DOI: 10.56871/UTJ.2024.52.56.006
УДК 578.834.1+616-036.21+616.33/.34-008.1+616.98

НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ SARS-CoV-2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫМ ТРАКТОМ

© *Рустам Мурадович Ниязов[1], Яна Вячеславовна Савченко[2]*

[1] Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел Российской Федерации по г. Санкт-Петербургу и Ленинградской области. 194291, г. Санкт-Петербург, пр. Культуры, 2

[2] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация: Рустам Мурадович Ниязов — заведующий гастроэнтерологическим отделением Клинического госпиталя ФКУЗ «МСЧ МВД РФ по СПб и ЛО». E-mail: rustspb@mail.ru
ORCID ID: 0000-0003-0845-3234 SPIN: 3425-7297

Для цитирования: Ниязов Р.М., Савченко Я.В. Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2. Эпидемиология, патогенез. Клинические проявления, связанные с желудочно-кишечным трактом // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 1. С. 64–78. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.52.56.006

Поступила: 26.10.2023 ***Одобрена: 28.11.2023*** ***Принята к печати: 01.12.2023***

РЕЗЮМЕ. Впервые РНК вируса SARS-CoV-2 была выявлена 8 декабря 2019 года у пациента с пневмонией. 31 декабря 2019 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) была оповещена о нескольких случаях вирусной пневмонии, вызванной неизвестным патогеном. 7 января 2020 года информация о новом вирусе была подтверждена, а сам вирус был отнесен к коронавирусам. В январе 2020 года ВОЗ объявила вспышку, связанную с SARS-CoV-2, а 11 марта 2020 года охарактеризовала принявшее мировой масштаб распространение болезни как пандемию. COVID-19 широко известен как заболевание, вызывающее респираторную дисфункцию, однако оно также связано с массой внелегочных проявлений: нарушение свертываемости крови, дисфункция миокарда и аритмия, острый коронарный синдром, острая почечная недостаточность, желудочно-кишечные расстройства, гепатоцеллюлярные повреждения, гипергликемия и кетоз, неврологические заболевания, глазные симптомы и дерматологические осложнения. В данном обзоре затронута эпидемиология, патогенез новой коронавирусной инфекции, а также поражения желудочно-кишечного тракта вирусом SARS-CoV-2.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: НКВИ-19 — новая коронавирусная инфекция; КОВИД-19; пандемия; SARS-CoV-2; ЖКТ; диарея; постковидная гепатопатия.

NEW CORONAVIRUS INFECTION SARS-CoV-2. EPIDEMIOLOGY, PATHOGENESIS. CLINICAL MANIFESTATIONS, ASSOCIATED WITH THE GASTROINTESTINAL TRACT

© *Rustam M. Niyazov[2], Yana V. Savchenko[2]*

[1] Medical and Sanitary Unit of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation for St. Petersburg and Leningrad Region. Kulrury pr., 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194291

[2] Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information: Rustam M. Niyazov — Head of the Gastroenterological Department of the Federal State Health Institution "Medical and Sanitary Unit of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation for St. Petersburg and Leningrad Region". E-mail: rustspb@mail.ru ORCID ID: 0000-0003-0845-3234 SPIN: 3425-7297

For citation: Niyazov RM, Savchenko YaV. New coronavirus infection SARS-CoV-2. Epidemiology, pathogenesis. clinical manifestations, associated with the gastrointestinal tract. University therapeutic journal (St. Petersburg). 2024;6(1):64-78. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.52.56.006

Received: 26.10.2023 ***Revised: 28.11.2023*** ***Accepted: 01.12.2023***

ABSTRACT. The RNA of the SARS-CoV-2 virus was first detected on December 8, 2019 in a patient with pneumonia. On December 31, 2019, the World Health Organization (WHO) was alerted to several cases of viral pneumonia caused by an unknown pathogen. On January 7, 2020, information about the new virus was confirmed, and the virus itself was classified as a coronavirus. In January 2020, WHO declared an outbreak associated with SARS-CoV-2, and on March 11, 2020, characterized the global spread of the disease as a pandemic. COVID-19 is widely known as a disease that causes respiratory dysfunction, however, it is also associated with a host of extrapulmonary manifestations: bleeding disorders, myocardial dysfunction and arrhythmia, acute coronary syndrome, acute renal failure, gastrointestinal disorders, hepatocellular damage, hyperglycemia and ketosis, neurological diseases, ocular symptoms and dermatological complications. This review covers the epidemiology, pathogenesis of NCVI, as well as damage to the gastrointestinal tract by the SARS-CoV-2 virus.

KEY WORDS: NCVI-19 — new coronavirus infection; COVID-19; pandemic; SARS-CoV-2; gastrointestinal tract; diarrhea; post-Covid hepatopathy.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Природным резервуаром вируса SARS-CoV-2 являются летучие мыши. Дополнительным резервуаром могут служить млекопитающие, поедающие летучих мышей, с дальнейшим распространением среди людей. Филогенетические исследования выделенных штаммов показали, что геномные последовательности вирусов, найденных в летучих мышах, на 99% идентичны тем, что выделены у пациентов с COVID-19. В настоящее время основным источником инфекции является инфицированный человек, в том числе находящийся в конце инкубационного, продромальном периоде (начало выделения вируса из клеток-мишеней) и во время клинических проявлений.

Механизм передачи — аспирационный.

Пути передачи — воздушно-капельный (выделение вируса при кашле, чихании, разговоре) при контакте на близком расстоянии. Контактно-бытовой путь реализуется через факторы передачи: воду, пищевые продукты и предметы (дверные ручки, экраны смартфонов), контаминированные возбудителем. Риск переноса вируса с рук на слизистые оболочки глаз, носовой и ротовой полости и заболевания доказан. Возможна реализация фекально-орального механизма (в образцах фекалий от пациентов, зараженных SARS-CoV-2, был обнаружен возбудитель) [1].

Установлен факт реализации артифициального механизма передачи SARS-CoV-2. В КНР зарегистрировано более 1700 подтвержденных случаев заболевания медицинских работников, оказывавших помощь больным COVID-19. Восприимчивость к возбудителю высокая у всех групп населения. К группам риска тяжелого течения заболевания и риска летального исхода относятся люди старше 60 лет, пациенты с хроническими болезнями (болезнями органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, сахарным диабетом, онкологическими заболеваниями).

При комнатной температуре (20–25 °C) SARS-CoV-2 способен сохранять жизнеспособность на различных объектах окружающей среды в высушенном виде до 3 суток, в жидкой среде — до 7 суток. Вирус остается стабильным в широком диапазоне значений pH (до 6 дней при значении pH от 5 до 9 и до 2 дней при pH 4 и pH 11). При температуре +4 °C стабильность вируса сохраняется более 14 дней. При нагревании до 37 °C полная инактивация вируса происходит в течение 1 дня, при 56 °C — в течение 45 минут, при 70 °C — в течение 5 минут. Вирус чувствителен к ультрафиолетовому облучению дозой не менее 25 мДж/см^2 и действию различных дезинфицирующих средств в рабочей концентрации [1].

ПАТОГЕНЕЗ

Входные ворота возбудителя — эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника. Начальным этапом заражения является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензин-превращающего фермента II типа (ACE2). TMPRSS2 — клеточная трансмембранная сериновая протеаза II типа способствует связыванию вируса с ACE2, активируя его S-протеин, необходимый для проникновения SARS-CoV-2 в клетку.

