

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/362122034>

Gastrointestinal injury in COVID-19

Article in *Profilakticheskaya Meditsina* · January 2022

DOI: 10.17116/profmed202225071106

CITATIONS

0

READS

33

7 authors, including:



Anton Victorovich Tyurin

Bashkir State Medical University

33 PUBLICATIONS 24 CITATIONS

SEE PROFILE

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Monogenic and multifactorial diseases of the connective tissue and musculoskeletal system [View project](#)

Национальный медицинский исследовательский
центр терапии и профилактической медицины

Российское общество профилактики
неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ)

Издательство «Медиа Сфера»

«Профилактическая медицина» —
научно-практический рецензируемый
медицинский журнал.

Выходит 12 раз в год

Основан в 1997 году

Журнал представлен в следующих
международных базах данных и
информационно-справочных изданиях:
РИНЦ (Российский индекс научного
цитирования), Web of Science (Russian Science
Citation Index — RSCI), Scopus, EBSCOhost,
Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar.

Издательство «Медиа Сфера»:

127238 Москва,
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4
Тел.: (495) 482-4329
Факс: (495) 482-4312
E-mail: info@mediasphera.ru
www.mediasphera.ru

Адрес для корреспонденции:

127238 Москва, а/я 54, Медиа Сфера
Отдел рекламы:
Тел.: (495) 482-0604
E-mail: reklama@mediasphera.ru
Отдел подписки:
Тел.: (495) 482-5336
E-mail: zakaz@mediasphera.ru

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

127238 Москва,
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4
Тел.: (495) 482-4329; (499) 553-6909
E-mail: profilm@mediasphera.ru
Зав. редакцией: О.А. Роженецкая
Научный редактор: Г.Я. Масленникова

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов. Точка зрения авторов может
не совпадать с мнением редакции. К публикации
принимаются только статьи, подготовленные
в соответствии с правилами для авторов. Направляя
статью в редакцию, авторы принимают условия
договора публичной оферты. С правилами для авторов
и договором публичной оферты можно ознакомиться
на сайте: www.mediasphera.ru. Полное или частичное
воспроизведение материалов, опубликованных
в журнале, допускается только с письменного
разрешения издателя — издательства «Медиа Сфера».

Оригинал-макет изготовлен
Издательством «Медиа Сфера»
Компьютерный набор и верстка:
М.Л. Калужнин
Корректор: Е.М. Кулыгина

На обложке: Асклепий с посохом (бог
врачевания в древнегреческой мифологии)



Подписной индекс по каталогу «Почты России» ПМ044

Подписано в печать ???
Формат 60×90 1/8; тираж 3500 экз.
Усл. печ. л. 15,5. Заказ 1085.
Отпечатано в ООО «ПКФ СОЮЗ-ПРЕСС»

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Том 25

7.2022

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор О.М. ДРАПКИНА, д.м.н., проф., акад. РАН (Москва)
Заместитель главного редактора С.А. БОЙЦОВ, д.м.н., проф., акад. РАН (Москва)
Заместитель главного редактора Л.Ю. ДРОЗДОВА, к.м.н. (Москва)
Заместитель главного редактора Г.Я. МАСЛЕННИКОВА, к.м.н. (Москва)
Заместитель главного редактора О.О. САЛАГАЙ, к.м.н. (Москва)
Заместитель главного редактора Т.В. ЯКОВЛЕВА, д.м.н., проф. (Москва)
Ответственный секретарь Д.В. КУШУНИНА, к.м.н. (Москва)

Члены редколлегии

АЛЕКСАНДРОВ А.А., д.м.н., проф. (Москва)
БАКУЛИН И.Г., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург)
БАРБАРАШ О.Л., д.м.н., проф., член-корр. РАН (Кемерово)
ВАСЮК Ю.А., д.м.н., проф. (Москва)
ВУЙНОВИЧ М. (Москва)
ГЛАЗУНОВ И.С., д.м.н., проф. (Москва)
ГУРЕВИЧ К.Г., д.м.н., проф., проф. РАН (Москва)
ДЕЕВ А.Д., к.ф.-м.н. (Москва)
ИПАТОВ П.В., д.м.н., проф. (Москва)
КАЛИНИНА А.М., д.м.н., проф. (Москва)
КОЛТУНОВ И.Е., д.м.н., проф. (Москва)
КОНШЕВАЯ А.В., д.м.н. (Москва)
КУЗНЕЦОВА О.Ю., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург)
МЕТЕЛЬСКАЯ В.А., д.б.н., проф. (Москва)
ОСИПОВА И.В., д.м.н., проф. (Барнаул)
ПЕРОВА Н.В., д.м.н., проф. (Москва)
ПОГОСОВА Н.В., д.м.н., проф. (Москва)
ПОЗДНЯКОВ Ю.М., д.м.н., проф. (Московская обл.)
РАХМАНИН Ю.А., д.м.н., проф., акад. РАН (Москва)
САМОРОДСКАЯ И.В., д.м.н., проф. (Москва)
СКРИПНИКОВА И.А., д.м.н. (Москва)
СТАРИНСКИЙ В.В., д.м.н., проф. (Москва)
СТАРДУБОВА А.В., д.м.н., проф. (Москва)
ТКАЧЕВА О.Н., д.м.н., проф., член-корр. РАН (Москва)
ТОКАРЕВ С.А., д.м.н. (Надым)
ТУТЕЛЬЯН В.А., д.м.н., акад. РАН (Москва)
ЧУЧАЛИН А.Г., д.м.н., проф., акад. РАН (Москва)
ШАЛЬНОВА С.А., д.м.н., проф. (Москва)
ШЕСТАКОВА М.В., д.м.н., проф., акад. РАН (Москва)
ШЛЯХТО Е.В., д.м.н., проф., акад. РАН (Санкт-Петербург)
ЯКУШИН С.С., д.м.н., проф. (Рязань)

Редакционный совет

АРТАМОНОВА Г.В., д.м.н., проф. (Кемерово); ГАБИНСКИЙ Я.Л., д.м.н., проф. (Екатеринбург); КАРПОВ Р.С., д.м.н., проф., акад. РАН (Томск); КАСИМОВ Р.А., к.п.н. (Вологда); ОЩЕПКОВА Е.В., д.м.н., проф. (Москва); ПЕТРИЧКО Т.А., д.м.н., проф. (Хабаровск); ПОПОВИЧ М.В., к.м.н. (Москва); РЕБРОВ А.П., д.м.н., проф. (Саратов); СИМОНОВА Г.И., д.м.н., проф. (Новосибирск); СУХОВСКАЯ О.А., д.б.н., проф. (Санкт-Петербург); ФОМИЧЕВА М.Л., к.м.н. (Новосибирск)

Международный совет

Координатор: ЗАБИНА Е.Ю., к.м.н. (Россия); BAKHSHALIEV A.B., MD, Doct. Med. Sci., Prof. (Azerbaijan); DRYGAS W., MD, PhD, Prof. (Poland); GRABAUSKAS V., MD, Doct. Med. Sci., Prof. (Lithuania); LAATIKAINEN T., MD, PhD, Prof. (Finland); MC QUEEN D., DSc, Prof. (USA); OJA P., PhD (Finland); PRATT M., MD, Prof. (USA); SCHKOLNIKOV V., MD, PhD (Russia/Germany); SMIRNOVA I., MD, Doct. Med. Sci., Prof. (Ukraine); STACHENKO S., MD, Prof. (Canada); ZBOROVSKII E., MD, Doct. Med. Sci., Prof. (Belorussia)

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Профилактическая медицина» («Профилактика заболеваний и укрепление здоровья») включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Издательство МЕДИЯ СФЕРА Москва • MEDIA SPHERA Publishing Group Moscow

Профилактическая медицина
2022, Т. 25, №7, с. 103-112
<https://doi.org/10.17116/profmed202225071103>

The Russian Journal of Preventive Medicine
2022, vol. 25, no 7, pp. 103-112
<https://doi.org/10.17116/profmed202225071103>

Поражение желудочно-кишечного тракта при COVID-19

© Л.Д. САДРЕТДИНОВА, Х.Х. ГАНЦЕВА, Д.С. ВИШНЯКОВ, В.Б. ГОЛУБЯТНИКОВ, Д.Х. КАЛИМУЛЛИНА, В.Н. ПАВЛОВ, А.В. ТЮРИН

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

РЕЗЮМЕ

В обзоре литературы обобщены основные аспекты влияния SARS-CoV-2 на желудочно-кишечный тракт и связанные с этим особенности организации медицинской помощи, которые необходимо учитывать во время сложной эпидемиологической ситуации. Приведены основные клинико-функциональные изменения в состоянии пациентов. Клинико-лабораторными методами установлен факт развития мультивоспалительного синдрома, обуславливающего системный профиль поражения, определяющего характер и тяжесть течения болезни, ее осложнения и исход. Описана гистологическая картина поражения вирусом органов пищеварения. Обоснована необходимость дальнейших исследований механизмов взаимодействия вируса с клетками кишечника и иммунной системы для разработки методов ранней диагностики, эффективного лечения и профилактики осложнений новой коронавирусной инфекции. Для поиска источников литературы использованы базы данных e-Library, MedLine, National Center for Biotechnology Information.

