

<sup>1</sup> Московский  
клинический  
научно-практический  
центр  
им. А.С. Логинова

<sup>2</sup> Городская  
клиническая  
больница № 15  
им. О.М. Филатова

<sup>3</sup> Московский  
государственный  
медико-  
стоматологический  
университет  
им. А.И. Евдокимова

<sup>4</sup> Тверской  
государственный  
медицинский  
университет  
Минздрава России,  
Тверь

# Гастроэнтерологические проявления у пациентов с инфекцией COVID-19

М.И. Шенгелия<sup>1</sup>, В.А. Иванова<sup>1</sup>, В.И. Вечорко, к.м.н.<sup>2</sup>, О.В. Аверков, д.м.н., проф.<sup>2</sup>,  
О.А. Шапсигова, к.м.н.<sup>2</sup>, Д.С. Бордин, д.м.н., проф.<sup>1, 3, 4</sup>

Адрес для переписки: Мариам Ивановна Шенгелия, m.shengelia@mknc.ru

Для цитирования: Шенгелия М.И., Иванова В.А., Вечорко В.И. и др. Гастроэнтерологические проявления у пациентов с инфекцией COVID-19 // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 30. С. 44–49.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-30-44-49

*В конце 2019 г. впервые были зарегистрированы случаи заражения инфекцией, которая вызывается вирусом SARS-CoV-2, поражает дыхательную систему, а также приводит к развитию симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта. В статье приведены данные о наиболее частых гастроэнтерологических проявлениях у пациентов с инфекцией COVID-19, возможных механизмах их развития. Показано влияние вируса SARS-CoV-2 на органы пищеварения, а также проанализированы особенности течения новой коронавирусной инфекции у пациентов с ранее имевшейся патологией желудочно-кишечного тракта.*

**Ключевые слова:** COVID-19, SARS-CoV-2, гастроэнтерологические проявления, ингибиторы протонной помпы, печень, поджелудочная железа

В декабре 2019 г. в провинции Хубэй в г. Ухань (Китай) был зарегистрирован первый случай заболевания новой коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Вскоре инфекция распространилась по всему миру [1]. 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила эту вспышку пандемией.

На текущий момент в мире зафиксировано свыше 50,1 млн случаев заболеваемости, из них более 1 млн с летальным исходом. В Российской Федерации зарегистрировано 1,7 млн случаев заболеваемости, из них 1,7% с летальным исходом. За короткий промежуток времени этот высококонтагиозный вирус создал опасную эпидемиологическую обстановку, дестабилизировавшую систему здравоохранения и экономику всего мира [2].

Клиническая картина инфекции COVID-19 впервые была описана группой китайских специалистов под руководством С. Huang в журнале The Lancet 24 января 2020 г. на примере 41 пациента [3]. Основные симптомы заболевания были схожи с проявлениями гриппа и включали лихорадку, непродуктивный кашель и миалгию. Проведенный позднее метаанализ результатов наблюдений 46 959 пациентов с инфекцией COVID-19 позволил описать клиническую картину заболевания более детально. Согласно этому анализу, клинические симптомы новой коронавирусной инфекции следующие: лихорадка (87,3%), сухой кашель (58,1%), диспноэ (38,3%), миалгия (35,5%), боль и чувство сдавления в грудной клетке (31,2%) [4].

По мере распространения инфекции COVID-19 появляются новые

данные о ее течении и симптомах, в том числе гастроинтестинальных проявлениях. При ретроспективном анализе данных установлено, что частота возникновения симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при инфекции COVID-19 варьируется в пределах 11,4–50% [5]. В метаанализе с участием свыше 4000 пациентов распространенность гастроэнтерологических симптомов составила 17% [6]. Дебют заболевания с гастроинтестинальных проявлений наблюдался в 3–10% случаев у взрослых. Метаанализ 47 исследований с участием 10 890 пациентов показал следующую частоту выявления симптомов со стороны ЖКТ: диарея 7,2–8,2%, тошнота или рвота 7,1–8,5%, боль в животе 2,0–3,4%. Повышение уровней аспаратаминотрансферазы (АСТ) зарегистрировано

