

3. Hashemi SMA, Thijssen M, Hosseini SY [et al]. Human gene polymorphisms and their possible impact on the clinical outcome of SARS-CoV-2 infection. Arch Virol 166, 2089–2108 (2021). (In Engl.) <https://doi.org/10.1007/s00705-021-05070-6>.
4. Janssen R, Walk J. Vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1) gene polymorphism as determinant of differences in COVID-19-related disease severity. Med. Hypotheses 144 (2020 Nov) 110218. Epub 2020 Aug 25. (In Engl.)
5. Karst M, Hollenhorst J, Achenbach J. Life-threatening course in coronavirus disease 2019 (COVID-19): is there a link to methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism and hyperhomocysteinemia? Med. Hypotheses 144 (2020 Nov) 110234. (In Engl.)
6. Abu-Farha M, Al-Sabah S, Hammad MM, [et al.] Prognostic Genetic Markers for Thrombosis in COVID-19 Patients: A Focused Analysis on D-Dimer, Homocysteine and Thromboembolism. Front Pharmacol. 2020 Dec 9;11:587451. (In Engl.) doi: 10.3389/fphar.2020.587451.
7. Zotova IV, Zateyshchikov DA. Inherited thrombophilia and venous thromboembolism: testing rules in clinical practice. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3S):4024. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4024>
8. Panchenko DI, Adamchik AS. Predicting the risk of atrial fibrillation and coronary heart disease development with mutation of hemostasis system genes. Kuban Scientific Medical Bulletin. 2018;25(5):147-151. (In Russ.) <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-5-147-151>
9. Klinicheskaya flebologiya / Pod redakciej YU.L. Shevchenko, YU.M. Stojko — M.: DPK Press, 2016 — 256 s (in Russ.).
10. Iba T, Warkentin TE, Thachil J, Levi M, Levy JH. Proposal of the Definition for COVID-19-Associated Coagulopathy. Journal of Clinical Medicine. 2021; 10(2):191. (In Engl.) <https://doi.org/10.3390/jcm10020191>
11. Bockiria LA, Zatevakhin II, Kirienko AI [et al.]. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications. Phlebology. 2015;4(2):1-52 (in Russ.).
12. Medcalf RL, Keragala CB, Myles PS. Fibrinolysis and COVID-19: A plasmin paradox. J Thromb Haemost. 2020;18:2118–2122. <https://doi.org/10.1111/jth.14960> (In Engl.)
13. Momot AP. The problem of thrombophilia in clinical practice. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2015;2(1):36-48. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2015-1-36-48>
14. Gorodin VN [et al.]. Role of polymorphisms of genes involved in hemostasis in COVID-19 pathogenesis. Infekc. bolezni (Infectious diseases). 2021; 19(2): 16–26. (In Russ.). DOI: 10.20953/1729-9225-2021-2-16-26

УДК 616.91:616.3-008.1
© А.К. Ратникова, 2021

А.К. Ратникова

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19) ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ В СТАЦИОНАР ПАЦИЕНТОВ ЛЕГКОЙ И СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

*ФГБУ «Северо-западный окружной научно-клинический центр
им. Л.Г. Соколова» ФМБА России, г. Санкт-Петербург
«Первая Линия», HealthCareResort, г. Санкт-Петербург*

Цель: изучить особенности клинических проявлений лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у больных легкой и средней степени тяжести на этапе госпитализации, уделив особое внимание изменениям со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Материал и методы. Предварительно ретроспективно изучены гастроэнтерологические проявления новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у 1180 пациентов, составлены опросник и дизайн исследования, в которое были включены 80 пациентов, средний возраст которых составил 45 лет, госпитализированных с подтвержденным диагнозом COVID-19, 19 из них имели легкую и 61 – среднюю степень тяжести заболевания. Объем обследования включал анкетирование, традиционные клинические, клинико-лабораторные, биохимические, инструментальные и лучевые исследования, а также уникальные методики изучения микробиоты и кишечной проницаемости.

Результаты. Изучены особенности течения COVID-19 на этапе поступления больных в стационар, выявлены наиболее значимые клинические проявления заболевания, в том числе со стороны ЖКТ. Так, наличие диспептического синдрома выявлено у 83,8% пациентов, диарея – у 37,5%, изжога – у 27,5%, абдоминальный болевой синдром – у 45% пациентов. Развитие гастроэнтерологических проявлений COVID-19 сочеталось с более тяжелым течением заболевания и требовало разработки индивидуальных подходов к их коррекции.

