

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ И СООБЩЕНИЯ

SCIENTIFIC REVIEWS AND REPORTS

DOI: 10.12731/2658-6649-2022-14-4-271-279

УДК 616-00

ПОСТ-COVID И ЕГО ПРОЯВЛЕНИЯ СО СТОРОНЫ
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА*Л.Д. Садретдинова, Х.Х. Ганцева, А.В. Тюрин*

В данной статье проведен обзор литературы, посвященный столь актуальной по эпидемиологической ситуации теме, о влиянии COVID-19 на органы пищеварения и постковидных проявлений со стороны желудочно-кишечного тракта. Представлен обзор более 15 международных литературных источников и метаанализов, приведены достоверные факторы о пост-COVID проявлениях. В зависимости от течения и длительности COVID-19 представлены определения диагноза, а также представлен мультисистемный характер пост-COVID. Основной целью данной статьи является провести обзор литературы и метаанализы из источников для оценки влияния COVID-19 на желудочно-кишечный тракт и характера пост-COVID проявлений со стороны желудочно-кишечного тракта. Пандемия COVID-19 захватила миллионы людей во всем мире, оставив глобальное бремя, поэтому важно продолжение изучения теоретических и клинических основ заболевания как в основном периоде заболевания, так и полиорганных проявлений COVID-19, как системных патофизиологических последствий. Основным выводом данной статьи можно обоснованно говорить о негативном влиянии SARS-CoV-2 на желудочно-кишечный тракт в острый период, а также выявлены отдаленные последствия влияния вируса на желудочно-кишечный тракт. Органы пищеварения, так же, как и органы дыхания являются входными воротами вируса.

Ключевые слова: *желудочно-кишечный тракт; COVID-19; пост-COVID; рецепторы АПФ-2; мультисистемный характер пост-COVID*

Для цитирования. *Садретдинова Л.Д., Ганцева Х.Х., Тюрин А.В. Пост-COVID и его проявления со стороны желудочно-кишечного тракта // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. 2022. Т. 14, №4. С. 271-279. DOI: 10.12731/2658-6649-2022-14-4-271-279*

POST-COVID AND ITS GASTROINTESTINAL MANIFESTATIONS

L.D. Sadretdinova, Kh.Kh. Gantseva, A.V. Tyurin

This article provides a review of the literature on such a relevant topic in the epidemiological situation, on the impact of COVID-19 on the digestive organs and post-covid manifestations from the gastrointestinal tract. A review of more than 15 international literature sources and metadata is presented, reliable factors about post-COVID manifestations are given. Depending on the course and duration of COVID-19, definitions of the diagnosis are presented. It also presents the multi-system nature of Post-COVID. The main purpose of this article is to review the literature and metadata from sources to assess the impact of COVID-19 on the gastrointestinal tract and the nature of post-COVID gastrointestinal manifestations. The COVID-19 pandemic has gripped millions of people around the world, leaving a global burden. Therefore, it is important to continue studying the theoretical and clinical foundations of the disease, both in the main period of the disease, and multiple organ manifestations of COVID-19, as systemic pathophysiological consequences. The main conclusion of this article can reasonably be said about the negative impact of SARS-CoV-2 on the gastrointestinal tract in the acute period, as well as the long-term effects of the virus on the gastrointestinal tract. The digestive organs, as well as the respiratory organs, are the entrance gates of the virus.

Keywords: *gastrointestinal tract; COVID-19; post-COVID; ACE-2 receptors; multisystem nature of post-COVID*

For citation. *Sadretdinova L.D., Gantseva Kh.Kh., Tyurin A.V. Post-COVID and its Gastrointestinal Manifestations. Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture, 2022, vol. 14, no. 4, pp. 271-279. DOI: 10.12731/2658-6649-2022-14-4-271-279*

Актуальность

Эпопея COVID-19, начавшаяся в 2019г. привлекла внимание всех научных специалистов в области медицины и здравоохранения, как сложное патогенетическое и мультиорганное заболевание. По мере увеличения количества научных и клинических данных о долгосрочных исходах COVID-19 определение пост-COVID-19 продолжает эволюционировать. В связи с отсутствием единого мнения по поводу определения термина пост-COVID-19, на данном этапе нет, но значимая часть исследователей определяют его как персистенцию симптомов, превышающую 12 недель с момента первых появления. Национальный институт здравоохранения и