в 13,6–16,5% случаев, аланинаминотрансферазы (АЛТ) – в 13,6–16,4%, билирубина – в 15,0–18,5% [7]. Сообщается о случаях манифестирования заболевания с гастроэнтерологических симптомов, проявляющихся в среднем за 1–5 дней до развития респираторных симптомов [8]. Описано течение заболевания с наличием диареи и рвоты без повышения температуры и других классических проявлений [9]. Следует отметить, что симптомы инфекции COVID-19 могут имитировать другие желудочно-кишечные заболевания, например воспалительные заболевания кишечника [10]. Появляется все больше данных, подтверждающих возможность фекально-орального пути передачи новой коронавирусной инфекции. С пятого дня заболевания РНК вируса SARS-CoV-2 может выявляться в кале. Метаанализ восьми исследований показал наличие РНК SARS-CoV-2 в кале в 40,5% случаев (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 27,4–55,1%) [11]. У некоторых пациентов РНК сохранялась после купирования симптомов заболевания и при наличии отрицательных мазков, взятых из носовой полости и ротоглотки [12, 13]. Механизм развития гастроэнтерологических симптомов на фоне инфекции SARS-CoV-2 изучается. Однако существует несколько теорий на этот счет. Первым этапом жизненного цикла вируса является рецепторная адсорбция вирусной частицы на поверхности клетки-мишени в результате специфического связывания первой субъединицы спайкового белка S1 с клеточным рецептором. Для SARS-CoV-2 таким является ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2). При изучении данного вируса установлено, что АПФ2 экспрессируется не только в клетках альвеолярного эпителия, но и в клетках слизистой оболочки полости рта, эпителия языка, холангиоцитах, гепатоцитах, в эпителии пищевода, тонкой и толстой кишки [14, 15]. По данным электронной микроскопии образцов, полученных у пациентов с инфекцией COVID-19, наблюдается повреждение слизистой оболочки пищевода, желудка и кишечника в виде эпизодической лимфоцитарной инфильтрации в плоском эпителии пи-

щевода и обильной инфильтрации плазматическими клетками и лимфоцитами с интерстициальным отеком слизистой оболочки желудка, двенадцатиперстной и прямой кишки. При окрашивании образцов выявлено, что патологические участки в основном распределяются в цитоплазме эпителиоцитов желудка и кишечника и ресничках железистых эпителиоцитов, но редко отмечаются в клетках плоского эпителия пищевода. Вирусный нуклеокапсидный белок обнаружен в цитоплазме клеток железистого эпителия желудка, двенадцатиперстной и прямой кишки [16]. При исследовании биоптатов ткани печени у пациентов, умерших в результате инфекции COVID-19, описан апоптоз гепатоцитов с набуханием митохондрий, дилатацией эндоплазматического ретикулума и уменьшением гранул гликогена вместе с широко распространенным некрозом [17]. В других исследованиях, несмотря на выявление РНК SARS-CoV-2 в ткани печени пациентов с инфекцией COVID-19, гистологическая картина в основном соответствовала ишемии печени [18] или ранее существовавшему заболеванию печени [19]. Было высказано предположение о влиянии цитокинового шторма на гистологические изменения. Исходя из этого, можно предположить, что желудочно-кишечные симптомы инфекции COVID-19 вызываются как прямым действием вируса, так и повреждением тканей и органов вследствие иммунного ответа.

Предполагается наличие трех основных механизмов возникновения желудочно-кишечных симптомов:

- ✓ тропизма SARS-CoV-2 к ЖКТ, определяющего соответствующую симптоматику у пациентов с инфекцией COVID-19;
- ✓ синдрома цитокинового шторма, при котором активированные лимфоциты выделяют большое количество цитокинов, что приводит к системному воспалительному ответу, вызывающему повреждение ЖКТ [20];
- ✓ нежелательных эффектов лекарственных препаратов (антибиотики, противовирусные препараты).