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

А.К. Ratnikova

GASTROENTEROLOGICAL MANIFESTATIONS OF A NEW CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19) UPON ADMISSION TO THE HOSPITAL OF PATIENTS OF MILD AND MODERATE SEVERITY

Purpose. To study the features of clinical manifestations of the treatment of a new coronavirus infection (COVID-19) in patients of mild and moderate severity at the stage of hospitalization, paying special attention to changes in the gastrointestinal tract (gastrointestinal tract).

Material and methods. The gastroenterological manifestations of the new coronavirus infection (COVID-19) were previously retrospectively studied in 1180 patients, a questionnaire and a study design were compiled, which included 80 patients, whose average age was 45 years, hospitalized with a confirmed diagnosis of COVID-19, 19 of them had mild and 61 – moderate severity of the disease. The scope of the examination included questionnaires, traditional clinical, clinical and laboratory, biochemical, instrumental and radiation studies, as well as unique methods for studying microbiota and intestinal permeability.

Results. The features of the course of COVID-19 at the stage of admission to the hospital were studied, the most significant clinical manifestations of the disease, including from the gastrointestinal tract, were identified. Thus, the presence of dyspeptic syndrome was detected in 83.8% of patients, diarrhea - in 37.5%, heartburn - in 27.5%, abdominal pain syndrome - 45% of patients. The development of gastroenterological manifestations of COVID-19 was combined with a more severe course of the disease and required the development of individual approaches to their correction.

Key words: new coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2, gastrointestinal tract, gastroenterological manifestations.

Несмотря на беспрецедентные меры, предпринимаемые в России и в других развитых странах, направленные на борьбу с новой коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 (COVID-19), проблема ее ранней диагностики и эффективного лечения сохраняет свою высокую научно-практическую актуальность. Основное внимание с точки зрения клинических проявлений COVID-19 направлено на выявление в первую очередь респираторных симптомов, лихорадки, системного иммунного воспаления [1]. Однако наибольшее внимание исследователей направлено на крайне высокую распространенность внелегочных симптомов, в том числе гастроэнтерологических проявлений заболевания у пациентов с COVID-19 [2,3]. Частота симптомов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у пациентов с COVID-19 по данным различных авторов различается. Потеря аппетита признана наиболее частым симптомом, за которым следуют тошнота, рвота и диарея. Причем частота тошноты и рвоты у этих пациентов сильно различается: от 5 до 66%, а диарея как первичная жалоба встречается у 3-37% пациентов [4].

Кроме этого, по мнению ряда авторов, симптомы поражения ЖКТ связаны с более тяжелым течением COVID-19 (у 23% пациентов по сравнению с 8% пациентов без симптомов со стороны пищеварительного тракта), а также с нарушением функциональных тестов печени, что обусловлено как непосредственным поражением органов ЖКТ коронавирусом SARS-CoV-2, так и обострением хронической гастроэнтерологической патологии особенно на фоне комплексной терапии COVID-19 с использованием противовирусных, антибактериальных и кортикостероидных препаратов [5,6].

Все вышеизложенное послужило основанием для изучения особенностей клинического течения и вовлечения в патологический процесс органов ЖКТ у больных COVID-19.

Материал и методы

Настоящее исследование выполнено на базе Северо-западного окружного научно-клинического центра им. Л.Г. Соколова ФМБА России (СЗОНКЦ им. Л.Г.Соколова) в период с июля 2020 по март 2021 гг. по оригинальному дизайну. На первом этапе ретроспективно изучены гастроэнтерологические проявления COVID-19 у 1180 пациентов, составлены опросник и программа исследования с включением в протокол 80 (100%) пациентов, средний возраст которых составил 45 лет (39,0; 56,0) (табл. 1), госпитализированных с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). У всех пациентов полу-

чены информированные согласия на участие в исследовании, 19 (23,8%) пациентов имели легкую, 61 (76,2%) среднюю степень тяжести COVID-19. Диагноз заболевания у этих больных был верифицирован прямым методом этиологической диагностики – выявлением РНК SARS-CoV-2 с применением метода амплификации нуклеиновых кислот. Пациенты были госпитализированы в среднем на 7-й день болезни (5,0; 9,0). В качестве контрольной использована группа из 17 практически здоровых индивидуумов, средний возраст которых – 41 год (22,0; 59,5) (табл. 1), проходивших амбулаторное обследование в СЗОНКЦ им. Л.Г.Соколова. Как представлено в табл. 1, обе группы не отличались по соответствующим демографическим и клиническим характеристикам.