ACE2 располагается в цитоплазматической мембране многих типов клеток человека, в том

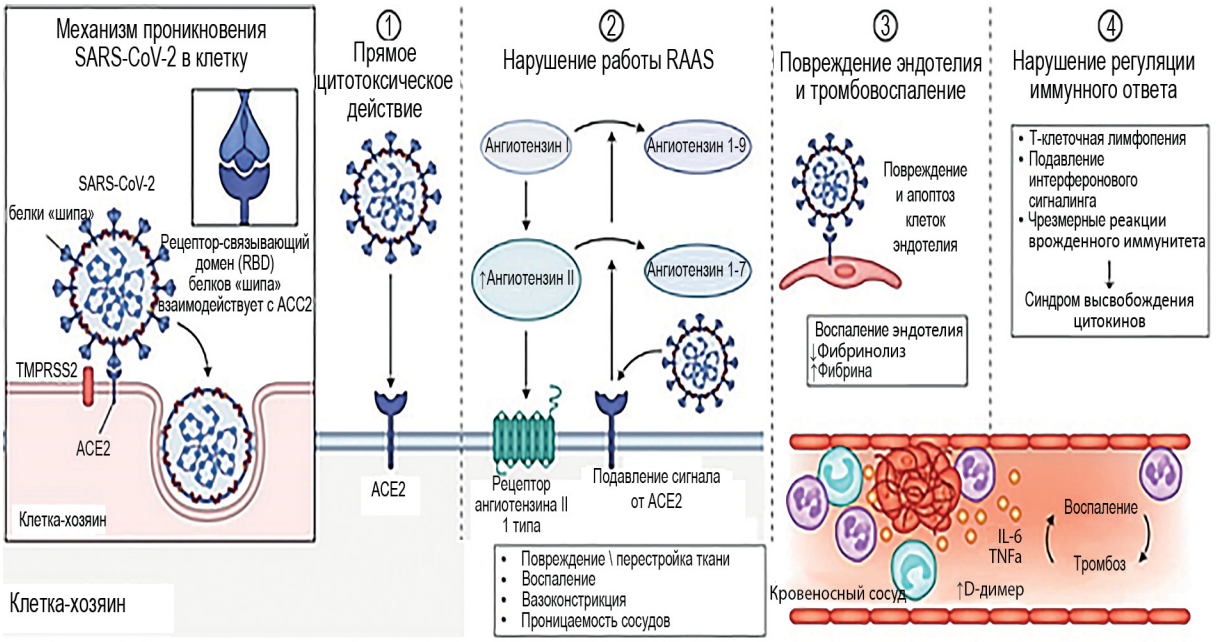


Рис. 1. Рецепторы ангиотензин-превращающего фермента II типа (ACE2). SARS-CoV-2 проникает в клетки-хозяева посредством взаимодействия его «шипов» с рецептором ACE2 в присутствии TMPRSS2. Основные механизмы COVID-19 включают: 1 — прямое повреждение клеток вирусом; 2 — нарушение регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы как следствие подавления ACE2 после взаимодействия с вирусом, что приводит к снижению расщепления ангиотензина I и ангиотензина II; 3 — повреждение эндотелиальных клеток и тромбовоспаление; 4 — нарушение регуляции иммунного ответа и гипервоспаление, вызванное ингибированием передачи сигналов интерферона, лимфодеплецией Т-лимфоцитов и выработкой провоспалительных цитокинов, особенно IL-6 и TNFα [2–5]

Fig. 1. Angiotensin converting enzyme type II receptors (ACE2). SARS-CoV-2 enters host cells through the interaction of its spikes with the ACE2 receptor in the presence of TMPRSS2. The underlying mechanisms of COVID-19 include: 1 — direct cell damage by the virus; 2 — dysregulation of the RAAS as a consequence of suppression of ACE2 after interaction with the virus, which leads to a decrease in the breakdown of angiotensin I and angiotensin II; 3 — endothelial cell damage and thromboinflammation; 4 — immune dysregulation and hyperinflammation caused by inhibition of interferon signaling, lymphodepletion of T cells, and production of proinflammatory cytokines, especially IL-6 and TNFα [2–5]

числе в альвеолярных клетках II типа в легких и энтероцитах тонкой кишки, эндотелиальных клетках артерий и вен, клетках гладкой мускулатуры артерий, макрофагов. ACE2 и TMPRSS2 обнаружены в клетках тканей органов дыхания, пищевода, кишечника, сердца, надпочечников, мочевого пузыря, головного мозга и других.

Нуклеокапсидный белок вируса был обнаружен в цитоплазме эпителиальных клеток слюнных желез, желудка, двенадцатиперстной и прямой кишки, мочевыводящих путей, слезной жидкости, сперме, вагинальных выделениях. Однако основной и быстро достижимой мишенью SARS-CoV-2 являются альвеолярные клетки II типа (AT2) легких, что определяет развитие диффузного альвеолярного повреждения.

Полагают, что при COVID-19 может развиваться гастроэнтероколит, так как вирус поражает клетки эпителия желудка, тонкой и толстой кишки, имеющие рецепторы ACE2 [3, 5, 6].

На основании способности SARS-CoV-2 поражать различные органы и ткани высказывается идея о существовании дополнительных рецепторов и ко-рецепторов вируса помимо ACE2. В частности, обсуждается роль CD147 и других рецепторов в инвазии клеток SARS-CoV-2 [1].

В патогенезе COVID-19 поражение микроциркуляторного русла играет важнейшую роль. Для поражения легких при COVID-19 характерны выраженное полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок, а также ветвей легочных артерий и вен, с замедлением кровотока, со сладжами эритроцитов, свежими фибриновыми и организующимися тромбами; внутрибронхиальные, внутрибронхиолярные и интраальвеолярные кровоизлияния, являющиеся субстратом для кровохарканья, а также периваскулярные кровоизлияния. Поражение сосудистого русла легких — важный фактор патогенеза гипоксии и острого

респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Выраженный альвеолярно-геморрагический синдром характерен для большинства наблюдений, вплоть до формирования, фактически, геморрагических инфарктов (хотя и истинные геморрагические инфаркты нередки). Тромбы сосудов легких важно отличать от тромбоэмболов, так как тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) также характерна для COVID-19 [4].

У пациентов с критическим течением COVID-19 развивается васкулярная эндотелиальная дисфункция, коагулопатия, тромбозы с наличием антител к фосфолипидам, с клинической картиной, напоминающей катастрофический антифосфолипидный синдром. Клинические и патологические изменения трудно дифференцировать от полиорганного тромбоза, развивающегося при диссеминированном внутрисосудистом свертывании (ДВС) и тромботической микроангиопатии (ТМА). Цитокиновый шторм при COVID-19, как правило, приводит к развитию ОРДС, полиорганной недостаточности и может быть причиной летального исхода. Уникальной особенностью цитокинового шторма COVID-19 является резкое повышение интерлейкина-10 (IL-10) у критически тяжелых больных пациентов. Периферические концентрации IL-10 значительно выше у пациентов с COVID-19 в отделениях интенсивной терапии (ОИТ) по сравнению с больными, не являющимися пациентами ОИТ [4].

Основными клетками-мишенями для коронавирусов являются клетки альвеолярного эпителия, в цитоплазме которых происходит репликация вируса. После сборки вирионов они переходят в цитоплазматические вакуоли, которые мигрируют к мембране клетки и путем экзоцитоза выходят во внеклеточное пространство. Экспрессии антигенов вируса на поверхность клетки до выхода вирионов из клетки не происходит, поэтому антителообразование и синтез интерферонов стимулируются относительно поздно. Образование синцития под воздействием вируса обусловливает возможность последнего быстро распространяться в ткани. Действие вируса вызывает повышение проницаемости клеточных мембран и усиленный транспорт жидкости, богатой альбумином, в интерстициальную ткань легкого и просвет альвеол. При этом разрушается сурфактант, что ведет к коллапсу альвеол, в результате резкого нарушения газообмена развивается ОРДС. Иммуносупрессивное состояние больного способствует развитию оппортунистических бактериальных и микотических инфекций респираторного тракта.

БАСИГИН (CD147)

Басигин (CD147, EMMPRIN) — рекомбинантный белок человека из семейства иммуноглобулинов, экспрессирующийся на многих типах клеток, в том числе эпителиальных, эндотелиальных и Т-лимфоцитах. Участвует в развитии малярии, а также поражается вирусом SARS-CoV-2.