Влияние SARS-CoV-2 на верхние отделы ЖКТ недостаточно изучено. Основными симптомами при этом

являются потеря аппетита, тошнота, рвота и/или боль в животе. Снижение аппетита – наиболее распространенный симптом, хотя и достаточно неспецифичен [21].

По наблюдениям китайских исследователей, доля симптомов со стороны ЖКТ, особенно потеря аппетита и боль в животе, у пациентов, нуждающихся в лечении в условиях интенсивной терапии, выше, чем у пациентов с более легким течением заболевания: потеря аппетита – 66,7 и 30,4%, боль в животе – 8,3 и 0% соответственно [22]. Интересно, что у пациентов с гастроэнтерологическими проявлениями прогноз заболевания менее благоприятный, чем у пациентов без таких симптомов [23].

Опубликованы данные о распространенности тошноты и рвоты при инфекции COVID-19. В метаанализ было включено 26 исследований с участием 5955 пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Суммарная распространенность составляла 7,8% (95% ДИ 7,1–8,5). Анализ подгруппы (1901 пациент, семь исследований), включавшей пациентов из Германии, Сингапура, США, Австралии и Нидерландов, продемонстрировал более высокую распространенность – 14,9% (95% ДИ 13,3–16,6), чем в Китае – 5,2% (95% ДИ 4,4–5,9%) [7].

В настоящее время информация, подтверждающая непосредственное влияние вируса SARS-CoV-2 на пищевод, не получена, но имеются данные о частом выявлении изжоги как симптома COVID-19, требующей стандартной терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП) или блокаторами H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов [21].

В небольшом наблюдении (n=10) фамотидин при кислотных рефлюксах у пациентов с инфекцией COVID-19 продемонстрировал клинические преимущества. На фоне терапии этим препаратом отмечалась положительная динамика [24]. Впоследствии это было подтверждено в ретроспективном когортном исследовании с сопоставлением оценок предрасположенности [25].

Опубликованы данные о потенциальном влиянии ИПП на восприимчивость к SARS-CoV-2. Из 53 130 участвовавших в онлайн-опросе пациентов, принимавших препараты данной группы, диагноз инфекции

COVID-19 подтвержден у 3386 (6,4%) [26]. Авторы предположили, что прием ИПП – один из факторов риска заражения COVID-19. Вероятно, это может быть обусловлено гипохлоргидрией на фоне применения ИПП, которая нарушает эффективность кислотно-пептического барьера желудка от бактерий и вирусов [27]. Поскольку SARS-CoV-2 использует рецептор АПФ2 для быстрого проникновения и репликации в энтероцитах [28], повышение рН желудка > 3 в результате использования ИПП позволяет вирусу легче проникать в ЖКТ [7].

В регрессионном анализе у лиц, использовавших ИПП один (отношение рисков (ОР) 2,15; 95% ДИ 1,90–2,44) или два раза в день (ОР 3,67; 95% ДИ 2,93–4,60), значительно увеличилось шансы на положительный результат теста на COVID-19 по сравнению с теми, кто не принимал ИПП [26].

Вместе с тем при детальном анализе представленных данных следует обратить внимание, что основную когорту заболевших COVID-19 составили лица в возрасте 30–39 лет (74,5%). По мнению R. Hunt и соавт., в этом исследовании не учитывалось, что более молодые пациенты с COVID-19 менее склонны к использованию мер защиты, чем представители старшего поколения [21].

В очень большом (n = 132 316) корейском общенациональном когортном исследовании с сопоставлением оценок предрасположенности использование ИПП не увеличило восприимчивость к инфекции SARS-CoV-2, но было связано с худшими исходами COVID-19 [29]. Помимо антисекреторной активности ИПП обладают различными плеiotропными эффектами, в том числе противовоспалительным и иммуномодулирующим [30].

Результаты ряда исследований демонстрируют противовирусную активность, а данные одного исследования – ингибирование репликации SARS-CoV-2 [31]. Кроме того, ИПП влияют на насосы вакуолярной АТФазы, приводя к повышению эндолизосомного рН и нацеливаясь на эндосомные комплексы, критически важные для вирусного транспорта [21].