Ключевые слова: COVID-19, желудочно-кишечный тракт, энтероциты, эндоскопия, ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ-2), микробиота кишечника, мультивоспалительный синдром.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Садретдинова Л.Д. — <https://orcid.org/0000-0001-9421-9545>

Ганцева Х.Х. — <https://orcid.org/0000-0002-7217-7222>

Вишняков Д.С. — <https://orcid.org/0000-0001-7339-0589>

Голубятников В.Б. — <https://orcid.org/0000-0001-6003-8666>

Калимуллина Д.Х. — <https://orcid.org/0000-0001-7187-2533>

Павлов В.Н. — <https://orcid.org/0000-0003-2125-4897>

Тюрин А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-0841-3024>

Автор, ответственный за переписку: Садретдинова Л.Д. — e-mail: shuraleyka1@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Садретдинова Л.Д., Ганцева Х.Х., Вишняков Д.С., Голубятников В.Б., Калимуллина Д.Х., Павлов В.Н., Тюрин А.В. Поражение желудочно-кишечного тракта при COVID-19. *Профилактическая медицина*. 2022;25(7):103–112.
<https://doi.org/10.17116/profmed202225071103>

Gastrointestinal Injury in COVID-19

© L.D. SADRETDINOVA, KH.KH. GANTSEVA, D.S. VISHNYAKOV, V.B. GOLUBYATNIKOV, D.KH. KALIMULLINA, V.N. PAVLOV, A.V. TYURIN

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Health of Russia, Ufa, Russia

ABSTRACT

The literature review summarizes the main aspects of the impact of SARS-CoV-2 on the gastrointestinal tract, which must be taken into account during a difficult epidemiological situation, and shows the main clinical and functional changes that affect the condition of patients and the activities of the healthcare system. The clinical manifestations caused by the action of SARS-CoV-2 on the organs of the gastrointestinal tract are described in detail. Clinical and laboratory methods established the fact of the development of a multi-inflammatory syndrome, which determines the systemic profile of the lesion and determines the nature and severity of the course of the disease, its complications and outcome. The histological picture of the lesion of the digestive system by the virus is described. The necessity of further studies of the mechanisms of interaction of the virus with the cells of the intestine and the immune system in order to develop methods for early diagnosis, effective treatment and prevention of complications of a new coronavirus infection is substantiated. The E-library, MedLine, National Center for Biotechnology Information databases were used to search for literature sources.

Keywords: COVID-19, gastrointestinal tract, enterocytes, endoscopy, angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), intestinal microbiota, multi-inflammatory syndrome.

Information about authors:

Sadretdinova L.D. — <https://orcid.org/0000-0001-9421-9545>

Gantseva Kh.Kh. — <https://orcid.org/0000-0002-7217-7222>

Vishnyakov D.S. — <https://orcid.org/0000-0001-7339-0589>

Golubyatnikov V.B. — <https://orcid.org/0000-0001-6003-8666>

Kalimullina D.Kh. — <https://orcid.org/0000-0001-7187-2533>

Pavlov V.N. — <https://orcid.org/0000-0003-2125-4897>

Tyurin A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-0841-3024>

Corresponding author: Sadretdinova L.D. — e-mail: shuraleyka1@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Sadretdinova L.D., Gantseva Kh.Kh., Vishnyakov D.S., Golubyatnikov V.B., Kalimullina D.Kh., Pavlov V.N., Tyurin A.V. Gastrointestinal injury in COVID-19: a review of the literature. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2022;25(7):103–112. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17116/profmed202225071103>

Введение

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) — инфекционное заболевание человека, вызванное вирусом SARS-CoV-2, о котором впервые сообщено в Ухане (КНР) в декабре 2019 г. COVID-19 быстро распространился по миру, и Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о достижении порога пандемии 11 марта 2020 г. [1]. В России летом 2021 г. выявлялось 17 260 случаев заражения коронавирусом за сутки [2]. Заболеваемость и смертность остаются высокими, несмотря на отработанные протоколы лечения и массово проводимую вакцинацию, это может быть обусловлено изменением генетической структуры вируса [3]. В настоящее время выделяют: «британский» штамм, получивший название альфа, «южноафриканский» (бета), «бразильский» (гамма) и «индийский» (дельта). Наиболее распространенным является «индийский» штамм-дельта, с появлением которого в ряде стран связывают новую волну пандемии. Согласно данным GISAID, данный штамм обнаружен примерно в 40 странах, включая США, Великобританию и Сингапур. Меняется и клиническая картина заболевания — если для острого периода «уханьского» штамма были наиболее характерны нарушения обоняния, лихорадка, одышка, астенический синдром, при том, что поражение органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) встречалось реже, то при заболевании, вызванном дельта-штаммом поражение органов пищеварения отмечается с большей частотой [4]. Первый случай заражения SARS-CoV-2, проявляющийся тошнотой, рвотой и дискомфортом в животе, зарегистрирован в США в декабре 2020 г., отмечено, что у этих пациентов вирусная РНК обнаружена в стуле на 7-й день болезни [5]. Вместе с тем патогенез поражения ЖКТ при различных вариантах вируса до конца не ясен, и необходимы дальнейшие исследования с целью разработки методов эффективного лечения и профилактики осложнений коронавирусной инфекции.

Клинические проявления

Диарея является наиболее частым (16,5%) COVID-19-ассоциированным симптомом. Она может сохраняться до 9 дней в остром периоде заболевания, причем сопровождается обнаружением вирусной РНК в стуле [6]. Нередко наблюдаются диспепсические симптомы, которые включают боль в животе, тошноту, рвоту, а также похудание, реже — желудочно-кишечные кровотечения и ишемические повреждения. При исследовании когорты пациентов с хроническими заболеваниями кишечника в анамнезе у больных COVID-19 выявлены более высокие показатели желудочно-кишечных осложнений, включая ишемию брыжейки, что свидетельствует о другом фенотипе COVID-19 по сравнению с обычным острым респираторным дистресс-син-

дромом [7]. Однако остается неясным, связаны ли симптомы со стороны ЖКТ с тяжестью COVID-19, поскольку время появления симптомов варьирует достаточно широко. У некоторых пациентов данные симптомы появляются в самом начале болезни (до других клинических проявлений), в то время как у большинства они развиваются позднее. Из 61,1% пациентов с COVID-19 с проявлениями со стороны ЖКТ только 11,6% имели подобные симптомы при поступлении в стационар [8]. Поскольку симптомы со стороны ЖКТ могут появляться и в начале заболевания COVID-19, это следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики даже в отсутствие респираторных симптомов. Поражение органов системы пищеварения часто развивается в отдаленном периоде перенесенной инфекции, при так называемом постковидном синдроме, подостром COVID-19 или Long Covid. Подострая или хроническая диарея отмечена у 0,9—10,5% пациентов с подострым COVID-19. Подострые симптомокомплексы и отдаленные последствия COVID-19 для желудочно-кишечной системы, включая постинфекционный синдром раздраженного кишечника (СРК), все еще изучаются. Опрос населения, в котором участвовали 2704 человека из 33 стран, показал, что у 5% респондентов в течение первых 3 мес после перенесенного COVID-19 развились симптомы, подобные СРК. В ряде исследований отмечена различная частота выявления желудочно-кишечной симптоматики, варьирующая в зависимости от региона [8].

По результатам исследования, в котором участвовало 4177 пациентов, обнаружено, что частота желудочно-кишечных симптомов в остром периоде COVID-19 составляла от 4,9 до 61,3%. Наиболее частые симптомы — диарея (8,4%) и отсутствие аппетита (7,4%). Жаловались на тошноту 4,1% пациентов, рвоту — 2,4%, боль в животе — 1,7%. Отмечено, что частота диареи, тошноты и боли в животе у пациентов с COVID-19 была выше у женщин, чем у мужчин [9].

Результаты исследований не дают бесспорных результатов. Исследование, проведенное в Китае, показало, что ранее имевшие место расстройства ЖКТ представляют собой третью по частоте сопутствующую патологию у пациентов с COVID-19 [10]. Еще в одном исследовании, проведенном в США, не обнаружена статистически значимая корреляция между инфекцией SARS-CoV-2 и наличием воспалительного синдрома кишечника [11]. Напротив, исследование, проведенное в Ухане, показало относительно высокую долю больных COVID-19 с расстройствами ЖКТ [12]. Исследование, проведенное А. Пара и соавт., показало лучший клинический результат у пациентов с сопутствующими заболеваниями пищеварительной системы, поскольку предположительно они не препятствуют иммунному ответу против SARS-CoV-2. При этом авторы отмечают, что количество наблюдаемых случаев небольшое [13]. T.Y. Yang и соавт. обследовали 50 пациентов с COVID-19, разделив

их на 2 группы по наличию начальных легочных или желудочно-кишечных симптомов. Они обнаружили, что пациенты с синдромами ЖКТ в качестве начальных симптомов имели более тяжелые клинические исходы COVID-19, что удлиняло продолжительность госпитализации [14]. Исследование, проведенное в Мексике, показало, что зарегистрированные симптомы со стороны ЖКТ по-разному распределялись среди пациентов с COVID-19 в разных регионах страны. Диарея и боль в животе чаще встречались у жителей запада страны (23,1 и 21%), реже — юго-востока (17,8 и 9,8%) и северо-запада (11,4 и 3,1%), тошнота и рвота чаще — у жителей юго-востока (7,1%), чем северо-запада (3,1%), а на западе страны они не зафиксированы [15].