Он является членом суперсемейства иммуноглобулинов со структурой, близкой предполагаемой изначальной форме молекул семейства. Человеческий EMMPRIN содержит 269 аминокислот, которые образуют два сильно гликозилированных иммуноглобулинподобных домена типа С2 в N-концевой внеклеточной части. Вторая форма белка также содержит один дополнительный иммуноглобулин-подобный домен в его внеклеточной части. Поскольку члены суперсемейства иммуноглобулинов играют фундаментальную роль в межклеточном распознавании и вовлечены в различные иммунологические события, дифференцировку и развитие, также есть предположение, что басигин играет роль в межклеточном распознавании.

CD147 способствует развитию фиброза легочной ткани. Участвует в миграции клеток, опосредованной матриксной металлопротеиназой, через базальную мембрану в паренхиму центральной нервной системы (ЦНС). Играет решающую роль в адгезии лейкоцитов к эндотелиальным клеткам, что является первой стадией миграции иммунных клеток в ЦНС. Имеет важное значение в миграции половых клеток и их выживаемости/апоптозе в процессе сперматогенеза. Регулирует продукцию матриксных металлопротеиназ (MMPs). При циррозе печени индуцирует секрецию коллагена I и матриксной металлопротеиназы 2 (MMP2), активирующих липоциты. Регулирует экспрессию нескольких изоформ фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и плацентарного фактора роста (PLGF) и влияет на функцию клеток трофобласта. Участвует в образовании нестабильных бляшек и прогрессировании атеросклеротического процесса. Экспрессируясь в ткани головного мозга, выполняет важные регуляторные функции. Экспрессия этой молекулы регистрируется в нейронах, клетках глии, а также в клетках эндотелия церебральных микрососудов. Повреждение гена *CD147* у мышей и дрозофил

(*D. melanogaster*) приводит к потере чувствительности к раздражающим запахам (потеря обоняния). Задействован в патологических процессах ЦНС. Болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, гипоксия/ишемия сопровождаются повышением уровня экспрессии CD147, коррелирующего с продукцией MMPs в ткани головного мозга. Экспрессия CD147 модулирует уровень бета-амилоида (Aβ), нейротоксического пептида, вовлеченного в дегенерацию нейронов при болезни Альцгеймера. Кроме того, CD147 является посредником при инфицировании малярией.

При циррозе печени трансформирующий фактор роста-β1 (TGF-β1) стимулирует экспрессию CD147, которая, в свою очередь, индуцирует секрецию коллагена I и MMP2, активирующих липоциты; примечательно, что снижение экспрессии CD147 соответствует редуцированию выраженности патологического процесса. CD147 способствует и развитию фиброза легочной ткани, но насколько это похоже по механизму участия на развитие цирроза печени, не ясно [4].

TOOL LIKE RECEPTOR-4

Tool Like Receptor-4 (TLR4) является врожденным иммунным рецептором на поверхности клетки, который распознает молекулярные паттерны, связанные с патогенами (PAMPs), включая вирусные белки, и запускает выработку интерферонов I типа и провоспалительных цитокинов для борьбы с инфекцией. Он экспрессируется как на иммунных клетках, так и на тканевых клетках. ACE2, описанный входной рецептор для SARS-CoV-2, присутствует только в ~1–2% клеток легких или имеет низкую экспрессию в легких, и недавно было высказано предположение, что белок spike обладает самым сильным взаимодействием белок–белок с TLR4.

Спайковый гликопротеин SARS-CoV-2 связывает TLR4 и активирует передачу сигналов TLR4 для увеличения экспрессии ACE2 на клеточной поверхности, способствующей проникновению вируса в клетку.

Миокардит, вызванный SARS-CoV-2, и повреждение нескольких органов могут быть вызваны активацией TLR4, аберрантной передачей сигналов TLR4 и гипервоспалением у пациентов с COVID-19. Нейтрализующие антитела против SARS-CoV-2 снижаются у людей в течение всего 3 месяцев после заражения, необходимо принять параллельную стратегию лечения, которая включает врожденную иммунную систему, помимо противовирусных препаратов.

TLR4 — это рецептор распознавания образов (PRR), который относится к врожденной иммунной системе. Он распознает множество молекулярных паттернов, связанных с патогенами (PAMPs), от бактерий, вирусов и других патогенов. Кроме того, он распознает определенные молекулярные паттерны, связанные с повреждением (DAMPs), такие как белок 1-й группы высокой мобильности (HMGB1) и белки теплового шока (HSP), высвобождаемые из умирающих или литических клеток во время повреждения ткани хозяина или вирусной инфекции.

TLR4 экспрессируется не только на клеточной поверхности иммунных клеток, таких как макрофаги и дендритные клетки, где он участвует в регуляции острого воспаления, но также на некоторых популяциях клеток, проживающих в тканях, для защиты клеток в случае инфекции и/или для регулирования их фиброзного фенотипа в случаях повреждения тканей.

В упрощенном представлении активация TLR4 патогенными компонентами приводит к выработке провоспалительных цитокинов по каноническому пути и/или выработке интерферонов I типа и противовоспалительных цитокинов по альтернативному пути.

Существуют и другие TLR, такие как TLR3, который прикреплен к внутриклеточным эндосомам и распознает мотивы двухцепочечной РНК (dsRNA) от вторгающихся патогенов после того, как они проникли в клетки. Напротив, TLR4 присутствует как на поверхности клетки, где он распознает вирусные белки до того, как они попадут в клетку, так и в эндосомах, когда запускается его альтернативный сигнальный путь.

TLR4 играет важную роль в инициировании воспалительных реакций, и его чрезмерная стимуляция может быть вредной, приводя к гипервоспалению. Было показано, что нарушение регуляции передачи сигналов TLR4 играет определенную роль в инициации и/или прогрессировании различных заболеваний, таких как ишемия-реперфузионное повреждение, атеросклероз, гипертония, рак, нервно-психические и нейродегенеративные расстройства. Более того, TLR4 также играет важную роль в индукции иммунного ответа хозяина против инфекционных заболеваний, таких как бактериальные, грибковые и вирусные инфекции, малярия.

