

Кафедра факультетской терапии им. А.Я. Губергрица
ФГБОУ ВО ДонГМУ МЗ РФ, г. Донецк

Органы пищеварения и инфекция COVID-19

к. мед.н., Бородий К. Н.
Республиканский гастроэнтеролог, Никулин И. Ю.
к.мед.н., Фоменко П. Г.
к.мед.н., Воронин К. А.

г.Донецк
2024 г.

COVID-19

Актуальность

❖ Помимо признаков поражения дыхательной системы при COVID-19 нередко наблюдаются желудочно-кишечные симптомы (тошнота, рвота, диарея и др.), которые иногда предшествуют появлению респираторных симптомов и могут выходить на первый план в клинической картине заболевания.

❖ При новой коронавирусной инфекции достаточно часто наблюдаются признаки поражения печени с повышением активности трансаминаз.

❖ Пациенты с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника, аутоиммунной патологией печени и поджелудочной железы, получающие иммуносупрессивную терапию, входят в группу повышенного риска развития COVID-19.

❖ Вопросы о связи поражений органов пищеварения с COVID-19 остаются недостаточно изученными и требуют дальнейших исследований!

Gastrointestinal symptoms in COVID-19

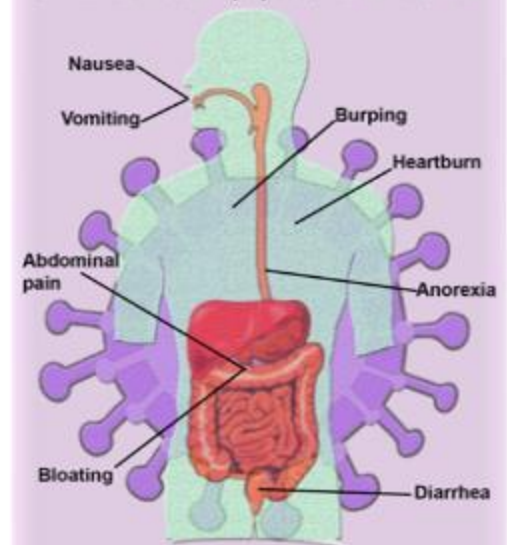


Figure by Marco Guisifo-Zayas and Max Schmieson
Unit of Experimental Medicine, Faculty of Medicine-UNAM



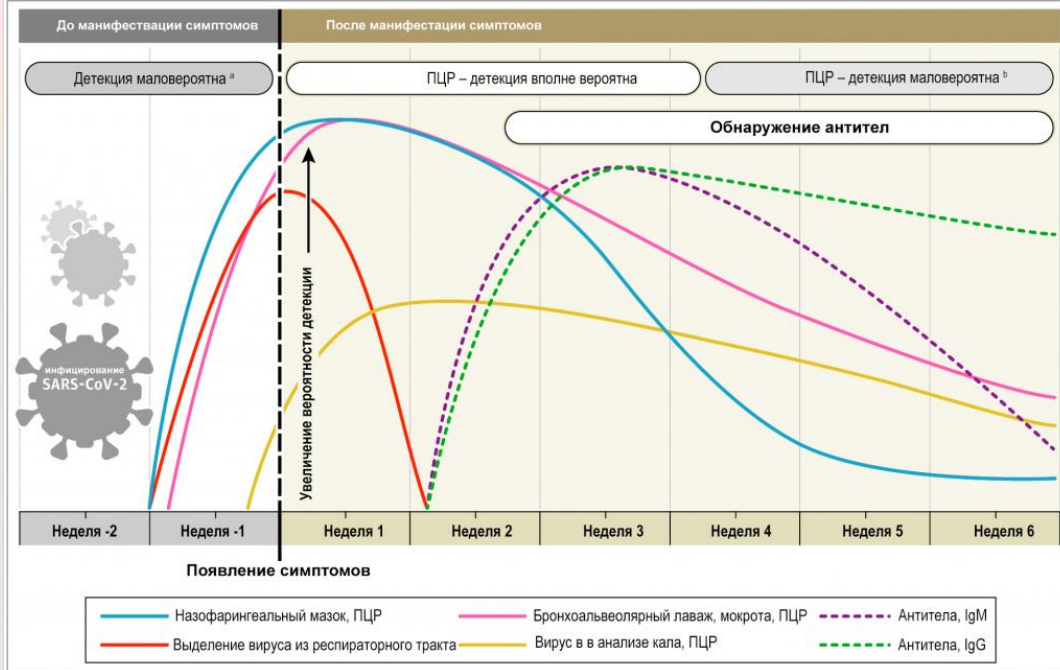
Актуальность

РНК SARS-CoV-2

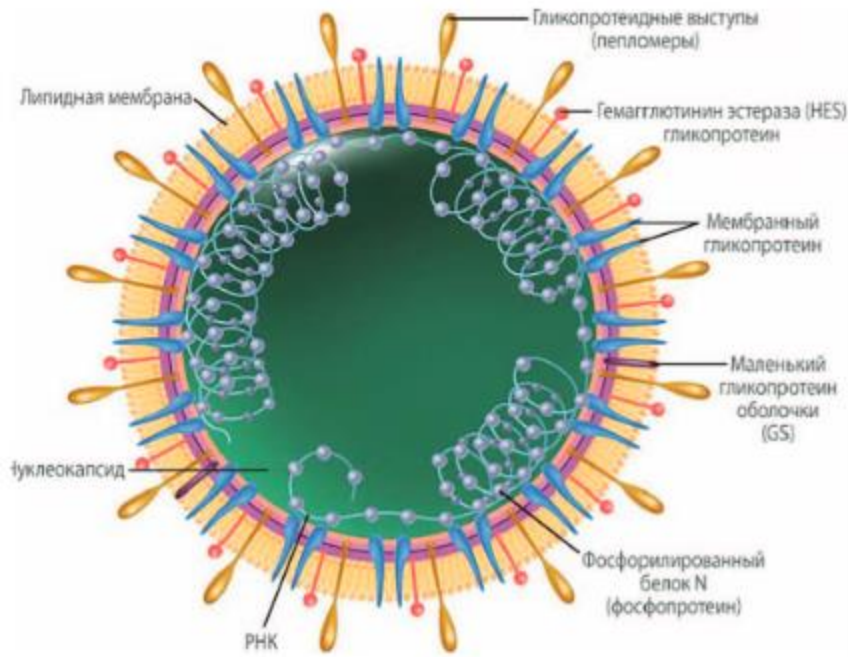
выявляется в кале начиная с 5-го дня заболевания. Частота ее обнаружения достигает максимума к 11-му дню.

У некоторых пациентов РНК SARS-CoV-2 может сохраняться в кале и после того, как исчезают респираторные симптомы, и результаты соответствующего исследования образцов, взятых из органов дыхания, становятся отрицательными.

При развитии COVID-19 с гастроинтестинальной манифестацией симптомов, важно, учитывая персистенцию вируса в эпителии ЖКТ, для контроля излечения провести анализ кала на ПЦР к SARS-CoV-2.



Этиология



❖ **Коронавирусы** – большое семейство РНК-содержащих вирусов, которые циркулируют среди млекопитающих и птиц. Часть из них вызывает заболевания у людей (в т.ч. тяжелый острый респираторный синдром (SARS), ближневосточный респираторный синдром (MERS) и др.).

❖ **SARS-CoV-2** принадлежит к подроду Sarbecovirus семейства Coronaviridae и является седьмым известным коронавирусом, которым может быть инфицирован человек.