Как следует из табл. 1, масса тела больных и, соответственно, индекс массы тела (ИМТ) были несколько выше в основной группе пациентов (с COVID-19), все остальные характеристики статистически значимо не отличались в обеих группах. Важно отметить, что в исследование не включались пациенты с хроническими вирусными гепатитами (В и С), анемией любой этиологии, а также злоупотребляющие алкоголем и курением. В исследование не включали пациентов, лечение которых потребовало их перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Стандартный объем обследования и лечения всем пациентам с COVID-19 выполнен в соответствии с актуальными итерациями Временных методических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции [1]. Для оценки жалоб со стороны ЖКТ была разработана анкета-опросник, включающая визуально-аналоговую шкалу для оценки абдоминального болевого синдрома, наличия симптомов диспепсии, длительность сопутствующей гастроэнтерологической патологии. Всем пациентам, включенным в исследование, также было выполнено анкетирование по основной анкете и опроснику качества жизни SF-36. Традиционные клиничко-лабораторные исследования были дополнены изучением микробиоты и кишечной проницаемости, постпроцессорным анализом результатов компьютерной томографии органов грудной клетки.

Весь спектр полученных данных трансформирован в информационную базу, представленную 720 параметрами оценки состояния каждого пациента, адаптированную для последующей математико-статистической обработки.

Таблица 1

Характеристики групп пациентов по полу, возрасту, семейному положению, антропометрическим показателям и коморбидному фону

Признак (Ме (Q1; Q3)/%)	Больные COVID-19 (n=80)	Контрольная группа(n=17)	Значение p
Пол (муж), абс., %	47 (58,8%)	10 (59,0%)	0,968
Возраст, лет	43,5(39,0; 56,0)	41,0 (22,0; 59,5)	0,278
Семейное положение (женатые/замужние), абс., %	51 (73,2%)	9 (53,0%)	0,072
Рост, см	171,0 (164,0; 178,0)	172,0 (167,0; 178,0)	0,556
Масса, кг	84,0(72,0; 92,0)	75,0 (66,5; 84,5)	0,031
ИМТ, кг/м ² (N- 20-25)	28,0 (24,5; 31,0)	24,5 (22,9; 26,8)	0,005
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь или изжога, длительность, лет	5,5 (4,0; 10,0)	16,0 (11,0; 22,5)	0,042
Язвенная болезнь (хронический гастрит), длительность, лет	3,0 (3,0; 20,0)	8,5 (4,0; 13,5)	1,000
Хронический панкреатит, длительность лет	8,5 (5,0; 16,5)	0 (0,0%)	0,667
Жировая болезнь печени, длительность, лет	4,5 (2,5; 9,0)	11,0 (6,5; 15,5)	0,497
Дискинезия желчевыводящих путей, длительность, лет	10,0 (9,0; 22,0)	0 (0,0%)	0,500
Хронический холецистит, длительность, лет	7,0 (4,5; 10,0)	0 (0,0%)	0,645
ЖКБ, длительность, лет	3,5 (1,5; 6,5)	5,5 (5,0; 6,0)	0,400
СРК, длительность, лет	3,5 (1,0; 7,5)	18,5 (12,0; 25,0)	0,131
ВЗК, длительность, лет	2,5 (0,0; 5,0)	0 (0,0%)	0,900
ГБ, длительность, лет	13,5 (5,5; 24,0)	10,0 (10,0; 15,0)	0,702
ИБС, длительность, лет	4,5 (1,0; 10,0)	10,0 (7,5; 12,5)	0,262
БА, длительность, лет	5,0 (0,0; 10,0)	0 (0,0%)	1,000
Хронический бронхит, длительность, лет	5,5 (0,5; 15,0)	16,0 (12,0; 20,0)	0,267
Заболевания ЛОР-органов, длительность, лет	3,0 (1,0; 12,0)	20,0 (10,0; 30,0)	0,381
Ожирение 1-2 степени, длительность, лет	12,5 (4,0; 16,0)	15,5 (15,0; 16,0)	0,533
Сахарный диабет 2-го типа, длительность, лет	12,5 (3,0; 20,0)	16,0 (12,0; 20,0)	0,643
Сопутствующая терапия: группа сартанов, абс., %	4 (9,8%)	3 (7,7%)	0,744
Ингибиторы АПФ, абс., %	2 (2,5%)	1 (2,6%)	0,971
Кальциевые блокаторы, абс., %	6 (7,5%)	2 (5,1%)	0,686
Аспирин, абс., %	8 (9,8%)	4 (10,3%)	0,941
Диуретики, абс., %	4 (4,9%)	0(0,0%)	0,162
Бета-блокаторы (бисопролол), абс., %	3 (7,3%)	2 (5,1%)	0,686
Статины, абс., %	2 (2,5%)	1 (2,6%)	0,971
Ингибиторы протонной помпы, абс., %	6 (7,5%)	1 (2,6%)	0,330
Ребагит на догоспитальном этапе, абс., %	2 (2,5%)	0 (0,0%)	0,326
Полиферментные препараты, абс., %	2 (2,5%)	0 (0,0%)	0,326
Пробиотики, абс., %	4 (4,9%)	0(0,0%)	0,162
Метформин, абс., %	8 (10 %)	2 (5,1%)	0,432
НПВС на догоспитальном этапе, абс., (%)	49 (61,0%)	23 (59,0%)	0,855

