

88. He Y., Wang J., Li F., Shi Y. Microbiota might play a role in SARS-CoV-2 infection. *Front. Microbiol.* 2020;11:1302 (in Engl.). doi: 10.3389/fmicb.2020.01302.
89. 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.
90. Tiwari S.K., Dicks L.M., Popov I.V. [et al.]. Probiotics at war against viruses: what is missing from the picture? *Front. Microbiol.* 2020 (in Engl.). doi: 10.3389/fmicb.2020.01877.
91. Simanenkova V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N. [et al.]. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. *Multidisciplinary national Consensus. Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(1):2758 (in Russ.). doi: 10.15829/1728-8800-2021-2758.
92. Zabelin M.V. [et al.]. Hemodynamic and metabolic disorders in the HIPEC treatment of intraperitoneally disseminated ovarian cancer // *Zdravooohranenie, obrazovanie i bezopasnost' (Healthcare, education and security).* 2020;(4):7-17 (in Russ.).
93. Zabelin M.V., Safonov A.S. Efficiency of the health improving and recreational program for workers of a medical institution. *Zdravooohranenie, obrazovanie i bezopasnost' (Healthcare, education and security).* 2019;3:17-26 (in Russ.).
94. Langlois M.R., Delanghe J.R. Biological and clinical significance of haptoglobin polymorphism in humans. *Clin Chem.* 1996;42(10):1589-600 (in Engl.).
95. Sturgeon C., Fasano A. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers.* 2016;4(4):e1251384 (in Engl.). doi: 10.1080/21688370.2016.1251384.
96. Kong W., McConalogue K., Khitn L.M. [et al.]. Luminal trypsin may regulate enterocytes through proteinase-activated receptor 2. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94:8884-9 (in Engl.). doi:10.1073/pnas.94.16.8884.
97. Fasano A. Intestinal permeability and its regulation by zonulin: diagnostic and therapeutic implications. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2012;10:1096-1100 (in Engl.).

УДК 616.91:616.3-008.1
© Коллектив авторов, 2021

В.Б. Гриневич¹, А.К. Ратникова^{1,2}, В.А. Кащенко^{2,3}, В.А. Ратников^{2,3}
**КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19,
 ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ**
¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»
 МО РФ, г. Санкт-Петербург
²ФГБУ «Северо-западный окружной научно-клинический центр
 им. Л.Г. Соколова» ФМБА России, г. Санкт-Петербург
³ФГБВОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»,
 г. Санкт-Петербург

Желудочно-кишечный тракт является одной из наиболее подверженных воздействию вируса SARS-CoV-2 систем организма. Подтверждением изменений со стороны органов пищеварительной системы на фоне дебюта и развернутой картины COVID-19 являются типичные гастроэнтерологические жалобы пациентов, клинико-лабораторные изменения со стороны кишечника, гепатопанкреатобилиарной системы, повышение активности ферментов печени и поджелудочной железы, особенно у больных с тяжелым течением инфекционного процесса.

Цель исследования: представить в виде лекции результаты аналитического обзора данных отечественной и зарубежной литературы, посвященной изучению особенностей клинического и лабораторно-инструментального течения COVID-19.

Материал и методы. Систематизированный анализ данных отечественной и зарубежной литературы, основанный на собственном опыте обследования и лечения пациентов с COVID-19.

Результаты и выводы. Течение COVID-19 характеризуется не только признаками поражения органов дыхания, но и достаточно выраженными симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта. Представлены научные обоснования необходимости новых подходов не только к ранней комплексной диагностике, стратификации рисков тяжелого течения заболевания и его осложнений, к лечению COVID-19, профилактике его осложнений и постковидного синдрома.

Ключевые слова: COVID-19, клинические проявления, желудочно-кишечный тракт, печень, тонкая кишка, толстая кишка.

V.B. Grinevich, A.K. Ratnikova, V.A. Kashchenko, V.A. Ratnikov
**CLINICAL FEATURES OF THE COURSE OF COVID-19,
 GASTROENTEROLOGICAL MANIFESTATIONS OF THE DISEASE**

The gastrointestinal tract is one of the most susceptible systems of the body to the SARS-CoV-2 virus. Typical gastroenterological complaints of patients, clinical and laboratory changes from the intestines, hepatopancreatobiliary system, increased activity of liver and pancreatic enzymes, especially in patients with a severe course of the disease are confirmation of changes on the part of the digestive system against the background of the debut and the expanded picture of COVID-19.

Purpose: to present in the form of a lecture the results of an analytical review of the data of domestic and foreign literature devoted to the study of the features of the clinical and laboratory-instrumental course of COVID-19.

Material and methods. A systematic analysis of domestic and foreign literature data based on our own experience in the examination and treatment of patients with COVID-19.

Results and conclusions. The course of COVID-19 is characterized not only by signs of respiratory damage, but also by fairly pronounced symptoms from the gastrointestinal tract. The scientific substantiations of the need for new approaches are presented not only to the early comprehensive diagnosis, stratification of the risks of severe disease and its complications, but also to the treatment of COVID-19, prevention of its complications and Post-COVID-19 syndrome.

Key words: COVID-19, clinical manifestations, gastrointestinal tract, liver, intestines.

Клинические проявления нового коронавирусного заболевания 2019 года (COVID-19), вызванного SARS-CoV-2, их раннее выявление и дифференциальная диагностика составляют основу успеха лечения основной части пациентов. Известно, что среди больных COVID-19 примерно у 15% развивается тяжелое заболевание, а у каждого двадцатого наступает критическое состояние, в результате которого половина из пациентов умирает. В ряде публикаций показано, что инкубационный период этой инфекции составляет от 0 до 14 дней, при этом предполагается, что у 20-60% инфицированных COVID-19 может протекать бессимптомно [1,2]. Проблемы быстрого распространения заболевания, поиск путей эффективной диагностики, профилактики и лечения сохраняют свою актуальность. При этом все больше публикаций посвящено внелегочным проявлениям COVID-19, в частности, гастроэнтерологическим симптомам заболевания [3].

Особенности клинического течения COVID-19

К инфекции COVID-19 восприимчивы люди всех возрастов. При этом среди детей и подростков в возрасте до 18 лет установлено 2% заболевших COVID-19 [4]. Ряд исследований показывает, что у большинства инфицированных детей болезнь протекает бессимптомно или они испытывают легкие симптомы COVID-19 [5]. Из инфицированных детей только 11% потребовалась госпитализация, а тяжелое течение заболевания наблюдалось в 1-2% случаев [6].

Типичные клинические признаки пневмонии COVID-19 у взрослых включают лихорадку, сухой кашель, боль в горле, головную боль, усталость, миалгию и одышку [7]. Проявления заболевания у инфицированных пациентов варьируют от легкой пневмонии (81%) до умеренной пневмонии (с наличием гипоксии, требующей госпитализации, 14%) и цитокинового шторма, приводящего к инвазивной искусственной вентиляции легких, полиорганной дисфункции и, возможно, смерти (5%). Риск смерти при этом зависит от возраста, сопутствующих заболеваний и тяжести COVID-19 и увеличивается до 49% у пациентов, находящихся в критическом состоянии [8].

Сопутствующие заболевания, включая сердечно-сосудистые заболевания, хронические заболевания почек и легких, диабет и злокачественные новообразования, связаны с повышенным риском тяжелого течения COVID-19 [9]. Пациенты с алиментарным

ожирением, индекс массы тела (ИМТ) у которых был не менее 30 кг/м², подвержены большему риску тяжелого течения COVID-19, более высокой вероятности перевода их в отделение интенсивной терапии (ОИТ) [10].