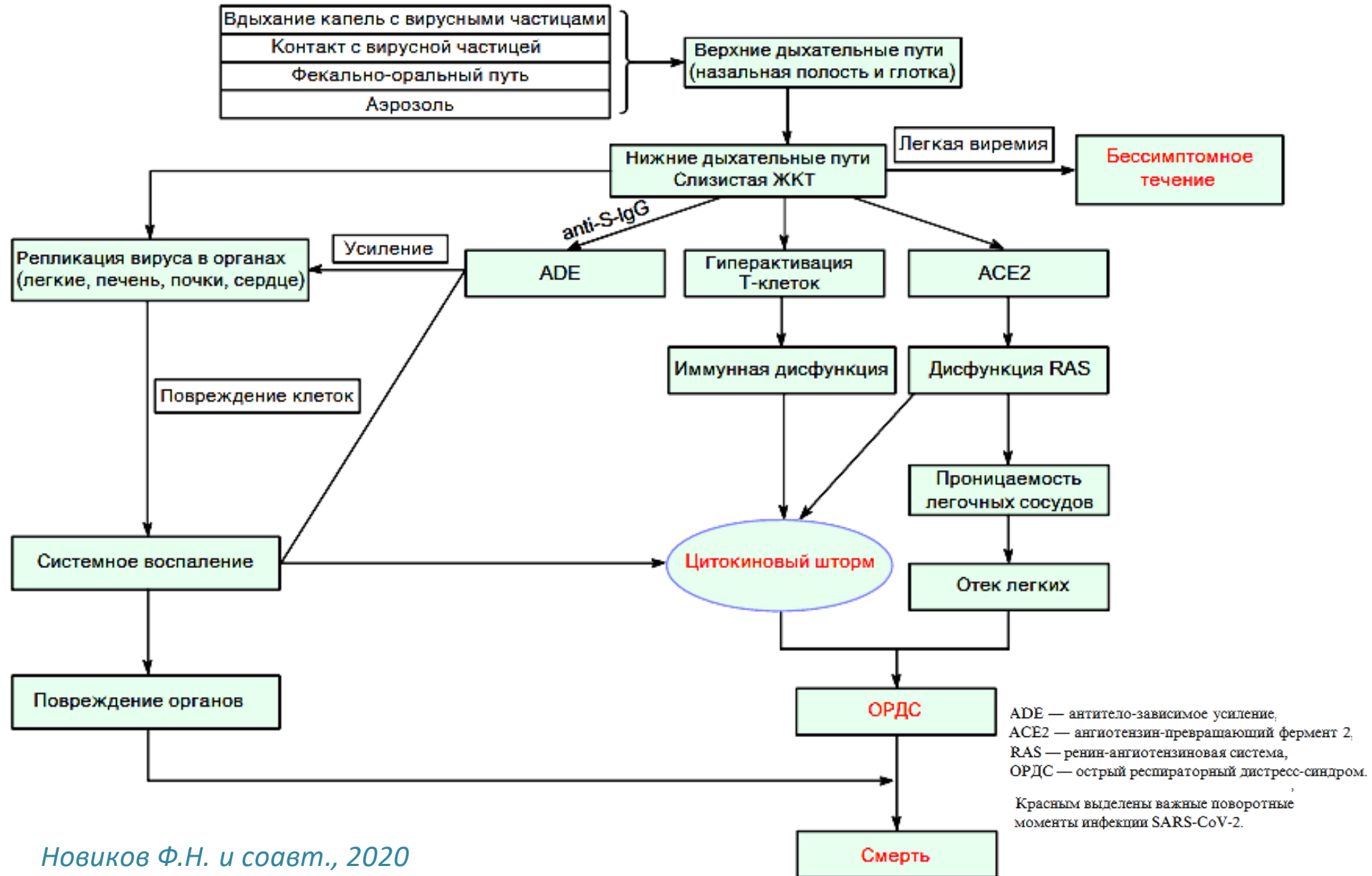
❖ Данный вирус отнесен ко II-й группе патогенности, как и некоторые другие представители этого семейства (вирус SARS-CoV, MERS-CoV). SARS-CoV-2 похож на SARS-подобные коронавирусы летучих мышей, однако он отличается от SARS-CoV и MERS-CoV.

Этиология

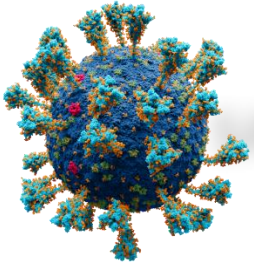
❖ Исходный штамм, выделенный из образцов от пациентов, госпитализированных в г. Ухань в декабре 2019 г., был отнесен к генетическому клейду L и является референсным геномом для всех последующих полученных при секвенировании последовательностей. В начале января 2020 г. несколько изменившийся штамм SARS-CoV-2 был отнесен к клейду S, а затем ученые также выделили клейд O.

❖ В дальнейшем, циркулирующие штаммы SARS-CoV-2 также продолжали накапливать отдельные точечные мутации в геноме, которые привели к выделению следующих двух клейдов: клейда V в середине января 2020 г. (с мутациями в белках NSP6 и ORF3) и клейда G с характерной мутацией D614G. Клейд G также разделился впоследствии (примерно с февраля 2020 г.) на два подклеяда GR и GH, самые распространенные в мире. Количество вариантов SARS-CoV-2 в настоящее время превышает 1000 различных генетических линий. Большинство зарегистрированных мутаций SARS-CoV-2 не имеют функционального значения, за исключением некоторых линий.

Патогенез инфекции SARS-CoV-2



Патогенез инфекции SARS-CoV-2



SARS-CoV-2

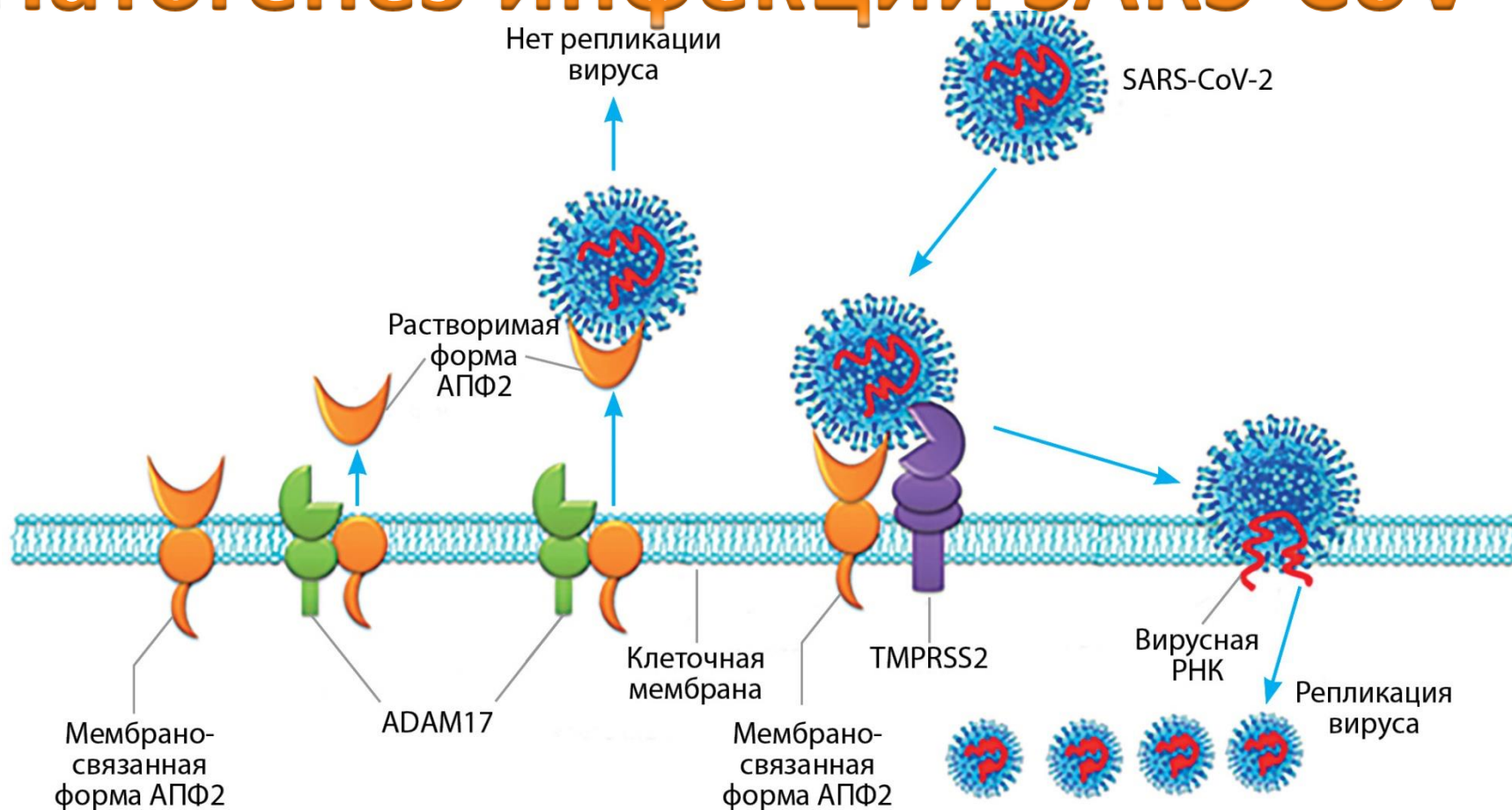


ACE2

SARS-CoV-2 проникает в организм через **рецепторы ACE2** (рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2)). Но высокая экспрессия этих рецепторов отмечается не только во II-м типе альвеолярных клеток (AT2) в легких, но и ряде других клеток, включая и **эпителий пищевода, железистые эпителиальные клетки желудка, двенадцатиперстной кишки и прямой кишки**, а также **клетки поджелудочной железы и др.**, что может приводить к возникновению симптомов поражения органов пищеварения.

