НЕГАТИВНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ КОРОНАВИРУСА НОВОГО ТИПА COVID-19 НА ОРГАНЫ ПИЩЕВАРЕНИЯ

CZU: 616.3:[616.98:578.834]

Олеся ГРОСУЛ-РАЙЛЯНУ

Докторальная школа биологических, геномических, химических и технологических наук, Молдавский государственный университет

THE EFFECT OF A NEW CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19) ON THE DIGESTIVE SYSTEM

The work is devoted to the search in the available scientific literature for the features of the impact of a new coronavirus infection on the digestive tract of patients. According to modern data, the presence of RNA virus in the feces of patients has been proven even after the disappearance of respiratory symptoms. Coronavirus intestinal epithelium affects the cells of the liver and pancreas, disrupting the excretory and endocrine functions of these organs. Therefore, in the treatment of coronavirus infection, it is important to correct the function of enteral digestion in patients.

Keywords: *new coronavirus infection, digestive tract.*

Согласно мнению большинства исследователей [1, 2, 8], прогноз заболевания при SARS COVID-19 определяется преимущественно поражением легких. Между тем при этом заболевании могут поражаться и другие органы и системы организма, в том числе и органы пищеварения. Желудочно-кишечный тракт наравне с респираторным трактом может служить «входными воротами инфекции». В настоящее время сведения об эпидемиологии, клинических особенностях, профилактике и лечении COVID-19 ограничены. Еще меньше данных о течении и исходах хронической патологии, в том числе болезней органов пищеварения на фоне COVID-19. Есть все основания полагать, что такие хронические болезни органов пищеварения, как аутоиммунные заболевания печени, воспалительные заболевания кишечника, циррозы печени, могут являться группой риска по тяжелому течению и неблагоприятному прогнозу заболевания при инфицировании вирусом SARS-CoV2.

Коронавирусы подразделяют на четыре рода: *Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus* и *Deltacoronavirus*. Естественными хозяевами большинства из известных в настоящее время коронавирусов являются млекопитающие. До 2002 г. коронавирусы рассматривались в качестве возбудителей легких и среднетяжелых заболеваний верхних дыхательных путей. В конце 2002 г. появился коронавирус (SARS-CoV), возбудитель атипичной пневмонии у людей. Данный вирус относится к роду *Betacoronavirus*. Природным резервуаром SARS-CoV служат летучие мыши, промежуточным хозяином являются циветы. В 2012 г. в Саудовской Аравии был выявлен новый коронавирус (MERS-CoV), вызывающий тяжелое поражение легких, так называемый «ближневосточный респира-

торный синдром». MERS-CoV также принадлежит роду *Betacoronavirus*, его основным природным резервуаром являются одногорбые верблюды. Новый коронавирус SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус, относящийся к роду *Betacoronavirus*. По имеющимся научным данным для этого вируса возможен фекально-оральный механизм передачи [7]. РНК SARS-CoV-2 обнаруживалась при исследовании образцов фекалий больных. Нуклеокапсидный белок COVID-19 был обнаружен в цитоплазме эпителиальных клеток слюнных желез, желудка, двенадцатиперстной кишки и прямой кишки, мочевыводящих путей, слезной жидкости [3]. Входными воротами возбудителя считаются эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника.

Следовательно, изучение литературных данных о поражении новой коронавирусной инфекцией органов пищеварения актуально и имеет практическое значение для науки.

Основная часть

Впервые РНК вируса COVID-19, имеющего официальное название SARS-CoV2, выявлена в кале в 2019 году у больного, поступившего с жалобами на тошноту и рвоту, к которым на следующий день присоединилась диарея [11]. РНК SARS-CoV-2 выявляется в кале начиная с пятого дня заболевания. Частота ее обнаружения достигает максимума к 11-му дню. У небольшой части больных РНК может сохраняться в кале и после того, как исчезают респираторные симптомы [22].