Выздоровление наблюдалось на второй или третьей неделе от появления симптомов COVID-19, средняя продолжительность госпитализации больных составила 10 дней. Наиболее пораженными органами были легкие, за которыми следовали сердце, печень, мозг и желудочно-кишечный тракт [11].

Безусловно, основным клиническим проявлением COVID-19 является вовлечение в процесс дыхательной системы в виде интерстициальной и альвеолярной пневмоний. Компьютерная томография (КТ) грудной клетки составляет основу раннего выявления COVID-19 пневмонии [12,13]. У пациентов с COVID-19 КТ демонстрирует различную картину, начиная от наличия единичных участков повышенной плотности по типу «матового стекла» (GGO) до двусторонней диффузной гетерогенной консолидации с воздушной бронхограммой и бронхоэктазией вплоть до развития так называемого «белого легкого». Типичной рентгенологической картиной в ранней фазе заболевания является наличие участков «матового стекла», преимущественно распределенных в периферических субплевральных областях нижних долей легких (чаще справа), которые далее трансформируются в зоны с большей рентгеновской плотностью, утолщением меж- или/и внутридолевой плевры с формированием рентгенологической картины по типу «булыжной мостовой». По мере прогрессирования заболевания КТ позволяет выявить субсегментарные и двусторонние множественные дольковые уплотнения. Минимальный плевральный выпот, лимфаденопатия и легочные узелки при пневмонии COVID-19 выявляются крайне редко [14].

Смертность от COVID-19 увеличивается до 49% у пациентов с развившимся острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС). Возраст пациентов, нейтрофилия, повышенный уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и D-димера являются факторами риска развития ОРДС [15]. Аналогично ближневосточному респираторному синдрому (MERS) положительная ассоциация нейтрофилии и повреждения легких была установлена и при COVID-19 [16]. При гистопатологическом анализе легких у пациентов, скончавшихся от тяжелой формы COVID-19, наблюдались патологические паттерны ОРДС, сходные с та-

ковыми при острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ): диффузное повреждение альвеол, десквамация пневмоцитов, развитие гиалиновых мембран, отек и интерстициальные инфильтраты. Цитопатический эффект вируса наводит на мысль о прямой инвазии SARS-CoV-2 в пневмоциты [15,17].

Симптомы поражения органов ЖКТ являются неотъемлемой частью клинической картины COVID-19. Более 80% пациентов с

COVID-19 в дополнение к лихорадке, кашлю и повышенной утомляемости также предъявляют жалобы на нарушения вкуса и обоняния вплоть до их потери [18]. Тем не менее, зарегистрированная частота желудочно-кишечных симптомов у пациентов с COVID-19 по данным различных авторов сильно различается (см. таблицу) [19,20]. Около 2-10% пациентов с COVID-19 имели симптомы поражения ЖКТ, такие как диарея, боль в животе и рвота [21].

Таблица

Частота желудочно-кишечных симптомов у пациентов с COVID-19 по данным различных авторов

Автор, количество наблюдений	Анорексия, %	Рвота, %	Тошнота, %	Понос, %	Боли в животе, %
Guan и соавт. [20](n = 1099)	-	5	-	3.8	-
Luo и соавт. [19](n = 1141)	16	10	12	6	4
Ran и соавт. [23](n = 204)	40	2	-	17	1
Wang и соавт. [26] (n = 138)	39.9	3.6	10	10	2.2
Chen и соавт. [21](n = 99)	-	1	-	2	-
Cheung и соавт. [25](n = 4243) (мета-анализ)	26.8	10.2*	-	12.5	9.2

*Комбинация рвоты и поноса.

Авторы едины во мнении, что потеря аппетита – это наиболее частый симптом, за которым следуют тошнота, рвота и диарея. Как следует из табл. 1, данные о частоте тошноты и рвоты у этих пациентов сильно различаются (от 5 до 66%), при этом диарея как первичная жалоба отмечена у 3-37% пациентов [19,20,22]. Особенностью течения COVID-19 у ряда пациентов было отсутствие серьезных респираторных жалоб, что при наличии только диареи без каких-либо иных симптомов приводило к задержке постановки диагноза [23,24].

В исследовании K.S. Cheung и соавт. было показано, что временной интервал между появлением симптомов и госпитализацией был больше у тех пациентов с COVID-19, у которых отмечались только симптомы поражения ЖКТ по сравнению с больными, предъявлявшими жалобы только на респираторную систему ($16,0 \pm 7,7$ против $11,6 \pm 5,1$ дня, $p < 0,001$) [25]. У пациентов с жалобами на поражение органов ЖКТ проходило больше времени между появлением симптомов и вирусным клиренсом по сравнению с пациентами, имевшими более развернутую клиническую картину заболевания ($40,9$ против $33,5$ дня, $p < 0,001$). Это подтверждает известные мнения о том, что наличие желудочно-кишечных симптомов COVID-19, по видимому, коррелирует с более тяжелым течением заболевания. Также отмечено, что диарея и боль в животе могут усиливаться по мере прогрессирования инфекционного процесса [24-26].

Одно из наиболее крупных исследований, посвященных оценке симптомов и признаков со стороны ЖКТ, было проведено в

вирусологическом эпицентре в г. Ухане (Китай). В этом ретроспективном исследовании S. Luo и соавт. приводят анализ результатов обследования и лечения 1141 пациента, госпитализированного в стационар в течение 7 недель. Показано, что у 16% больных наблюдались только гастроэнтерологические симптомы. У этих 183 пациентов наиболее частым симптомом была потеря аппетита. Тошнота и рвота наблюдались у двух третей пациентов, диарея – у одной трети, а боли в животе – у одной четверти тех, у кого были симптомы со стороны ЖКТ. При этом активность ферментов печени была несколько повышена у большинства пациентов [19].

В другом исследовании с участием 204 пациентов L. Ran и соавт. показали, что 99 (48,5%) пациентов имели симптомы поражения ЖКТ, включая анорексию у 83 (83,8%), диарею у 29 (29,3%), рвоту у 8 (8,1%) и боль в животе у 4 (4,0%) женщин, а некоторые больные предъявляли сочетанные жалобы [23]. Как и в исследовании S. Luo и соавт., незначительное количество пациентов ($n=7$) имели только симптомы со стороны ЖКТ. Авторы отметили, что госпитализация этих пациентов задерживалась с момента появления симптомов, причина была в том, что диарея считалась неспецифической для COVID-19 [23].

В исследовании D. Wang и соавт., посвященном изучению результатов обследования и лечения 651 пациента, 74 (11,4%) больных имели хотя бы один желудочно-кишечный симптом, включая тошноту, рвоту или диарею [26]. В этой группе пациентов 17 (23%) имели тяжелое или критическое течение COVID-19 по сравнению с 47 (8,1%) пациентами без симптомов со стороны ЖКТ.

Авторы также выявили особенности течения болезни в семьях у 23 (31,1%) пациентов с симптомами поражения ЖКТ по сравнению со 118 (20,5%) без аналогичных клинических проявлений. При этом пациенты с гастроэнтерологическими симптомами имели значительно более высокие показатели: лихорадка выше 38,5°C у 29 (39%), утомляемость – у 23 (31,1%), одышка – у 8 (10,8%) и головная боль – у 16 (21,6%) больных.

Интересно, что диарея может быть одним из начальных проявлений заболевания. По данным S. Pagasa и соавт. с участием в общей сложности 4805 пациентов, частота диареи и тошноты или рвоты составила 7,4% (95% ДИ: 4,3–12,2%) и 4,6% (95% ДИ: 2,6–8,0%) соответственно [27].