Критическая форма COVID-19 является разновидностью цитокинового шторма, а ее

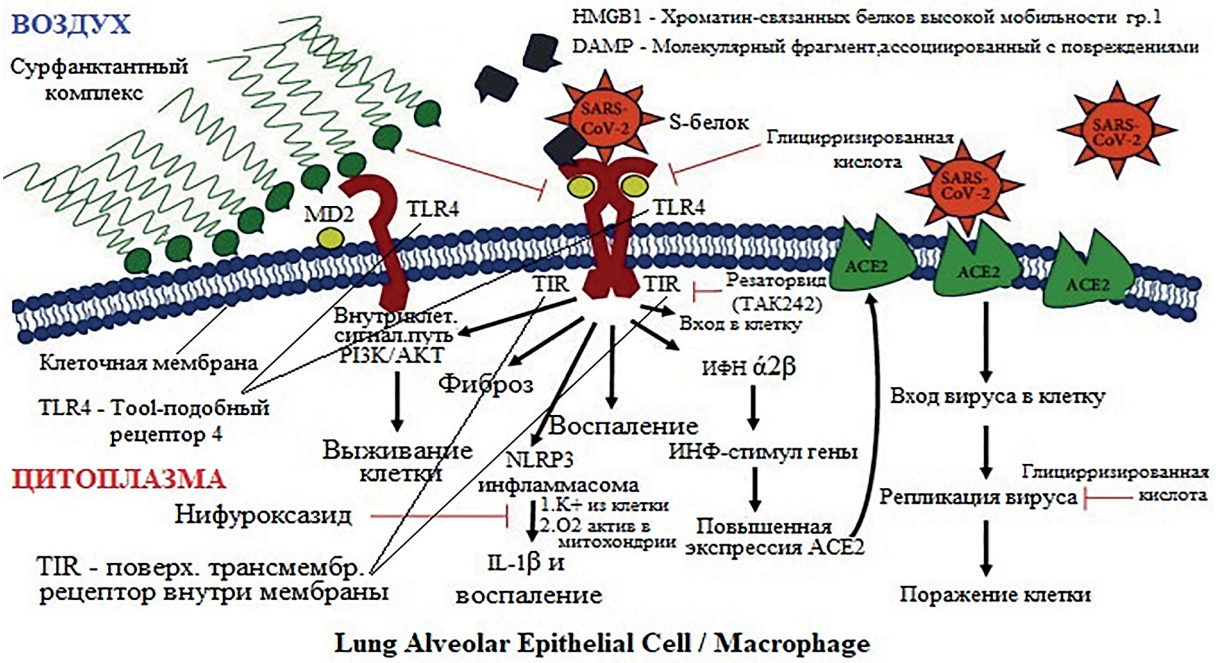


Рис. 2. Легочная секреция сурфактанта приводит к воздействию рецепторов TLR4 на альвеолярных клетках. HMGB1, высвобождаемый из лизированных клеток, активирует TLR4, вызывая чрезмерное воспаление и фиброз. Та же модель применима к сердечной клетке, за исключением того, что в ней не было бы легочных поверхностно-активных веществ, а вместо наружного воздуха это был бы внеклеточный матрикс. В сердце активация TLR4 вирусом SARS-CoV-2 и/или DAMP, высвобождаемыми из инфицированных, некротических клеток или даже регулируемыми в местах повреждения, также может вызвать аномальную передачу сигналов в сторону канонического провоспалительного пути, а не альтернативного противовоспалительного пути. Это может вызвать вирусный миокардит. Активация TLR4 также снижает сократимость кардиомиоцитов. Кроме того, SARS-CoV-2 может активировать TLR4 для увеличения передачи сигналов PI3K/Akt в инфицированных клетках, предотвращая апоптоз и, таким образом, увеличивая время репликации вируса. Аберрантная воспалительная сигнализация также может быть распространена на другие ткани, экспрессирующие TLR4, такие как кожа и почки, где вирус, следовательно, вызовет повреждение нескольких органов [2–5]

Fig. 2. Pulmonary surfactant secretion results in the action of TLR4 receptors on alveolar cells. HMGB1 released from lysed cells activates TLR4, causing excessive inflammation and fibrosis. The same model would apply to a heart cell, except there would be no pulmonary surfactants and instead of outside air it would be an extracellular matrix. In the heart, activation of TLR4 by the SARS-CoV-2 virus and/or DAMPs released from infected, necrotic cells or even regulated at sites of injury may also cause abnormal signaling towards the canonical pro-inflammatory pathway rather than the alternative anti-inflammatory pathway. This can cause viral myocarditis. Activation of TLR4 also reduces cardiomyocyte contractility. Additionally, SARS-CoV-2 can activate TLR4 to increase PI3K/Akt signaling in infected cells, preventing apoptosis and thus increasing viral replication time. Aberrant inflammatory signaling can also be extended to other TLR4-expressing tissues such as skin and kidneys, where the virus will consequently cause damage to multiple organs [2–5]

проявления сходны с течением первичного и вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (ГЛГ) или синдрома активации макрофагов (САМ). При критическом течении COVID-19 развивается патологическая активация врожденного и приобретенного (Th1- и Th17-типы) иммунитета, дисрегуляция синтеза провоспалительных, иммунорегуляторных, антивоспалительных цитокинов и хемокинов: IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-17, IL-18, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), фактор некроза опухоли α (ФНОα), ИФНγ-индуцируемый белок 10, ИФНα и ИФНβ, моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (МХБ1), макрофагальный воспалительный белок 1α (МВБ1α), а также маркеров воспаления (СРБ, ферритин) [4, 5]. Необходимо перед началом биологической терапии выполнить интерлейкиновую карту (IL-карту IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, ФНОα), чтобы принимать решение о назначении нужного ингибитора IL.

Цитокиновый шторм при COVID-19, как правило, приводит к развитию ОРДС, полиорганной недостаточности и может быть причиной летального исхода.

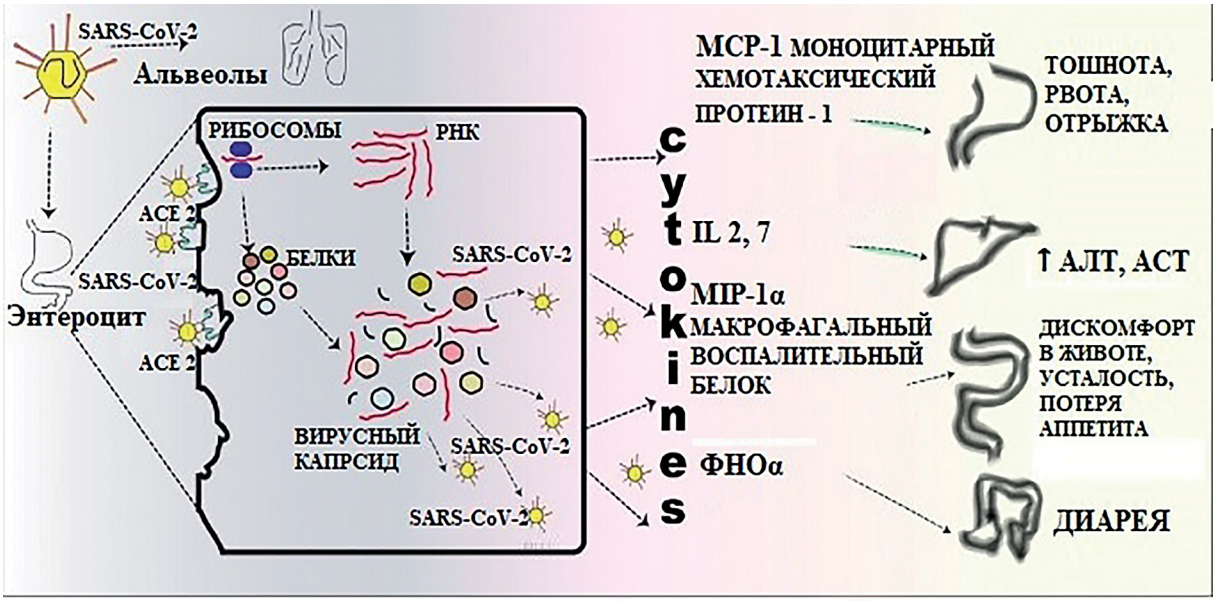


Рис. 3. Механизмы поражения желудочно-кишечного тракта коронавирусом SARS-CoV-2 [2–5]

Fig. 3. Mechanisms of damage to the gastrointestinal tract by coronavirus SARS-CoV-2 [2–5]

Описаны следующие механизмы поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) коронавирусом SARS-CoV-2:

- экспрессия рецепторов ACE2 на клетках органов ЖКТ;
- индукция воспаления и нарушение проницаемости слизистой оболочки ЖКТ;
- изменение состава и функции микробиоты кишечника, нарушение взаимодействия оси «кишка–легкие».

МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Рецепторы ACE2 экспрессируются в пищеводе, желудке, кишечнике, билиарном тракте, печени и поджелудочной железе. SARS-CoV-2, воздействуя на рецепторы АПФ-2 в ЖКТ, способен повышать проницаемость слизистой оболочки кишечника, что приводит к нарушению процессов всасывания жидкости и электролитов энтероцитами.

Кроме того, высказано предположение о возможной ключевой роли рецепторов АПФ-2 в связывании аминокислот из просвета кишечника. Нарушение данной функции рецептора приводит к снижению экспрессии антимикробных пептидов энтероцитами и нарушению гомеостаза кишечной микробиоты. В экспериментах на мышах показано, что вирусная нагрузка может вызывать модификации ферментов в просвете кишечника, вызывая местное воспаление слизистой оболочки и развитие секреторной диареи.

Вирус SARS-CoV-2 может непосредственно поражать клетки органов гепатобилиарной системы, что подтверждается обнаружением повышенной экспрессии рецепторов АПФ-2 в холангиоцитах [7]. Пациенты с тяжелыми заболеваниями печени имеют более высокий риск инфицирования и неблагоприятного исхода COVID-19. Повышение уровня трансаминаз (в пределах 2 раз по сравнению с нормой) было отмечено у 43–57% больных с COVID-19. Кроме того, установлено, что уровень трансаминаз может повышаться у больных с COVID-19 на фоне приема ряда противовирусных препаратов (лопинавира и ритонавира) и нормализоваться после прекращения лечения.