В ретроспективном исследовании у 179 пожилых пациентов, получавших ИПП, вероятность заражения

SARS-CoV-2 и развития COVID-19 была в 2,3 раза меньше (ОР 0,44, 95% ДИ 0,23–0,81), чем у пациентов, не принимавших ИПП [32].

Таким образом, опубликованные данные достаточно противоречивы. В исследовании, показавшем большое количество сопутствующих инфекций у больных, принимавших ИПП [33], почти у 50% пациентов не было четких показаний к кислотосупрессивной терапии. Это еще раз подчеркивает необходимость назначения лекарственных средств в эпоху COVID-19 только по показаниям.

Проводятся исследования влияния SARS-CoV-2 на состояние печени. Предполагают, что повреждение печени при инфекции COVID-19 – многофакторный процесс и может быть проявлением системной воспалительной реакции в результате нарушения гемодинамики, иммунной гиперактивности и активации цитокинов.

Показано, что семейство коронавирусов (CoV) способно напрямую воздействовать на печень, хотя о SARS-CoV-2 известно мало. Повреждение ткани печени отмечалось у 60% пациентов с инфекцией SARS-CoV-1, которая была идентифицирована как причина вспышки SARS в 2003 г. В гистологическом материале, полученном при биопсии ткани печени пациентов, инфицированных SARS, отмечалось усиление митоза и апоптоза вместе с положительной полимеразной цепной реакцией с обратной транскрипцией, соответствующей коронавирусной инфекции, связанной с SARS [34].

Геном SARS-CoV-2 на 82% идентичен геному SARS-CoV-1, поэтому предполагается, что у пациентов с инфекцией COVID-19 также возможно прямое повреждение печени в результате вирусной инфекции. Однако в описанном в литературе случае аутопсии геном вируса SARS-CoV-2 не был обнаружен в ткани печени пациента [35]. Отклонение от нормы хотя бы одного биохимического маркера печени выявлено у 53% пациентов с инфекцией COVID-19. На основании полученных данных исследовательской группы китайских ученых [36] было установлено, что повреждение печени в основном проявляется в виде умеренного цитолитического синдрома, реже встречается синдром

холестаза. Повышение уровней АСТ и АЛТ зарегистрировано в 22 и 21% случаев соответственно, изменение показателей щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы – в 4 и 18% случаев соответственно [37]. Лишь у 5% пациентов наблюдалось ранее существовавшее заболевание печени, что позволяет предположить прямую связь изменения биохимических маркеров печени с инфекцией [36]. Интересно, что исследование с использованием метода секвенирования РНК показало более высокую экспрессию АПФ2 в холангиоцитах по сравнению с гепатоцитами. Исследователи предположили, что SARS-CoV-2 может приводить к прямому повреждению внутрипеченочных желчных протоков [34].

Исследования показывают, что в большинстве случаев повреждения печени являются транзиторными, но могут возникать и стойкие повреждения. Более высокая степень поражения печени наблюдалась у лиц с тяжелой формой инфекции COVID-19 [38]. Китайские исследователи зафиксировали повышение уровней АСТ, АЛТ и общего билирубина у 39, 28 и 13% пациентов с тяжелым течением заболевания и у 22, 21 и 11% пациентов со среднетяжелым и легким течением соответственно [39].

Влияние COVID-19 на течение хронических заболеваний печени, таких как вирусные гепатиты, алиментарные и токсические гепатиты, неалкогольная жировая болезнь печени, недостаточно изучено. В исследовании с участием 1099 пациентов с инфекцией COVID-19 лишь 23 пациента были инфицированы вирусным гепатитом В. Тяжесть заболевания новой коронавирусной инфекцией у пациентов с гепатитом В не отличалась от таковой у пациентов без данной патологии [40]. Кроме того, у пациентов с инфекцией COVID-19 и аутоиммунным гепатитом роль глюкокортикостероидов в лечении заболевания в настоящее время неясна. Имеются данные, что COVID-19 может усугубить течение первичного билиарного холангита. Поэтому необходимо тщательно контролировать показатели уровней щелочной фосфатазы и гамма-



глутамилтрансферазы. С учетом иммунодефицитного состояния пациентов с циррозом и раком печени данные группы пациентов могут быть более восприимчивы к COVID-19 [38].