передового опыта (NICE) в сотрудничестве с Шотландской межвузовской сетью руководств (SIGN) и Королевским колледжем врачей общей практики (RCGP) разработал краткое руководство по длительному COVID-19, направленное на выявление, оценку и лечение долгосрочных последствий COVID-19. В соответствии с этим руководством, в цикличности течения COVID-19 были предложены определения, соответствующие течению COVID-19: «Острый COVID-19: длительность симптомов данного периода по разным литературным источникам, соответствовал до 4 недель; следующий временной промежуток от 4 до 12 недель с сохраняющимися симптомами и признаками COVID-19, получил определение - Продолжающийся симптоматический; признаки и симптомы продолжающиеся более 12 недель и не объясняющиеся альтернативным диагнозом, эти симптомы могут развиваться во время или после инфекции COVID-19, получили название -Синдром пост-COVID-19».

Пандемия COVID-19 захватила миллионы людей во всем мире, оставив глобальное бремя. Поэтому важно продолжение изучения теоретических и клинических основ заболевания как в основном периоде заболевания, так и полиорганных проявлений COVID-19, как системных патофизиологических последствий.

Цель: оценить влияния COVID-19 на желудочно-кишечный тракт и характера пост-COVID проявлений со стороны желудочно-кишечного тракта.

В эпидемиологических исследованиях установлено, что наряду с поражением органов дыхания, основные клинические проявления после перенесенного COVID-19 имеют место быть со стороны желудочно-кишечного тракта – это диарея, тошнота, рвота, боль в животе, анорексия, кислотный рефлюкс, желудочно-кишечные кровотечения, отсутствие аппетита и запор [1]. На ранних стадиях заболевания могут так же присутствовать данные симптомы, известных как вирусная фаза, или проявляться в виде долгосрочных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта [2].

В исследованиях Zhonga и др. были описаны желудочно-кишечные симптомы, их связь с иммунной системой и изменениями кишечной флоры, а также с существующими сопутствующими заболеваниями у пациентов, пораженных вирусом SARS-CoV-2 [2]. При этом ожирение, пожилой возраст, диабет входят в число факторов, которые могут способствовать системному воспалению и дисфункции кишечных метаболитов [3].

Метаанализ, проведенный Dongom в 2021г. с тридцатью одним исследованием распространенности желудочно-кишечных симптомов у 4682

пациентов, показал, что наиболее значимые желудочно-кишечные симптомы, связанные с COVID-19, включают диарею и анорексию [4]. Более того, в этом исследовании было замечено, что у пациентов, поступивших в отделения интенсивной терапии или госпитализированных с тяжелым течением заболевания, была более высока вероятность болей в животе и повышения печеночных маркеров воспаления (например, аминотрансфераза аспартат, аланинаминотрансфераза). В другом исследовании среди проявлений чаще встречались рвота и диарея, с общей частотой 17,7% (95% ДИ 13,9–21,5%) [5].

Известно, что желудочно-кишечная система богата экспрессией АПФ2 и фурина, сериновой протеазы, которая расщепляет S-шипный белок на S1 и S2, что приводит к более легкому прикреплению вириона к рецепторам АПФ и клеточной мембране. Клинико-лабораторные исследования, подтверждают, что выделение вируса наблюдается в образцах фекалий по крайней мере через 5 недель после появления симптомов, что подтверждает гипотезу вирусной пролиферации и фекально-орального пути передачи инфекции. Это обуславливает диффузное поражение кишечника, приводящее к десквамации энтероцитов, отеку, расширению тонкой кишки, лимфоцитарной инфильтрации, кровоизлияниям и некрозу мезентериальных узлов. Более того, высокие уровни фекального кальпротектина были обнаружены в кишечнике у пациентов с персистирующей диареей, но без предшествующего воспалительного заболевания кишечника, что указывает на лежащий, в основе, воспалительный процесс кишечника [6]. Исследования предполагают возможность персистирующей желудочно-кишечной дисфункции различными путями: плазматические клетки и лимфоцитарные инфильтраты в кишечнике, дисбиоз кишечника и высокий уровень цитокинов были обнаружены в образцах стула. При этом вырисовывалась клиническая картина аналогичная таковой при синдроме раздражённого кишечника, но подобные проявления развивались уже после разрешения острого периода COVID-19 [7].