COVID-19, как и любая системная вирусная инфекция, часто ассоциирована с преходящим подъемом уровня трансаминаз, что может отражать общую активацию иммунной системы или воспаление, вызванное циркулирующими цитокинами, без нарушения функции печени, которое обозначается как «сторонний гепатит» (bystander hepatitis). Гистологическое исследование биоптатов печени у больных с COVID-19 выявило мелкокапельную жировую инфильтрацию и слабовыраженное воспаление в дольках печени. Инвазии вируса в гепатоциты обнаружено не было [7].

Развитие наблюдаемых нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта может быть обусловлено несколькими механизмами:

- нарушение кишечного барьера из-за местного воспаления или репликации вируса;

- нарушение регуляции ACE2, дефицит которого повышает восприимчивость кишечника к развитию воспаления; также возможно, что SARS-CoV-2, который снижает экспрессию ACE2 в легких, аналогичным образом снижает ее и в кишечнике;
- изменение состава и функций микрофлоры в результате гипоксии, вызванной вирусом;
- вовлечение оси «кишечник — головной мозг»; нервная система кишечника может поражаться либо напрямую вследствие вирусной инфекции, либо за счет компонентов иммунного ответа, в результате чего усиливается диарея и, вероятно, стимулируется блуждающий нерв, чтобы вызвать рвоту.

Было показано, что дефицит ACE2 изменяет состав микрофлоры кишечника у мышей, а у пациентов с COVID-19 развивается дисбиоз кишечника, сопровождающийся уменьшением разнообразия и численности бактерий. Этот дисбиоз имеет серьезные последствия: микрофлора кишечника может дистанционно стимулировать реакцию организма хозяина на вирусные инфекции дыхательных путей, и наоборот, дисбиоз может ухудшить исход заболевания, поскольку количество бактерий-комменсалов уменьшается, что способствует размножению патогенной флоры. Роль микрофлоры кишечника при коронавирусной инфекции еще предстоит выяснить с целью определения того, может ли микрофлора кишечника служить биомаркером тяжести заболевания или методом лечения этого заболевания [7, 8].

Точкой взаимодействия макроорганизма и его микроокружения является важнейший функциональный элемент микробно-тканевого комплекса ЖКТ — барьер слизистой оболочки, а его проницаемость определяется как ключевая опция в реализации механизмов адаптации, гомеостаза и возникновения заболеваний. Именно на этом уровне начинается формирование таких патофизиологических феноменов, как хроническое системное воспаление, инсулинорезистентность, эндотелиальная дисфункция, которые составляют соматический статус пациента, в том числе и при инфицировании коронавирусом SARS-CoV-2 [8].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Инкубационный период составлял от 2 до 14 суток, в среднем 5–7 суток, однако сейчас мы видим ускорение до вируса гриппа (2–3 дня).

ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ COVID-19

Наиболее распространенными симптомами новой коронавирусной инфекции считаются лихорадка, кашель, одышка, миалгия и утомляемость.

Из менее распространенных симптомов к пищеварительной системе относятся следующие:

- потеря вкуса (дисгевзия) и обоняния (аносмия);
- анорексия;
- диарея;
- тошнота;
- рвота;
- метеоризм;
- дискомфорт/боль в брюшной полости.

По данным нашего центра (КГ «МСЧ МВД РФ по СПб и ЛО»), постковидный синдром проявлялся в виде:

- боли в эпигастральной области и в нижних отделах живота — 48,9%;
- кашицеобразный стул — 23,9%, диарея сохранялась на протяжении 10–14 дней у 10%;
- дискомфорт в правом подреберье — 11,3%;
- склонность к запорам — 9,2%;
- одышка при физической нагрузке — 3,07%;
- слабость и головокружение — 3,63%.

На ультразвуковом исследовании органов брюшной полости (УЗИ ОБП) превалируют диффузные изменения печени и поджелудочной железы.

По результатам фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) чаще всего выявлялся поверхностный гастрит — 98%, атрофический гастрит — 2%, недостаточность кардиального жома, катаральный рефлюкс-эзофагит — 25%, скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы — 35%, эрозии и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки — 40%.

На видеоколоноскопии в 4,68% выявлен терминальный илеит, 9,2% — воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит).

Большую часть поражения ЖКТ при НКВИ составила постковидная гепатопатия (32,4%), причем чаще всего наблюдалось изолированное повышение уровней АЛТ и АСТ, как правило, не превышающее в 1,5–2 раза верхнюю границу нормы. При тяжелом течении COVID-19 увеличение АЛТ достигало 2–5 норм и выше.

Установлено, что COVID-19 может начаться не с кашля и повышенной температуры, а с тошноты и диареи. По данным большинства зарубежных исследователей, значительная

Таблица 1

Клинические проявления различных штаммов коронавируса SARS-CoV-2

Table 1

Clinical manifestations of different strains of coronavirus SARS-CoV-2

Штамм / Strain	Выявление / Detection	Время / Time	Инкубация / Incubation	Симптомы / Symptoms	R0 заразность / R0 contagiousness
	Ухань / Wuhan	XII — 19	7–14 дней / days	Лихорадка, кашель, аносмия, мышечная боль/ Fever, cough, anosmia, muscle pain	1–2 человека / people
Альфа / Alpha	Великобритания / United Kingdom	IX — 20	5–10 дней / days	Лихорадка, кашель, аносмия, мышечная боль / Fever, cough, anosmia, muscle pain	2–3 человека / people
Дельта / Delta	Индия / India	X — 20	<5 дней / days	Лихорадка, диарея, тошнота, рвота, мышечная боль / Fever, diarrhoea, nausea, vomiting, muscle pain	5–6 человек / people
Омикрон / Omicron	ЮАР / South Africa	XI — 21	2–4 дня / days	Лихорадка, усталость, головная боль, боль в горле, мышечная боль / Fever, fatigue, headache, sore throat, muscle pain	10–13 человек / people
Стелс-омикрон / Stealth Omicron	Дания / Denmark	I — 22	2–3 дня / days	Повышение температуры, конъюнктивит, першение, сухость в горле, головокружение, сильная усталость и слабость, головные боли, дискомфорт в области спины и почек / Fever, conjunctivitis, tickling, dry throat, vertigo, extreme fatigue and weakness, headaches, discomfort in the back and kidneys	10–14 человек / people
Кентавр / Centaur	Индия / India	V — 22	2–3 дня / days	Небольшая температура, насморк, головная боль, слабость, местами заложенность горла, кашель, рвота, тошнота, диарея / low temperature, runny nose, headache, weakness, throat congestion in places, cough, vomiting, nausea, diarrhea	10–14 человек / people

часть пациентов госпитализируется с гастроинтестинальными симптомами (26–50,5%). Снижение аппетита в дебюте заболевания отмечается у 3/4 больных. Метаанализ свидетельствует, что снижение аппетита зачастую достигает выраженности анорексии. Диарея присутствовала у трети больных, рвота — лишь в 3,9%. Имеются данные о возможности развития изолированной диареи, предшествующей кашлю и лихорадке. У большинства пациентов гастроинтестинальная симптоматика сочетается с бронхопульмональной. Изолированные гастроинтестинальные симптомы, как правило, сочетаются с лихорадкой [9].

У каждого пятого больного диарея является первым симптомом болезни. Длительность диареи колеблется от 1 до 14 дней, со средней продолжительностью 5 дней и частотой 4–6 дефекаций в день.

Рецепторные поля вируса SARS-CoV-2 АПФ-2 экспрессируются не только в легких, но и в слизистой оболочке пищевода, желудка и кишечника. Описаны не только наличие в этих органах рецепторов ACE2, но и клеточных сериновых протеаз — трансмембранных сериновых протеаз 2-го типа (TMPRSS2), которые взаимодействуют с S-белком коронавируса на клеточных мембранах.