Статистический анализ проводился в программе IBM SPSS 20.0. Описательная статистика для выборок, согласованных с нормальным распределением, представлена средним арифметическим и стандартным отклонением. Описательная статистика негауссовских распределений включает медиану, а также верхние границы 1 и 3 квартилей. Различия между двумя числовыми выборками определялись при помощи t-критерия Стьюдента при нормальном распределении и критерия Манна–Уитни в случае негауссовского распределения. Для сравнения связанных выборок использовали парный критерий Стьюдента и критерий Вилкоксона в случае негауссовских выборок. Нормальность выборок проверялась при помощи критерия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллефорса.

Описательная статистика для нечисловых данных представлена количеством объектов с соответствующими значениями, а также

долей (процентами) представительства каждого значения в выборке. Для поиска различий в счетных данных применялся точный критерий Фишера и критерий χ^2 Пирсона.

Во всех случаях проверки гипотез критический уровень значимости принимали равным 0,05.

Результаты

При легком течении заболевания (n=19) повышение температуры было не выше 38°C, а также отсутствовали критерии среднего и тяжелого течений заболевания. Важно отметить, что при легкой степени тяжести COVID-19 клинические, вирусологические и клинико-лабораторные проявления заболевания не сопровождалось поражением легких по данным КТ. При средней тяжести заболевания, верифицированной у 61 больного, температура тела поднималась выше 38°C, повышалась частота дыхания выше 22 дыхательных движений в 1 мин, отмечались одышка, снижение сатурации

гемоглобина кислородом ниже 95%, а также по данным КТ выявлялись характерные признаки вирусного поражения легких.

Наиболее частым проявлением новой коронавирусной инфекции была лихорадка, которая отмечалась у 70 (87,5%) пациентов, сухой кашель в представленной выборке – у 38 (47,5%) пациентов, продуктивный кашель – у 11 (13,8%) больных. Наличие аносмии как симптома COVID-19 наблюдалось у 35 (48%) пациентов, гипосмии – у 6 (7,5%) больных.

Анализ результатов анкетирования показал, что характерной особенностью гастроэнтерологических проявлений COVID-19 было наличие диспептического синдрома у 67 (83,8%) пациентов, причем наиболее частым симптомом было наличие метеоризма и неустойчивого стула – у 41 (51,25%) пациента. Реже встречалась диарея – у 30 (37,5%) пациентов, тошнота беспокоила 23 (28,75%) пациентов, изжога – 22 (27,5%), горечь во рту – 20 (25%), регургитация – 15 (18,75%), дискомфорт в эпигастрии – 13 (16,25%), тяжесть в правом подреберье – 10 (12,5%), чувство распирания в левом подреберье – 7 (8,75%) пациентов. Снижение аппетита наблюдалось у 41 (51,25%) пациента.

Наличие абдоминального болевого синдрома по результатам проведенного анкетирования было характерно для 36 (45%) пациентов. Особенности его проявлений у больных COVID-19 представлены в табл. 2.

Как следует из табл. 2, для больных COVID-19 не была характерна боль определенной локализации. Так, по оценке пациентов наиболее выраженными были боли в эпигастрии – у 6,0 (4,5; 6,5), внизу живота – у 6,0 (5,0; 7,0) и ночные боли – у 5,5 (3,0; 7,0). При этом наиболее часто отмечалась боль в эпигастрии – у 18 (22,5%) больных.

При сопоставлении групп больных COVID-19 по степени тяжести установлено, что средний возраст пациентов с легкой степенью тяжести был статистически значимо меньше ($p < 0,001$) – 22,0 (18,0; 40,0) года, чем у больных средней степени тяжести – 51,0 (39,0; 62,0) год. Важно отметить, что пациенты с легкой степенью тяжести поступали в стационар раньше – в среднем на 5,0 (2,0; 7,5) сутки, в то время как больные со средней степенью тяжести позже – на 7,0 (5,0; 10,0) сутки ($p = 0,007$). Лихорадка диагностирована у 57 (93,4%) больных средней степени тяжести и у 13 (68,4%) пациентов легкой степени тяжести ($p = 0,004$), при этом максимальное значение температуры тела у более тяжелых больных было 38,5°C (37,8; 38,9), а у пациентов с лег-