Мультивоспалительный синдром

Одним из фенотипов отдаленного поражения ЖКТ при COVID-19 является синдром мультивоспалительного ответа (МВО). Чаще он встречается у детей в виде Kawasaki-подобного синдрома. Однако все чаще описание сходных симптомов встречается и у взрослых пациентов. Случай системного МВО у взрослого пациента зафиксирован в Южной Корее. Пациент спустя 6 нед после перенесенного COVID-19 обратился за медицинской помощью с жалобами на боли в животе, рвоту и диарею, а также на возникновение одышки. Кашля, мокроты и кожной сыпи не было. Первоначальные показатели жизненно важных функций: уровень артериального давления — 89/60 мм рт.ст., частота сердечных сокращений — 159 уд/мин, частота дыхательных движений — 30 вдохов/мин, температура тела — 38,8 °С. При физикальном обследовании отмечена болезненность всего живота, в аускультативной картине легких и сердца отклонения не обнаружены. Данные лабораторного обследования: лейкоцитоз (лейкоциты $20,3 \times 10^3$ клеток/мл) и нейтрофилия (96,6%). Уровень маркеров воспаления повышен, включая С-реактивный белок (35,50 мг/дл), прокальцитонин (13,77 нг/мл), фибриноген (946 мг/дл) и ферритин (907,6 нг/мл). Показатели протромбинового времени (15,0 с) и активированного частичного тромбопластинового времени (44,1 с) повышены. При этом уровень тропонина I был в пределах нормы, а натрийуретического пептида В-типа (BNP, 985 пг/мл) повышен. ПЦР SARS-CoV-2 определен как отрицательный. Иммуноглобулин G (IgG) SARS-CoV-2 определен с помощью теста **LIAISON SARS-CoV-2 TrimericS IgG** с использованием метода непрямого хемилюминесцентного иммуноанализа, и результат теста был положительным, составив 238 AU/мл (положительное пороговое значение $\geq 33,8$ AU/мл). Рентгенография грудной клетки и компьютерная томография (КТ) не показали инфильтрации в паренхиме легкого. На КТ брюшной полости выявлена инфильтрация вокруг брыжейки тонкой кишки. Бактериологическое исследование крови — результат отрицательный. При лабораторном исследовании кала не выявлен рост патогенных бактерий, таких как виды *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia* и *Vibrio*. Тест кала на *Clostridioides difficile* определен как отрицательный при ПЦР и посеве. Иммуноферментный анализ на наличие токсина *C. difficile* также отрицательный. МВО рассмотрен как наиболее вероятный диагноз, пациенту начата интенсивная терапия глюкокортикоидами и иммуноглобулином, на фоне которой отмечен положительный эффект [16]. Однако зачастую анамнез подтвержденного COVID-19 может отсутствовать, поскольку у пациентов без сопутствующей пато-

логии в большинстве случаев COVID-19 протекает в легкой форме или бессимптомно. Так, 8 пациентов с МВО отрицали перенесенный COVID-19, что затруднило установление диагноза. В другом описании серии клинических случаев 18,8% пациентов с МВО сообщили, что у них не было ранее респираторных заболеваний, а первоначальный тест ПЦР на SARS-CoV-2 — отрицательный у 37,5% пациентов. Следовательно, даже при отсутствии в анамнезе COVID-19 необходимо подозревать МВО, если у больных не известна этиология шока наряду с лихорадкой, сердечной недостаточностью и желудочно-кишечными симптомами [17]. Центры по контролю и профилактике заболеваний (CDC, США) опубликовали описание серии случаев пациентов с МВО в октябре 2020 г. Наличие МВО определяли, если пациент нуждался в госпитализации и был старше 21 года, в анамнезе имелись лабораторные доказательства текущей или предыдущей инфекции SARS-CoV-2, наблюдалась тяжелая дисфункция одной или нескольких систем внелегочных органов, повышался уровень маркеров воспаления и отсутствовали тяжелые респираторные проявления.

Патогенез

Входными воротами новой коронавирусной инфекции принято считать эпителий верхних дыхательных путей. По мнению исследователей, проникновение SARS-CoV-2 происходит посредством связывания вирусного белка с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ-2) и расщепления S-белка трансмембранной сериновой протеазой 2-го типа (ТСП-2), которая способствует связыванию вируса с АПФ-2, активируя его S-протеин, необходимый для проникновения SARS-CoV-2 в клетку. АПФ-2 обильно экспрессируется (в 100 раз интенсивнее, чем в легких) в эпителиальных клетках желудка, двенадцатиперстной кишки, подвздошной и прямой кишки, а также в холангиоцитах и гепатоцитах печени, в то время как меньшая экспрессия рецептора АПФ-2 выявлена в слизистой оболочке пищевода. На втором этапе новые вирионы собираются путем синтеза вирус-специфической РНК и белков вирусной РНК с положительной цепью и высвобождаются в желудочно-кишечный тракт. Считается, что новые вирионы SARS-CoV-2 могут разрушать эпителиальные клетки, вызывать иммунный ответ и запускать «цитокиновый шторм». Установлено, что после проникновения вируса РНК транслируется, и вирусные белки синтезируются с образованием новых вирионов, высвобождаемых в желудочно-кишечном тракте [18]. Таким образом, CD4+ T-клетки достигают тонкой кишки, вызывая диарею и иммунные нарушения [7]. АПФ-2 участвует в регулировании воспаления кишечника и диареи, являясь ключевым ферментом в системе ренин-ангиотензин. Исследования показывают, что SARS-CoV-2 быстро активирует T-клетки и индуцирует высвобождение нескольких воспалительных цитокинов, таких как гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), интерлейкины (IL) IL-1, IL-6, хемоаттрактантный белок моноцитов и интерферон-гамма (IFN- γ). Отмечено, что GM-CSF активирует клетки CD14+, клетки CD16+ и моноциты, повышая уровни воспалительных цитокинов, усиливая воспалительный каскад. Этот интенсивный иммунный ответ и вызывает повреждение тканей [12]. T-клетки периферической крови при инфекции COVID-19 проявляют высокую цитотоксическую

активность с большим количеством цитотоксических гранул, гранулизины и перфорина, то есть активированные Т-клетки могут ускорять системное воспаление [11]. Кроме того, клетки, экспрессирующие АПФ-2, выделяют провоспалительные цитокины MCP-1, фактор роста опухоли (TGF-1), фактор некроза опухоли (TNF- α), IL-1 и IL-6 [19].

Исследования *in vitro* и *in vivo* на модельных животных показали, что SARS-CoV-2 может проникать в энтероциты и реплицироваться в них [20]. Это подтверждено в нескольких исследованиях на людях путем обнаружения вирусной РНК, субгеномной РНК, антигенов и вирионов в образцах тканей кишечника [6]. Более того, вирусная РНК обнаруживается в стуле в среднем 28 дней, сохраняясь на фоне отрицательного результата ПЦР исследования мазка из носоглотки, что может использоваться при исследовании сточных вод для оценки распространенности COVID-19, оценки новых штаммов вируса и изучения потенциальных механизмов фекально-оральной передачи [21]. Исследования тканей кишечника человека или летучих мышей, подвергшихся воздействию носоглоточного секрета, полученного от пациентов с COVID-19, продемонстрировали быструю репликацию вируса и цитопатический ответ [22]. Инфекция SARS-CoV-2 связана с активацией Т-хелперных клеток и тучных клеток, что способствует развитию «цитокинового шторма». Активация тучных клеток может быть прямым следствием проникновения вируса в клетку, поскольку тучные клетки экспрессируют АПФ-2 и TMPRSS2, необходимые для жизненного цикла SARS-CoV-2. Предыдущие исследования показали, что инфильтрация тучных клеток и высвобождение медиатора в непосредственной близости от иннервации слизистой оболочки, вероятно, способствуют восприятию боли в животе у пациентов с СПК [23]. Одним из вариантов патогенеза кишечных проявлений COVID-19 может быть индуцированное вирусом SARS-CoV-2 снижение абсорбции триптофана [18]. Данная аминокислота стимулирует путь mTOR для производства антимикробных пептидов, которые поддерживают гомеостаз кишечной микробиоты. Этот процесс требует, чтобы АПФ-2 кишечника регулировал экспрессию переносчиков нейтральных аминокислот. Триптофан абсорбируется факторами транспортного пути V0AT1/ACE2 на поверхности просвета эпителиальных клеток кишечника. При недостаточном потреблении ниацина или триптофана высок риск развития пеллагры, которая, в конечном итоге, перерастает в колит. Таким образом, поскольку инфекция SARS-CoV-2 конкурирует за доступные рецепторы АПФ-2, она вызывает дефицит триптофана и снижает выработку антимикробных пептидов [24].

Гистологические проявления

Механизм желудочно-кишечных симптомов, вызванных SARS-CoV-2, до конца не изучен, и частично, может быть вызван прямым проникновением вируса в энтероциты. Согласно гистологическим исследованиям, репликация SARS-CoV-2 в энтероцитах вызывает воспалительную инфильтрацию тканей, обычно без серьезных повреждений. Возможность воспалительного ответа кишечника подтверждается возникновением диареи, повышенной концентрацией кальпротектина в стуле пациентов с COVID-19 и повышением содержания энтероцит-специфических цитокинов (IL-18) в крови у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [25].