В слизистой оболочке пищевода, желудка и кишечника присутствуют не только рецепторы ACE2, но и клеточные сериновые протеазы — **трансмембранные сериновые протеазы 2-го типа (TMPRSS2)**, которые взаимодействуют с S-белком коронавируса на клеточных мембранах.

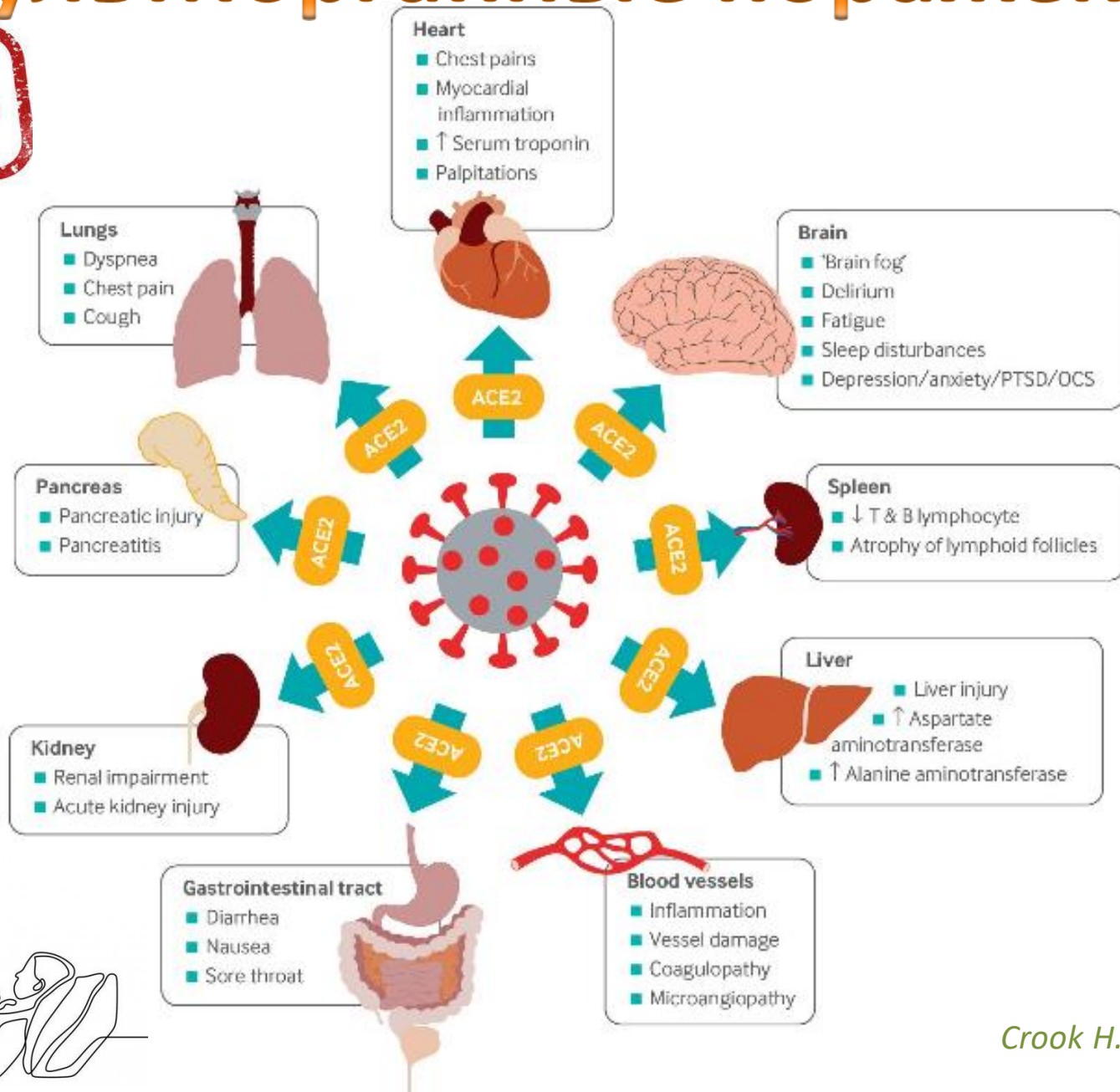
Патогенез инфекции SARS-CoV-2



Взаимодействие ренин-ангиотензиновой системы и SARS-CoV-2: TMPRSS2 – трансмембранная сериновая протеаза, расщепляет вирусный белок и отщепляет С-терминальный фрагмент от АПФ2, обеспечивая проникновение вируса SARS-CoV2 в клетки-мишени; ADAM1 – металлопротеиназа, расщепляет тканевую мембраносвязанную форму и высвобождает в циркуляцию растворимую форму АПФ2; мембраносвязанная форма АПФ2 – взаимодействует с рецепторсвязывающим доменом гликопротеина шипа SARS-CoV2; растворимая форма АПФ2 – регулирует иммунный ответ, действуя в качестве «перехватчика» вируса, предотвращая его связывание с рецептором мембраносвязанной формы АПФ2.

Викулова О.К. и соавт., 2020.

Мультиорганные поражения



Поражение верхних отделов ЖКТ



Поражение верхних отделов ЖКТ



Факторы риска неблагоприятного течения COVID-19 при хронических заболеваниях пищевода и желудка:

- ❖ ГЭРБ с эрозивным эзофагитом;
- ❖ эозинофильный эзофагит с дисфагией;
- ❖ *H. pylori*-ассоциированный эрозивный гастрит;
- ❖ НПВП-индуцированная гастроэнтеропатия;
- ❖ язвенная болезнь, осложненная кровотечением;
- ❖ болезнь Крона с поражением желудка, осложненная кровотечением.

*Лечение COVID-19 инфекции с применением высоких доз НПВП в течение 7—14 дней повышает риск развития НПВП-индуцированной гастроэнтеропатии и способствует обострению имеющихся у пациента хронических заболеваний верхних отделов ЖКТ: ГЭРБ, эозинофильного эзофагита с дисфагией, язвенной болезни, хронического *H. Pylori*-ассоциированного гастрита.*



Тактика ведения пациентов с поражением верхних отделов ЖКТ

- ❖ В условиях пандемии COVID-19 все плановые исследования желудочно-кишечного тракта (в т. ч. диагностика *H. pylori*) у пациентов с низким риском развития осложнений и онкопатологии могут быть отложены на постпандемический период.
- ❖ В ургентной ситуации при возникновении тяжелой дисфагии, болей в проекции пищевода, в эпигастрии, неоднократной рвоты, рвоты с кровью, а также при подозрении на желудочно-кишечное кровотечение выполняется экстренная эндоскопия с дальнейшим решением о комплексном обследовании пациента.
- ❖ Для контроля оккультных кровотечений из ЖКТ показано неинвазивное исследование — определение скрытой крови в кале методом иммуноферментного анализа.



Тактика ведения пациентов с поражением верхних отделов ЖКТ

❖ С учетом негативного влияния антибиотиков на иммунитет и риска формирования полирезистентной микрофлоры необходим строго дифференцированный подход к эрадикации *H. pylori*. При выявлении ассоциированных с *H. pylori* предраковых морфологических изменений, рака желудка, MALT-лимфомы, при развитии множественных эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка и ряда осложнений заболевания необходимо проведение эрадикационной терапии *H. pylori* с обязательным использованием рекомендованных схем и средств повышения эффективности эрадикации.