Тот факт, что у некоторых пациентов с COVID-19 появились иные клинические симптомы неблагополучия уже после выхода из состояния острой инфекции не является неожиданным, ибо при других инфекционных заболеваниях, возбудителями таких инфекционных заболеваний, в том числе являются вирус Эпштейна-Барр, и вирус Росс-Ривер, также описан повышенный риск постинфекционных осложнений. Эти симптомы, как прогрессирующая усталость, мышечно-скелетная боль, нейрокогнитивные трудности и расстройство настроения. Важно отметить, что зача-

стую синдром хронической усталости, предшествует вирусной инфекции. Учитывая тот момент, что эти последствия вирусной инфекции хорошо задокументированы, но к большому сожалению они до сих пор недостаточно изучены, и молекулярные механизмы, лежащие в основе этих Пост-COVID проявлений, еще предстоит выяснить.

Мультисистемный характер Пост-COVID по сравнению с ранее изученными Пост-COVID последствиями коронавирусов человека поставил вопрос о том, как наиболее эффективно выявлять индикаторы Пост-COVIDa. Анализ симптомов у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 и без нее выявил несколько симптомов, которые были выражены у пациентов с COVID-19 по сравнению с другими заболеваниями сопоставимой тяжести. К таким симптомам относятся: появление через 30 дней потери обоняния, вкуса, памяти, боль в груди и мышечная слабость были симптомами, усиливающимися у пациентов, при наличии у них SARS-CoV-2 в острый период. Связь между вышеперечисленными симптомами в отдаленные - 60 и 90 дней колебалась незначительно: мышечная слабость появлялась в течении 60 дней, трудности с концентрацией внимания появлялись через 60 дней, а спутанность сознания и боль в костях или суставах появлялись через 90 дней. Таким образом, многие из симптомов, наиболее тесно связанных с затяжным COVID, отличаются от тех, которые наблюдаются при пост-остром атипичной пневмонии или MERS, и поэтому их может быть сложно идентифицировать на основе исследований других постинфекционных последствий [8].

Известно, что митохондриальный окислительный стресс может, в свою очередь, привести к дисбактериозу микробиоты, что способствует прогрессированию и тяжести течения COVID-19. Микробиом желудочно-кишечного тракта необходим для установления иммунного гомеостаза. Установлено, что состав кишечной микробиоты изменяется у пациентов с COVID-19 и вместе с воспалительными цитокинами и маркерами крови, отражает тяжесть заболевания и дисфункциональный иммунный ответ. Определено, что дисбиоз кишечной микробиоты продолжает сохраняться до 30 дней после разрешения COVID, что может играть роль в стойкости симптомов PASC. Кроме того, известно, что АПФ2 влияет на экспрессию переносчиков нейтральных аминокислот в кишечнике [9], тем самым регулируя состав кишечной микробиоты, которая, в свою очередь, может модулировать местные и системные иммунные реакции. Благодаря своему влиянию на дисбактериоз кишечника дисбаланс АПФ2 был связан с неблагоприятными исходами (включая более значимую тяжесть заболевания

и уровень смертности) у пациентов с COVID-19 при существовании возрастных сопутствующих заболеваний. Недавно также было показано, что персистенция SARS-CoV-2 в кишечнике пациентов с COVID-19 с MIS-C приводит к прямой зависимой от потери барьера слизистой оболочки кишечника, что указывает на возможный механизм, при котором длительное присутствие SARS-CoV-2 в кишечнике прокладывает путь к дисбактериозу кишечника с долгосрочными последствиями. Кроме того, дисбактериоз связывают с аутоиммунными изменениями [10].

