, оформленный, обычного цвета.

Обсуждение

У пациентки с подросткового возраста отмечались периодические боли в животе, преимущественно в правой подвздошной области, вне связи с чем-либо. С течением времени боли стали интенсивными, беспокоили чаще, присоединилась диарея, однако необходимое обследование для исключения патологии кишечника не назначалось, впоследствии пациентка за медицинской помощью не обращалась, принимала спазмолитики, которые существенного положительного эффекта не оказывали. Через 1,5 месяца после перенесенной инфекции COVID-19 наблюдалось значительное ухудшение состояния, повышение температуры, усиление болей в животе, появление частого жидкого стула, тошноты, рвоты, значительное снижение массы тела. Ухудшение в состоянии пациентки после коронавирусной инфекции можно было бы связать с обострением хронических заболеваний верхнего этажа брюшной полости (бескаменный холецистит, билиарно-зависимый панкреатит), что предполагалось на амбулаторном этапе, однако эффекта от лечения спазмолитиками, ферментами, антисекреторными препаратами не наблюдалось, клиническая симптоматика прогрессировала. Диспепсические расстройства могут быть составляющей клинической картины COVID-19, однако, в нашем случае, боли в животе и нарушения стула присутствовали у пациентки еще задолго до

развития данного заболевания, а ухудшение в состоянии произошло через полтора месяца после перенесенной коронавирусной инфекции. Кроме того, вышеперечисленная симптоматика может иметь место при *C. Difficile* – ассоциированной диарее, однако бактериальных осложнений инфекции COVID-19 у пациентки не было, антибактериальные препараты не принимала, токсины возбудителя в кале не обнаружены. Основные возбудители острых кишечных инфекций были исключены. Указаний на прием НПВП, которые при длительном применении могут вызывать энтеро- и колопатию, в анамнезе не было. Для исключения органической патологии кишки была выполнена илеоколоноскопия, получены эндоскопические и морфологические признаки, характерные для болезни Крона. Отмечалось повышение уровня фекального кальпротектина – маркера воспаления в кишечнике. В процессе обследования были исключены вирусные гепатиты, ВИЧ. Во время проведения пассажа бария по кишечнику выявлено значительное сужение в терминальном отделе подвздошной кишки, что позволило предположить стриктурирующий фенотип болезни Крона. На фоне противовоспалительной терапии глюкокортикостероидами, препаратами 5-АСК отмечалось значительное клиническое улучшение в состоянии пациентки.

По-видимому, триггерным фактором появления выраженных клинических симптомов болезни Крона стала перенесенная пациенткой инфекция COVID-19.

Последние исследования с использованием иммуногистохимии показали, что экспрессия ACE2 в терминальном отделе подвздошной кишки у здоровых людей была выше, чем в толстой кишке. У пациентов с ВЗК экспрессия ACE2 в терминальном отделе подвздошной кишки и толстой кишке была выше, чем в группе контроля [7].

Связывание вируса SARS-CoV-2 с рецептором ACE2 облегчает его проникновение в эпителиальные клетки. Инфицированные клетки высвобождают медиаторы воспаления и хемокины, что приводит к локальному накоплению нейтрофилов в слизистой оболочке. Нейтрофилы выделяют цитокины и хемокины, которые привлекают другие иммунные клетки, такие как моноциты и Т-лимфоциты, в том числе Т-хелперы 17 типа, которые в свою очередь секретируют большое количество Ил-17А, что может способствовать

иммунологическому повреждению кишечника и гипериммунному ответу [8].

При болезни Крона в результате взаимного влияния факторов риска также происходит активация Т-хелперов 17 типа и Т-хелперов 1 типа, гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкинов 13 и 23, молекул клеточной адгезии. Каскад гуморальных и клеточных реакций при болезни Крона приводит к трансмуральному воспалению кишечной стенки [1].

Вероятно, имеется некоторая общность в механизмах патогенеза воспалительной реакции при поражении слизистой ЖКТ SARS-CoV-2 и иммунологического каскада при болезни Крона. Можно предположить, что у пациентки с уже имевшимися иммунологическими сдвигами в слизистой оболочке подвздошной, толстой кишок дополнительная стимуляция иммунного ответа, вызванная SARS-CoV-2, привела к активации воспаления и появлению яркой клинической симптоматики заболевания.

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует яркую манифестацию ранее не диагностированной, но, вероятно, имевшейся в течение длительного времени болезни Крона после перенесенной инфекции COVID-19. Диагностика данного заболевания позволила назначить адекватную терапию,

которая привела к наступлению клинической ремиссии.

Таким образом, при появлении диареи, абдоминального болевого синдрома после инфицирования SARS-CoV-2 в процессе дифференциально-диагностического поиска необходимо исключать болезнь Крона.

Литература | References

- Ivashkin V. T., Shelygin Yu. A., Halif I. L. et al. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia on the diagnosis and treatment of Crohn's disease. *Coloproctology*. 2017; (2): 7–29. (In Russ.) doi: 10.33878/2073-7556-2017-0-2-7-29.
Ивашкин В. Т., Шельгин Ю. А., Халиф И. Л. и др. Клинические рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации и Ассоциации Колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. *Колопроктология*. 2017; (2): 7–29. doi: 10.33878/2073-7556-2017-0-2-7-29.
- 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 др. 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.
- Hunt R. H., East J. E., Lanas A. et al. COVID-19 and Gastrointestinal Disease: Implications for the Gastroenterologist. *Dig Dis*. 2020; Oct 9: 1–21. doi: 10.1159/000512152.
- Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020; Apr;181(2): 271–280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052 Medline.
- Siddiqi H. K., Mehra M. R. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020; May; 39(5):405–7. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012.
- Xiao F., Tang M., Zheng X. et al. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020; May;158(6):1831–1833.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.055.
- Neurath M. F. COVID-19 and immunomodulation in IBD. *Gut*. 2020; 69:1335–1342. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321269.
- Ye Q., Wang B., Zhang T. et al. The mechanism and treatment of gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol*. 2020; Aug 1; 319 (2): G245-G252. doi: 10.1152/ajpgi.00148.2020.