Вместе с тем другие исследования, также проведенные в Китае, показали более низкую частоту симптомов поражения ЖКТ. Так, Wei-jie Guan и соавт. провели анализ результатов исследования с участием 1099 пациентов и установили, что только у 5% (55/1099) больных наблюдались тошнота или рвота и у 3,8% (42/1099) диарея [20]. Другое исследование 138 госпитализированных пациентов показало, что только у 10,1% (14/138) пациентов были диарея и/или тошнота [26].

По данным мета-анализа по изучению результатов обследования и лечения 4243 больных, показано, что у 17,6% выявлены симптомы заболевания со стороны ЖКТ, что более характерно для пациентов с тяжелым течением заболевания (17,1 против 11,8%) по сравнению с пациентами с легким течением COVID-19 [25]. Однако в связи с тем, что мета-анализ включал гетерогенную популяцию стационарных пациентов, особенности полученных результатов требуют дальнейшего изучения.

Данные ряда исследований из США часто согласуются с уже представленными результатами исследований и подтверждают высокую распространенность (23–35%) желудочно-кишечных симптомов у пациентов, инфицированных COVID-19 [28–31]. Так, согласно обсервационному исследованию G. Cholankeril и соавт., пациенты с COVID-19, у которых была сопутствующая диарея, имели в семь раз более высокую вероятность госпитализации (OR=4,84, 95% ДИ 1,68–13,94), в то время как у пациентов с тошнотой и рвотой риск был выше в 4 раза (OR=7,58, 95% ДИ 2,49–20,02) [28].

Другое проспективное исследование методом случай-контроль с участием 340 пациентов (SARS-CoV-2 положительный у 101, SARS-CoV-2 отрицательный – у 239) под-

твердило актуальность изучения гастроэнтерологических особенностей течения болезни и показало, что специфичность инфекции COVID-19 достигала 99% пациентов, у которых помимо лихорадки наблюдались диарея и анорексия, потеря вкуса и запаха [29]. Исследования Y. Sattar и соавт. являются одними из первых исследований, показывающих важность дальнейшего изучения особенностей течения COVID-19 со стороны органов ЖКТ, в частности, свидетельствующих о развитии колита и кишечной непроходимости у госпитализированных пациентов с положительным результатом мазка из носоглотки на SARS-CoV-2, а также о наличии абдоминальной боли, воспаления и непроходимости кишечника, воздуха в кишечной стенке [32].

Особого рассмотрения в связи с патогенетическими особенностями течения COVID-19 требуют критерии состояния печени на разных этапах течения заболевания. Данные ряда авторов свидетельствуют о том, что повышение уровня активности печеночных трансаминаз встречается достаточно часто: от 22 [20] до 30–50% больных [33]. Существует мнение, что повышенный уровень активности печеночных ферментов чаще наблюдается при тяжелом течении заболевания. Это может быть результатом как применения лекарственных препаратов с гепатотоксическим действием и наличием предшествующего заболевания печени (гепатита или цирроза), так и сепсиса, гипоксии и/или реперфузионной травмы. Мета-анализ ранних отчетов показал сильную связь между тяжелым/критическим течением COVID-19, повышением аспартатаминотрансферазы (АСТ) и общего билирубина [34]. По данным S.K. Kunutsor и соавт. пациенты с повышенной активностью сигнальных ферментов печени при поступлении имели повышенный риск прогрессирования процесса вплоть до тяжелой пневмонии. Несмотря на то, что рецепторы ангиотензинпревращающего фермента-2 (АПФ-2) высоко экспрессируются в холангиоцитах, о холестатическом поражении печени сообщается нечасто, при этом у большинства пациентов с повышенным уровнем АСТ / аланинаминотрансферазы (АЛТ) содержание щелочной фосфатазы не повышено [35].

Использование медикаментов различных фармакологических групп, а также имеющиеся уже в анамнезе заболевания печени, скорее всего, являются причиной не столь значимых отклонений печеночных ферментов при COVID-19 [36]. Однако по мнению J.D. Goldman и соавт. использование таких препа-

ратов, как ремдесивир сопровождается повышением уровня АЛТ. Более того, повышение активности АЛТ более, чем в 5 раз выше верхней границы нормы, считается критерием для прекращения приема ремдесивира [37].

Ряд авторов считают, что назначение больным COVID-19 препаратов с гепатотоксическими эффектами крайне нежелательно. Так, повышенным риском повреждения печени по данным ряда авторов обладает лопинавир/ритонавир и другие противовирусные комбинации, к тому же не обладающие достаточной эффективностью против COVID-19 [38].

Изучение распространенности хронических заболеваний печени среди пациентов с COVID-19 составляет от 2 до 11% [39,40]. По исследованиям Mantovani A. и соавт. (2020), Kovalic, A.J. и соавт. (2020) доля хронических заболеваний печени у пациентов с COVID-19 составляла всего 3%, у большинства из них был хронический вирус гепатита В или С [41,42].

Хотя имеются отдельные сообщения о случаях очень высокого уровня трансаминаз, сообщений об острой печеночной недостаточности при инфекции COVID-19 в доступной литературе не отмечено [29]. Возможно, очень высокие уровни печеночных ферментов, о которых сообщается в отдельных отчетах, связаны с гипоксией и реперфузионным повреждением, неконтролируемой иммунной реакцией (цитокиновым штормом) или медикаментозным воздействием аналогично химиотерапевтическим эффектам [43]. Менее вероятным следует считать цитопатический эффект вируса. В то же время становятся доступными отчеты о возможности развития острой печеночной недостаточности, вызванной SARS-CoV-2 [44].

В отношении гистологических изменений в печени у пациентов с COVID-19 информации недостаточно. По данным патоморфологических вскрытий показаны неспецифические изменения органа или тяжелый некроз, который мог быть связан с гипоксическим повреждением [45]. По данным A. Sonzogni и соавт. результаты аутопсии пациентов без предшествующего анамнеза заболеваний печени или признаков острой печеночной недостаточности во время госпитализации доказали диффузные изменения внутрипеченочных кровеносных сосудов, приведшие к частичным или полным тромбозам просвета воротных и синусоидальных сосудов, некрозы Купферовских клеток, фиброз и лимфоидную инфильтрацию портальных трактов [46,47].

По данным некоторых авторов, имеется определенное влияние патологии печени на

заболеваемость и смертность больных COVID-19. Также ряд исследований показал, что аномалии ферментов печени могут быть предиктором тяжести заболевания. Хотя повышение уровней активности АСТ и АЛТ является наиболее часто наблюдаемым биохимическим изменением, есть также сообщения о повышении уровня щелочной фосфатазы, билирубина, гамма-глутамилтранспептидазы, а также о случаях снижения уровня альбумина у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [48-50]. В одном из исследований установлено, что повреждение печени при поступлении больного в стационар было независимым предиктором неблагоприятного исхода, госпитализации в отделение интенсивной терапии (ОИТ) или смерти [48]. Кроме этого, мета-анализ исследований, в которых участвовало более 1300 пациентов с COVID-19, выявил значительную связь между повышенными уровнями активности АСТ и АЛТ и высоким риском смертности [49].