В пищеводе ACE2 высоко экспрессируются эпителием, с чем связывают описанные случаи эрозивного эзофагита у лиц, инфицированных коронавирусом с клиническими проявлениями COVID-19 [9–11].

Лечение COVID-19-инфекции с применением высоких доз нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и парацетамола в течение 7–14 дней повышает риск развития НПВП-ассоциированной гастроэнтеропатии, способствует обострению хронических заболеваний — гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) с мучительными симптомами изжоги, эозинофильного эзофа-

гита с дисфагией, язвенной болезни, хронического *H. pylori*-ассоциированного гастрита [9].

К факторам риска неблагоприятного течения COVID-19 при хронических заболеваниях пищевода и желудка относится:

1) ГЭРБ с эрозивным эзофагитом;
2) эозинофильный эзофагит с дисфагией;
3) *H. pylori*-ассоциированный гастрит с эрозиями;
4) НПВП-ассоциированная гастроэнтеропатия;
5) язвенная болезнь, осложненная кровотечением;
6) болезнь Крона желудка, осложненная кровотечением.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА

Учитывая роль взаимодействий мозга и кишечника при функциональных расстройствах ЖКТ, предполагается, что стресс и тревога, связанные с пандемией COVID-19, возможно, способствуют обострению практически всех функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (ФРЖКТ), отмеченных в Римских критериях IV [12–14].

АНТИБИОТИКОАССОЦИИРОВАННАЯ ДИАРЕЯ

Механизмы формирования антибиотикоассоциированной диареи хорошо известны. Следует лишь сказать, что в терапии COVID-19 сейчас используются достаточно серьезные антибактериальные препараты, приводящие к дисбактериозу, как следствие — к диарее. Кроме того, ряд других препаратов, не относящихся к антибиотикам, имеют в побочных эффектах ЖКТ-симптомы (гидроксихлорохин, ремдесивир, умифеновир, тоцилизумаб, парацетамол) [15]. Целесообразно говорить о факторах риска развития антибиотикоассоциированной диареи. Ее развитию может способствовать антибактериальная терапия в течение 3 дней и более, применение ингибиторов протонной помпы, блокаторов H_2-гистаминовых рецепторов, возраст до 5 лет и старше 65 лет, наличие одного и более сопутствующих заболеваний, функциональные нарушения ЖКТ, низкий уровень антител к токсину B *Cl. difficile*, иммунодефицитные состояния [16]. Сюда также можно отнести факторы риска развития COVID-19: контакты с больными (причем следует отметить значимость контактов с секретами ЖКТ, в частности со рвотой, слизью (при проведении процедуры фиброгастродуоденоскопии)), хронические заболевания печени, почек, сердечно-сосудистой и дыхательной системы [15]. Для COVID-диареи характерен акт дефекации от 3 до 14 раз в сутки, при этом стул имеет пастообразную форму без примесей слизи, гноя и крови. Диарея у некоторых пациентов постепенно уменьшается и исчезает во время госпитализации, но у части больных наблюдается обратная динамика — количество актов дефекации растет вместе со временем пребывания в стационаре [16]. Типичными сопутствующими гастроэнтерологическими симптомами при диарее, вызванной SARS-CoV-2, являются рвота, тошнота, дискомфорт и болезненность в животе. При этом вирусовыделение со стулом может сохраняться до $\geq$33 дней от начала заболевания даже после отрицательных мазков, взятых из респираторного тракта [17].

ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ

В различных исследованиях доказано, что клетки желчных протоков высоковосприимчивы к инфекции COVID-19 и поддерживают устойчивую репликацию вируса. Не исключено, что повреждение печени при данной инфекции, прежде всего, определяется поражением холангиоцитов [18–20]. В то же время, в связи с тем что в лабораторной картине превалирует повышение трансаминаз, а не холестатических ферментов, существует предположение, что SARS-CoV-2 поражает клетки печени без помощи рецептора АПФ2. Постковидная гепатопатия составляет 14–52% всех поражений ЖКТ в постковидном периоде. Повреждение печени при COVID-19 может быть опосредовано и другими, не связанными с воздействием вируса непосредственно на орган факторами, важнейшим из которых является лекарственная токсичность. Многие жаропонижающие средства, которыми пользуются пациенты при появлении симптомов COVID-19, содержат гепатотоксичный парацетамол (в США допустимая доза 1–1,5 г/д, в РФ — до 3,0 г/д). Различные противовирусные препараты также оказывают на печень повреждающее действие [21].

Пациенты с неалкогольной жировой болезнью печени и неалкогольным стеатогепатитом при наличии метаболических коморбидных состояний (сахарного диабета, артериальной гипертензии и ожирения) относятся к группе повышенного риска тяжелого течения инфекции COVID-19.

Факторы тяжелого течения COVID-19 при хронических заболеваниях печени (ХЗП): тромбоцитопения, гипоальбуминемия, а также коморбидность (артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, ожирение), возраст старше 65 лет [22–26].

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА И COVID-19

Высок риск инфицирования пациентов с активными воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) в связи с повышенной экспрессией колоноцитами рецепторов ACE2, обеспечивающих связывание SARS-CoV-2 с клетками-мишенями, являющимися «входными воротами» данного инфекционного агента. Активный воспалительный процесс в кишке у пациента с ВЗК — фактор риска инфицирования SARS-CoV-2 и неблагоприятного течения инфекции COVID-19 [27].

Риск заражения SARS-CoV-2 одинаков независимо от того, имеет ли пациент ВЗК или нет. Пациенты с ВЗК в зависимости от проводимой терапии могут попасть в следующие группы риска развития заболевания COVID-19 [28].

Низкий риск

Если пациент принимает какое-либо из лекарств, перечисленных ниже, и если пациент не относится к категориям высокого и умеренного риска, риск развития заболевания COVID-19 такой же, как у населения в целом:

- 5-АСК (например, месалазин, сульфасалазин);
- ректальная терапия (стероидные или 5-АСК суппозитории или микроклизмы);
- топические стероиды (будесонид, будесонид MMX);
- противодиарейные препараты (например, лоперамид);
- антибиотики.

Умеренный риск

Если пациент принимает какое-либо из лекарств, перечисленных ниже, в течение как минимум 6 недель, у него есть умеренный риск развития заболевания COVID-19 в тяжелой форме:

- генно-инженерные биологические препараты (адалимумаб, ведолизумаб, голимумаб, инфликсимаб, цертолизумабапэгол и устекинумаб);
- иммунодепрессанты (азатиоприн, меркаптопурин, метотрексат, циклоспорин);
- ингибиторы янус-киназ (тофацитиниб);
- любой другой иммуносупрессивный/биологический препарат, назначенный в рамках клинического испытания.

Умеренный риск означает, что шансы на развитие тяжелого заболевания COVID-19 выше, чем у населения в целом. Это также относится к случаям, когда пациент прекратил принимать эти лекарства в течение последних 6 месяцев.

Высокий риск

Если к пациенту применимо любое из нижеперечисленного, риск развития заболевания COVID-19 у него высокий.

- В настоящее время пациент принимает пероральные или внутривенные стероиды, эквивалентные 20 мг или более преднизолона в день. Целесообразность прекращения терапии стероидами рассматривается индивидуально в каждом конкретном случае.
- Начат прием нового биологического препарата в течение последних 6 недель в сочетании с другим иммунодепрессантом.
- Наблюдается умеренная/тяжелая атака ВЗК, несмотря на прием иммуносупрессоров/биологических препаратов.
- Присутствует синдром короткой тонкой кишки, требующий парентерального питания.
- Подвержены наибольшему риску пациенты 60 лет или больше, и/или если у них имеются другие сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, гипертоническая болезнь, хроническое обструктивное заболевание легких, сердечная недостаточность, и пациент принимает одно из лекарств, перечисленных в разделе «умеренный риск».
- Пациентка беременна.

Пациентам настоятельно рекомендуется продолжать прием лекарственных препаратов, поскольку прекращение текущей терапии повышает вероятность обострения ВЗК, и увеличивается риск осложнений при заражении вирусом SARS-CoV-2.