В результате исследования, проведенного в Шанхайском клиническом центре общественного здравоохранения, выявлено наличие РНК вируса SARS-CoV-2 в ткани кишечника пациентов. При гистологическом исследовании выявлены десквамация и эрозия эпителия слизистой оболочки кишечника, очаговый воспалительный некроз с кровотечением, массивная инфильтрация нейтрофилов, пролиферация макрофагов, сопровождаемые незначительной инфильтрацией лимфоцитов [26]. H.Y. Lei и соавт. исследовали окрашенные гематоксилином и эозином гистологические препараты тканей пищевода, желудка, двенадцатиперстной и прямой кишки и не обнаружили значительного повреждения эпителия слизистой оболочки. Наблюдалась эпизодическая лимфоцитарная инфильтрация плоского эпителия пищевода. При иммуногистохимическом исследовании тканей двенадцатиперстной и прямой кишки обнаружен избыток инфильтрирующих плазматических клеток и лимфоцитов, рецептор ACE2 редко экспрессировался в эпителии пищевода, но в больших количествах присутствовал в ресничках железистого эпителия и в цитоплазме эпителиальных клеток желудка и кишечника. Белок нуклеокапсида вируса обнаружен в цитоплазме желез желудка, двенадцатиперстной и прямой кишки, однако отсутствовал в эпителиальных клетках пищевода [27].

Инструментальная и лабораторная диагностика

При ультразвуковом и эндоскопическом исследовании кишечника пациентов с COVID-19 чаще всего обнаруживалось утолщение стенки кишки, при этом у пациентов, находящихся в отделениях интенсивной терапии, поражение тонкой кишки встречалось реже, чем толстой или прямой кишки; в некоторых случаях обнаружены неспецифическая кишечная непроходимость, заполненная жидкостью толстая кишка, кишечный пневматоз, пневмоперитонеум [28]. В другом ретроспективном обзоре результатов обследования 141 пациента с COVID-19 в отделении интенсивной терапии у 56% обнаружены клинически или рентгенологически диагностированная кишечная непроходимость, у 2% — синдром Огилви (острая псевдообструкция толстой кишки), у 4% — ишемия кишечника, у 11% — желудочно-кишечное кровотечение, еще у 4% — колит, вызванный *C. difficile*. При компьютерной томографии брюшной полости 81 госпитализированного пациента с COVID-19 у 24% обнаружены кишечные симптомы, из которых наиболее часто встречались утолщение стенки толстой кишки (5%), утолщение стенки тонкой кишки (12%) и кишечная непроходимость (18%), тогда как пневматоз (1%) и перфорация (1%) имели место относительно редко [9].

В исследованиях, проведенных C. Lucas и соавт., установлена активация иммунного ответа 1-го типа (противовирусный — интерфероны) и 3-го типа (антибактериальный и противогрибковый — IL-17 и IL-22) у пациентов с COVID-19 средней тяжести течения ($n=80$), прогрессивно снижающаяся по мере регрессии клинической симптоматики. Однако у пациентов с тяжелым течением заболевания ($n=33$) эти повышенные ответы сохранялись в течение трех недель после появления симптомов. Более высокие уровни в плазме как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, TNF- α

обнаружены у пациентов с тяжелым течением заболевания [29]. Помимо маркеров в сыворотке крови, для диагностики ассоциированного с COVID-19 поражения кишечника большой интерес представляет известный маркер кальпротектин, который принадлежит к семейству белков S-100, впервые выделенных из лейкоцитов крови в 1980 г. [26]. Кальпротектин составляет до 60% растворимого белка в цитозоле нейтрофилов (несмотря на то, что он присутствует в более низких концентрациях в макрофагах, гранулоцитах и моноцитах) и секретируется во время воспалительной реакции. После активации или гибели нейтрофилов кальпротектин высвобождается во внеклеточную среду, где он может продолжать выполнять свою функцию. У здоровых людей уровень кальпротектина в сыворотке обычно ниже 1 мкг/л; однако при воспалении любой локализации концентрация его в сыворотке может увеличиваться до 100 раз. С другой стороны, фекальный кальпротектин (ФК) высвобождается нейтрофилами, которые достигают кишечной мембраны во время активного воспаления, а затем выводятся с калом [23]. До сих пор неясно, существует ли количественная корреляция между содержанием сывороточных маркеров воспаления и кальпротектина [30]. Проведен ряд исследований данного маркера у пациентов с COVID-19 и обнаружено, что у пациентов с тяжелой формой COVID-19 уровень кальпротектина в крови выше, чем у пациентов с более умеренным течением заболевания или у лиц контрольной группы [29]. Кроме того, концентрация кальпротектина коррелировала с количеством нейтрофилов ($R=0,62$, $p<0,001$), фибрина в плазме ($R=0,76$, $p<0,001$) и содержанием D-димера ($R=0,64$, $p<0,001$) [31]. Сходные данные получены при анализе сыворотки крови 172 пациентов. В исследовании M. Effenberger и соавт. у пациентов с острой диареей выявлен более высокий уровень ФК по сравнению с пациентами без диареи (123,2 по сравнению с 17,3 мкг/г, $p<0,001$) [32]. По результатам исследования, в котором участвовали 40 жителей Австралии, пациенты с COVID-19 и диареей ($n=22$) и среди них 9 пациентов с продолжавшейся после острого периода COVID-19 диареей имели повышенные концентрации ФК по сравнению с пациентами с COVID-19 без диареи ($n=18$). Более того, содержание кальпротектина в фекалиях статистически значимо положительно коррелировало с концентрацией IL-6 в сыворотке крови ($p<0,001$). При этом в кишечнике синтезируются более высокие уровни IL-6, что указывает на потенциальный вклад IL-6 в тяжесть течения заболевания кишечного калпротектина и/или у пациентов с тяжелой COVID-19 [32]. В то же время V. Zerbato и соавт. в исследовании, в которое включен 51 взрослый пациент с COVID-19-ассоциированной пневмонией, не обнаружили каких-либо различий в концентрации ФК в случаях с диареей и без нее. Пациенты с РНК SARS-CoV-2, обнаруженной в образцах кала, имели более высокий уровень ФК (74 мг/кг по сравнению с 39 мг/кг, $p<0,001$), более низкое количество нейтрофилов (5550 по сравнению с 4390 клеток/мкл, $p<0,035$) и более высокий уровень D-димера (723 нг/мл по сравнению с 580 нг/мл) [33]. G.J. Britton и соавт. не обнаружили корреляции или разницы в концентрациях ФК между пациентами, стратифицированными по желудочно-кишечным симптомам или обнаружению фекальной вирусной РНК [34]. Помимо ФК, при коронавирусной инфекции осуществлен поиск других чувствительных и специфичных маркеров поражения кишечника. Одним из перспективных маркеров считается неоптерин — производное пте-

ридина, который вырабатывается в основном макрофагами при стимуляции интерфероном IFN- γ . Неоптерин особенно интенсивно индуцируется при инфекциях, вызванных вирусом Эпштейна-Барр и цитомегаловирусом. Фекальный неоптерин (fNEO) также является биомаркером, адекватно отражающим наличие у пациентов воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Уровень неоптерина был выше в образцах фекалий пациентов с COVID-19 по сравнению с образцами, полученными у здоровых людей [35]. Интересно, что уровень другого воспалительного цитокина IL-18, который в основном экспрессировался в эпителиальных клетках кишечника, повышался как в продромальном периоде, так и в острой фазе COVID-19 у 88 пациентов. Аналогичным образом в трех исследованиях показано, что уровни IL-18 заметно увеличены в сыворотке или фекалиях пациентов с COVID-19, и что повышенный уровень IL-18 положительно коррелировал с тяжестью заболевания. Продукция IL-18 индуцируется активацией воспаления кишечника. Следует отметить, что роль IL-18 также описана в патогенезе ряда таких заболеваний, как воспалительные заболевания кишечника, метаболический синдром и сахарный диабет 2-го типа [36].

Микробиота

Исследования показали значительное и продолжительное влияние инфекции SARS-CoV-2 на состав фекальной микробиоты, его корреляцию с воспалительными маркерами и тяжестью заболевания. Установлено, что дисбактериоз кишечника может вызывать хроническое воспаление и угнетение противовоспалительных механизмов, что в совокупности способствует формированию гипервоспаления, характерного для COVID-19 [37]. Исследователями высказано предположение, что дисбактериоз при COVID-19 объясняется усилением фонового воспаления в кишечнике пациентов с «цитокинным штормом» в связи с уменьшением продукции метаболитов бактерий [23]. Вероятно, изменение микробиоты кишечника и добавление бактериальных метаболитов может снизить гипервоспалительный ответ при тяжелой форме COVID-19. Считается, что модуляции кишечной микробиоты можно добиться с помощью использования пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков. Есть гипотеза, что добавление микроэлементов также может снизить тяжесть COVID-19 за счет увеличения численности и разнообразия кишечной микробиоты. Важно, что бактериальные метаболиты могут дополнительно поступать в организм пациентов с COVID-19, особенно в случаях дисбактериоза кишечника, вызванного SARS-CoV-2 и приемом антибиотиков [37].