❖ В условиях пандемии COVID-19 ведение пациентов с кислотозависимыми заболеваниями осуществляется амбулаторно, при этом рекомендуется максимально использовать дистанционные средства коммуникации. ФГДС проводится только при первичной диагностике язвенной болезни, а также по экстренным показаниям при развитии осложнений.



Тактика ведения пациентов с поражением верхних отделов ЖКТ

Для контроля симптомов хронических заболеваний верхних отделов ЖКТ следует продолжать назначенную ранее терапию!

При кислотозависимых заболеваниях (ГЭРБ, хронический гастрит, дуоденит, пептическая язва) и для профилактики НПВП- и стероид-индуцированной гастропатии, препаратами выбора служат **ингибиторы протонной помпы**. При этом необходимо учитывать особенности межлекарственного взаимодействия и отдавать предпочтение **пантопразолу** 20–40 мг в сутки или **рабепразолу** 20 мг в сутки. Если требуется, антисекреторную терапию **можно дополнить невсасывающимися антацидами**: при склонности к запорам целесообразно отдавать предпочтение магний-содержащим препаратам, а при склонности к диарее – комбинированным (алюминий и магний-содержащие) и алюминий-содержащим антацидам, диоктаэдрическому смектиту.



Тактика ведения пациентов с поражением верхних отделов ЖКТ

Для купирования эпизодических (реже 1 раза в нед.) симптомов изжоги, регургитации, эпигастрального болевого синдрома, можно использовать «по требованию» невсасывающиеся антациды – без курса антисекреторных препаратов.

Для профилактики НПВП- и стероид-индуцированной гастропатии антисекреторные препараты можно сочетать с **ребамипидом** 300 мг в сутки до 8 нед.

При тошнотах, жалобах на чувство раннего насыщения, распирания и дискомфорта в эпигастрии препаратами выбора будут прокинетики: **итоприд** (150 мг в сутки – до 4-х нед.) и **домперидон** (30 мг в сутки).

!!! При использовании домперидона, согласно инструкции по применению, следует контролировать ЭКГ и не превышать длительность терапии в 7 дней.



Тактика ведения пациентов с поражением верхних отделов ЖКТ

!!! Назначая лечение по поводу кислотозависимых заболеваний у пациентов с COVID-19 необходимо провести анализ рисков межлекарственных взаимодействий используемых антисекреторных препаратов, прокинетиков и противорвотных агентов со средствами, применяемыми в терапии COVID-19.

Антациды имеют потенциальный риск взаимодействия с азитромицином, хлорохином и гидроксихлорохином (↓ абсорбция).

Метоклопрамид — с хлорохином, гидроксихлорохином, лопинавиром/ритонавиром.

Домперидон не рекомендован в комбинации с лопинавиром/ритонавиром, азитромицином, хлорохином и гидроксихлорохином.

Регулярно обновляющийся перечень межлекарственных взаимодействий представлен на электронном ресурсе Ливерпульской группы по лекарственному взаимодействию (The Liverpool Drug Interaction Group) (<https://www.covid19-druginteractions.org/>)



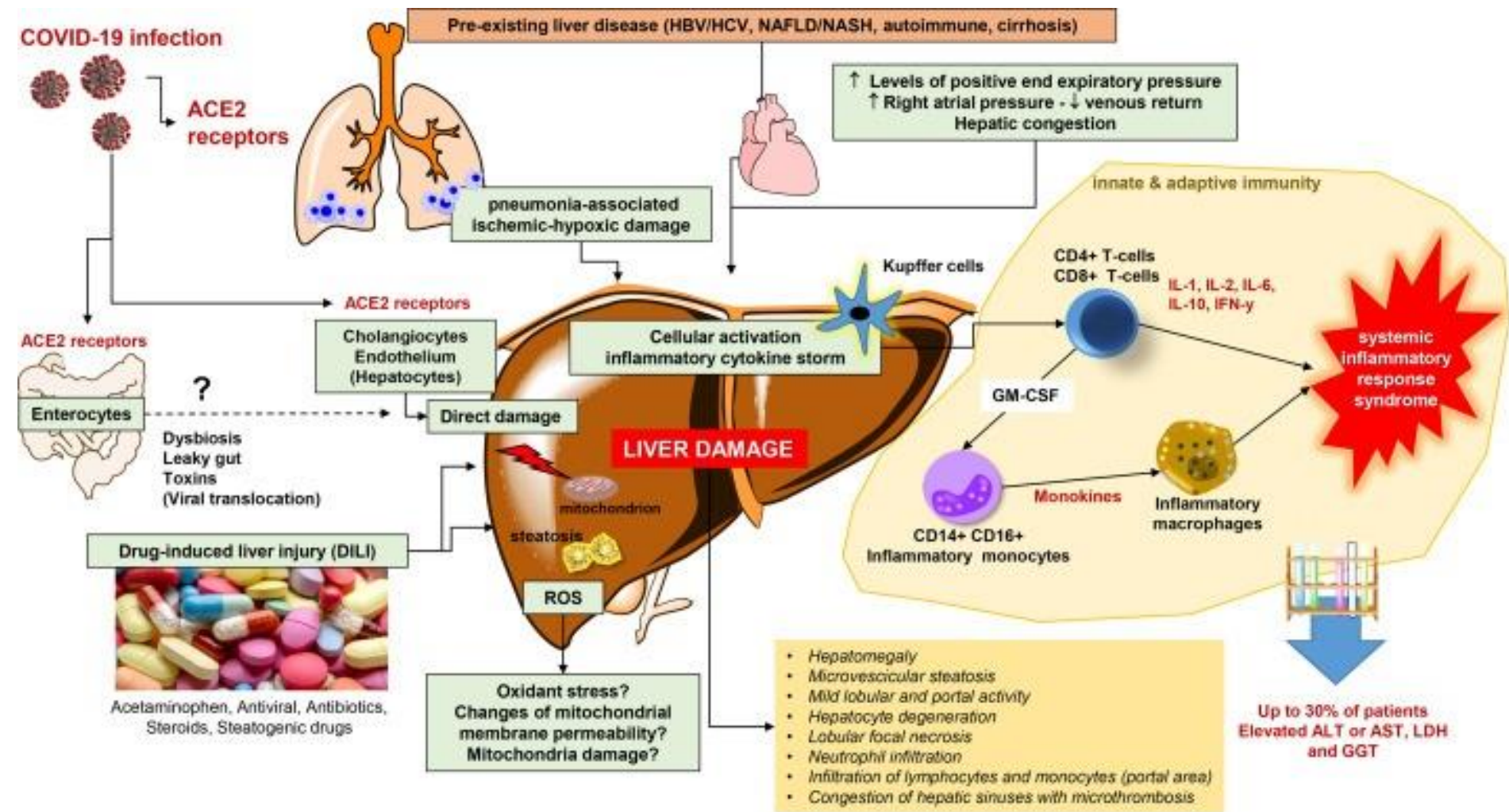
Поражение печени

Поражение печени обнаруживается у значительной части пациентов с COVID-19, особенно у тех, кто находится в тяжелом или критическом состоянии.





Поражение печени



Portincasa P. et al., 2020.



Поражение печени

Основные механизмы поражения печени при COVID-19

Прямое цитопатическое действие вируса SARS-CoV-2 на печень (проникновение вируса в клетку происходит путем связывания S-белка вируса с рецепторами АПФ2, значительное повышение экспрессии которого выявляется в холангиоцитах (~60% клеток) и в гепатоцитах (~2,5% клеток)

Иммунное воспаление («цитокиновый шторм» в рамках системного воспалительного ответа);

Лекарственно-индуцированное поражение печени на фоне применения для лечения инфекции COVID-19 препаратов с потенциальными гепатотоксичными эффектами.

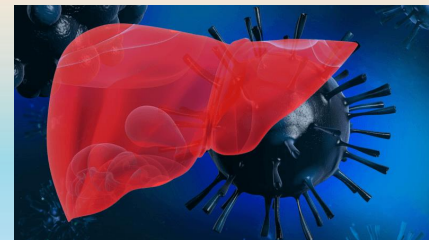




Поражение печени

Факторы тяжелого течения COVID-19 при хронических заболеваниях печени:

- ❖ тромбоцитопения;
- ❖ гипоальбуминемия;
- ❖ коморбидность: сопутствующая артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, ожирение);
- ❖ возраст старше 65 лет.