ким течением заболевания – 37,7°C (37,5; 38,4) ($p = 0,015$). Одышка в 2,5 раза чаще ($p < 0,05$) встречалась у больных средней степени тяжести по сравнению с группой больных легкой степени тяжести. При средней степени тяжести заболевания изжога, боли при глотании и горечь во рту встречались чаще ($p < 0,05$), наиболее часто отмечалось нарушение обоняния и вкуса ($p = 0,1$). В остальном клинические проявления COVID-19 такие, как и слабость, боли в животе различной локализации, тошнота и рвота, нарушения стула, по частоте практически не отличались. Длительность проявлений диспепсии у больных средней степени тяжести была статистически значимо ($p = 0,041$) больше – 15,0 (10,5; 21,0) дня, чем у больных легкой степени тяжести – 13,5 (9,0; 15,0) дня. Изучение анамнеза заболевания показало, что больные средней степени тяжести на догоспитальном этапе чаще, чем больные легкой степени тяжести, принимали азитромицин ($p = 0,003$) и нестероидные противовоспалительные препараты ($p = 0,004$).

Таблица 2
Характеристика абдоминального болевого синдрома у больных COVID-19

Локализация и характеристика болевого синдрома	Частота встречаемости, n (%)	Оценка согласно ВАШ (визуально-аналоговая шкала) (Me(Q1;Q3))
Боль в эпигастрии	18 (22,5)	6,0 (4,5; 6,5)
-« в правом подреберье	10 (12,5)	3,0 (1,0; 4,0)
-« в левом подреберье	8 (10,0)	4,0 (4,0; 5,0)
Боль вокруг пупка	8 (10,0)	3,0 (2,0; 5,0)
-« в правой подвздошной области	7 (8,8)	5,5 (4,0; 6,0)
-« в левой подвздошной области	6 (7,5)	5,0 (2,5; 6,5)
Боли внизу живота	9 (11,3)	6,0 (5,0; 7,0)
Боль по всему животу	9 (11,3)	4,0 (3,0; 6,0)
-« тупая	13 (16,3)	4,0 (4,0; 5,5)
-« ноющая	13 (16,3)	3,0 (1,5; 5,0)
-« натошак, голодная	12 (15,0)	5,0 (4,0; 7,0)
Боли в животе, уменьшающиеся после приема пищи	6 (7,5)	2,0 (1,0; 3,0)
-« в животе провоцируются пищей	9 (11,3)	1,0 (0,0; 4,0)
Боль сразу после еды	11 (13,8)	4,0 (4,0; 6,5)
Ранние (до 1 часа) боли после еды	6 (7,5)	2,0 (0,0; 4,0)
Ночные боли	10 (12,5)	5,5 (3,0; 7,0)
Боли, отдающие в другую область	4 (5,0)	4,0 (0,0; 5,0)
Боль в животе проходит самостоятельно	11 (13,8)	2,0 (1,0; 6,5)
-« купируемая пищей и антацидами	4 (5,0)	2,0 (1,0; 3,0)

Сопоставление данных объективного обследования показало, что для больных COVID-19 средней степени тяжести были характерны меньший рост и большая масса тела, что закономерно сопровождалось статистиче-

ски значимо ($p=0,001$) более высоким ИМТ – $27,0 \text{ кг/м}^2$ (24,5; 29,8), чем при легком течении заболевания – $23,5 \text{ кг/м}^2$ (21,4; 24,7). При поступлении более тяжелое течение COVID-19 сопровождалось тахикардией, повышением АД, статистически значимым ($p<0,01$) увеличением частоты дыхания – до 19,0 (18,0; 20,0) в 1 мин, снижением сатурации гемоглобина кислородом по данным пульсоксиметрии – до 95,0% (93,0; 97,0).

Наиболее характерным изменением клинического анализа крови было снижение общего количества лейкоцитов, лимфоцитов и эозинофилов у больных COVID-19 в сравнении с контрольной группой.

Сопоставление результатов общих анализов крови у больных COVID-19 с легкой и средней степенями тяжести показало, что во второй группе установлена тенденция к снижению концентрации гемоглобина, количества эритроцитов, лимфоцитов и увеличению количества тромбоцитов и лейкоцитов. При этом статистически значимо выше ($p<0,01$) было относительное и абсолютное количество сегментоядерных нейтрофилов, ускорение скорости оседания эритроцитов.

Сравнительное изучение результатов биохимических анализов крови у больных COVID-19 и пациентов контрольной группы представлено в табл. 3.