Возникновению желудочно-кишечных симптомов способствует присутствие на мембранах эпителиалия желудка, двенадцатиперстной кишки и прямой кишки рецепторов к ангиотензинпревращающему ферменту-2, посредством которых, как и в альвеолах, вирус проникает в организм [12]. Частота гастроэнтерологических жалоб у больных с подтвержденным диагнозом COVID-19 находилась на уровне 3–8 % [10].

Наиболее частыми гастроэнтерологическими симптомами оказались анорексия (83,8 %), диарея (29,3 %), рвота (0,8 %), боль в животе (0,4 %). Такие пациенты требовали более длительных сроков наблюдения в условиях стационара (9 дней) по сравнению с больными без указанных симптомов (7,3 дня, $p = 0,02$). Боль в животе наблюдалась чаще у больных с тяжелым течением COVID-19, поступавших в отделение интенсивной терапии [21]. Характеризуя диарею, авторы обратили внимание на то, что она чаще всего развивалась уже во время госпитализации и потенциально могла быть обусловлена применением антибиотиков. Кроме того, она могла способствовать развитию таких осложнений, как кровотечения из эрозий и язв ЖКТ [14]. В некоторых случаях диарея может выступать на первый план в клинической картине заболевания. Так, Y. Song и соавт. [19] описали больного, который был госпитализирован с жалобами на диарею (с частотой 3–4 раза в сутки) и умеренную лихорадку. Тем не менее при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки была выявлена двухсторонняя пневмония. После специфической противовирусной терапии диарея

прекратилась. Респираторные признаки коронавирусной инфекции возникают значительно позже гастроэнтерологических симптомов или не проявляются вообще. Была выдвинута гипотеза, что типичные респираторные симптомы свойственны преимущественно первой волне заболевших коронавирусной инфекцией, а симптомы желудочно-кишечного тракта — второй волне [20]. X. Jin et al. [12] обследовали 74 пациентов с гастроэнтерологическими жалобами и пришли к выводу, что тяжелые и критические ее формы встречались у них чаще (соответственно 22,97 и 31,08%), чем у больных с легочной формой заболевания (8,14 и 20,45 %). У больных с COVID-19, у которых отмечались гастроэнтерологические жалобы, чаще были лихорадка, общая слабость и одышка.

В литературе обсуждается также проблема взаимосвязи COVID-19 и хронических воспалительных заболеваний кишечника. По данным S. Mazza et al. [16], факторами ухудшения прогноза заболевания при COVID-19 являются лечение иммуносупрессорами, высокая активность течения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) и наличие мальабсорбции, пожилой возраст пациентов с ВЗК, наличие у больных с ВЗК сопутствующего сахарного диабета и гипертонической болезни, присутствие у беременных признаков ВЗК. В случае возникновения COVID-19 больным с ВЗК рекомендуется прекратить прием преднизолона (если они получали его в дозе более 20 мг в сутки), азатиоприна и метотрексата [15, 18].

Коронавирус способен поражать клетки печени, что подтверждается повышенной экспрессией рецепторов АПФ-2 в холангиоцитах [5, 23]. Гистологическое исследование биоптатов печени у больных с COVID-19 выявляет мелкокапельную жировую инфильтрацию и слабовыраженное воспаление в дольках печени [24]. COVID-19 часто ассоциируется с преходящим подъемом уровня трансаминаз, что может отражать общую активацию иммунной системы или воспаление, вызванное циркулирующими цитокинами [17]. Повышение уровня трансаминаз (как правило, в 2 раза по сравнению с нормальным) было отмечено у 43–57% больных с инфекцией COVID-19 [6, 9]. Кроме того, уровень трансаминаз может повышаться на фоне приема противовирусных препаратов и возвращается к норме после прекращения лечения [17]. Кроме того, было показано, что повышение уровня аланиновой аминотрансферазы (АЛТ), снижение содержания тромбоцитов, а также низкий уровень альбумина в крови в момент поступления, ассоциируют с высокими показателями летальности больных [25].