По данным последних исследований авторы указывают на более высокий риск смерти у пациентов с хроническими заболеваниями печени на фоне COVID-19 [51,52]. Так, A.M. Moop и соавт. [53] сообщили об очень высокой смертности больных COVID-19 – 40% при циррозе и 12% при хроническом заболевании печени без цирроза. Более 95% пациентов с циррозом печени были госпитализированы, в том числе 23% в ОИТ, а 17,5% нуждались в искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Показатель MELD и показатель Чайлд-Пью сильно коррелировали со смертностью, которая у пациентов с Чайлд-Пью А составила 24%, в то время как у пациентов с Чайлд-Пью С – 63%. Авторы обнаружили, что 37% циррозов с COVID-19 имели печеночную декомпенсацию, что наиболее часто проявлялось асцитом (7%) и печеночной энцефалопатией (16,5%). Отмечено, что кровоизлияние из варикозно расширенных вен было только у 1%. Большинство пациентов с циррозом печени умерли от пневмонии (79%), смерть, связанная с патологией печени, наблюдалась только в 12% случаев [54].

С другой стороны, авторы нескольких исследований показали, что у пациентов с заболеванием печени в анамнезе нет отчетливой связи с повышенной смертностью от COVID-19. Установлено, что из 1591 пациента, поступившего в ОИТ, только у 3% ранее имелось хроническое заболевание печени. Авторы не сообщают о более высокой распространенности воспалительных заболеваний кишечника в этой группе пациентов [40].

Таким образом, в настоящее время не существует единого мнения о значении уровней активности печеночных ферментов, а также о предшествующих заболеваниях печени в патогенезе COVID-19. По мнению В.Б. Гриневича и соавт. дальнейшего изучения требуют подходы к построению диагностических алгоритмов состояния печени на разных этапах лечения, а также реабилитации больных COVID-19 [55].

Особенности панкреатобилиарной системы на фоне течения заболевания, вызванного SARS-CoV-2, еще недостаточно изучены. Известно, что рецепторы АПФ-2, экспрессируемые на клетках островков поджелудочной железы, также являются потенциальным очагом проникновения SARS-CoV-2 и теоретически могут вызывать отек органа и острый панкреатит. Клинические признаки легкого повреждения поджелудочной железы наблюдались в 1-2% и 17% случаев легкого и тяжелого COVID-19 соответственно [56,57]. Имеется ряд сообщений о случаях тяжелого острого панкреатита у пациентов с COVID-19, поступивших в ОИТ. Важно отметить, что у этих пациентов не было других факторов риска, включая алкогольную интоксикацию, желчные камни, гипотонию, медикаментозное воздействие, травмы, гипертриглицеридемию или гиперкальциемию [58].

Существуют также отдельные сообщения о повышенном уровне липазы в сыворотке крови в сочетании с болью в животе у больных COVID-19, возникновении острого панкреатита и ОРДС у пациентов с положительным тестом на SARS-CoV-2 [59]. Анализ влияния SARS-CoV-2 на поджелудочную железу также показал, что примерно 18% пациентов с пневмонией, протекающей на фоне COVID-19, имеют повышенный уровень амилазы и липазы в сыворотке крови [60].

Поражение желчного пузыря при SARS-CoV-2 также требует дальнейшего изучения. В литературе отмечены случаи абдоминального болевого синдрома при выздоровлении от пневмонии COVID-19, когда по данным КТ брюшной полости картина соответствовала острому некалькулезному холециститу. Это послужило основанием к экстренной лапароскопической холецистэктомии, подтвердившей гангренозный холецистит [61]. Очевидно, что не столько нарушения химического состава желчи, сколько коагулопатия и микротромбоз могут быть причиной ишемии желчного пузыря, приводящей к бескаменному холециститу [62].

Безусловно, наряду с изучением клинико-биохимических маркеров вовлечения орга-

нов панкреатобилиарной системы в патогенез COVID-19, необходим поиск эффективных малоинвазивных критериев оценки состояния поджелудочной железы и билиарного тракта у больных COVID-19, в том числе основанных на использовании методов лучевой диагностики.

Вполне очевидно, что курация больных COVID-19 с вовлечением в патогенез органов желудочно-кишечного тракта, в том числе печени и панкреатобилиарной системы, имеет свои особенности. Так, установлено, что пациенты с активным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) имеют более высокий риск инфицирования SARS-CoV-2, особенно если они принимают иммунодепрессанты. В процессе ведения больных ВЗК следует избегать (без обоснованных показаний) использования нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) из-за риска обострения ВЗК. Также есть сообщения о более тяжелом течении заболевания у пациентов с COVID-19, принимающих НПВП. Влияние иммуносупрессии на тяжесть заболевания COVID-19 требует дальнейшего изучения, в том числе в плане определения наиболее информативных критериев кишечной проницаемости. При этом Американская гастроэнтерологическая ассоциация рекомендовала пациентам с ВЗК, отрицательным по SARS-CoV-2, продолжать текущие схемы лечения с целью профилактики рецидива основного заболевания [63].

Важно отметить, что значение кортикостероидов в лечении COVID-19 в начале пандемии оценивалось неоднозначно. При этом современные данные свидетельствуют о том, что низкие дозы дексаметазона могут снизить смертность у пациентов с умеренным и тяжелым течением заболевания [64].

Безусловно, пациенты с ВЗК, как и больные другими сопутствующими заболеваниями, должны принимать все меры предосторожности, чтобы избежать заражения. Это относится также и к медицинским процедурам в формате динамического наблюдения и углубленным осмотрам. Так, эндоскопические исследования для оценки течения ВЗК следует проводить на основании анализа совокупности клинических симптомов, биомаркеров, а также лучевых исследований или капсульной эндоскопии.

Эндоскопические исследования ЖКТ, как и другие методы исследований, при наличии показаний рекомендуется выполнять только после обследования на SARS-CoV-2 (методом ПЦР) [65,66]. При этом ряд авторов подчеркивают необходимость строгого со-

блюдения мер инфекционного контроля на всех этапах обследования и лечения больных в условиях пандемии COVID-19 [67].

В процессе диагностики и лечения больных COVID-19 до минимума целесообразно уменьшать исследования органов и систем по алгоритмам, применяемым до пандемии COVID-19. При этом формируется мнение о том, что данные, полученные при обязательных к выполнению клинико-лабораторных, вирусологических, а также лучевых методах должны использоваться с максимальной эффективностью [68].

Нельзя не остановиться на некоторых данных литературы в отношении используемых лечебных стратегий COVID-19. Несмотря на отсутствие доказательств клинических испытаний, хлорохин и гидроксихлорохин в ряде стран были разрешены для использования в лечении COVID-19 на основе исследований *in vitro* и небольших клинических испытаний. Лабораторные данные показали, что эти противомаларийные препараты могут взаимодействовать с рецепторами АПФ-2, повышать pH клетки-хозяина и ингибировать вирусный эндоцитоз [69].

Растущее количество доказательств свидетельствует о том, что хлорохин и гидроксихлорохин не эффективны против COVID-19 [70]. Опасения по поводу их сердечно-сосудистой токсичности, особенно при тяжелой форме COVID-19, ограничивают их использование. Поэтому с учетом этих данных ВОЗ уже в мае 2020 года временно приостановила испытания по безопасности гидроксихлорохина.

Ремдесивир является противовирусным агентом, который демонстрирует активность *in vitro* против SARS-CoV-2 путем ингибирования РНК-полимеразы. Он был разрешен FDA для использования в тяжелых случаях COVID-19. Клиническая эффективность ремдесивира против COVID-19 противоречива. Рандомизированные клинические испытания продемонстрировали возможную пользу ремдесивира в сокращении времени до выздоровления при тяжелой инфекции COVID-19 [36,71]. Однако не было обнаружено, что ремдесивир снижает вирусную нагрузку в мазках из носоглотки пролеченных пациентов. В недавно опубликованной когорте из 62 тяжелых

пациентов с COVID-19 клиническое улучшение наблюдалось в 36 случаях. Тем не менее результаты этого исследования следует воспринимать с учетом небольшой выборки, отсутствия рандомизации и короткой продолжительности наблюдения [72].