Отдельно следует упомянуть о часто возникающем ассоциированном состоянии при коронавирусной инфекции — псевдомембранозном колите (ПМК), который имеет характер суперинфекции. Колит *C. difficile* часто наблюдается у тяжелобольных пациентов с COVID-19 после лечения антибиотиками широкого спектра действия, достаточно часто назначаемыми на ранних этапах пандемии и все еще назначаемыми пациентам с COVID-19 при сепсисе. В дополнение к использованию антибиотиков, прямое инфицирование энтероцитов вирусом SARS-CoV-2 может нарушить микробиом кишечника, увеличивая восприимчивость пациента к желудочно-кишечной инфекции, включая *C. difficile*. Следует учитывать, что пожилые пациенты, особенно те, кто проживает в учреждениях длительного ухода, имеют

как повышенный риск тяжелого заболевания COVID-19, так и исходно повышенные уровни колонизации *C. difficile*. Это затрудняет понимание истинного влияния инфекции COVID-19 на развитие ПМК и способствует появлению противоречивых данных. Так, среди госпитализированных пациентов с инфекцией *C. difficile* обнаружено 9 человек, коинфицированных COVID-19: у всех было тяжелое течение COVID-19 и развился симптоматический колит [18]. В клинике Mayo (США) обследованы 21 пациент (20 госпитализированных), средний возраст 70,9 года (51,8–90,7 года). Из них у 4 (19%) пациентов с ПМК на момент госпитализации диагностирован COVID-19, у 12 (57%) ПМК выявлен после COVID-19 и у 5 (23,9%) — COVID-19 развился в течение 4 недель на фоне ПМК. В отличие от предыдущего исследования, 10 пациентов в данном случае не получали антибактериальную терапию по поводу COVID-19, и ПМК, вероятно, развился в связи с воздействием антибиотиков, принимаемых ранее по другим показаниям [38, 39]. В то же время частота ПМК в первый период пандемии COVID-19, по данным госпиталя Ann Arbor (Мичиган, США), не превышала таковую при оказании медицинской помощи в целом и составила 6–22% в различные месяцы [40]. По данным исследователей из Великобритании, наблюдался рост заболеваемости ПМК в 2020–2021 гг. параллельно с эпизодами повышения частоты выявления COVID-19 [41]. В ретроспективном исследовании 8402 пациентов из Италии выявлено всего 32 случая госпитального дебюта ПМК [42]. Исследователи из Румынии не зафиксировали увеличение частоты обращения за медицинской помощью в период пандемии COVID-19 [43], что может быть связано с более высокой частотой летальных исходов у пациентов с COVID-19 и ПМК. Таким образом, необходимо продолжить исследование коморбидности ПМК и новой коронавирусной инфекции.

COVID-19 и заболевания органов желудочно-кишечного тракта

Влияние COVID-19 на патологию ЖКТ может быть обусловлено как непосредственным действием вируса, там и лекарственной терапией, применяемой при лечении инфекции. В ряде случаев инфекционный процесс может вызвать изменение течения хронической патологии, также фоновое заболевание оказывает влияние на течение COVID-19. Поражение верхних отделов ЖКТ клинически чаще всего проявляется неспецифическими жалобами в виде потери аппетита, тошноты, рвоты, органическое поражение пищевода и желудка менее характерно ввиду меньшей экспрессии рецепторов АПФ-2 и TMPRSS2 в эпителии пищевода и желудка [44, 45].

Более типично поражение желудка и двенадцатиперстной кишки, связанное с применением лекарственной терапии, особенно на фоне интенсивной терапии гормонами и антикоагулянтами. При ретроспективном исследовании 4128 пациентов регистра LEOSS у 66 (1,6%) пациентов выявлено желудочно-кишечное кровотечение. Частота желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, поступивших в отделения интенсивной терапии, составила 4,5%. Применение терапевтических доз антикоагулянтов показало статистически значимую связь с увеличением частоты кровотечений в критической фазе заболевания. В регистре СОКА желудочно-кишечное кровотечение развилось у 31 (2,5%)

пациента. Источник кровотечения выявлен в верхних отделах ЖКТ у 21 (67,7%) пациента, чаще всего это была язва (25,8%, $n=8$), за которой следовал гастроэзофагеальный рефлюкс (16,1%, $n=5$). У 3 (9,7%) больных источник желудочно-кишечного кровотечения располагался в нижних отделах желудочно-кишечного тракта, что обусловило дивертикулярное кровотечение (6,5%, $n=2$). У 7 (22,6%) больных локализация кровотечения осталась неизвестной [46].

По данным метаанализа, выполненного J. Chen и соавт., частота кровотечений при язве желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов с COVID-19 составила 37,5% (95% ДИ, от 19,5 до 59,9%, $p=0,27$), что привело к незначительному увеличению летальности — 1,13 (95% ДИ, от 0,35 до 3,67), $p=0,83$ [47].

Значительно чаще COVID-19 вызывает поражение поджелудочной железы. Преимущественно у пациентов повышается содержание ферментов поджелудочной железы, зачастую на фоне хронического панкреатита. По данным P. Ding и соавт., у 3 из 55 больных с тяжелым течением коронавирусной инфекции при ультразвуковом исследовании диагностирован панкреатит, у 29 (52,7%) — с повышением уровня ферментов поджелудочной железы и у 23 (41,8%) — без. У пациентов с повышенным уровнем ферментов поджелудочной железы чаще использована искусственная вентиляция легких ($p=0,004$), чаще развивалось повреждение почек ($p=0,042$), наблюдались более высокие показатели летальности (79,3 по сравнению с 52,2%, $p=0,038$) [48].

Кроме того, острый панкреатит развился у ряда пациентов без хронической патологии поджелудочной железы в анамнезе. По данным исследователей из Арканзаса (США), распространенность острого панкреатита, преимущественно (69%) идиопатического, среди госпитализированных с COVID-19 пациентов составила 0,27% [49].

В другом исследовании в период с марта по июнь 2020 г. пролечено 339 пациентов с острым панкреатитом, у 75 (22%) из которых был положительный результат ПЦР на SARS-CoV-2. Не выявлены существенные различия между инфицированными и неинфицированными пациентами по возрасту, полу, этнической принадлежности или индексу массы тела. У пациентов с положительным тестом на COVID-19 был выше индекс коморбидности Чарлсона и заболевание протекало тяжелее. Алкогольный и идиопатический острый панкреатит преобладал у неинфицированных пациентов и значительно отличался по характеру течения от инфицированных SARS-CoV-2, а смертность была значительно выше у больных COVID-19 с тяжелой полиорганной и стойкой органной недостаточностью [50].

В проспективном исследовании, проведенном в Китае, у 12,6% пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19, развился острый панкреатит, который послужил фактором тяжелого течения заболевания и смертности. Эти результаты подтверждены большим проспективным исследованием в Великобритании, в котором COVID-19 определен как фактор риска развития тяжелого острого панкреатита с худшим клиническим исходом [51].

Примечательно, что инфицированность поджелудочной железы SARS-CoV-2 подтверждена в посмертных тканях пациентов с COVID-19, что открывает новые возможности для понимания инфекции SARS-CoV-2 и потенциально создает платформу для скрининга противовирусных препаратов, специфичных для эндокринной и экзокринной поджелудочной железы [52].

Ограничительные меры, применяемые в период пандемии, также могут влиять на течение патологии ЖКТ. При анкетировании по телефону 27 пациентов, оперированных по поводу хронического панкреатита за последние 24 мес, выяснено, что у 14 во время карантина развилась боль различной интенсивности. Кроме того, наблюдался синдром депрессии, выявленный с помощью опросника PHQ, что потребовало коррекции схем лечения [53].

Поражение печени при COVID-19 чаще всего проявляется повышением уровня трансаминаз, в более тяжелых случаях — развитием острой печеночной недостаточности. Патогенез поражения печени может включать ряд факторов, таких как первичное повреждение печени, токсическое поражение печени, гипоксия и ранее существовавшие хронические заболевания. Сообщалось о более высоком уровне аминотрансфераз, более низком уровне альбумина и тромбоцитов при тяжелом течении COVID-19 по сравнению с легким течением [54].

Влияние патологии печени на течение коронавирусной инфекции окончательно не выяснено. Обследование 12 882 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 показало, что общая распространенность сопутствующих заболеваний печени в этой группе составляет 2—11% и не связана с более неблагоприятными исходами инфекции. Однако согласно данным американского исследования, пациенты с ранее существовавшими заболеваниями печени (9% из 2780 человек) дольше находятся в стационаре и подвержены более высокому риску смерти (12% по сравнению с 4%) [55].

Данные о влиянии COVID-19 на пациентов с алкогольным поражением печени или на пациентов с алкогольным гепатитом очень ограничены. Однако исследования пациентов с циррозом печени показали повышенную смертность этой категории больных [56]. Пациенты с алкогольным поражением печени часто имели сопутствующие заболевания, такие как ожирение, сахарный диабет и хроническое заболевание почек, которые также повышают риск развития осложнений при COVID-19. Из-за отсутствия данных о пациентах с аутоиммунными заболеваниями печени (аутоиммунный гепатит, первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит) и COVID-19 невозможно дать исчерпывающие рекомендации по ведению таких больных.