В настоящее время разрабатываются вопросы питания больных с коронавирусной инфекцией. Показана целесообразность включения в пищевой рацион не менее 1,5 стакана жидкого молока в день или других молочных продуктов, эквивалентных ему по содержанию белка (например, 38 г сухого молока, 30 г сыра и т.д.), а также увеличения потребления молочных продуктов, ферментированных молочно-кислыми бактериями или обогащенных пробиотиками. Установлено, что лактоферрин уменьшает проникновение SARS-CoV-2 в клетку, блокируя прикрепление вируса к клеточной мембране. В свою очередь, α-лактальбумин может поддерживать баланс кишечной микробиоты и стимулировать

синтез глутатиона, регулирующего функции лимфоцитов и других клеток иммунной системы, оказывая тем самым положительное влияние на иммунный ответ. Рекомендуется снизить потребление песочного сахара до менее 5 г в сутки и включать в рацион овощи, фрукты, бобовые и цельнозерновые продукты (овес, коричневый рис, ячмень, пшено, макаронные изделия из твердых сортов пшеницы, хлеб и лепешки из цельнозерновой муки). Обсуждается значение витамина В3 в предотвращении тяжелого повреждения легочной ткани. При этом ВОЗ призывает отказаться от приема биологически активных добавок, маркированных как «Стимулирующие иммунитет» [4].

Заключение

Вирус COVID-19 может поражать желудочно-кишечный тракт несколькими путями. Во-первых, возможно рецепторопосредованное проникновение вируса в клетки организма. Во-вторых, он способен индуцировать воспаление и изменять проницаемость слизистых оболочек. Наконец, вирус, возможно, влияет на состав микробиоты кишечника, нарушает взаимодействие «кишечник–легкие» и таким образом дополнительно способствует прогрессированию респираторных симптомов. В этом случае с целью укрепления иммунной системы слизистых оболочек пищеварительного и респираторного трактов целесообразно назначение лекарственных средств, восстанавливающих их защитный барьер, что потенциально способно снизить вероятность инфицирования новым коронавирусом. Остаются неизученными вопросы, касающиеся связи желудочно-кишечных симптомов с риском развития пневмонии, острой дыхательной недостаточности, острого респираторного дистресс-синдрома, сепсиса.

Литература:

1. ДРАПКИНА, О.М., МАЕВ, И.В., БАКУЛИН, И.Г., НИКОНОВ, Е.Л., ЧУЛАНОВ, В.П., БЕЛОУСОВА, Е.А., ВЕСЕЛОВ, А.В., САЙГАНОВ, С.А., СИМАНЕНКОВ, В.И., БАКУЛИНА, Н.В., АВАЛУЕВА, Е.Б., ОГАНЕЗОВА, И.А., СКАЛИНСКАЯ, М.И., СКАЗЫВАЕВА, Е.В., КАШИН, С.В., КУВАЕВ, Р.О. Болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. В: *Профилактическая медицина*, 2020, т.23, №3, с. 2120-2152.
2. ЕСАУЛЕНКО, И.Э., НИКИТЮК, Д.Б., АЛЕКСЕЕВА, Н.Т., ШЕВЧЕНКО, А.А., СОКОЛОВ, Д.А., КЛОЧКОВА, С.В., КВАРАЦХЕЛИЯ, А.Г., ФИЛИН, А.А., ТУТЕЛЬЯН, В.А. Патоморфологические и молекулярно-биологические аспекты повреждения кровеносных сосудов при COVID-19. В: *Журнал анатомии и гистологии*, 2020, т.9, №4, с. 9-18.
3. Anand, E.R., Major, C., Pickering, O., Nelson, M. Acute pancreatitis in a COVID-19 patient. Br J Surg. 2020. [Epub ahead of print]. https://doi.org/10.1002/bjs.11657.
4. British Dietetic Association. COVID-19 / Coronavirus - Advice for the General Public: «Can I boost my immune system through my diet?» 16 Mar 2020 [updated April 14 2020]. BDA: BDA; Available from https://www.bda.uk.com/resource/covid-19-corona-virus-advice-for-the-general public.html.
5. Chai X., Hu L., Zhang Y., Han W., Lu Z., Ke A., et al. Specific ACE2 Expression in cholangiocytes COVID-19 may cause liver damage after 2019-nCoV infection. bioRxiv. 2020; https://doi.org/10.1101/2020.02.03.931766.

6. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020; 395(10223): 507-13. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
7. Cheung K., Hung I., Chan P. et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples from the Hong Kong Cohort and Systematic Review and Metanalysis, Gastroenterology. 2020. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.065.
8. Chou R. Dana T., Buckley D.I., Selph S. Epidemiology of and risk factors for coronavirus infection in health care workers: a living rapid review //Annals of internal medicine. – 2020. – T. 173. – №. 2. – C. 120-136.
9. Fan Z., Chen L., Li J., Tian C., Zhang Y., Huang S., Liu Z., Cheng J. Clinical Features of COVID-19-Related Liver Damage. 2020. Available at SSRN 3546077. https://doi.org/10.2139/ssrn.3546077.
10. Guan W.-J., Ni Z.-Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X., et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020;382(18):1708-20. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032.
11. Holshue, Michelle L., et al. "First case of 2019 novel coronavirus in the United States." New England Journal of Medicine (2020).
12. Jin X., Lian J.-S., Hu J.-H., Gao J., Zheng L., Zhang Y.-M., et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. Gut. 2020;69(6):1002-09. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320926.
13. Jin, Z., Zhao, Y., Sun, Y., Zhang, B., Wang, H., Wu, Y., ... & Rao, Z. (2020). Structural basis for the inhibition of SARS-CoV-2 main protease by antineoplastic drug carmofur. Nature structural & molecular biology, 27(6), 529-532.
14. Lin L., Jiang X., Zhang Z., Huang S., Zhang Z., Fang Z., et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. Gut. 2020; 69(6):997-1001 https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321013.
15. Mao, R., Liang, J., Shen J., Ghosh S., Zhu L.-R., Yang H., et al. Implications of COVID-19 for patients with pre-existing digestive diseases. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5(5):425-27. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30076-5.
16. Mazza S., Sorce A., Peyvandy F., Vecchi M., Caprioli F. A fatal case of COVID-19 pneumonia occurring in a patient with severe acute ulcerative colitis. Gut. 2020;69(6):1148-49. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321183.
17. Ong J., Young B.E., Ong S. COVID-19 in gastroenterology: a clinical perspective. Gut. 2020;69(6):1144-45. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321051.
18. Rubin D.T., Abrey M.T., Rai V., Siegel C.A. International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease. Management of Patients with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis During the COVID-19 Pandemic: Results of an International Meeting. Gastroenterology. 2020; S0016-5085(20)30465-0. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.002.
19. Song Y., Liu P., Shi X.L., Chu J.L., Zhang J., Xia J., et al. SARS-CoV-2 induced diarrhea as onset symptom in patient with COVID-19. Gut. 2020;69(6):1143-44. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320891.
20. Ungaro R.C., Sullivan T., Colombel J.-F., Patel G. What should gastroenterologists and patients know about COVID-19? Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18(7):1409-11. https://doi.org/10.1016/j.cgh2020.03.02.

21. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020;323(11):1061-69. https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585.
22. Xiao F., Tang M., Zheng X. et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-Gastroenterology. 2020; 158: 1831–1833
23. Xu J., Helfand B. Genetic risk score linked with younger age diagnosis of prostate cancer. Oncology Times. 2020;42(6):8,36. https://doi.org/10.1097/01.cot.0000658832.18056.12.
24. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C., et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med. 2020; 8(4):420-2. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
25. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet.2020;395(10229):1054-62. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3.