В настоящее время неизвестно, могут ли пациенты с хроническими заболеваниями печени, особенно с вирусным гепатитом В и/или С, быть более восприимчивыми к поражению печени SARS-CoV-2. Также неизвестно, увеличивается ли при инфицировании SARS-CoV-2 степень холестаза у пациентов с холестатическими заболеваниями печени (первичный билиарный холангит или первичный склерозирующий холангит) или с циррозом печени.



Поражение печени

Пациенты с хроническими заболеваниями печени — группы риска негативных исходов, связанных с COVID-19:

Группа высокого риска:

- пациенты с аутоиммунным гепатитом, получающие иммуносупрессивную терапию;
- пациенты с декомпенсированным циррозом печени и или пациенты с алкогольной болезнью печени;
- пациенты с прогрессирующим течением хронического заболевания печени, находящиеся в листе ожидания трансплантации печени;
- пациенты после трансплантации печени.

Группа умеренного риска:

- пациенты с компенсированным циррозом печени;
- пациенты с неалкогольной жировой болезнью печени и метаболическими нарушениями (сахарный диабет, заболевания сердечно-сосудистой системы, артериальная гипертензия, ожирение).



Показания к госпитализации при наличии у пациента хронического заболевания печени и COVID-19:

- ✓ умеренное/тяжелое течение инфекции COVID-19 у пациента с хроническим заболеванием печени;
- ✓ легкое течение инфекции COVID-19 при наличии у пациента с хроническим заболеванием печени дополнительных факторов риска (возраст >65 лет, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, низкий уровень лимфоцитов и альбумина);
- ✓ COVID-19 у пациента с циррозом печени или гепатоцеллюлярной карциномой;
- ✓ COVID-19 в пред- или посттрансплантационный период.

!!! Всегда подлежат госпитализации пациенты в группах высокого и умеренного риска, с декомпенсацией хронического заболевания печени.

Рекомендации по ведению пациентов с хроническими заболеваниями печени при лечении инфекции COVID-19



При увеличении активности АСТ и/или АЛТ более 5 норм пациентам с хроническими заболеваниями печени не рекомендуется назначать следующие препараты для лечения COVID-19:

Препарат (путь введения/механизм действия)	Целевое назначение препарата	Вопросы безопасности
Ремдесивир (Remdesivir) в/в/нуклеотидный аналог	Умеренное-тяжелое течение COVID-19	Тошнота/рвота Повышение АЛТ в 1–2 раза Аккумуляция препарата при остром почечном повреждении Не назначается при СКФ <30—50 мл/мин АСТ или АЛТ >5 ВГН
Тоцилизумаб (Tocilizumab) в/в/, моноклональный антагонист ИЛ-6	Тяжелое течение COVID-19 (повышение уровня ИЛ-6)	Не назначается при абсолютном числе нейтрофилов <2,000/мкл, количестве тромбоцитов <100·10¹²/л, АЛТ >5 ВГН
Сарилумаб (Sarilumab) п/к, моноклональные антитела	Тяжелое течение COVID-19 (повышение уровня ИЛ-6)	Не назначается при абсолютном числе нейтрофилов <2,000/мкл, количестве тромбоцитов <150·10¹²/л, АЛТ >5 ВГН
Ситуксимаб (Siltuximab) в/в/, моноклональные антитела	Тяжелое течение COVID-19 (повышение уровня ИЛ-6)	Не назначается при АЛТ >5 ULN

Рекомендации по ведению пациентов с хроническими заболеваниями печени при лечении инфекции COVID-19



Необходимо убедиться, что нет лекарственного взаимодействия между стандартным лечением заболеваний печени и тем, которое используется для лечения COVID-19. *Из-за потенциально серьезного повреждения печени у некоторых пациентов риск и последствия этих взаимодействий могут быть значительными!*

Препарат, средство, медикамент	Механизм действия	Рекомендации для пациентов с заболеваниями печени или после трансплантации печени
Ремдесивир (Remdesivir)	Ингибитор NUC/вирусной РНК-полимеразы (завершенная III фаза РКИ для лечения вируса Эбола) Ингибирует SARS-CoV-2 in vitro. Обоснование: Отчеты о случаях с COVID-19	Не ожидается соответствующих лекарственных взаимодействий. Нет опыта при лечении цирроза печени, но NUC может быть безопаснее, чем другие классы лекарств, основываясь на опыте с NUC при хронических гепатитах В и С Возможна токсичность для печени (повышение АЛТ)
Хлорохин/гидроксичлорохин ± азитромицин	Интерференция с клеточным рецептором ACE2 Ингибитор эндосомального подкисления слияния Обычно используется для лечения малярии и амебиоза Обоснование: Данные in vitro и in vivo	Исключить дефицит G6PD перед применением Лекарственные взаимодействия с иммунодепрессантами: тщательный мониторинг требуется для циклоспорина, такролимуса, сиролимуса, эверолимуса Терапия гидроксичлорохином не связана с изменением АЛТ и является чрезвычайно редкой причиной клинически выраженного острого повреждения печени (данные LiverTox)

Рекомендации по ведению пациентов с хроническими заболеваниями печени при лечении инфекции COVID-19