Последние данные указывают на перспективы применения препаратов урсодезоксихолевой кислоты при пневмонии и осложнениях (отек легких), вызванных SARS-CoV-2. Показано, что препараты урсодезоксихолевой кислоты стимулируют клиренс альвеолярной жидкости при липополисахарид-индуцированном отеке легких через ALX/cAMP/P13K-путь и оказывают положительный эффект на течение острого респираторного дистресс-синдрома [41].

Вирус SARS-CoV-2 способен вызывать повреждение ткани поджелудочной железы. Процесс сопровождается повышением ферментов (амилазы и липазы) и глюкозы в плазме крови. В группе из 52 пациентов с пневмонией, вызванной инфекцией COVID-19, у 17% больных наблюдалось повреждение поджелудочной железы, определяемое повышением уровня амилазы или липазы в крови. Однако у этих пациентов клинические симптомы острого панкреатита отсутствовали. Рецептор АПФ2 экспрессируется в островковых клетках поджелудочной железы, поэтому инфекция SARS-CoV-2 теоретически может вызвать повреждение клеток островков Лангерганса, приводящее к сахарному диабету. Из девяти пациентов с повреждением поджелудочной железы у шести уровень глюкозы в крови был повышен [42]. Механизмы, посредством которых может произойти повреждение поджелудочной железы, включают прямые цитопатические эффекты SARS-CoV-2 или не прямые системные воспалительные и иммуноопосредованные клеточные реакции, приводящие к повреждению органов или вторичным ферментативным аномалиям. Антипиретики, которые большинство пациентов в этом исследовании принимали до госпитализации, также могли вызывать лекарственное поражение поджелудочной железы [42].

Опубликованные данные аутопсии показывают, что частота развития

острого панкреатита при инфекции COVID-19 может быть выше диагностируемой на основании клинических данных [43]. При анализе данных клинических исходов стационарного лечения больных острым панкреатитом, опубликованных исследовательской группой из США, установлено, что заболеваемость и смертность значительно выше у пациентов с лабораторно подтвержденной (данные полимеразной цепной реакции) инфекцией COVID-19. Влияние SARS-CoV-2 на имеющееся заболевание поджелудочной железы и его исходы до конца не изучено. Поскольку острый панкреатит был основным диагнозом при поступлении в стационар, высокая внутрибольничная смертность у пациентов с острым панкреатитом и инфекцией COVID-19 объясняется не только собственно инфекцией. Тяжесть состояния, вызванная непосредственно острым панкреатитом при поступлении, стала основной причиной смерти, что было спрогнозировано исходя из высоких баллов по шкале BISAP в этой когорте. Несмотря на наличие тромботических и гликемических осложнений при остром панкреатите и COVID-19, существенной разницы в частоте возникновения тромбозов или эндокринной недостаточности между соответствующими когортами пациентов не наблюдалось. Роль инфекции COVID-19 как фактора риска развития сахарного диабета изучается [44].

Одним из наиболее распространенных симптомов инфекции COVID-19 со стороны ЖКТ является диарея. Во время вспышки SARS в Гонконге 2003 г., вызванной вирусом рода *Coronavirus*, у 20% заболевших наблюдалось нарушение стула [45, 46]. В среднем диарея продолжалась три-четыре дня и в большинстве случаев купировалась самостоятельно [46]. У пациентов с коронавирусом ближневосточного респираторного синдрома (MERS) встречались гастроинтестинальные проявления, такие как диарея, тошнота, рвота и боль в животе, – 11,5–32% случаев [47]. В метаанализ, проведенный Американской гастроэнтерологической