Не рекомендуется назначать новый иммунодепрессант или увеличивать дозу уже действующего препарата в эндемичных зонах по SARS-CoV-2. Прекращение приема тиопуринов бессмысленно в краткосрочной перспективе, хотя данная терапия и связана с риском серьезной вирусной инфекции у пациентов с ВЗК, но требуется несколько месяцев для полного выведения тиопуринов из организма [22, 28].

Пациентам с ВЗК следует избегать терапии кортикостероидами из-за потенциальной возможности продления репликации виру-

са SARS-CoV-2, наблюдаемой у пациентов с COVID-19, если только ее продолжение не является необходимым по иным причинам.

Вместе с тем существует точка зрения, что пациенты с ВЗК, принимающие иммуносупрессивные препараты, должны продолжать их принимать. Риск обострения заболевания ВЗК превышает вероятность заражения SARS-CoV-2.

Пациентам с ВЗК целесообразно отложить все плановые хирургические вмешательства и эндоскопические исследования. Вместе с тем существуют исследования, которые имеют высокий приоритет, и пациенты могут нуждаться в их проведении (например, оценка развития малигнизации, выполнение реконструктивно-восстановительных операций, эндоскопическая оценка существенных клинических симптомов) [28].

Перед проведением экстренной операции пациентам с ВЗК необходим скрининг на SARS-CoV-2 (развернутый клинический и биохимический анализ крови, ПЦР-диагностика, исследование анти-SARS-CoV-2 IgM и анти-SARS-CoV-2 IgG, а также КТ грудной клетки).

Пациентам с ВЗК и лихорадкой, а также при подозрении или с подтвержденным COVID-19 следует приостановить применение иммунодепрессантов и биологической терапии до консультации со специалистом по ВЗК для определения оптимальной дальнейшей тактики ведения больного (рис. 4). В данном случае принятие решения о продолжении иммуносупрессивной и биологической терапии принимается индивидуально. Учитывая необходимость проведения ограничительных мероприятий в целях соблюдения санитарно-эпидемиологического режима, особое внимание уделено вопросам увеличения интервала и переноса сроков введения генно-инженерных препаратов (ГИБП). Данные препараты можно ввести как на две недели раньше запланированного визита, так и на две недели позже намеченного срока без потери эффективности для пациента [22, 28].

Не исключено, что вирус SARS-CoV-2 остается в клетках (кишечника, печени, сердца, легких) пожизненно, и исследователям еще предстоит определение вируса RNA в тканях организма, подавление его репликации, и, как следствие, лечение характерных симптомов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Лекарственный препарат	Нет симптомов / нет контакта	Нет симптомов / есть контакт	Есть симптомы / тест не проведен	Есть симптомы / положительный COVID-тест
5-АСК	V	V	V	V
Азатиоприн, 6-Меркаптопурин, метотрексат	V	V	V	Перерыв ×20 дней
Преднизолон	V	< 20 мг/сутки	< 20 мг/сутки	< 20 мг/сутки
Ведолизумаб	V	V	V	V
Ингибиторы ФНО	V	V	V	Перерыв ×20 дней
Устекинумаб	V	V	V	Перерыв ×20 дней
Тофацитиниб	V	≤10 мг/сутки	≤10 мг/сутки	Перерыв ×20 дней

Рис. 4. Рекомендации по применению лекарственных препаратов для лечения пациентов с ВЗК в период пандемии COVID-19 (Boston Medica1 Center, Crohn's & Colitis Program)

Fig. 4. Recommendations for the use of medications for the treatment of patients with IBD during the COVID-19 pandemic (Boston Medical Center, Crohn's & Colitis Program)

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 14.0 (27.12.2021).
2. Wang, Q. et al. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2. 2020; Cell 181: 894–904.e9.
3. Lei C. et al. Neutralization of SARS-CoV-2 spike pseudotyped virus by recombinant ACE2-Ig. Nat. Commun. 2020; 11: 2070.
4. Li H. et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. Lancet. 2020; 395: 1517–20.
5. Болевич С.Б., Болевич С.С. Комплексный механизм развития COVID-19. Сеченовский вестник. 2020; 11(2): 50–61. https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61.
6. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Миронов А.Ю., Забозлаев Ф.Г. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. М.; 2020.
7. New Coronavirus Infection (COVID-19) and Digestive System. Russian Journal of Gastroenterology Hepatology Coloproctology. 2020; 30(3). DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-3-7.
8. Харитонова Л.А., Османов И.М., Плоскирева А.А. и др. Поражения органов пищеварения при COVID-19 у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; 185(1): 53–66. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-53-66.
9. Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Ткаченко Е.И. и др. Особенности ведения больных с гастроэнтерологической патологией в условиях пандемии COVID-19. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; 176(4): 3–18. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-176-4-3-18.
10. Драпкина О.М., Маев И.В., Бакулин И.Г. и др. Временные методические рекомендации. Болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Профилактическая медицина. 2020; 23(3): 2120–52.
11. Hajifathalian K., Mahadev S., Schwartz R.E. et al. SARS-COV-2 infection (coronavirus disease 2019) for the gastrointestinal consultant. World J Gastroenterol. 2020; 26(14): 1546–53. https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i14.1546.
12. https://www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/covid-19-anddiabetes.html
13. Drossman D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV (англ.). 2016; 150(6): 1262–79. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.032. PMID 27144617.
14. Андреев Д.Н., Заборовский А.В., Трухманов А.С. и др. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). РЖГГК. 2017; 27(1): 4–11. ISSN 1382-4376. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-4-11.
15. Ткач С.М. Римские критерии IV функциональных гастроинтестинальных расстройств: что нового в последней версии. Сучасна гастроентерологія. 2016; 4(90): 116–22. ISSN 1727-5725.
16. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the `Cytokine Storm' in COVID-19. J. Infect. 2020; 80(6): 607–13. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.037.
17. Захаренко С.М., Андреева И.В., Стецюк О.У. Нежелательные лекарственные реакции со стороны ЖКТ и антибиотик-ассоциированная диарея при применении антибиотиков в амбулаторной практике: профилактика и лечение. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, Смоленск. 2019; 21(3): 196–206. DOI: 10.36488/cmac.2019.3.196-206.
18. Liu Y., Lin X., Lai R. et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. Gut. 2020; 69(6): 997–1001. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321013.18.
19. Wei X.S., Wang X., Niu Y.R. et al. Diarrhea Is Associated With Prolonged Symptoms and Viral Carriage in Corona Virus Disease 2019. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020; 18(8): 1753–9. e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.04.030.
20. Ильченко Л.Ю., Никитин И.Г., Федоров И.Г. COVID-19 и поражение печени. Архивъ внутренней медицины. 2020; 3: 188–97. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-3-188-197.
21. Пинчук Т.В., Орлова Н.В., Суранова Т.Г., Бонкало Т.И. Механизмы повреждения печени при COVID-19. Медицинский алфавит. 2020; 19: 39–46. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-19-39-46.
22. Петров В.И., Пономарева А.В., Ивахненко И.В. и др. Этиопатогенетические аспекты повреждения печени у пациентов с COVID-19. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2020; 4(76): 9–15.
23. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И. и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020.

24. Баранов И., Гладин Д., Козлова Н. Взаимосвязь гиперактивации сигнального пути mtor, процессов старения и патогенеза COVID-19 (обзор литературы). Russian Biomedical Research. 2023; 8(2): 64–77.
25. Иванов Д.О., Успенский Ю.П., Сарана А.М. и др. Особенности течения, лечения и реабилитации новой коронавирусной инфекции у пациентов с метаболическим синдромом. Педиатр. 2021; 12(5): 5–25. DOI: 10.17816/PED1255-25.
26. Новикова В.П., Полунина А.В., Кликунова К.А. Желудочно-кишечные проявления при новой коронавирусной инфекции. Обзор литературы и метаанализ. Университетский терапевтический вестник. 2022; 4(4): 5–15.
27. Канорский С.Г. COVID-19 и ожирение: что известно об особенностях патогенеза и лечения? Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2021; 2(1): 17–23. https://doi.org/10.21886/2712-8156-2021-2-1-17-24.
28. Шкурко Т.В., Веселов А.В., Князев О.В. и др. Особенности новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Жур. Московская медицина. 2020; 4: 78–86.