Таблица 3

Результаты биохимических анализов крови в обеих группах			
Признак Ме (Q1; Q3)	Больные COVID-19 (n=80)	Контрольная группа (n=17)	Значение p
АСТ, Ед/л	29,75 (23,1; 39,75)	21,5 (17,0; 29,25)	0,009
АЛТ, Ед/л	25,5 (16,4; 42,8)	15,5 (12,0; 28,5)	0,037
Билирубин общий, ммоль/л	11,6 (8,6; 16,3)	10,3 (7,73; 11,68)	0,033
СРБ, мг/л	8,96 (2,46; 26,84)	1,52 (0,75; 3,13)	0,006
Ферритин, нг/мл	156,47 (57,63; 321,22)	77,75 (27,8; 135,75)	0,024
ЛДГ, Ед/л	198,5 (160,22; 256,50)	160,50 (146,00; 184,25)	0,001
Альбумин, г/л	41,45 (39,07; 43,87)	60,0 (42,75; 87,25)	0,006
Калий, ммоль/л	4,10 (3,80; 4,40)	4,25 (4,10; 4,60)	0,042
Протромбин по Квику, %	89,0 (79,23; 98,0)	116,00 (111,25; 130,0)	0,000
Международное нормализованное отношение (МНО)	1,05 (1,003; 1,168)	0,89 (0,860; 0,925)	0,000
Д-димер, нг/мл	206,00 (137,00; 338,00)	53,00 (49,50; 148,00)	0,000

У больных COVID-19 по сравнению с пациентами контрольной группы установлено статистически значимое повышение активности АЛТ и АСТ, ЛДГ, СРБ, общего билирубина и Д-димера, снижение содержания альбумина и калия, протромбина. Динамика остальных биохимических показателей крови не была столь значимой.

Изучение основных показателей у больных COVID-19 легкой и средней степени тяжести показало, что при более тяжелом течении заболевания статистически значимо ($p<0,001$) выше была активность АЛТ и АСТ, содержание глюкозы, СРБ, ферритина, ЛДГ, фибриногена, Д-димера. Статистически значимо ниже ($p<0,01$) в этой группе пациентов было содержание общего белка и альбумина. Также статистически значимо ($p<0,001$) ниже была скорость клубочковой фильтрации у больных средней степени тяжести – $85,0$ (67,0; 93,0) мл/мин в сравнении с пациентами легкой степени тяжести – $103,0$ (91,0; 108,0).

Обсуждение

По данным нашего исследования больные с легкой степенью тяжести поступали в среднем на 2 дня раньше, чем пациенты со средней степенью тяжести. Это подтверждает известное мнение о необходимости как можно

более ранней диагностики и начала проведения лечебных мероприятий [7].

Результаты, характеризующие клинические проявления COVID-19 у пациентов с легкой и средней степенями тяжести заболевания, подтвердили известные данные литературы о наличии лихорадки у большинства (87,5%) пациентов [8]. Кроме этого, больных при поступлении в стационар наиболее часто беспокоили сухой кашель (47,5% пациентов) и аносмия (48% больных). Важно отметить, что по данным анализа результатов анкетирования гастроэнтерологические проявления COVID-19 характеризовались наличием диспептического синдрома у большинства (83,8%) пациентов. При этом наиболее частыми симптомами были снижение аппетита, метеоризм и неустойчивый стул (51,25% пациентов), реже встречалась диарея (37,5% больных), тошнота (28,75% пациентов), изжога (27,5), горечь во рту у каждого четвертого больного. Полученные нами данные согласуются с результатами исследования ряда авторов, что подтверждает актуальность настоящих исследований и требует поиска новых подходов к ранней диагностике гастроэнтерологических проявлений COVID-19, выявления патогенетических механизмов их развития и путей коррекции [9].

Наличие абдоминального болевого синдрома по результатам проведенного анкетирования было характерно практически для половины (45%) больных COVID-19. Важно отметить, что боль не имела типичной локализации, наибольшую интенсивность по данным исследования имели боли в эпигастрии и внизу живота, а также ночные боли, обусловленные вовлечением в процесс верхних и нижних отделов ЖКТ. Это согласуется с мнением В.Б. Гриневича и соавт. (2020) о необходимости поиска путей многоуровневой протекции органов ЖКТ у больных COVID-19 [2].

Как и предполагалось, сопоставление больных COVID-19 по степени тяжести подтвердило данные ряда авторов о том, что средний возраст пациентов с легкой степенью тяжести был статистически значимо меньше и составил 22,0 (18,0; 40,0) года, в то время как у больных со средней степенью тяжести – 51,0 (39,0; 62,0) года. Характерными были также клинические особенности течения COVID-19 – лихорадка диагностирована у 93,4% больных средней степени тяжести и у 68,4% пациентов легкой степени тяжести ($p=0,004$), при этом максимальное значение температуры тела у более тяжелых больных было 38,5°C (37,8; 38,9), а у пациентов с легким течением заболевания – 37,7°C (37,5; 38,4) ($p=0,015$). Одышка в 2,5 раза чаще ($p<0,05$) встречалась у больных средней степени тяжести по сравнению с больными легкой степени тяжести. При средней степени тяжести заболевания изжога, боли при глотании и горечь во рту встречались чаще ($p<0,05$), наиболее часто отмечалось нарушение обоняния и вкуса [10].