Установлено, что митохондриальный окислительный стресс может, в свою очередь, привести к дисбактериозу микробиоты, что способствует прогрессированию и течения COVID-19 и его тяжести. Микробиом желудочно-кишечного тракта важен для определения иммунного гомеостаза [11]. Состав кишечной микробиоты у пациентов с COVID-19 был изменен, и вместе с воспалительными цитокинами и маркерами крови, отражал тяжесть заболевания и дисфункциональный иммунный ответ [12]. При этом определено, что дисбиоз кишечной микробиоты продолжал сохраняться до 30 дней после разрешения заболевания, что может играть роль в проявлении стойких симптомов PASC. Кроме того, известно, что АПФ2 влияет на экспрессию переносчиков нейтральных аминокислот в кишечнике [13], тем самым регулируя состав кишечной микробиоты, которая, в свою очередь, может модулировать местные и системные иммунные реакции [14,15]. Благодаря своему влиянию на дисбактериоз кишечника дисбаланс АПФ2 связывают с неблагоприятными исходами (включая более высокую тяжесть заболевания и уровень смертности) у пациентов с COVID-19 с уже существующими возрастными сопутствующими заболеваниями [16].

Выводы

Благодаря проведенному анализу опубликованных научных работ можно говорить о влиянии SARS-CoV-2 на желудочно-кишечный тракт в острый период, выявлены отдаленные последствия влияния вируса на желудочно-кишечный тракт. Органы пищеварения так же, как и органы дыхания, являются входными воротами вируса.

Работа выполнялась в рамках программы деятельности Евразийского научно-образовательного центра мирового уровня за счет средств субсидии в области науки из бюджета Республики Башкортостан для государственной поддержки молодых ученых – аспирантов и кандидатов наук (шифр конкурса – НОЦ-ГМУ-2021).

Список литературы / References

1. Abdelmohsen M.A., Alkandari B.M., Gupta V.K., ElBeheiry A.A. Diagnostic value of abdominal sonography in confirmed Covid-19 intensive care patients. *Egypt. J. Radiol. Nucl. Med.*, 2020, vol. 51, pp. 1–7. <https://www.doi.org/10.1186/s43055-020-00317-9>
2. Zhong P., Xu J., Yang D., Shen Y., Wang L., Feng Y., Du C., Song Y., Wu C., Hu X., et al. Covid-19-associated gastrointestinal and liver injury: Clinical features and potential mechanisms. *Signal. Transduct. Target. Ther.*, 2020, vol. 5, 256. <https://www.doi.org/10.1038/s41392-020-00373-7>
3. Villapol S. Gastrointestinal symptoms associated with Covid-19: Impact on the gut microbiome. *Transl. Res.*, 2020, vol. 226, pp. 57–69. <https://www.doi.org/10.1016/j.trsl.2020.08.004>
4. Dong Z.Y., Xiang B.J., Jiang M., Sun M.J., Dai C. The prevalence of gastrointestinal symptoms, abnormal liver function, digestive system disease and liver disease in Covid-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Gastroenterol.*, 2021, vol. 55, pp. 67–76. <https://www.doi.org/10.1097/MCG.0000000000001424>
5. Wang J.G., Cui H.R., Tang H.B., Deng X.L. Gastrointestinal symptoms and fecal nucleic acid testing of children with 2019 coronavirus disease: A systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.*, 2020, vol. 10, 17846. <https://www.doi.org/10.1038/s41598-020-74913-0>
6. Effenberger M., Grabherr F., Mayr L., Schwaerzler J., Nairz M., Seifert M., Hilbe R., Seiwald S., Scholl-Buergi S., Fritsche G., et al. Faecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19. *Gut.*, 2020, vol. 69, pp. 1543–1544. <https://www.doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321388>
7. Schmulson M., Ghoshal U.C., Barbara G. Managing the Inevitable Surge of Post-COVID-19 Functional Gastrointestinal Disorders. *Am. J. Gastroenterol.*, 2021, vol. 116, pp. 4–7. <https://www.doi.org/10.14309/ajg.0000000000001062>
8. An Y.W., Song S., Li W.X., Chen Y.X., Hu X.P., Zhao J., Li Z.W., Jiang G.Y., Wang C., Wang J.C., et al. Liver function recovery of COVID-19 patients after discharge, a follow-up study. *Int. J. Med. Sci.*, 2021, vol. 18, pp. 176–186. <https://www.doi.org/10.7150/ijms.50691>
9. Camargo S.M., Singer D., Makrides V., Huggel K., Pos K.M., Wagner K.A. et al. The tissue-specific amino acid transfer partners ACE2 and Collectrin interact differently with Hartnup mutations. *Gastroenterology*, 2009, vol. 136(3), pp. 872–882. <https://www.doi.org/10.1053/j.gastro.2008.10.055>
10. de Oliveira GLV, Leyte A.Z., Higuchi B.S., Gonzaga M.I., Mariano V.S. Gut dysbacteriosis and the use of probiotics in autoimmune diseases. *Immunology*, 2017, vol. 152(1), pp. 1–12. <https://www.doi.org/10.1111/imm.12765>