Вполне очевидно, что необходимы дальнейшие исследования, основанные на персонализированном подходе к ведению пациентов с COVID-19, с целью обоснования наиболее эффективных схем лечения заболевания, профилактики его осложнений и предотвращения формирования постковидного синдрома [73].

Заключение

Желудочно-кишечный тракт является одной из наиболее подверженных воздействию вируса SARS-CoV-2 систем организма. Подтверждением изменений со стороны ЖКТ на фоне дебюта и развернутой картины COVID-19 являются типичные гастроэнтерологические жалобы пациентов, повышение активности ферментов печени и поджелудочной железы, особенно у больных с тяжелым течением заболевания. В случаях, когда COVID-19 протекает атипично, проявляется симптомами только со стороны желудочно-кишечного тракта, пациенты имеют высокий риск поздней диагностики заболевания и, возможно, более тяжелого его течения, а также развития осложнений. Безусловно, требуются обоснование и поиск новых подходов не только к ранней комплексной диагностике, стратификации рисков тяжелого течения заболевания и его осложнений, но и к лечению COVID-19, профилактике его осложнений и постковидного синдрома. Перспективы неинвазивной диагностики изменений органов ЖКТ у больных COVID-19 связаны с использованием потенциала постпроцессорной обработки результатов стандартной КТ грудной клетки. Побочные эффекты медикаментозной коррекции на ЖКТ у пациентов с COVID-19 могут быть уменьшены за счет сокращения показаний для назначения препаратов с гепатотоксическим действием. Вместе с тем, перспективными в лечении COVID-19 следует признать препараты с цитопротективным в отношении ЖКТ и пробиотическим действием.

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах статьи:

Гриневиц Владимир Борисович – д.м.н., профессор, заведующий 2 кафедрой (терапии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО ВМедА им. С.М. Кирова МО РФ. Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, улица Академика Лебедева, 6. E-mail: grinevich_vb@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1095-8787.

Ратникова Анна Константиновна – врач-кардиолог высшей категории, заведующая отделением 2 кафедры (терапии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО ВМедА им. С.М. Кирова МО РФ, врач-кардиолог приемного отделения ФГБУ СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова ФМБА России. Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, улица Академика Лебедева, 6; 194291, г. Санкт-Петербург, пр. Культуры, 4. E-mail: smile_elephant@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3279-6448.

Кашенко Виктор Анатольевич – д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по научно-образовательной работе ФГБУ СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова ФМБА России, заведующий кафедрой факультетской хирургии медицинского факультета ФГБОУ ВО СПбГУ. Адрес: 194291, г. Санкт-Петербург, пр. Культуры, 4; 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7-9. E-mail: surg122@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4958-5850.

Ратников Вячеслав Альбертович – д.м.н., профессор, заместитель генерального директора – медицинский директор ФГБУ СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова ФМБА России, профессор научно-клинического и образовательного центра «Лучевая диагностика и ядерная медицина» Института высоких медицинских технологий ФГБОУ ВО СПбГУ. Адрес: 194291, г. Санкт-Петербург, пр. Культуры, 4; 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7-9. E-mail: dr.ratnikov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9645-8408.

ЛИТЕРАТУРА

- Day, M. Covid-19: identifying and isolating asymptomatic people helped eliminate virus in Italian village / M. Day // *BMJ*. – 2020. – Vol. 368. – P. m1165.
- Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19) / H. Nishiura [et al.] // *Int. J. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 94, № 1. – P. 154-155.
- Thuluvath, P.J. What GI physicians need to know during COVID-19 pandemic / P.J. Thuluvath [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2021. – Vol. 66, № 7. – P. 2865-2875.
- Epidemiology of COVID-19 among children in China / Y. Dong [et al.] // *Pediatrics*. – 2020. – Vol. 145, № 6. – P. e20200702.
- Coronavirus Disease 2019 in Children / S. Bialek [et al.] // *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* – 2020. – Vol. 69, № 14. – P. 422-426.
- Parri, N. Children with Covid-19 in pediatric emergency departments in Italy / N. Parri, M. Lenge, D. Buonsenso // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 383, № 2. – P. 187-190.
- Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, № 10223. – P. 497-506.
- Gender differences in patients with Covid-19: focus on severity and mortality / J.-M. Jin [et al.] // *Front. Public Health*. – 2020. – Vol. 8, № 1. – P. 152.
- Особенности тромбоэластографического профиля пациентов с COVID-19 в условиях ОРИТ / А.В. Самородов [и др.] // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. – 2020. – Т. 17, № 6. – С. 39-44.
- Prevalence of obesity among adult in patients with Covid-19 in France / C. Caussy [et al.] // *Lancet Diabetes Endo.* – 2020. – Vol. 8, № 7. – P. 562-564.
- Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with Covid-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, № 10229. – P. 1054-1062.
- CT features of Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) pneumonia in 62 patients in Wuhan, China / S. Zhou [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* – 2020. – Vol. 214, № 6. – P. 1287-1294.
- Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия-13 (14.10.2021). – М., 2021. – 224 с.
- Time course of lung changes at chest CT during recovery from Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) / F. Pan [et al.] // *Radiology*. – 2020. – Vol. 295, № 3. – P. 715-721.
- Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China / C. Wu [et al.] // *JAMA Intern. Med.* – 2020. – Vol. 180, № 7. – P. 1-11.
- Clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural findings of a fatal case of Middle East Respiratory Syndrome coronavirus infection in the United Arab Emirates, April 2014 / D. Ng [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2016. – Vol. 186, № 3. – P. 652-658.
- Pathological findings of Covid-19 associated with acute respiratory distress syndrome / Z. Xu [et al.] // *Lancet Resp. Med.* – 2020. – Vol. 8, № 4. – P. 420-422.
- Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study / J.R. Lechien [et al.] // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* – 2020. – Vol. 277, № 10. – P. 2251-2261.
- Luo, S. Don't overlook digestive symptoms in patients with 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) / S. Luo, X. Zhang, H. Xu // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2020. – Vol. 18, № 8. – P. 1636-1637.
- Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China / G. Wei-jie [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382, № 8. – P. 1708-1720.
- Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 Novel Coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive Study / N. Chen [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, № 10223. – P. 507-513.
- Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, № 10223. – P. 497-506.
- Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study / L. Pan [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2020. – Vol. 115, № 6. – P. 766-773.
- Digestive symptoms in COVID-19 patients with mild disease severity: clinical presentation, stool viral RNA testing, and outcomes / C. Han [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2020. – Vol. 115, № 6. – P. 916-923.
- Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from the Hong Kong cohort and systematic review and metaanalysis. K.S. Cheung [et al.] // *Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 159, № 1. – P. 81-95.
- Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China / D. Wang [et al.] // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323, № 6. – P. 1061-1069.
- Prevalence of gastrointestinal symptoms and fecal viral shedding in patients with Coronavirus Disease 2019 / S. Parasa [et al.] // *JAMA Netw. Open*. – 2020. – Vol. 3, № 6. – P. E2011335.
- High prevalence of concurrent gastrointestinal manifestations in patients with SARS-CoV-2: early experience from California / G. Cholaneril [et al.] // *Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 159, № 2. – P. 775-777.
- Are gastrointestinal symptoms specific for COVID-19 infection? A prospective case-control study from the United States / A. Chen [et al.] // *Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 159, № 3. – P. 1161-1163e2.
- Gastrointestinal symptoms and coronavirus disease 2019: a case-control study from the United States / Y.R. Nobel [et al.] // *Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 159, № 1. – P. 373-375e2.
- Clinical characteristics of COVID-19 in New York City / P. Goyal [et al.] // *N Engl J Med*. – 2020. – Vol. 382, № 24. – P. 2372-2374.
- Three cases of COVID-19 disease with colonic manifestations / Y. Sattar [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2020. – Vol. 115, № 6. – P. 948-950.
- Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study / H. Shi [et al.] // *Lancet Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 20, № 2. – P. 425-434.
- Elevated liver biochemistries in hospitalized Chinese patients with severe COVID-19: systematic review and meta-analysis / A. Kovalic [et al.] // *Hepatology*. – 2021. – Vol. 73, № 4. – P. 1521-1530.
- Kunutsor, S.K. Markers of liver injury and clinical outcomes in COVID-19 patients: a systematic review and metaanalysis / S.K. Kunutsor, J.A. Laukkanen // *J. Infect.* – 2021. – Vol. 82, № 1. – P. 159-198.