Нами также получены новые данные, которые дополняют мнение ряда исследователей в отношении длительности проявлений диспепсии в ходе лечения. Так, у больных средней степени тяжести диспепсия длилась статистически значимо ($p=0,041$) больше – 15,0 (10,5; 21,0) дня, чем у больных легкой степени тяжести – 13,5 (9,0; 15,0) дня.

Сопоставление результатов общих анализов крови у больных COVID-19 с легкой и средней степенью тяжести показало, что во второй группе установлена тенденция к снижению концентрации гемоглобина, количества эритроцитов, лимфоцитов, увеличению количества тромбоцитов и лейкоцитов. При этом ($p<0,01$) было высоким относительное и абсолютное количество сегментоядерных нейтрофилов, ускорена СОЭ.

Как известно, применительно к тяжелому течению заболевания важное место в раз-

витии комплекса патогенетических изменений органов ЖКТ при COVID-19 имеет печень. Так анализ результатов исследования S. Parasa и соавт. показал, что повышение активности АСТ наблюдалось у 20% пациентов с COVID-19, а АЛТ – в 14,6% случаев заболевания [11]. Другие авторы указывают на то, что в 14-53% случаев заболевания COVID-19 наблюдаются высокие уровни активности аминотрансфераз (АСТ и АЛТ) [12]. Активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) также была повышена в 31,58% случаев заболевания COVID-19 [13]. Отмечено, что повышение уровня печеночных ферментов часто является преходящим, особенно при легких формах заболевания, а значительное повышение уровня их активности наблюдается при тяжелом течении COVID-19. Повреждение печени, связанное с COVID-19, не коррелирует с риском смерти. Однако увеличение длительности госпитализации наблюдалось именно у лиц с повышенными значениями ферментов печени [12].

В доступной литературе отсутствуют сравнительные данные об активности печеночных ферментов у пациентов с COVID-19 средней и легкой степени тяжести, в том числе на этапе поступления в стационар. Нами установлено, что у больных COVID-19 по сравнению с пациентами контрольной группы установлено статистически значимое повышение активности АЛТ, АСТ, ЛДГ, содержания СРБ, общего билирубина и Д-димера и снижение содержания альбумина и калия, протромбина. Динамика остальных биохимических показателей крови не была столь значимой и находилась на уровне тенденции. Сопоставление основных перечисленных показателей у больных COVID-19 легкой и средней степеней тяжести показало, что при среднетяжелом течении заболевания статистически значимо ($p<0,001$) выше была активность АЛТ и АСТ, содержание глюкозы, СРБ, ферритина, ЛДГ, фибриногена, Д-димера. В этой группе пациентов было снижено ($p<0,01$) содержание общего белка и альбумина, также снижена ($p<0,001$) скорость клубочковой фильтрации (СКФ) у больных средней степени тяжести – 85,0 (67,0; 93,0) мл/мин в сравнении с пациентами легкой степени тяжести – 103,0 (91,0; 108,0). Использование и учет показателя СКФ при подборе препаратов и коррекции их дозировок мы считаем принципиально необходимым элементом системы профилактики побочных эффектов применения медикаментов различных фармакологических групп у больных COVID-19. По мнению ряда авторов эта проблема представляется крайне актуальной [14].

Заключение

Очевидно, что успехи в борьбе с COVID-19 связаны, с одной стороны, с комплексом противоэпидемических мер и увеличением темпов иммунизации населения, с другой – с системным глубоким изучением патогенетических механизмов развития заболевания, поиском путей эффективного лече-

ния этого заболевания и профилактики развития осложнений. Определение основных механизмов формирования гастроэнтерологических проявлений COVID-19, опосредованных нарушением кишечной проницаемости и микробиома человека, представляет собой актуальное направление дальнейших научно-практических изысканий.

Сведения об авторах статьи:

Ратникова Анна Константиновна – младший научный сотрудник, врач-кардиолог высшей категории приемного отделения ФГБУ СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова ФМБА России, главный врач санатория «Первая Линия», HealthCareResort, Санкт-Петербург. Адрес: 194291, г. Санкт-Петербург, пр. Культуры, 4; 197720, г. Санкт-Петербург, Приморское шоссе 502, лит. А. E-mail: a.ratnikova@hrcresort.ru. ORCID: 0000-0003-3279-6448.