11. Bornstein S.R., Rubino F., Khunti K., Mingrone G., Hopkins D., Birkenfeld A.L. et al. . Practical guidelines for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, vol. 8(6), pp. 546–550. [https://www.doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30152-2](https://www.doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30152-2)
12. de Carvalho Vidigal F, Guedes Cocate P, Goncalves Pereira L, de Cassia Goncalves Alfenas R. The role of hyperglycemia in the induction of oxidative stress and inflammation. *Nutricion Hospitalaria*, 2012, vol. 27(5), pp. 1391–1398. <https://www.doi.org/10.3305/nh.2012.27.5.5917>
13. Montefusco L, Ben Nasr M, D'Addio F, Loretelli S, Rossi A, Pastore I, et al. Acute and long-term impairment of glycometabolic control after SARS-Cov-2 infection. *Nath Metab*, 2021, vol. 3(6), pp. 774–785. <https://www.doi.org/10.1038/s42255-021-00407-6>
14. Wu HJ, Wu E. The role of the gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity. *Gut Microbes*, 2012, vol. 3(1), pp. 4–14. <https://www.doi.org/10.4161/gmic.19320>
15. Yeoh YK, Zuo T, Lui GC, Zhang F, Liu Q, Li AY, et al. . Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in COVID-19 patients. *Guth*, 2021, vol. 70(4), pp. 698–706. <https://www.doi.org/10.1136/gut-jnl-2020-323020>
16. Camargo S.M., Singer D., Makrides V., Huggel K., Pos K.M., Wagner K.A. et al. . The tissue-specific amino acid transfer partners ACE2 and Collectrin interact differently with Hartnup mutations. *Gastroenterology*, 2009, vol. 136(3), pp. 872–882. <https://www.doi.org/10.1053/j.gastro.2008.10.055>

ДААННЫЕ ОБ АВТОРАХ

Садретдинова Лидия Данисовна

*Башкирский государственный медицинский университет
ул. Заки Валиди, 47, г. Уфа, Башкортостан, 450008, Российская
Федерация
shuraleyka1@mail.ru*

Ганцева Халида Ханафиевна, д.м.н., профессор

*Башкирский государственный медицинский университет
ул. Заки Валиди, 47, г. Уфа, Башкортостан, 450008, Российская
Федерация
halida.ganceva@mail.ru*

Тюрин Антон Викторович, к.м.н.

Башкирский государственный медицинский университет

ул. Заки Валиди, 47, г. Уфа, Башкортостан, 450008, Российская Федерация
dilbar.gabitova@mail.ru

DATA ABOUT THE AUTHORS

Lidia D. Sadretdinova

Bashkir State Medical University
47, Zaki Validi Str., Ufa, Bashkortostan, 450008, Russian Federation
shuraleyka1@mail.ru

Khalida Kh. Gantseva, Doctor of Medical Sciences, Professor

Bashkir State Medical University
47, Zaki Validi Str., Ufa, Bashkortostan, 450008, Russian Federation
halida.ganceva@mail.ru

Anton V. Tyurin, Ph.D.

Bashkir State Medical University
47, Zaki Validi Str., Ufa, Bashkortostan, 450008, Russian Federation
dilbar.gabitova@mail.ru

Поступила 04.04.2022

После рецензирования 15.04.2022

Принята 19.04.2022

Received 04.04.2022

Revised 15.04.2022

Accepted 19.04.2022