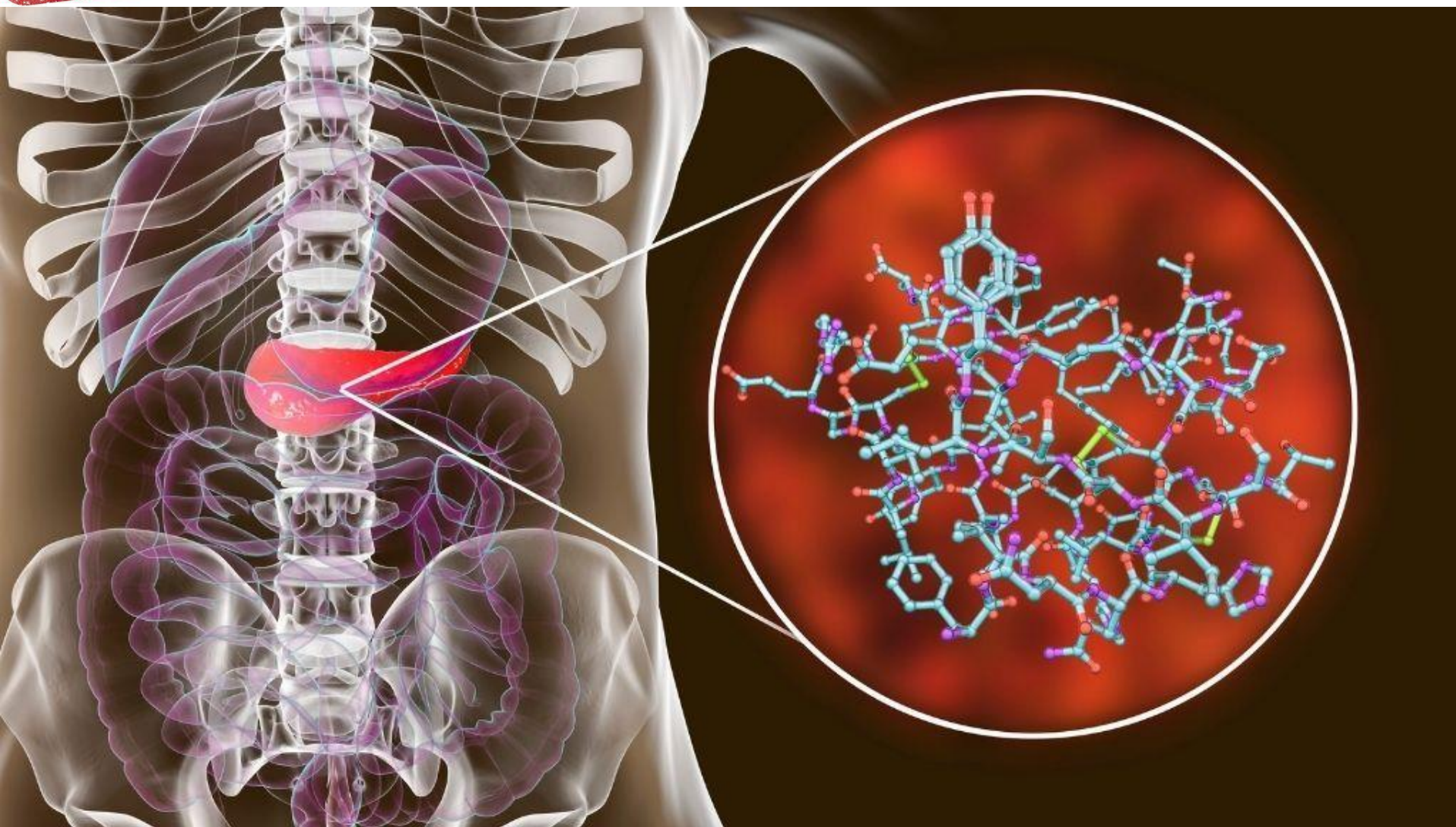
Метилпреднизолон (стероиды)	<p>Кортикостероиды связывают ядерные рецепторы, чтобы ослабить провоспалительные цитокины</p> <p>В основном используется у пациентов с септическим шоком</p> <p>В настоящее время НЕ рекомендуется ВОЗ</p>	<p>Риск других инфекций и выделения вируса может увеличиться у пациентов с декомпенсированным циррозом печени</p> <p>При назначении ГКС необходима антимикробная профилактика</p> <p>Риск реактивации HBV</p>
Умифеновир (Арбидол)*	<p>Может ингибировать проникновение вируса в клетки-мишени и стимулировать иммунный ответ, используемый для лечения гриппа в некоторых странах</p>	<p>Возможные лекарственные взаимодействия между арбидолом и ингибиторами и индукторами CYP3A4</p> <p>Потенциально метаболизируется в печени и кишечнике у человека.</p> <p>С осторожностью у пациентов с циррозом печени</p>
Favipiravir/favilavir*	<p>Аналог гуанина, РНК-зависимая РНК-полимераза (RdRp) — ингибитор, одобренный для гриппа в Японии</p> <p>Предварительные результаты исследования с 80 пациентами с COVID-19</p>	<p>Метаболизируется альдегидоксидазой и ксантинооксидазой</p> <p>Изоферменты CYP450 не участвуют в обмене веществ</p> <p>Возвышение АЛТ и АСТ возможно</p> <p>Нет данных по циррозу</p>
Софосбувир* <i>возможно сочетание с Рибавирином</i>	<p>Нуклеотидный аналог, RdRp-ингибитор.</p> <p>Одобрено для лечения хронического гепатита С</p> <p>Данные <i>in vitro</i> показывают связывание с SARS-CoV-2 RdRp</p>	<p>Хороший опыт у пациентов с хроническим гепатитом С, включая пациентов с декомпенсированным циррозом</p> <p>Рибавирин может вызвать тяжелую гемолитическую анемию</p>
Барicitиниб	<p>Ингибитор янус-киназы, может прерывать эндоцитоз вируса и внутриклеточную сборку вирусных частиц</p> <p>Может влиять как на воспаление, так и на проникновение в клетку вируса</p>	<p>Транзиторное легкое/умеренное повышение АЛТ</p> <p>Пациентам с декомпенсированным циррозом противопоказан</p>
Камостатмезилат *	<p>Блокирует сериновую протеазу TMPRSS2 <i>in vitro</i>, которая необходима для примирования белка S</p> <p>Лицензия в Японии для лечения хронического панкреатита</p>	<p>Пациенты с хроническим вирусным гепатитом и циррозом печени исключены из клинических испытаний в связи с риском развития хр. панкреатита</p> <p>Лекарственные взаимодействия неизвестны</p>

Рекомендации по ведению пациентов с хроническими заболеваниями печени при лечении инфекции COVID-19

Эмапалумаб	<p>Нацеливание на mAb интерферон-гамма Необходим для нивелирования синдрома высвобождения цитокинов, наблюдаемый у COVID-19</p> <p>Одобен для лечения гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза</p> <p>Планируется проведение клинического испытания COVID-19</p>	<p>Связано с легким и преходящим повышением АЛТ, обычно возникающим через несколько недель после начала лечения</p> <p>Риск реактивации туберкулеза, пневмоцистной инфекции, опоясывающего лишая</p> <p>Риск реактивации ВГВ невысокий</p>
Анакинра	<p>Антагонист рецептора интерлейкина-1</p> <p>Планируется проведение клинического испытания COVID-19</p>	<p>Минимальный печеночный метаболизм</p>
Лопинавир/ ритонавир	<p>Лопинавир/ритонавир являются утвержденными ИП для ВИЧ</p> <p>Данные <i>in vitro</i>, опыт пациентов с ОРВИ, отчеты о случаях применения COVID-19</p> <p>Не доказана эффективность <i>in vivo</i> при тяжелом течении COVID-19</p> <p>Многие центры прекратили его использование</p>	<p>Известны и хорошо изучены лекарственные взаимодействия с иммунодепрессантами. Ингибиторы mTOR (сиролимус, эверолимус) не следует назначать одновременно, для ингибиторов кальциневрина (циклоsporин, такролимус)</p> <p>Необходим тщательный мониторинг уровня лекарственного средства</p> <p>Риск гепатотоксичности, связанной с лопинавиром, у пациентов с очень распространенным заболеванием печени является низким</p> <p>Основываясь на опыте с ИСТ при ВГС, пациентов с декомпенсированным циррозом не следует лечить данными препаратами</p>
Тоцилизумаб	<p>Гуманизированный mAb, нацеленный на рецептор интерлейкина-6</p> <p>Для лечения синдрома высвобождения</p>	<p>Повышение АЛТ часто, но клинически очевидное повреждение печени с желтухой, кажется, редко</p> <p>Пациенты с декомпенсированным циррозом не должны лечиться.</p>

Поражение поджелудочной железы

COVID-19



Поражение поджелудочной железы

COVID-19

При COVID-19 поражение поджелудочной железы, как экзокринной, так и эндокринной ее части, является многофакторным процессом:

- ❖ **непосредственное повреждение SARS-CoV-2 экзокринной части ПЖ** через рецепторы АПФ-2;
- ❖ **цитопатическое действие SARS-CoV-2 на инсулин-продуцирующие клетки (бета-клетки) островкового аппарата ПЖ**;
- ❖ **системное воспаление и нарушение функционирования ПЖ на фоне тяжелого течения COVID-19**;
- ❖ **повреждение из-за провоспалительной среды в связи с повышенным уровнем ИЛ-1 β , моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 и т. д. в комплексе с нарушением иммунного ответа**;
- ❖ **микроциркуляторное повреждение (микротромбозы вследствие синдрома гиперкоагуляции)**;
- ❖ **вирус-индуцированная липотоксичность из ненасыщенных жирных кислот, вызывающая гиперлипаземию**;
- ❖ **прием лекарственных средств (кортикостероиды, нестероидные противовоспалительные препараты).**

Поражение поджелудочной железы



Группа риска ухудшения течения заболеваний ПЖ на фоне COVID-19:

- инфицирование SARS-CoV-2 может вызывать обострение/декомпенсацию патологического процесса при хроническом панкреатите;
- у пациентов с COVID-19, осложненным острым респираторным дистресс-синдромом в сочетании с проявлениями «цитокинового шторма», существенно повышается вероятность развития острого панкреатита.



Лабораторные проявления инфекции COVID-19 (повышение уровня СРБ, фибриногена, D-димера) могут быть также и проявлением развивающегося острого панкреатита.

Наличие «абдоминальных» симптомов инфекции COVID-19 (диарея, тошнота, рвота, отсутствие аппетита) при отсутствии респираторных симптомов или при появлении их в более поздние сроки требует проведения дифференциальной диагностики с поражениями ПЖ с комплексной оценкой клинической картины (хронологическая взаимосвязь симптомов — либо с традиционными провоцирующими факторами обострения панкреатита, либо, собственно, с COVID-19)

Поражение поджелудочной железы



Рекомендации по ведению пациентов

✓ Пациенты с экзокринной панкреатической недостаточностью: при верификации инфекции COVID-19 следует **продолжать заместительную ферментную терапию** препаратами панкреатина в прежних дозировках.