36. Remdesivir for the treatment of COVID-19-preliminary report / J.H. Beigel [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 383, № 19. – P. 1813–1826.
37. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe COVID-19 / J.D. Goldman [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 383, № 19. – P. 1827–1837.
38. COVID-19: abnormal liver function tests / Q. Cai [et al.] // *J. Hepatol.* – 2020. – Vol. 73, № 3. – P. 566–574.
39. COVID-19 and liver / D. Jothimani [et al.] // *J. Hepatol.* – 2020. – Vol. 73, № 5. – P. 1231–1240.
40. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy / G. Grasselli [et al.] // *JAMA.* – 2020. – Vol. 323, № 6. – P. 1574–1581.
41. Mantovani, A. Coronavirus disease 2019 and prevalence of chronic liver disease: a meta-analysis / A. Mantovani, G. Beatrice, A. Dalbeni // *Liver Int.* – 2020. – Vol. 40, № 7. – P. 1316–1320.
42. Kovalic, A.J. Prevalence of chronic liver disease in patients with COVID-19 and their clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis / A.J. Kovalic, S.K. Satapathy, P.J. Thuluvath // *Hepatol. Int.* – 2020. – Vol. 14, № 5. – P. 612–620.
43. Гемодинамические и метаболические нарушения в условиях HIPEC лечения интраперитонеально диссеминированного рака яичников / М.В. Забелин [и др.] // *Здравоохранение, образование и безопасность.* – 2020. – № 4 (24). – С. 7–17.
44. Pre-existing liver disease is associated with poor outcomes with SARS-CoV2 infection: the APCOLIS study (APASL COVID-19 liver injury spectrum study) / Sarin S.K. [et al.] // *Hepatology Int.* – 2020. – Vol. 4, № 1. – P. 1–11.
45. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome / Z. Xu [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2020. – Vol. 8, № 2. – P. 420–422.
46. Liver and COVID-19 infection: a very preliminary lesson learnt from histological post-mortem findings in 48 patients. 2020 [Electronic resource] / A. Sonzogni [et al.] // *Preprints.* – 2020. URL: <https://www.preprints.org/manuscript/202004.0438/v1> (accessed 17.09.2021).
47. Postmortem examination of patients with COVID-19 / T. Schaller [et al.] // *JAMA.* – 2020. – Vol. 323, № 24. – P. 2518–2520.
48. Hajifathalian, K. Gastrointestinal and hepatic manifestations of 2019 novel Coronavirus disease in a large cohort of infected patients from New York: clinical implications for prognosis / K. Hajifathalian, T. Krisko, A. Mehta // *Gastroenterology.* – 2020. – Vol. 159, № 3. – P. 1137–1140.e2.
49. An updated meta-analysis of AST and ALT levels and the mortality of COVID-19 patients / Y. Wang [et al.] // *Am. J. Emerg. Med.* – 2020. – Vol. 40. – P. 208–209.
50. The association of low serum albumin level with severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis / M. Aziz [et al.] // *Crit. Care.* – 2020. – Vol. 24. – P. 255.
51. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study / X. Yang [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2020. – Vol. 8, № 5. – P. 475–481.
52. Factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients. OpenSAFELY / E. Williamson [et al.] // *Nature.* – 2020. – Vol. 584, № 2. – P. 430–436.
53. High mortality rates for SARS-CoV-2 infection in patients with pre-existing chronic liver disease and cirrhosis: preliminary results from an international registry / A.M. Moon [et al.] // *J. Hepatol.* – 2020. – Vol. 73, № 3. – P. 705–708.
54. Singh, S. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 among patients with pre-existing liver disease in United States: A multi-center research network study / S. Singh, A. Khan // *Gastroenterology.* – 2020. – Vol. 159, № 2. – P. 768–771.e3.
55. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный консенсус 2020 / В.Б. Гриневич [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 2630.
56. New-onset diabetes in Covid-19 / F. Rubino [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 383, № 4. – P. 789–790.
57. Clinical characteristics and outcomes of Covid-19 hospitalized patients with diabetes in the United Kingdom: a retrospective single centre study / A. Alkundi [et al.] // *Diabetes Res. Clin.* – 2020. – Vol. 165. – P. 108263.
58. Coronavirus Disease-19 (COVID-19) associated with severe acute pancreatitis: case report on three family members / A. Hadi [et al.] // *Pancreatol.* – 2020. – Vol. 20, № 4. – P. 665–667.
59. COVID-19 presenting as acute pancreatitis / M.M. Aloysius [et al.] // *Pancreatol.* – 2020. – Vol. 20, № 5. – P. 1026–1027.
60. Pancreatic injury patterns in patients with COVID-19 pneumonia / F. Wang [et al.] // *Gastroenterology.* – 2020. – Vol. 159. – P. 367–370.
61. Asti, E. Gangrenous cholecystitis during hospitalization for SARS-CoV2 infection / E. Asti, A. Lovece, L. Bonavina // *Updates Surg.* – 2020. – Vol. 72, № 3. – P. 917–919.
62. Novel coronavirus disease 2019 in a patient on durable left ventricular assist device support / R. Singh [et al.] // *J. Card. Fail.* – 2020. – Vol. 26. – P. 438–439.
63. AGA clinical practice update on management of inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic: expert commentary / D.T. Rubin [et al.] // *Gastroenterology.* – 2020. – Vol. 159, № 1. – P. 350–357.
64. Mahase, E. COVID-19: low dose steroid cuts death in ventilated patients by one third, trial finds / E. Mahase // *BMJ.* – 2020. – Vol. 369. – P. m2422.
65. Coronavirus (COVID-19) outbreak: what the department of endoscopy should know / A. Repici [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2020. – Vol. 92, № 1. – P. 192–197.
66. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper / T. Boettler [et al.] // *J. HEP. Rep.* – Vol. 2. – P. 100113.
67. Remuzzi, A. COVID-19 and Italy: What next? / A. Remuzzi, G. Remuzzi // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395, № 10223. – P. 1225–1228.
68. Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19: клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов и Научного общества гастроэнтерологов России (2-е изд.) / В.Б. Гриневич [и др.] // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* – 2021. – № 3. – С. 5–82.
69. Chloroquine for COVID-19: rationale, facts, hopes / A. Cortegiani [et al.] // *Critic. Care.* – 2020. – Vol. 24, № 1. – P. 210.
70. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19 / J. Geleris [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382, № 25. – P. 2411–2418.
71. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial / Y. Wang [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395, № 10236. – P. 1569–1578.
72. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19 / J. Grein [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382, № 24. – P. 2327–2336.
73. Забелин, М.В. Эффективность оздоровительно-рекреационной программы у работников медицинского учреждения / М.В. Забелин, А.С. Сафонов // *Здравоохранение, образование и безопасность.* – 2019. – № 3(19). – С. 17–26.