REFERENCES

1. Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii. Profilaktika, diagnostika i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19). [Temporary methodological recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)]. Versiya 14.0 (27.12.2021). (in Russian).
2. Wang, Q. et al. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2. 2020; Cell 181: 894–904.e9.
3. Lei C. et al. Neutralization of SARS-CoV-2 spike pseudotyped virus by recombinant ACE2-Ig. Nat. Commun. 2020; 11: 2070.
4. Li H. et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. Lancet. 2020; 395: 1517–20.
5. Bolevich C.B., Bolevich S.S. Kompleksnyy mekhanizm razvitiya SOVID-19. [Comprehensive mechanism for the development of COVID-19]. Sechenovskiy vestnik. 2020; 11(2): 50–61. https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61. (in Russian).
6. Nikiforov V.V., Suranova T.G., Mironov A.Yu., Zabozlayev F.G. Novaya koronavirusnaya infektsiya (COVID-19): etiologiya, epidemiologiya, klinika, diagnostika, lecheniye i profilaktika. [New coronavirus infection (COVID-19): etiology, epidemiology, clinical picture, diagnosis, treatment and prevention]. Moskva; 2020. (in Russian).
7. New Coronavirus Infection (COVID-19) and Digestive System. Russian Journal of Gastroenterology Hepatology Coloproctology. 2020; 30(3). DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-3-7.
8. Kharitonova L.A., Osmanov I.M., Ploskireva A.A. i dr. Porazheniya organov pishchevareniya pri COVID-19 u detey. [Damage to the digestive organs during COVID-19 in children]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2021; 185(1): 53–66. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-53-66. (in Russian).
9. Grinevich V.B., Kravchuk Yu.A., Tkachenko Ye.I. i dr. Osobennosti vedeniya bol'nykh s gastroenterologicheskoy patologiyey v usloviyakh pandemii COVID-19. [Features of the management of patients with gastroenterological pathology in the context of the COVID-19 pandemic]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2020; 176(4): 3–18. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-176-4-3-18. (in Russian).
10. Drapkina O.M., Mayev I.V., Bakulin I.G. i dr. Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii. Bolezni organov pishchevareniya v usloviyakh pandemii novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19). [Diseases of the digestive system during the pandemic of the new coronavirus infection (COVID-19)]. Profilakticheskaya meditsina. 2020; 23(3): 2120–52. (in Russian).
11. Hajifathalian K., Mahadev S., Schwartz R.E. et al. SARS-COV-2 infection (coronavirus disease 2019) for the gastrointestinal consultant. World J Gastroenterol. 2020; 26(14): 1546–53. https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i14.1546.
12. https://www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/covid-19-anddiabetes.html
13. Drossman D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV (англ.). 2016; 150(6): 1262–79. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.032. PMID 27144617.
14. Andreyev D.N., Zaborovskiy A.V., Trukhmanov A.S. i dr. Evolyutsiya predstavleniy o funktsional'nykh zabolevaniyakh zheludochno-kishechnogo trakta v svete Rimskikh kriteriyev IV peresmotra (2016 g.). [Evolution of ideas about functional diseases of the gastrointestinal tract in the light of the Rome criteria of the IV revision (2016)]. РЖГГК. 2017; 27(1): 4–11. ISSN 1382-4376. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-4-11. (in Russian).
15. Tkach S.M. Rimskiye kriterii IV funktsional'nykh gastrointestinal'nykh rasstroystv: chto novogo v posledney versii. [Rome IV criteria for functional gastrointestinal disorders: what's new in the latest version]. Suchasna gastroyenterologíya. 2016; 4(90): 116–22. ISSN 1727-5725. (in Russian).
16. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the `Cytokine Storm' in COVID-19. J. Infect. 2020; 80(6): 607–13. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.037.
17. Zakharenko S.M., Andreyeva I.V., Stetsyuk O.U. Nezhelatel'nyye lekarstvennyye reaktsii so storony ZHKT i antibiotik-assotsiirovannaya diareya pri primenenii antibiotikov v ambulatornoy praktike: profilaktika i lecheniye. [Adverse drug reactions from the gastrointes-

tinal tract and antibiotic-associated diarrhea when using antibiotics in outpatient practice: prevention and treatment]. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya, Smolensk. 2019; 21(3): 196–206. DOI: 10.36488/cmac.2019.3.196-206. (in Russian).

18. Liu Y., Lin X., Lai R. et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARSCoV-2 infection. Gut. 2020; 69(6): 997–1001. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321013.18.
19. Wei X.S., Wang X., Niu Y.R. et al. Diarrhea Is Associated With Prolonged Symptoms and Viral Carriage in Corona Virus Disease 2019. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020; 18(8): 1753–9. e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.04.030.
20. Il'chenko L.Yu., Nikitin I.G., Fedorov I.G. COVID-19 i porazheniye pecheni. [COVID-19 and liver damage]. Arkhiv" vnutrenney meditsiny. 2020; 3: 188–97. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-3-188-197. (in Russian).
21. Pinchuk T.V., Orlova N.V., Suranova T.G., Bonkalo T.I. Mekhanizmy povrezhdeniya pecheni pri COVID-19. [Mechanisms of liver damage in COVID-19]. Meditsinskiy alfavit. 2020; 19: 39–46. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-19-39-46. (in Russian).
22. Petrov V.I., Ponomareva A.V., Ivakhnenko I.V. i dr. Etiopatogeneticheskiye aspekty povrezhdeniya pecheni u patsiyentov s COVID-19. [Etiopathogenetic aspects of liver damage in patients with COVID-19]. Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2020; 4(76): 9–15. (in Russian).
23. Avdeyev S.N., Adamyan L.V., Alekseyeva Ye.I. i dr. Profilaktika, diagnostika i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19). [Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)]. Versiya 9. Moskva: Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii; 2020. (in Russian).
24. Baranov I., Gladin D., Kozlova N. Vzaimosvyaz' giperaktivatsii signal'nogo puti mtor, protsessov stareniya i patogeneza COVID-19 (obzor literatury). [Relationship between hyperactivation of the mtor signaling pathway, aging processes and the pathogenesis of COVID-19 (literature review)]. Russian Biomedical Research. 2023; 8(2): 64–77. (in Russian).
25. Ivanov D.O., Uspenskiy Yu.P., Sarana A.M. i dr. Osobennosti techeniya, lecheniya i reabilitatsii novoy koronavirusnoy infektsii u patsiyentov s metabolicheskim sindromom. [Features of the course, treatment and rehabilitation of a new coronavirus infection in patients with metabolic syndrome]. Pediatr. 2021; 12(5): 5–25. DOI: 10.17816/PED1255-25 (in Russian).
26. Novikova V.P., Polunina A.V., Klikunova K.A. Zheludochno-kishechnyye proyavleniya pri novoy koronavirusnoy infektsii. [Gastrointestinal manifestations of a new coronavirus infection]. Obzor literatury i meta-analiz. Universitetskiy terapevticheskiy vestnik. 2022; 4(4): 5–15. (in Russian).
27. Kanorskiy S.G. COVID-19 i ozhireniye: chto izvestno ob osobennostyakh patogeneza i lecheniya? [COVID-19 and obesity: what is known about the features of pathogenesis and treatment?]. Yuzhno-Rossiyskiy zhurnal terapevticheskoy praktiki. 2021; 2(1): 17–23. https://doi.org/10.21886/2712-8156-2021-2-1-17-24 (in Russian).
28. Shkurko T.V., Veselov A.V., Knyazev O.V. i dr. Osobennosti novoy koronavirusnoy infektsii COVID-19 u patsiyentov s zabolevaniyami zheludochno-kishechnogo trakta. [Features of the new coronavirus infection COVID-19 in patients with diseases of the gastrointestinal tract]. Zhur. Moskovskaya meditsina. 2020; 4: 78–86. (in Russian).