✓ Пациенты с панкреатогенным сахарным диабетом: согласно рекомендациям Международной диабетической федерации (IDF), следует **увеличить частоту контроля гликемии до 7—8 раз в сутки** (*целевой уровень гликемии должен быть 6—10 ммоль/л*) и контролировать показатель кетоновых тел в моче. Если пациент находится **на инсулинотерапии, ее необходимо продолжать** (*может потребоваться увеличение дозы инсулина на 5—10%*). Пациентам, не получающим инсулинотерапию **рекомендуется отменить препараты метформина, агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа**, заменив их на альтернативные. При показателях гликемии выше 13 ммоль/л рекомендован перевод на базис-болюсную инсулинотерапию с распределением дозы инсулина короткого действия и базального инсулина 50% / 50%.

Поражение поджелудочной железы

COVID-19

Рекомендации по ведению пациентов

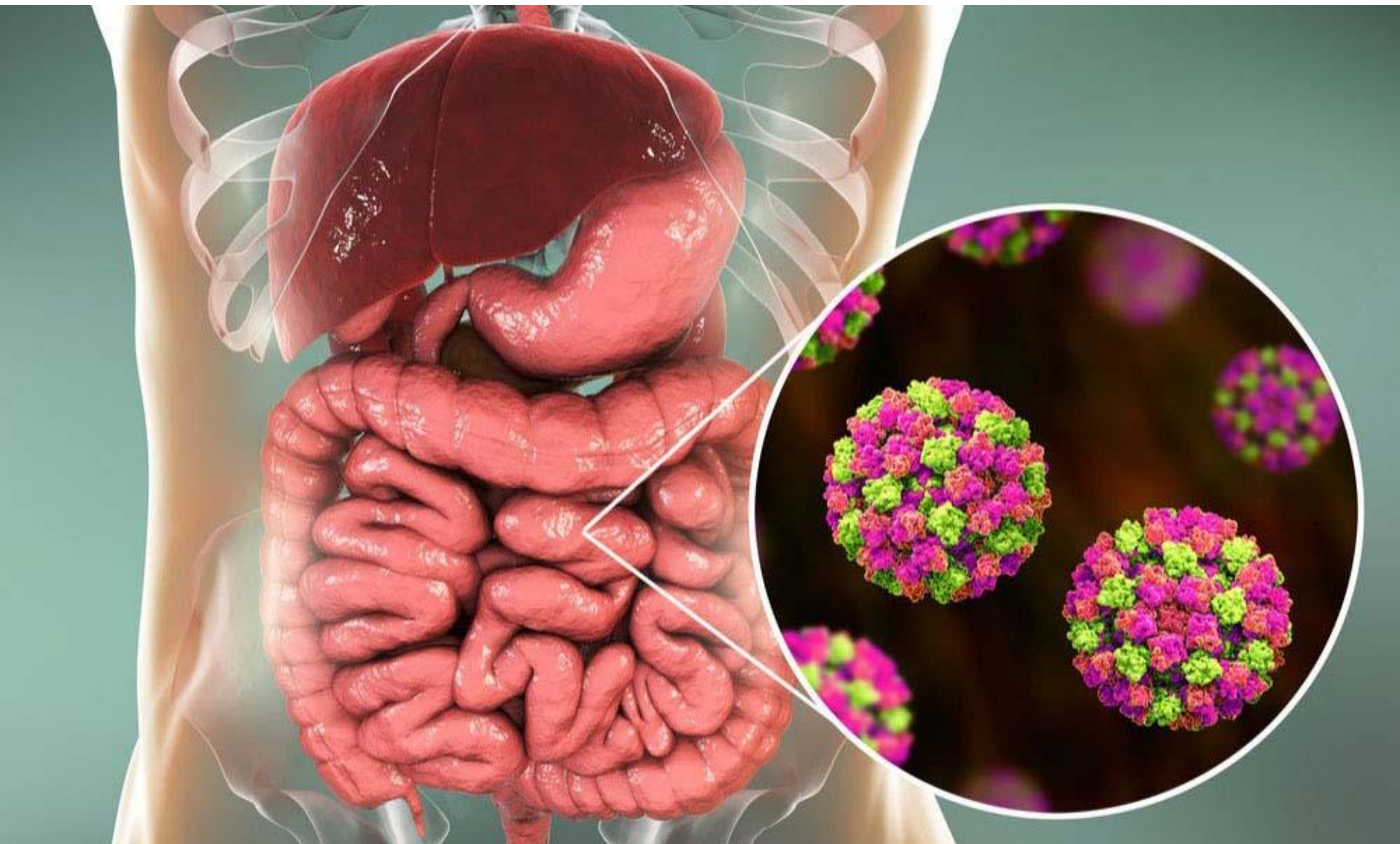


- ✓ **Гидроксихлорохин противопоказан** при тяжелых заболеваниях ЖКТ, включая тяжелое поражение ПЖ.
- ✓ **Лопинавир / ритонавир** — должен назначаться **с осторожностью** пациентам с панкреатитом.
- ✓ Следует учитывать потенциально опасные межлекарственные взаимодействия с противоопухолевыми препаратами, которые применяются в схемах комбинированной терапии при раке ПЖ: ритонавир+паклитаксел, ритонавир+иринотекан (**ритонавир усиливает токсические эффекты противоопухолевых препаратов**).

У пациентов с тяжелой формой COVID-19, а также при лечении гидроксихлорохином, комбинацией лопинавир/ритонавир следует определять концентрацию панкреатической изоамилазы и липазы для своевременной диагностики острого панкреатита. При выявлении повышенной активности панкреатических ферментов рекомендуется КТ органов брюшной полости для уточнения характера и объема поражения ПЖ.



Поражение кишечника





Поражение кишечника



- ❖ При COVID-19 нередко развиваются симптомы поражения кишечника, что может симулировать обострение и/или прогрессирование воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК).
- ❖ У пациентов с хроническими иммуновоспалительными заболеваниями (болезнь Крона (БК), язвенный колит (ЯК)) потенциальный риск инфицирования SARS-CoV-2 не выше, чем в общей популяции, однако существуют факторы неблагоприятного течения COVID-19 при ВЗК, в частности: активность ЯК или БК, пожилой возраст, коморбидность пациентов.
- ❖ Предупреждение обострения ВЗК поможет избежать фатального течения COVID-19: желательно не прерывать поддерживающую ремиссию ВЗК терапию.

Дифференциальный диагноз гастроэнтерологических симптомов при COVID-19 и обострений ВЗК

Симптомы	COVID-19	Обострение ВЗК
Гастроэнтерологические симптомы		
Потеря аппетита	39,9-78,6%	Редко, при выраженной интоксикации
Диарея	2-49,5%	Характерно
Тошнота, рвота	До 1/3 случаев	Редко, при выраженной интоксикации
Боль в животе	Нечасто — 2,2-6,0%	Характерно
Кровотечение	Как из верхних, так из нижних отделов ЖКТ 4-13,7%	Ректальное кровотечение характерно для ЯК. Для БК при поражении толстой кишки
Императивные позывы на дефекацию, тенезмы	Не описаны	Характерно для ЯК
Потеря вкуса	5,6-88%	Не характерно
Лабораторные исследования		
Клинический анализ крови	Лейкопения, лимфопения, реже — тромбоцитопения При ОРДС — характерны лейкоцитоз, нейтрофилез и лимфопения	Лейкоцитоз (на фоне хронического воспаления, при наличии абсцесса или на фоне стероидной терапии). При высокой активности — тромбоцитоз
СРБ крови	↑ коррелирует с тяжестью течения	↑ коррелирует с тяжестью течения
Лактатдегидрогеназа крови	↑↑	Норма
Ферритин крови	↑↑	Норма или снижен
Фекальный кальпротектин кала	Не описано	↑ коррелирует с распространенностью патологического процесса в кишечнике



Тактика ведения пациентов с ВЗК

Список препаратов, используемых при ВЗК, с точки зрения влияния на риск инфицирования SARS-CoV-2 (обнародован экспертами Международной организации по изучению воспалительных заболеваний кишечника (IOIBD)):

✓ не увеличивают риск инфицирования SARS-CoV-2:

месалазин, сульфасалазин, будесонид, ведолизумаб, устекинумаб;

✓ возможно увеличивают риск инфицирования SARS-CoV-2:
оральный преднизолон ≥ 20 мг/сут. (или другие системные кортикостероиды в эквивалентной дозе);

✓ препараты для лечения ВЗК с неизвестной позицией по риску увеличения инфицирования SARS-CoV-2:

ингибиторы ФНО- α , тиопурины, метотрексат, тофацитиниб.