REFERENCES

1. Day M. Covid-19: identifying and isolating asymptomatic people helped eliminate virus in Italian village. *BMJ.* 2020;368:m1165 (in Engl.). doi: 10.1136/bmj.m1165.
2. Nishiura H., Kobayashi T., Miyama T. [et al.]. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *Int. J. Infect. Dis.* 2020;94:154–155 (in Engl.).
3. Thuluvath P.J., Alukal J.J., Ravindran N. [et al.]. What GI Physicians Need to Know During COVID-19 Pandemic. *Dig. Dis. Sci.* 2021;66:2865–2875 (in Engl.). doi: 10.1007/s10620-020-06625-4.

4. Dong Y., Mo X., Hu Y. [et al.]. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics* 2020;145(6):e20200702 (in Engl.).
5. Bialek S., Gierke R. Hughes M. [et al.]. Coronavirus Disease 2019 in Children. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2020;69(14):422–426 (in Engl.).
6. Parri N., Lenge M., Buonsenso D. Children with Covid-19 in pediatric emergency departments in Italy. *N. Engl. J. Med.* 2020;383:187–190. (in Engl.).
7. Huang C., Wang Y., Li X. [et al.]. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506 (in Engl.).
8. Jin J-M., Bai P., He W. [et al.]. Gender differences in patients with Covid-19: focus on severity and mortality. *Front. Public Health.* 2020;8(1):152 (in Engl.).
9. Samorodov A.V., Zolotukhin K.N., Zabolotskiy D.V., Aleksandrovich Yu.S., Bashirova L.I. Specific parameters of the thromboelastographic profile of patients with COVID-19 in the intensive care unit. *Messenger of Anesthesiology And Resuscitation.* 2020;17(6):39-44 (in Russ.). doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-39-44.
10. Caussy C., François P., Wallet F. [et al.]. Prevalence of obesity among adult in patients with Covid-19 in France. *Lancet Diabetes Endo.* 2020;8(7):562–564 (in Engl.).
11. 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;395(10229):1054–1062 (in Engl.).
12. Zhou S., Wang Y., Zhu T., Xia L. CT features of Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) pneumonia in 62 patients in Wuhan, China. *Am. J. Roentgenol.* 2020;214(6):1287–1294 (in Engl.).
13. Temporary methodological recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19). Version-11 (07.05.2021). Moscow. 2021. 224 p. (in Russ.).
14. Pan F., Ye T., Sun P. [et al.]. Time course of lung changes at chest CT during recovery from Coronavirus Disease 2019 (Covid-19). *Radiology.* 2020;295(3):715–721 (in Engl.).
15. Wu C., Chen X., Cai Y. [et al.]. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med.* 2020;180(7):1–11 (in Engl.).
16. Ng D.I., Hosani F.A., Keating M.K. [et al.]. Clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural findings of a fatal case of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection in the United Arab Emirates, April 2014. *Am. J. Pathol.* 2016;186(3):652–658 (in Engl.).
17. Xu Z., Shi L., Wang Y. [et al.]. Pathological findings of Covid-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Resp. Med.* 2020;8(4):420–422 (in Engl.).
18. Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., De Siati D.R. [et al.]. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020;277:2251–2261 (in Engl.). doi: 10.1007/s00405-020-05965-1.
19. Luo S., Zhang X., Xu H. Don't overlook digestive symptoms in patients with 2019 novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18:1636–1637 (in Engl.).
20. Wei-jie Guan, Ni Z.Y., Hu Y. [et al.]. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708-1720 (in Engl.).
21. Chen N., Zhou M., Dong X. [et al.]. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 Novel Coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive Study. *Lancet.* 2020;395(10223):507–513 (in Engl.).
22. Huang C., Wang Y., Li X. [et al.]. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497–506 (in Engl.).
23. Pan L., Mu M., Ren H.G. [et al.]. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am. J. Gastroenterol.* 2020;115:766–773 (in Engl.).
24. Han C., Duan C., Zhang S. [et al.]. Digestive symptoms in COVID-19 patients with mild disease severity: clinical presentation, stool viral RNA testing, and outcomes. *Am. J. Gastroenterol.* 2020;115:916-923 (in Engl.).
25. Cheung K.S., Hung I.F., Chan P.P. [et al.]. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from the Hong Kong cohort and systematic review and metaanalysis. *Gastroenterology.* 2020. 159(1):81-95 (in Engl.). doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.065.
26. Wang D., Hu B., Hu C. [et al.]. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323:1061–1069 (in Engl.).
27. Parasa S., Desai M., Thoguluva Chandrasekar V. [et al.]. Prevalence of gastrointestinal symptoms and fecal viral shedding in patients with Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw. Open.* 2020;3(6):E2011335 (in Engl.).
28. Cholanteril G., Podboy A., Aivaliotis V.I. [et al.]. High prevalence of concurrent gastrointestinal manifestations in patients with SARS-CoV-2: early experience from California. *Gastroenterology.* 2020;159(2):775-777 (in Engl.). doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.008.
29. Chen A., Agarwal A., Ravindran N., To C., Zhang T., Thuluvath P.J. Are gastrointestinal symptoms specific for COVID-19 infection? A prospective case-control study from the United States. *Gastroenterology.* 2020;159(3):1161–1163e2 (in Engl.). doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.036.
30. Nobel Y.R., Phipps M., Zucker J. [et al.]. Gastrointestinal symptoms and coronavirus disease 2019: a case-control study from the United States. *Gastroenterology.* 2020;159(1):373–375e2. (in Engl.). doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.0.
31. Goyal P., Choi J.J., Pinheiro L.C. [et al.]. Clinical characteristics of COVID-19 in New York City. *N Engl J Med.* 2020;382:2372–2374 (in Engl.).
32. Sattar Y., Connerney M., Rauf H. [et al.]. Three cases of COVID-19 disease with colonic manifestations. *Am J Gastroenterol.* 2020;115:948–950 (in Engl.).
33. Shi H., Han X., Jiang N. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect. Dis.* 2020;20:425–434 (in Engl.).
34. Kovalic A., Huang G., Thuluvath P.J., Satapathy S.K. Elevated liver biochemistries in hospitalized Chinese patients with severe COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2021;73(4):1521–1530 (in Engl.). doi: 10.1002/hep.31472.
35. Kunutsor S.K., Laukkanen J.A. Markers of liver injury and clinical outcomes in COVID-19 patients: a systematic review and metaanalysis. *J. Infect.* 2021;82(1):159–198 (in Engl.). doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.045.
36. Beigel J.H., Tomashek K.M., Dodd L.E. [et al.]. Remdesivir for the treatment of COVID-19-preliminary report. *N. Engl. J. Med.* 2020;383(19):1813–1826 (in Engl.). doi: 10.1056/nejmoa2007764.
37. Goldman J.D., Lye D.C.B., Hui D.S. [et al.]. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020;383(19):1827–1837 (in Engl.). doi: 10.1056/nejmoa2015301.
38. Cai Q., Huang D., Yu H. [et al.]. COVID-19: abnormal liver function tests. *J Hepatol.* 2020;73(3):566–574 (in Engl.). doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.006.
39. Jothamani D., Venugopal R., Abedin M.F., Kaliamoorthy L., Rela M. COVID-19 and liver. *J Hepatol.* 2020;73(5):1231–1240 (in Engl.). doi: 10.1016/j.jhep.2020.06.006.
40. Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A. [et al.]. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA.* 2020;323:1574–1581 (in Engl.). doi: 10.1001/jama.2020.5394.