В небольшой серии случаев отобрано 10 пациентов с аутоиммунным гепатитом, 8 из которых находились в стадии ремиссии; 6 человек получили комбинацию антиретровирусных и противомаларийных препаратов. У 7 больных изменена доза иммунодепрессантов. У пациентов, получивших иммуносупрессивную терапию по поводу аутоиммунного гепатита, у которых развился COVID-19, течение заболевания предположительно сходно с таковым в популяции без иммуносупрессии. Нет данных, позволяющих предположить, что эти пациенты, даже с ослабленным иммунитетом, подвержены повышенному риску тяжелой инфекции [57].

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) указана как независимый фактор риска прогрессирования заболевания до тяжелой формы COVID-19, что подчеркивает важность наблюдения за пациентами с метаболическими нарушениями во время кризиса COVID-19 [58].

Неизвестно, являются ли пациенты с хронической инфекцией вирусного гепатита В и С более уязвимыми к поражению печени от SARS-CoV-2, и имеют ли эти паци-

енты больший риск тяжелого течения заболевания после заражения COVID-19 или нет. Больные COVID-19 и хроническим вирусным гепатитом нуждаются в тщательном наблюдении, но данное сочетание не обязательно исключает использование противовирусных препаратов, таких как ремдесивир или иммунодепрессанты [59].

Одним из вероятных компонентов патогенеза поражения печени при COVID-19 может быть нарушение гормональной регуляции. Так, в ретроспективных исследованиях отмечено, что низкая концентрация тестостерона у мужчин более молодого возраста (<65 лет) может быть независимым фактором, предрасполагающим к развитию острой печеночной недостаточности при COVID-19. У лиц старше 65 лет половые различия не повлияли на возникновение данного осложнения [60].

Ряд исследований посвящен вопросу течения COVID-19 у пациентов с ВЗК. По данным регистра SECURE-IBD, частота неблагоприятных исходов у пациентов с ВЗК при коронавирусной инфекции сопоставима с таковой у лиц контрольной группы [61]. При этом некоторые варианты поддерживающей терапии ВЗК могут влиять на течение инфекции. Системное введение глюкокортикостероидов связано с повышенным риском смерти (OR=11,62) и наоборот, использование антагонистов TNF- α ассоциировано с более низким уровнем госпитализации или смерти (OR=0,60) [62].

Ограничительные мероприятия могут оказывать влияние и на течение патологии кишечника. При анкетировании 1255 пациентов с СПК 63,4% респондентов сообщили о стрессе из-за пандемии. Наиболее часто причинами стресса были страх заражения в семье, за которым следовал страх самозаражения (43,5%) и смерть из-за заражения COVID-19 (17,2%). Большинство (56,6%) испытывавших стресс участников сообщили, что стресс обычно усугубляет симптомы СПК. Сообщается о значительных трудностях в дифференциальной диагностике желудочно-кишечных симптомов при COVID-19 и симптомов СПК, обусловленных стрессом на фоне пандемии [63].

Онлайн-анкетирование во время изоляции, связанной с COVID-19, прошли 63 пациента с ВЗК (из них 30 — с болезнью Крона, 33 — с язвенным колитом). Усиление стресса, обусловленное межличностным напряжением и чрезмерной межличностной близостью, связано с ухудшением функциональных желудочно-кишечных симптомов. Обострения одиночества совпадали с эскалацией активности болезни Крона, функциональными желудочно-кишечными симптомами и ухудшением субъективного здоровья [64].

Заключение

Таким образом, поражение желудочно-кишечного тракта занимает важное место в патогенезе COVID-19. Кишечник является входными воротами инфекции, модулятором системного воспалительного ответа и потенциальной мишенью для развития осложнений. Необходимо дальнейшее исследование механизмов взаимодействия вируса с клетками кишечника и иммунной системы для разработки методов ранней диагностики, эффективного лечения и профилактики осложнений новой коронавирусной инфекции.

Финансирование. Работа выполнена в рамках программы деятельности Евразийского научно-образовательного

центра мирового уровня за счет средств субсидии в области науки из бюджета Республики Башкортостан для государственной поддержки молодых ученых — аспирантов и кандидатов наук (шифр конкурса — НОЦ-ГМУ-2021).

Участие авторов: общее руководство научным проектом — В.Н. Павлов; разработка дизайна исследования, на-

писание текста статьи — Л.Д. Садретдинова, А.В. Тюрин; редактирование черновика рукописи, подготовка статьи — Х.Х. Ганцева; обзор публикаций по теме статьи — Д.С. Вишняков, В.Б. Голубятников, Д.Х. Калимуллина.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Bio-Medica: Atenei Parmensis*. 2020;91(1):157-160. <https://doi.org/10.23750/abm.v9i1i.9397>
- Число инфицированных COVID-19 в мире превысило 194 млн человек. Ссылка активна на 01.06.22. *Число инфицированных COVID-19 в мире превысило 194 млн человек*. Accessed June 01, 2022. <https://www.interfax.ru/world/780729>
- World Health Organization. *COVID-19. Weekly Epidemiological Update on COVID-19*. 2021. Accessed June 01, 2022. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19-20-april-2021>
- China CDC Shares Latest COVID-19 Data. Accessed June 01, 2022. <https://www.gisaid.org>
- Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, Spitters C, Ericson K, Wilkerson S, Tural A, Diaz G, Cohn A, Fox L, Patel A, Gerber SI, Kim L, Tong S, Lu X, Lindstrom S, Pallansch MA, Weldon WC, Biggs HM, Uyeki TM, Pillai SK; Washington State 2019-nCoV Case Investigation Team. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(10):929-936. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191>
- Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, Ng YY, Chu MY, Chung TWH, Tam AR, Yip CCY, Leung KH, Fung AY, Zhang RR, Lin Y, Cheng HM, Zhang AJX, To KKW, Chan KH, Yuen KY, Leung WK. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020;159(1):81-95. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.065>
- Zheng F, Liao C, Fan QH, Chen HB, Zhao XG, Xie ZG, Li XL, Chen CX, Lu XX, Liu ZS, Lu W, Chen CB, Jiao R, Zhang AM, Wang JT, Ding XW, Zeng YG, Cheng LP, Huang QF, Wu J, Luo XC, Wang ZJ, Zhong YY, Bai Y, Wu XY, Jin RM. Clinical Characteristics of Children with Coronavirus Disease 2019 in Hubei, China. *Current Medical Science*. 2020;40(2):275-280. <https://doi.org/10.1007/s11596-020-2172-6>
- Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, Bickdeli B, Ahluwalia N, Ausiello JC, Wan EY, Freedberg DE, Kirtane AJ, Parikh SA, Maurer MS, Nordvig AS, Accili D, Bathon JM, Mohan S, Bauer KA, Leon MB, Krumholz HM, Uriel N, Mehra MR, Elkand MSV, Stone GW, Schwartz A, Ho DD, Bilezikian JP, Landry DW. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature Medicine*. 2020;26(7):1017-1032. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>
- Sierpiński R, Pinkas J, Jankowski M, Zgliczyński WS, Wierzbą W, Gujski M, Szumowski Ł. Sex differences in the frequency of gastrointestinal symptoms and olfactory or taste disorders in 1942 nonhospitalized patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Polish Archives of Internal Medicine*. 2020;130(6):501-505. <https://doi.org/10.20452/pamw.15414>
- Wu J, Liu J, Zhao X, Liu C, Wang W, Wang D, Xu W, Zhang C, Yu J, Jiang B, Cao H, Li L. Clinical Characteristics of Imported Cases of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Jiangsu Province: A Multicenter Descriptive Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(15):706-712. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa199>
- CDC COVID-19 Response Team. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 — United States, February 12 — March 28, 2020. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69(13):382-386. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6913e2>
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Papa A, Covino M, Pizzolante F, Miele L, Lopetuso LR, Bove V, Iorio R, Simeoni B, Vetrone LM, Tricoli L, Mignini I, Schepis T, D'Alessandro A, Coppola G, Nicoletti T, Visconti E, Rapaccini G. Gastrointestinal symptoms and digestive comorbidities in an Italian cohort of patients with COVID-19. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2020;24(13):7506-7511. https://doi.org/10.26355/eurev_202007_21923
- Yang TY, Li YC, Wang SC, Dai QQ, Jiang XS, Zuo S, Jia L, Zheng JB, Wang HL. Clinical characteristics of patients with COVID-19 presenting with gastrointestinal symptoms as initial symptoms: Retrospective case series. *World Journal of Clinical Cases*. 2020;8(14):2950-2958. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i14.2950>
- Pizuorno A, Fierro NA, Copado-Villagrana ED, Herrera-Solis ME, Oskrochi G, Brim H, Ashktorab H. COVID-19 and gastrointestinal symptoms in Mexico, a systematic review: does location matter? *BMC Infectious Diseases*. 2021;21(1):555. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06252-y>
- Chung H, Seo H, Park S, Kim H, Jung J, Chong YP, Kim SH, Lee SO, Choi SH, Kim YS, Kim MJ. The First Case of Multisystem Inflammatory Syndrome in Adult after COVID-19 in Korea. *Journal of Korean Medical Science*. 2021;36(25):e181. <https://doi.org/10.3346/jkms.2021.36.e181>
- Morris SB, Schwartz NG, Patel P, Abbo L, Beauchamps L, Balan S, Lee EH, Paneth-Pollak R, Geevarughese A, Lash MK, Dorsinville MS, Ballen V, Eiras DP, Newton-Cheh C, Smith E, Robinson S, Stogsdill P, Lim S, Fox SE, Richardson G, Hand J, Oliver NT, Kofman A, Bryant B, Ende Z, Datta D, Belay E, Godfred-Cato S. Case Series of Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults Associated with SARS-CoV-2 Infection — United Kingdom and United States, March-August 2020. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69(40):1450-1456. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6940e1>
- Maghool F, Valiani A, Safari T, Emami MH, Mohammadzadeh S. Gastrointestinal and renal complications in sars-cov-2-infected patients: Role of immune system. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2021;93(4):e12999. <https://doi.org/10.1111/sji.12999>
- Delgado-Gonzalez P, Gonzalez-Villarreal CA, Roacho-Perez JA, Quiroz-Reyes AG, Islas JF, Delgado-Gallegos JL, Arellanos-Soto D, Galan-Huerta KA, Garza-Treviño EN. Inflammatory effect on the gastrointestinal system associated with COVID-19. *World Journal of Gastroenterology*. 2021;27(26):4160-4171. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i26.4160>
- Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, Knoops K, Puschhof J, Breugem TI, Ravelli RBG, Paul van Schayck J, Mykytyn AZ, Duimel HQ, van Donselaar E, Riesebosch S, Kuijpers HJJ, Schipper D, van de Wetering WJ, de Graaf M, Koopmans M, Cuppen E, Peters PJ, Haagmans BL, Clevers H. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science*. 2020;369(6499):50-54. <https://doi.org/10.1126/science.abc.1669>
- Medema G, Heijnen L, Elsinga G, Italiaander R, Brouwer AJ. Presence of SARS-Coronavirus-2 RNA in Sewage and Correlation with Reported COVID-19 Prevalence in the Early Stage of the Epidemic in the Netherlands. *Environmental Science and Technology Letters. medRxiv: The Preprint Server for Health Sciences*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.29.20045880>
- Zhou J, Li C, Liu X, Chiu MC, Zhao X, Wang D, Wei Y, Lee A, Zhang AJ, Chu H, Cai JP, Yip CC, Chan IH, Wong KK, Tsang OT, Chan KH, Chan JF, To KK, Chen H, Yuen KY. Infection of bat and human intestinal organoids by SARS-CoV-2. *Nature Medicine*. 2020;26(7):1077-1083. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0912-6>
- Marasco G, Lenti MV, Cremon C, Barbaro MR, Stanghellini V, Di Sabatino A, Barbara G. Implications of SARS-CoV-2 infection for neurogastroenterology. *Neurogastroenterology and Motility*. 2021;33(3):e14104. <https://doi.org/10.1111/nmo.14104>

24. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *Journal of Virology*. 2020;94(7):e00127-20. <https://doi.org/10.1128/JVI.00127-20>
25. Guo M, Tao W, Flavell RA, Zhu S. Potential intestinal infection and faecal-oral transmission of SARS-CoV-2. *Nature Reviews. Gastroenterology and Hepatology*. 2021;18(4):269-283. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00416-6>
26. Feng Y, Zeng D, Hu, L, Yang Y, Song S, Shi Y, Xu J, Guo W, Ling Y, Qi T, Wu Q, Li F, Cheng J, Lu H. Case report: histopathology and molecular pathology analysis on enteric tissue of a COVID-19 patient. *Diagnostic Pathology*. 2021;16(1):40. <https://doi.org/10.1186/s13000-021-01082-7>
27. Lei HY, Ding YH, Nie K, Dong YM, Xu JH, Yang ML, Liu MQ, Wei L, Nasser MI, Xu LY, Zhu P, Zhao MY. Potential effects of SARS-CoV-2 on the gastrointestinal tract and liver. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2021;133:111064. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111064>
28. Horvat N, Pinto PVA, Araujo-Filho JAB, Santos JMMM, Dias AB, Miranda JA, de Oliveira CV, Barbosa CS, Morais TC, N Assuncao-Jr A, Nomura CH, Viana PCC. Abdominal gastrointestinal imaging findings on computed tomography in patients with COVID-19 and correlation with clinical outcomes. *European Journal of Radiology Open*. 2021;8:100326. <https://doi.org/10.1016/j.ejro.2021.100326>
29. Lucas C, Wong P, Klein J, Castro TBR, Silva J, Sundaram M, Ellingson MK, Mao T, Oh JE, Israelow B, Takahashi T, Tokuyama M, Lu P, Venkataraman A, Park A, Mohanty S, Wang H, Wylie AL, Vogels CBF, Earnest R, Lapidus S, Ott IM, Moore AJ, Muenker MC, Fournier JB, Campbell M, Odio CD, Casanovas-Massana A; Yale IMPACT Team, Herbst R, Shaw AC, Medzhitov R, Schulz WL, Grubaugh ND, Dela Cruz C, Farhadian S, Ko AI, Omer SB, Iwasaki A. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature*. 2020;584(7821):463-469. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2588-y>
30. Azamezani Kopy T, Shahrokh S, Mirzaei S, Asadzadeh Aghdaei H, Amini Kadijani A. The role of serum calprotectin as a novel biomarker in inflammatory bowel diseases: a review study. *Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench*. 2019;12(3):183-189.
31. Giuffrè M, Vetrugno L, Di Bella S, Moretti R, Berretti D, Crocè LS. Calprotectin and SARS-CoV-2: A Brief-Report of the Current Literature. *Healthcare*. 2021;9(8):956. <https://doi.org/10.3390/healthcare9080956>
32. Effenberger M, Grabherr F, Mayr L, Schwaerzler J, Nairz M, Seifert M, Hilbe R, Seiwald S, Scholl-Buergi S, Fritsche G, Bellmann-Weiler R, Weiss G, Müller T, Adolph TE, Tilg H. Faecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19. *Gut*. 2020;69(8):1543-1544. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321388>
33. Zerbato V, Di Bella S, Giuffrè M, Jaracz AW, Gobbo Y, Luppino D, Macor P, Segat L, Koncan R, D'Agaro P, Valentini M, Crocè LS, Ruscio M, Luzzati R. High fecal calprotectin levels are associated with SARS-CoV-2 intestinal shedding in COVID-19 patients: A proof-of-concept study. *World Journal of Gastroenterology*. 2021;27(22):3130-3137. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i22.3130>
34. Britton GJ, Chen-Liaw A, Cossarini F, Livanos AE, Spindler MP, Plitt T, Eggers J, Mogno I, Gonzalez-Reiche AS, Siu S, Tankelevich M, Grinspan LT, Dixon RE, Jha D, Martínez-Delgado G, Amanat F, Hoagland DA, tenOever BR, Dubinsky MC, Merad M, van Bakel H, Krammer F, Bongers G, Mehandru S, Faith JJ. SARS-CoV-2-specific IgA and limited inflammatory cytokines are present in the stool of select patients with acute COVID-19. *medRxiv: The Preprint Server for Health Sciences*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.09.03.20183947>
35. Grabherr F, Effenberger M, Pedrini A, Mayr L, Schwärzler J, Reider S, Enrich B, Fritsche G, Wildner S, Bellmann-Weiler R, Weiss G, Scholl-Bürgi S, Müller T, Moschen A, Adolph TE, Tilg H. Increased Fecal Neopterin Parallels Gastrointestinal Symptoms in COVID-19. *Clinical and Translational Gastroenterology*. 2021;12(1):e00293. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000293>
36. Zhu S, Ding S, Wang P, Wei Z, Pan W, Palm NW, Yang Y, Yu H, Li HB, Wang G, Lei X, de Zoete MR, Zhao J, Zheng Y, Chen H, Zhao Y, Jurado KA, Feng N, Shan L, Kluger Y, Lu J, Abraham C, Fikrig E, Greenberg HB, Flavell RA. Nlrp9b inflammasome restricts rotavirus infection in intestinal epithelial cells. *Nature*. 2017;546(7660):667-670. <https://doi.org/10.1038/nature22967>
37. Chen J, Hall S, Vitetta L. Altered gut microbial metabolites could mediate the effects of risk factors in Covid-19. *Reviews in Medical Virology*. 2021;31(5):1-13. <https://doi.org/10.1002/rmv.2211>
38. Qi F, Qian S, Zhang S, Zhang Z. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2020;526(1):135-140. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.03.044>
39. Sehgal K, Fadel HJ, Tande AJ, Pardi DS, Khanna S. Outcomes in Patients with SARS-CoV-2 and *Clostridioides difficile* Coinfection. *Infection and Drug Resistance*. 2021;14:1645-1648. <https://doi.org/10.2147/IDR.S305349>
40. Hawes AM, Desai A, Patel PK. Did *Clostridioides difficile* testing and infection rates change during the COVID-19 pandemic? *Anaerobe*. 2021;70:102384. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2021.102384>
41. Voon S, Abdic H, Montgomery R, Clarkson A, Twitchell H, Hills T, Briggs S, Crooks C, Monaghan TM. Impact of COVID-19 pandemic on prevalence of *Clostridioides difficile* infection in a UK tertiary centre. *Anaerobe*. 2022;73:102479. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2021.102479>
42. Granata G, Bartoloni A, Codeluppi M, Contadini I, Cristini F, Fantoni M, Ferraresi A, Fornabao C, Grasselli S, Lagi F, Masucci L, Puoti M, Raimondi A, Taddei E, Trapani FF, Viale P, Johnson S, Petrosillo N, On Behalf Of The CloVid Study Group. The Burden of *Clostridioides Difficile* Infection during the COVID-19 Pandemic: A Retrospective Case-Control Study in Italian Hospitals (CloVid). *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(12):3855. <https://doi.org/10.3390/jcm9123855>
43. Cojocariu C, Girleanu I, Trifan A, Olteanu A, Muzica CM, Huiban L, Chiriac S, Singeap AM, Cuciureanu T, Sfarti C, Stanciu C. Did the severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 pandemic cause an endemic *Clostridium difficile* infection? *World Journal of Clinical Cases*. 2021;9(33):10180-10188. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i33.10180>
44. Zhang H, Kang Z, Gong H, Xu D, Wang J, Li Z, Li Z, Cui X, Xiao J, Zhan J, Meng T, Zhou W, Liu J, Xu H. Digestive system is a potential route of COVID-19: an analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process. *Gut*. 2020;69(6):1010-1018. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320953>
45. Muus C, Luecken MD, Eraslan G, Waghray A, Heimberg G, Sikkema L, Kobayashi LY, Vaishnav ED, Subramanian A, Smilie C, Jagadeesh K, Duong ET, Fiskin E, Triglia ET, Ansari M, CaiP, Lin B, Buchanan J, Chen S, Shu J, Haber AL, Chung H, Montoro DT, Adams T, Aliee H, Samuel J, Andrusivova AZ, Angelidis I, Ashenberg O, Bassler K, Bécavin C, Benhar I, Bergensträhle J, Bergensträhle L, Bolt L, Braun E, Bui LT, Chaffin M, Chichelnitskiy E, Chiou J, Conlon TM, Cuoco MS, Deprez M, Fischer DS, Gillich A, Gould J, Guo M, Gutierrez AJ, Habermann AC, Harvey T, He P, Hou X, Hu L, Jaiswal A, Jiang P, Kapellos T, Kuo CS, Larsson L, Leney-Greene MA, Lim K, Litviňuková M, Lu J, Maatz H, Madisson E, Mananova L, Manakongtreecheep K, Marquette CH, Mbano I, McAdams AM, Metzger RJ, Nabhan AN, Nyquist SK, Ordovas-Montanes J, Penland L, Poirion OB, Poli S, Qi CC, Reichart D, Rosas I, Schupp J, Sinhar R, Sit RV, Slowikowski K, Slyper M, Smith N, Sountoulidis A, Strunz M, Sun D, Talavera-López C, Tan P, Tantivit J, Travaglini KJ, Tucker NR, Vernon K, Wadsworth MH, Waldmann J, Wang X, Yan W, Zhao W, Ziegler CGK, The NHLBI LungMAP Consortium, and The Human Cell Atlas Lung Biological Network. Integrated analyses of single-cell atlases reveal age, gender, and smoking status associations with cell type-specific expression of mediators of SARS-CoV-2 viral entry and highlights inflammatory programs in putative target cells. *bioRxiv*. 2020;2020.04.19.049254. <https://doi.org/10.1101/2020.04.19.049254>
46. Zellmer S, Hanses F, Muzalyova A, Classen J, Braun G, Piepel C, Erber J, Pilgram L, Walter L, Göpel S, Wille K, Hower M, Rührich MM, Rupp J, Degenhardt C, Voigt I, Borgmann S, Stecher M, Jakob C, Dhillon C, Messmann H, Ebigbo A, Römmele C; LEOSS study group. Gastrointestinal bleeding and endoscopic findings in critically and non-critically ill patients with corona virus disease 2019 (COVID-19): Results from Lean European Open Survey on SARS-CoV-2 (LEOSS) and COKA registries. *United European Gastroenterology Journal*. 2021;9(9):1081-1090. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12165>
47. Chen J, Hang Y. Characteristics, risk factors and outcomes of gastrointestinal hemorrhage in COVID-19 patients: A meta-analysis. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2021;37(5):1524-1531. <https://doi.org/10.12669/pjms.37.5.4351>
48. Ding P, Song B, Liu X, Fang X, Cai H, Zhang D, Zheng X. Elevated Pancreatic Enzymes in ICU Patients with COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Study. *Frontiers in Medicine*. 2021;8:663646. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.663646>
49. Inamdar S, Benias PC, Liu Y, Sejjal DV, Satapathy SK, Trindade AJ; Northwell COVID-19 Research Consortium. Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 Presenting as Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2020;159(6):2226-2228.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.08.044>