ассоциацией, были включены 43 исследования с участием 10 676 пациентов с COVID-19. Распространенность диареи в этих исследованиях составила 7,7% (95% ДИ 7,2–8,2). При этом распространенность диареи среди больных в Китае была ниже, чем у пациентов из других стран, – 5,8 (95% ДИ 5,3–6,4) и 18,3% (95% ДИ 16,6–20,1) соответственно. В одном из первых исследований, посвященных гастроинтестинальным проявлениям при инфекции COVID-19, включавшем 95 пациентов, у 23 (24%) имела место диарея. У 5,2% пациентов данный симптом наблюдался до госпитализации [48]. У большинства пациентов диарея развилась во время госпитализации, что могло быть связано с проводимой терапией. В наблюдении другой группы из 651 госпитализированного пациента 8,6% страдали диареей при поступлении до получения какой-либо терапии. Средняя продолжительность диарейного синдрома составила четыре дня (от одного до девяти дней). У большинства пациентов он купировался самостоятельно [5]. Терапия диареи преимущественно симптоматическая. Обычно используется порошок диоктаэдрического монтмориллонита и лоперамид, по необходимости применяются пробиотики и спазмолитики при наличии болевого синдрома. При электролитных нарушениях проводится регидратационная терапия [9].

Отсутствии респираторных проявлений не исключает инфекцию SARS-CoV-2. Следует отметить, что поражение пищеварительного тракта может не только сопровождать, но и быть единственным проявлением инфекции COVID-19. У пациентов могут развиваться симптомы со стороны ЖКТ незадолго до поступления в больницу или во время госпитализации [49, 50]. Из-за возможного дебюта заболевания с таких симптомов, как тошнота, рвота или диарея, пациенты, инфицированные SARS-CoV-2, могут быть госпитализированы в гастроэнтерологическое отделение, что усугубляет эпидемиологическую обстановку и затрудняет постановку диагноза. ●