ЛИТЕРАТУРА

1. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия-13 (14.10.2021). – М., 2021. – 237 с.
2. 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 издание) / В.Б. Гриневич [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – Т. 177, №3. – С.5-82. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-187-3-5-82.
3. Патология пищеварительного тракта и печени при COVID-19 / Яковенко Э.П. [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – Т. 176, № 4. – С. 19-23. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-176-4-19-23.
4. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang [et al.] // Lancet. – 2020. – Vol. 395, №10223. – P. 497–506. doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
5. Metawea, M. I. COVID 19 and liver: An A-Z literature review. / M. I. Metawea, W.I. Yousif, I. Moheb / Digestive and liver disease. – 2021. – Vol. 53, №12. – P. 146–152. doi.org/10.1016/j.dld.2020.09.010.
6. Alqahtani, S.A. Liver injury in COVID-19: The current evidence / S.A. Alqahtani, J.M. Schattenberg // United Eur. Gastroenterol J. – 2020. – Vol. 8, № 5. – P.509-519. doi:10.1177/2050640620924157.
7. Kordzadeh-Kermani, E. Pathogenesis, clinical manifestations and complications of coronavirus disease 2019 (COVID-19) / E. Kordzadeh-Kermani, H. Khalili, I. Karimzadeh // Future Microbiol. – 2020. – Vol. 15, № 5. – P.1287-1305. doi:10.2217/fmb-2020-0110.
8. 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. doi.org/10.1007/s10620-020-06625-4.
9. Effect of gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19 / Z. Zhou [et al.] // Gastroenterology. – 2020. – Vol. 158, №8. – P.2294.
10. Ong, J. COVID-19 in gastroenterology: a clinical perspective / J. Ong, B.E. Young, S. Ong // Gut. – 2020. – Vol.69, №6. – P.1144–1145.
11. Prevalence of gastrointestinal symptoms and fecal viral shedding in patients with Coronavirus Disease 2019 / S. Parasa [et al.] // JAMA. – 2020. – Vol.3, №6. – P.E2011335.
12. Wong, S.H. Covid-19 and the digestive system / S.H. Wong, R. Lui, J.J. Sung // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2020. – Vol.35, №5. – P.744–748.
13. A comparative study on the clinical features of Coronavirus 2019 (Covid-19) pneumonia with other pneumonias / D. Zhao [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2020. – Vol.71, №15. – P. 756-761. doi:10.1093/cid/ciaa247.
14. Rismanbaf, A. Liver and kidney injuries in COVID-19 and their effects on drug therapy; a letter to editor / A. Rismanbaf, S. Zarei // Arch. Acad. Emerg. Med. – 2020. – Vol.8, №1. – P.e17.

REFERENCES

1. 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.).
2. 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). Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya (Experimental and Clinical Gastroenterology). 2021;(3):5-82 (in Russ.). doi: 10.31146/1682-8658-ecg-187-3-5-82.
3. Yakovenko E.P., Yakovenko A.V., Ivanov A.N., Agafonova N.A. Pathology of the digestive tract and liver with COVID-19. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2020;174(4):19-23. (In Russ.). doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-176-4-19-23.
4. 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.).
5. Metawea M. I. Yousif W.I., Moheb I. COVID 19 and liver: An A-Z literature review. Digestive and liver disease. 2021; 53(12):146–152. (in Engl.). doi.org/10.1016/j.dld.2020.09.010.
6. Alqahtani S.A., Schattenberg J.M. Liver injury in COVID-19: The current evidence. United Eur. Gastroenterol J. 2020; 8(5): 509-519. (in Engl.). doi: 10.1177/2050640620924157.
7. Kordzadeh-Kermani E., Khalili H., Karimzadeh I. Pathogenesis, clinical manifestations and complications of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Future Microbiol. 2020; 15(5):1287-1305. (in Engl.). doi:10.2217/fmb-2020-0110.
8. 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.
9. 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.).
10. Ong J., Young B.E., Ong S. [et al.]. COVID-19 in gastroenterology: a clinical perspective. Gut. 2020; 69(6): 1144–1145. (in Engl.).
11. 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.).
12. Wong S.H., Lui R., Sung J.J. [et al.]. Covid-19 and the digestive system. J. Gastroenterol. Hepatol. 2020; 35(5): 744–748. (in Engl.).
13. Zhao D., Yao F., Wang L. [et al.]. A comparative study on the clinical features of Coronavirus 2019 (COVID-19) pneumonia with other pneumonias. Clin. Infect. Dis. 2020;71(15):756-761(in Engl.).
14. Rismanbaf A., Zarei S. Liver and kidney injuries in COVID-19 and their effects on drug therapy; a letter to editor. Arch. Acad. Emerg. Med. 2020; 8(1):e17. (in Engl.).