50. Dirweesh A, Li Y, Trikudanathan G, Mallery JS, Freeman ML, Amateau SK. Clinical Outcomes of Acute Pancreatitis in Patients with Coronavirus Disease 2019. *Gastroenterology*. 2020;159(5):1972-1974. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.07.038>
51. Magro F, Nuzzo A, Abreu C, Libânio D, Rodríguez-Lago I, Pawlak K, Hollenbach M, Brouwer WP, Siau K. COVID-19 in gastroenterology: Where are we now? Current evidence on the impact of COVID-19 in gastroenterology. *United European Gastroenterology Journal*. 2021;9(7):750-765. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12115>
52. Shaharuddin SH, Wang V, Santos RS, Gross A, Wang Y, Jawanda H, Zhang Y, Hasan W, Garcia G Jr, Arumugaswami V, Sareen D. Deleterious Effects of SARS-CoV-2 Infection on Human Pancreatic Cells. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021;11:678482. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.678482>
53. Parasar K, Mohan S, John AG, Anand U. Pain in Chronic Pancreatitis During the COVID-19 Lockdown: Has It Given Us a New Dimension for Treatment? *Cureus*. 2021;13(2):e13423. <https://doi.org/10.7759/cureus.13423>
54. Hamid S, Alvares da Silva MR, Burak KW, Chen T, Drenth JPH, Esmat G, Gaspar R, LaBrecque D, Lee A, Macedo G, McMahon B, Ning Q, Reau N, Sonderup M, van Leeuwen DJ, Armstrong D, Yurdaydin C. WGO Guidance for the Care of Patients With COVID-19 and Liver Disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2021;55(1):1-11. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001459>
55. Łykowska-Szuber L, Wołodźko K, Rychter AM, Szymczak-Tomczak A, Krela-Kaźmierczak I, Dobrowolska A. Liver Injury in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)—A Narrative Review. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(21):5048. <https://doi.org/10.3390/jcm10215048>
56. Gao F, Zheng KI, Fan YC, Targher G, Byrne CD, Zheng MH. ACE2: A Linkage for the Interplay Between COVID-19 and Decompensated Cirrhosis. *The American Journal of Gastroenterology*. 2020;115(9):1544. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000780>
57. Sharma P, Kumar A, Anikhindi S, Bansal N, Singla V, Shivam K, Arora A. Effect of COVID-19 on Pre-existing Liver disease: What Hepatologist Should Know? *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2021;11(4):484-493. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2020.12.006>
58. Dongiovanni P, Meroni M, Longo M, Fracanzani AL. MAFLD in COVID-19 patients: an insidious enemy. *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*. 2020;14(10):867-872. <https://doi.org/10.1080/17474124.2020.1801417>
59. Zhang B, Huang W, Zhang S. Clinical Features and Outcomes of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients With Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020;18(11):2633-2637. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.06.011>
60. Cichoż-Lach H, Michalak A. Liver injury in the era of COVID-19. *World Journal of Gastroenterology*. 2021;27(5):377-390. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i5.377>
61. Kumric M, Ticinovic Kurir T, Martinovic D, Zivkovic PM, Bozic J. Impact of the COVID-19 pandemic on inflammatory bowel disease patients: A review of the current evidence. *World Journal of Gastroenterology*. 2021;27(25):3748-3761. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i25.3748>
62. Brenner EJ, Ungaro RC, Geary RB, Kaplan GG, Kissous-Hunt M, Lewis JD, Ng SC, Rahier JF, Reinisch W, Rummel FM, Steinwurz F, Underwood FE, Zhang X, Colombel JF, Kappelman MD. Corticosteroids, But Not TNF Antagonists, Are Associated With Adverse COVID-19 Outcomes in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: Results From an International Registry. *Gastroenterology*. 2020;159(2):481-491. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.032>
63. Alzahrani MA, Alshamrani AS, Ahmasani IM, Alahmari FS, Asiri AH, Alshehri AM, Alsamghan AS, Awadalla NJ. Coronavirus disease 2019 pandemic stress and its effects on irritable bowel syndrome patients in Saudi Arabia. *Medicine*. 2020;99(51):e23711. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000023711>
64. Nass BYS, Dibbets P, Markus CR. Impact of the COVID-19 pandemic on inflammatory bowel disease: The role of emotional stress and social isolation. *Stress and Health*. 2022;38(2):222-233. <https://doi.org/10.1002/smi.3080>

Поступила 17.11.2021

Received 17.11.2021

Принята к печати 05.05.2022

Accepted 05.05.2022