Тактика ведения пациентов с ВЗК

- ✓ В период пандемии COVID-19 **фекальный кальпротектин** может быть использован в качестве неинвазивного маркера активности воспаления при ВЗК. **Эндоскопические и лучевые методы исследований должны быть ограничены** теми, которые срочно необходимы или будут непосредственно влиять на общий прогноз и лечение ВЗК (КТ или МРТ для диагностики осложнений, например, абсцесса или непроходимости).
- ✓ При выявлении SARS-CoV-2, но без клинических проявлений COVID-19, **пациенты с ВЗК безопасно могут продолжать оральный и ректальный прием препаратов 5-АСК** (месалазин, сульфасалазин).
- ✓ В случае приема стероидов, **пациентов следует перевести на более низкие дозы преднизолона (<20 мг/сут.)** или на будесонид, когда это возможно.
- ✓ Доступные методы лечения генно-инженерными биологическими препаратами (ингибиторы ФНО- α , ведолизумаб или устекинумаб) должны быть отложены на 2 нед. После 2-х недельного перерыва, если по-прежнему нет проявлений COVID-19, лечение этими препаратами можно возобновить.
- ✓ Если при выявлении SARS-CoV-2 пациент с DPR находился на терапии иммуносупрессорами (**тиопурины, метотрексат**) или принимал **тофацитиниб**, прием данных препаратов **должен быть временно прекращен**.



Тактика ведения пациентов с ВЗК

!!!

У пациентов с ВЗК, имеющих клинические проявления COVID-19, для выбора тактики лечения следует определить тяжесть COVID-19.

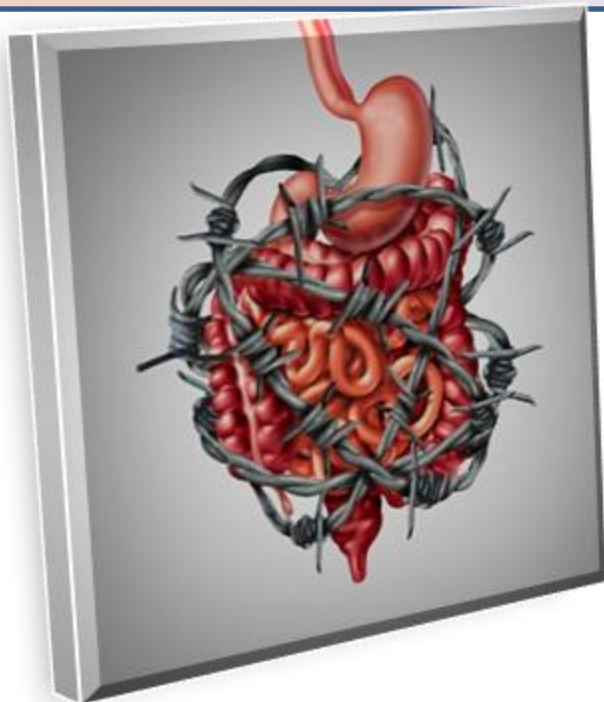
При легком течении COVID-19 госпитализация не требуется. Необходимо снизить дозу системных кортикостероидов (до 20 мг/сут. и ниже) или перевести на будесонид (только не в случае использования лопинавир/ритонавир). Лечение препаратами 5-АСК следует продолжить. Тиопурины, метотрексат и тофацитиниб следует прекратить. Введение биологических препаратов рекомендуется отложить на 2 нед. (возобновить при условии отрицательного теста на SARS-CoV-2).

При среднетяжелом и тяжелом течении COVID-19 – госпитализация по показаниям с фокусом на проведение лечения SARS-CoV-2. При выборе терапии для COVID-19 следует учитывать следующие факторы: ограничение введения внутривенных стероидов тремя днями, по возможности быстрое снижение орального приема преднизолона или переключения на будесонид, учитывая взаимодействие с лопинавир/ритонавиром. Можно продолжить прием препаратов 5-АСК, возможно использовать ректальную пену будесонида. Тиопурины, метотрексат и тофацитиниб следует прекратить на весь период острых проявлений COVID-19 (хотя в настоящее время проводятся исследования тофацитиниба для лечения COVID-19). Лечение биологическими препаратами можно отложить как минимум на 2 нед. до разрешения симптомов COVID-19 или выработки анти-SARS-CoV-2-антител.



Тактика ведения пациентов с СРК

В настоящее время имеется основание для ожидания роста впервые выявленных случаев синдрома раздраженного кишечника (СРК), а также увеличения выраженности гастроэнтерологических симптомов у пациентов с уже установленными функциональными заболеваниями кишечника. Эту ситуацию необходимо дифференцировать со случаями диарейного синдрома у пациентов с подтвержденным инфицированием SARS-CoV-2, т. к. известна тропность SARS-CoV-2 к эпителиальным клеткам терминального отдела подвздошной кишки и толстой кишки.



!!! SARS-CoV-2 в кишечнике может влиять на абсорбцию триптофана через АПФ2, приводя к снижению содержания антимикробного пептида и, следовательно, изменяя кишечную микробиоту.



Тактика ведения пациентов с СРК

- ✓ В подавляющем числе случаев в период эпидемии COVID-19 **первичную диагностику СРК можно отложить.** Исключение составляют: упорный болевой синдром, не купирующийся адекватной симптоматической терапией, появление «симптомов тревоги» и диарейный синдром у пациентов с подтвержденным инфицированием SARS-CoV-2.
- ✓ Необходимо проведение дифференциальной диагностики между поражением ЖКТ, вызванным SARSCoV-2 и течением (ухудшением) СРК.
- ✓ **В настоящее время не зарегистрировано неблагоприятных взаимодействий между препаратами, используемыми для купирования симптомов СРК и основными лекарственными средствами, рекомендуемыми для лечения COVID-19.** Однако на фоне приема препаратов для лечения COVID-19 возможны побочные эффекты со стороны ЖКТ (абдоминальная боль, диарея, запор), которые необходимо дифференцировать с симптомами СРК. При этом прием лекарственных средств в большинстве случаев может быть продолжен на фоне применения симптоматической терапии.



Тактика ведения пациентов с СРК

- ✓ Лечение побочных гастроэнтерологических эффектов, так же, как и проявлений СРК основано на симптоматическом подходе.
- ✓ При необходимости продолжения терапии COVID-19 и выраженной диарее необходима адекватная регидратация и поддержание электролитного баланса. Не противопоказано применение препаратов для контроля диареи (**лоперамид**). Но, учитывая влияние ритонавира на уровень лоперамида в крови, при совместном использовании этих препаратов *не рекомендовано превышать максимальную суточную дозу лоперамида (16 мг).*
- ✓ Для купирования абдоминальной боли пациентам с СРК рекомендованы **спазмолитические препараты: мебеверин, гиосцина бутилбромид, пинаверия бромид.** В случае некупирующихся болей в животе на фоне первичной симптоматической терапии, необходимо рассмотреть возможность дебюта других синдромосходных состояний и провести углубленный диагностический поиск для исключения органической патологии кишечника.
- ✓ Возможно использование средств, регулирующих синтез простагландинов E2 и I2 в СО кишечника и повышающих образование макромолекулярного гликопротеинового комплекса (ребамипид).



Выводы

- ❖ Наличие гастроэнтерологических симптомов инфекции COVID-19, особенно при отсутствии респираторных проявлений или при возникновении их в более поздние сроки, требует проведения тщательной дифференциальной диагностики с заболеваниями ЖКТ.
- ❖ Назначая терапию COVID-19 пациентам с хронической гастроэнтерологической патологией, следует соблюдать персонифицированный подход к лечению каждого пациента с учетом коморбидности, иммунного статуса и межлекарственных взаимодействий используемых препаратов.
- ❖ Необходимо дальнейшее изучение связи поражений органов пищеварения с COVID-19.



Благодарим за внимание!