41. Mantovani A., Beatrice G., Dalbeni A. Coronavirus disease 2019 and prevalence of chronic liver disease: a meta-analysis. *Liver Int.* 2020;40:1316–1320 (in Engl.).
42. Kovalic A.J., Satapathy S.K., Thuluvath P.J. Prevalence of chronic liver disease in patients with COVID-19 and their clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol. Int.* 2020;14(5):612–620 (in Engl.). doi: 10.1007/s12072-020-10078-2.
43. Zabelin M.V. [et al.]. Hemodynamic and metabolic disorders in the HIPEC treatment of intraperitoneally disseminated ovarian cancer // *Zdravoohranenie, obrazovanie i bezopasnost'* (Healthcare, education and security). 2020;(4):7-17 (in Russ.).
44. Sarin S.K., Choudhury A., Lau G.K. [et al.]. Pre-existing liver disease is associated with poor outcomes with SARS CoV2 infection: the APCOLIS study (APASL COVID-19 liver injury spectrum study). *Hepatology Int.* 2020;4:1–11 (in Engl.). doi: 10.1007/s12072-020-10072-8.
45. Xu Z., Shi L., Wang Y. [et al.]. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.* 2020;8:420–422 (in Engl.).
46. Sonzogni A., Previtali G., Seghezzi M. [et al.]. Liver and COVID-19 infection: a very preliminary lesson learnt from histological post-mortem findings in 48 patients [Electronic resource]. Preprints. 2020. URL: <https://www.preprints.org/manuscript/202004.0438/v1> (accessed 17.09.2021) (in Engl.). doi: 10.20944/preprints202004.0438.v1.
47. Schaller T., Hirschbühl K., Burkhardt K. [et al.]. Postmortem examination of patients with COVID-19. *JAMA.* 2020;323(24):2518–2520 (in Engl.). doi: 10.1001/jama.2020.8907.
48. Hajifathalian K., Krisko T., Mehta A. Gastrointestinal and hepatic manifestations of 2019 novel Coronavirus disease in a large cohort of infected patients from New York: clinical implications for prognosis. *Gastroenterology.* 2020;159(3):1137-1140e2 (in Engl.). doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.010.
49. Wang Y., Shi L., Wang Y., Yang H. An updated meta-analysis of AST and ALT levels and the mortality of COVID-19 patients. *Am. J. Emerg. Med.* 2020;40:208-209 (in Engl.). doi: 10.1016/j.ajem.2020.05.063.
50. Aziz M., Fatima R., Lee-Smith W., Assaly R. The association of low serum albumin level with severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care.* 2020;24:255 (in Engl.). doi: 10.1186/s13054-020-02995-3.
51. Yang X., Yu Y., Xu J. [et al.]. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir. Med.* 2020;8:e26 (in Engl.).
52. Williamson E., Bhaskaran K.J., Bacon S. [et al.]. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients. *MedRxiv.* 2020;584(2):430-436 (in Engl.). doi: 10.1101/2020.05.06.20092999.
53. Moon A.M., Webb G.J., Aloman C. [et al.]. High mortality rates for SARS-CoV-2 infection in patients with pre-existing chronic liver disease and cirrhosis: preliminary results from an international registry. *J. Hepatol.* 2020;73(3):705-708 (in Engl.). doi: 10.1016/j.jhep.2020.05.013.
54. Singh S., Khan A. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 among patients with pre-existing liver disease in United States: A multi-center research network study. *Gastroenterology.* 2020;159(2):768-771.e3 (in Engl.). doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.064.
55. 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.
56. Rubino F., Amiel S., Zimmet P. [et al.]. New-onset diabetes in Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020;383(4):789-790 (in Engl.).
57. Alkundi A., Mahmoud I., Musa A., Naveed S., Alshawwaf M. Clinical characteristics and outcomes of Covid-19 hospitalized patients with diabetes in the United Kingdom: a retrospective single centre study. *Diabetes Res. Clin.* 2020;165:108263 (in Engl.).
58. Hadi A., Werge M., Kristiansen K.T. [et al.]. Coronavirus Disease-19 (COVID-19) associated with severe acute pancreatitis: case report on three family members. *Pancreatol.* 2020;20:665–667 (in Engl.).
59. Aloysius M.M., Thatti A., Gupta A., Sharma N., Bansal P., Goyal H. COVID-19 presenting as acute pancreatitis. *Pancreatol.* 2020;20(5):1026–1027 (in Engl.). doi: 10.1016/j.pan.2020.05.003.
60. Wang F., Wang H., Fan J., Zhang Y., Wang H., Zhao Q. Pancreatic injury patterns in patients with COVID-19 pneumonia. *Gastroenterology.* 2020;159:367–370 (in Engl.).
61. Asti E., Lovece A., Bonavina L. Gangrenous cholecystitis during hospitalization for SARS-CoV2 infection. *Updates Surg.* 2020;72(3):917-919 (in Engl.). doi: 10.1007/s13304-020-00814-6.
62. Singh R., Domenico C., Rao S.D. [et al.]. Novel coronavirus disease 2019 in a patient on durable left ventricular assist device support. *J. Card. Fail.* 2020;26:438–439 (in Engl.). doi: 10.1016/j.cardfail.2020.04.007.
63. Rubin D.T., Feuerstein J.D., Wang A.Y., Cohen R.D. AGA clinical practice update on management of inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic: expert commentary. *Gastroenterology.* 2020;159:350–357 (in Engl.).
64. Mahase E. COVID-19: low dose steroid cuts death in ventilated patients by one third, trial finds. *BMJ.* 2020;369:m2422 (in Engl.). doi: 10.1136/bmj.m2422.
65. Repici A., Maselli R., Colombo M. [et al.]. Coronavirus (COVID-19) outbreak: what the department of endoscopy should know. *Gastrointest. Endosc.* 2020;92:192–197 (in Engl.).
66. Boettler T., Newsome P.N., Mondelli M.U. [et al.]. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. *JHEP Rep.* 2020;2:100113. (in Engl.). doi: 10.1016/j.jhepr.2020.100113.
67. Remuzzi A., Remuzzi G. COVID-19 and Italy: What next? *Lancet.* 2020;395:1225–1228 (in Engl.).
68. 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 Russian scientific medical society of internal medicine (RSMSIM) and the Gastroenterological Scientific Society of Russia (2nd edition). *Ekspertimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* (Experimental and Clinical Gastroenterology). 2021;(3):5-82 (in Russ.). doi: 10.31146/1682-8658-ecg-187-3-5-82.
69. Cortegiani A., Ippolito M., Ingoglia G., Einav S. Chloroquine for COVID-19: rationale, facts, hopes. *Critic. Care.* 2020;24(1):210 (in Engl.).
70. Geleris J., Sun Y., Platt J. [et al.]. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020;382(25):2411–2418 (in Engl.).
71. Wang Y., Zhang D., Du G. [et al.]. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multi-centre trial. *Lancet.* 2020;395(10236):1569–1578 (in Engl.).
72. Grein J., Ohmagari N., Shin D. [et al.]. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020;382(24):2327–2336 (in Engl.).
73. Zabelin M.V., Safonov A.S. Efficiency of the health improving and recreational program for workers of a medical institution. *Zdravoohranenie, obrazovanie i bezopasnost'* (Healthcare, education and security). 2019;3:17-26 (in Russ.).