## Литература

1. Zhu N., Zhang D., Wang W. *et al.* A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382. № 8. P. 727–733.
2. COVID-19 situation reports // [www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports](http://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports).
3. Huang C., Wang Y., Li X. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet.* 2020. Vol. 395. № 10223. P. 497–506.
4. Cao Y., Liu X., Xiong L., Cai K. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis // *J. Med. Virol.* 2020.
5. Jin X., Lian J.S., Hu J.H. *et al.* Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms // *Gut.* 2020. Vol. 69. № 6. P. 1002–1009.
6. Cheung K.S., Hung I.F.N., Chan P.P.Y. *et al.* Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong Cohort: systematic review and meta-analysis // *Gastroenterology.* 2020. Vol. 159. № 1. P. 81–95.
7. Sultan S., Altayar O., Siddique S.M. *et al.* AGA Institute rapid review of the gastrointestinal and liver manifestations of COVID-19, meta-analysis of international data, and recommendations for the consultative management of patients with COVID-19 // *Gastroenterology.* 2020. Vol. 159. № 1. P. 320–334.e27.
8. Luo S., Zhang X., Xu H. Don't overlook digestive symptoms in patients with 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020. Vol. 18. № 7. P. 1636–1637.
9. Tian Y., Rong L., Nian W., He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2020. Vol. 51. № 9. P. 843–851.
10. Bodini G., Demarzo M.G., Casagrande E. *et al.* Concerns related to COVID-19 pandemic among patients with inflammatory bowel disease and its influence on patient management // *Eur. J. Clin. Invest.* 2020. Vol. 50. № 5. P. e13233.
11. Parasa S., Desai M., Thoguluva Chandrasekar V. *et al.* Prevalence of gastrointestinal symptoms and fecal viral shedding in patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis // *JAMA Netw. Open.* 2020. Vol. 3. № 6. P. e2011335.
12. Xiao F., Tang M., Zheng X. *et al.* Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2 // *Gastroenterology.* 2020. Vol. 158. № 6. P. 1831–1833.e3.
13. Wu Y., Guo C., Tang L. *et al.* Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020. Vol. 5. № 5. P. 434–435.
14. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. *et al.* SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor // *Cell.* 2020. Vol. 181. № 2. P. 271–280.e8.
15. Zou X., Chen K., Zou J. *et al.* Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection // *Front. Med.* 2020. Vol. 14. № 2. P. 185–192.
16. Zhang Y., Geng X., Tan Y. *et al.* New understanding of the damage of SARS-CoV-2 infection outside the respiratory system // *Biomed. Pharmacother.* 2020. Vol. 127. ID 110195.
17. Wang Y., Liu S., Liu H. *et al.* SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19 // *J. Hepatol.* 2020. Vol. 73. № 4. P. 807–816.
18. Wichmann D., Sperhake J.P., Lütgehetmann M. *et al.* Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study // *Ann. Intern. Med.* 2020. Vol. 173. № 4. P. 268–277.
19. Tian S., Xiong Y., Liu H. *et al.* Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies // *Mod. Pathol.* 2020. Vol. 33. № 6. P. 1007–1014.
20. Tay M.Z., Poh C.M., Rénia L. *et al.* The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention // *Nat. Rev. Immunol.* 2020. Vol. 20. № 6. P. 363–374.
21. Hunt R.H., East J.E., Lanis A. *et al.* COVID-19 and gastrointestinal disease. Implications for the gastroenterologist // *Dig. Dis.* 2020.
22. Wang D., Hu B., Hu C. *et al.* Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // *JAMA.* 2020. Vol. 323. № 11. P. 1061–1069.
23. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2020. Vol. 41. № 2. P. 145–151.
24. Janowitz T., Gablenz E., Pattinson D. *et al.* Famotidine use and quantitative symptom tracking for COVID-19 in non-hospitalised patients: a case series // *Gut.* 2020. Vol. 69. № 9. P. 1592–1597.
25. Freedberg D.E., Conigliaro J., Wang T.C. *et al.* Famotidine use is associated with improved clinical outcomes in hospitalized COVID-19 patients: a propensity score matched retrospective cohort study // *Gastroenterology.* 2020. Vol. 159. № 3. P. 1129–1131.e3.
26. Almaro C.V., Chey W.D., Spiegel B.M.R. Increased risk of COVID-19 among users of proton pump inhibitors // *Am. J. Gastroenterol.* 2020. Vol. 115. № 10. P. 1707–1715.
27. Vaezi M.F., Yang Y.X., Howden C.W. Complications of proton pump inhibitor therapy // *Gastroenterology.* 2017. Vol. 153. № 1. P. 35–48.
28. Lamers M.M., Beumer J., van der Vaart J. *et al.* SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes // *Science.* 2020. Vol. 369. № 6499. P. 50–54.
29. Lee S.W., Ha E.K., Yeniova A.O. *et al.* Severe clinical outcomes of COVID-19 associated with proton pump inhibitors: a nationwide cohort study with propensity score matching // *Gut.* 2020.

30. Scarpignato C., Sloan J.A., Wang D.H., Hunt R.H. Gastrointestinal pharmacology: practical tips for the esophagologist [published online ahead of print, 2020 Aug 21] // Ann. NY Acad. Sci. 2020.
31. Touret F., Gilles M., Barral K. et al. In vitro screening of a FDA approved chemical library reveals potential inhibitors of SARS-CoV-2 replication // Sci. Rep. 2020. Vol. 10. № 1. P. 13093.
32. Blanc F., Waechter C., Vogel T. et al. Interest of proton pump inhibitors in reducing the occurrence of COVID-19: a case-control study // Preprints. 2020.
33. Luxenburger H., Sturm L., Biever P. et al. Treatment with proton pump inhibitors increases the risk of secondary infections and ARDS in hospitalized patients with COVID-19: coincidence or underestimated risk factor? // J. Intern. Med. 2020.
34. Chau T.N., Lee K.C., Yao H. et al. SARS-associated viral hepatitis caused by a novel coronavirus: report of three cases // Hepatology. 2004. Vol. 39. № 2. P. 302–310.
35. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // Lancet Respir. Med. 2020. Vol. 8. № 4. P. 420–422.
36. Lee C., Huo T.-I., Huang Y.-H. Gastrointestinal and liver manifestations in patients with COVID-19 // J. Chin. Med. Assoc. 2020. Vol. 83. № 6. P. 521–523.
37. Fan Z., Chen L., Li J. et al. Clinical features of COVID-19 related liver damage // medRxiv. 2020.
38. Zhang C., Shi L., Wang F.-S. Liver injury in COVID-19: management and challenges // Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2020. Vol. 5. № 5. P. 428–430.
39. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // N. Engl. J. Med. 2020. Vol. 382. № 18. P. 1708–1720.
40. Mao R., Liang J., Shen J. et al. Implications of COVID-19 for patients with pre-existing digestive diseases // Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2020. Vol. 5. № 5. P. 425–427.
41. Niu F., Xu X., Zhang R. et al. Ursodeoxycholic acid stimulates alveolar fluid clearance in LPS-induced pulmonary edema via ALX/cAMP/PI3K pathway // J. Cell Physiol. 2019. Vol. 234. № 11. P. 20057–20065.
42. Wang F., Wang H., Fan J. et al. Pancreatic injury patterns in patients with coronavirus disease 19 pneumonia // Gastroenterology. 2020. Vol. 159. № 1. P. 367–370.
43. Lax S.F., Skok K., Zechner P. et al. Pulmonary arterial thrombosis in COVID-19 with fatal outcome: results from a prospective, single-center, clinicopathologic case series // Ann. Intern. Med. 2020. Vol. 173. № 5. P. 350–361.
44. Dirweesh A., Li Y., Trikudanathan G. et al. Clinical outcomes of acute pancreatitis in patients with coronavirus disease 2019 // Gastroenterology. 2020. Vol. 159. № 5. P. 1972–1974.
45. Lee N., Hui D., Wu A. et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 348. № 20. P. 1986–1994.
46. Leung W.K., To K.F., Chan P.K. et al. Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection // Gastroenterology. 2003. Vol. 125. № 4. P. 1011–1017.
47. Chan J.F., Lau S.K., To K.K. et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease // Clin. Microbiol. Rev. 2015. Vol. 28. № 2. P. 465–522.
48. Lin L., Jiang X., Zhang Z. et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection // Gut. 2020. Vol. 69. № 6. P. 997–1001.
49. Song Y., Liu P., Shi X.L. et al. SARS-CoV-2 induced diarrhoea as onset symptom in patient with COVID-19 // Gut. 2020. Vol. 69. № 6. P. 1143–1144.
50. Xie S., Zhang G., Yu H. et al. The epidemiologic and clinical features of suspected and confirmed cases of imported 2019 novel coronavirus pneumonia in north Shanghai, China // Ann. Transl. Med. 2020. Vol. 8. № 10. P. 637.

## Gastroenterological Manifestations in Patients with COVID-19 Infection

M.I. Shengeliya<sup>1</sup>, V.A. Ivanova<sup>1</sup>, V.I. Vechorko, PhD<sup>2</sup>, O.V. Averkov, PhD, Prof.<sup>2</sup>, O.A. Shapsigova, PhD<sup>2</sup>, D.S. Bordin, PhD, Prof.<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup> A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

<sup>2</sup> O.M. Filatov City Clinical Hospital No. 15

<sup>3</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

<sup>4</sup> Tver State Medical University

Contact person: Mariam I. Shengeliya, m.shengeliya@mknc.ru

*At the end of 2019, there were first cases of infection caused by the SARS-CoV-2 virus, which affects the respiratory system, and also leads to the development of symptoms of the gastrointestinal tract. The article presents data on the most frequent gastroenterological manifestations in patients with COVID-19 infection and possible mechanisms of their development. Shown the influence of the SARS-CoV-2 virus on the digestive organs, and the features of the new coronavirus infection course in patients with previously existing pathology of the gastrointestinal tract are analyzed.*

**Key words:** COVID-19, SARS-CoV-2, gastroenterological manifestations, proton pump inhibitors, liver, pancreas