

**Жарова Мария Евгеньевна**

**Клинико-патогенетические особенности профилактики и лечения  
желудочно-кишечных проявлений коронавирусной инфекции COVID-19**

3.1.18. Внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

Работа выполнена на кафедре гастроэнтерологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Никонов Евгений Леонидович**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор, профессор РАН, академик РАН

**Сычёв Дмитрий Алексеевич**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ректор

доктор медицинских наук, профессор

**Малявин Андрей Георгиевич**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета, профессор

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

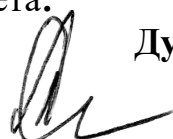
Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ года в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.2.058.01 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1 и на сайте <http://rsmu.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ года.

Ученый секретарь диссертационного совета:

доктор медицинских наук, профессор



**Духанин Александр Сергеевич**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Актуальность темы исследования и степень ее разработанности**

Пандемия коронавирусной инфекции 2019 года (COVID-19, аббревиатура от англ. COroNaVirus Disease 2019) остается актуальной мировой проблемой. По данным Всемирной Организации Здравоохранения на август 2023, зарегистрировано более 769 миллионов случаев заболевания и более 6 миллионов смертей в мире. В России число подтвержденных случаев превышает 22 миллиона, с более чем 399 тысячами смертей [WHO,2023].

Пандемия оказала серьезное воздействие на здравоохранение, экономику и социальные аспекты жизни. Экономический спад в 2020 году составил 3%, согласно докладу «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году» [Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Государственный, 2021].

Клинический спектр COVID-19 варьирует от бессимптомного течения до летального исхода вследствие острого респираторного дистресс синдрома (ОРДС) [Авдеев, 2021]. Большинство случаев COVID-19 протекает в легкой и средней степени тяжести, но даже в этих случаях могут возникать стойкие симптомы и после выздоровления, известные как постковидный синдром (long COVID) [Айнабекова, 2021]. Помимо этого, с появлением новых штаммов SARS-CoV-2 изменяется и клиническая картина, в частности могут поражаться не только респираторные органы [Menni, 2022].

Несмотря на стихание интенсивности пандемии вопросы диагностики, лечения и профилактики ближайших и отдаленных последствий в отношении органов и систем становится все более и более актуальными. В частности, поражению ЖКТ при COVID-19 уделено сравнительно небольшое внимание [Авдеев, 2021; Айнабекова, 2021], хотя воздействие вируса на данную систему нельзя оценить как незначительное.

При этом важным моментом является не только прямое действие вируса на органы ЖКТ, но и другие факторы, в частности, лекарственное поражение. Например, риск развития желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК) при совместном применении глюкокортикостероидов (ГКС) и антикоагулянтов у пациентов с COVID-19 возрастает в несколько раз [Zellmer, 2021].

Одним из препаратов для лечения COVID-19, который привлёк значительное внимание, является гидроксихлорохин (ГХХ), который уже длительное время используется для лечения малярии, волчанки и ревматоидного артрита и доказал свою безопасность [Никонов, 2020]. Обоснование применения ГХХ базировалось на возможности *in vitro* блокировать SARS-CoV-2 в клетках-мишенях [Pastick, 2020]. Первые исследования давали надежду на снижение смертности и тяжести

COVID-19, что привело к одобрению этого препарата для лечения «Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США» (FDA) [Chorin, 2020; General, 2020]. Однако более крупные исследования не подтвердили эти результаты, и даже возникли предположения о негативных эффектах, включая воздействие на сердечно-сосудистую систему и желудочно-кишечный тракт [Doyno, 2021]. Поэтому крайне важно исследовать взаимосвязь между использованием ГХХ и желудочно-кишечными проявлениями у пациентов с COVID-19 и определить стратегии для минимизации риска побочных эффектов.

Кроме того, у пациентов с COVID-19 одновременно применялось несколько препаратов и оценить влияние только одного из них на развитие побочных эффектов в исследованиях было достаточно трудно. Сообщения о множественные побочные эффекты могло являться результатом взаимодействия используемых препаратов, которые потенцировали действие друг друга. Таким образом вклад полипрагмазии не учитывался в исследованиях.

В диссертации ГХХ рассматривается как модель препарата, приводящего к развитию поражения ЖКТ у пациентов с COVID-19. Оценка его эффективности в отношении COVID-19 не является целью нашего исследования и будет упомянута кратко. Кроме того, в исследовании использована группа с монотерапией ГХХ, таким образом можно более объективно оценить частоту развития побочных эффектов.

Таким образом, спектр воздействия COVID-19 на органы и пищеварительную систему в целом пока не изучен с достаточной глубиной, а её роль в развитии различного рода патологии гастроинтестинального тракта не обозначена и требует прицельного уточнения главным образом для практических целей. До настоящего времени ясных и чётких патогенетически обоснованных рекомендаций тем более схем лечения не существует, а имеющиеся сведения на этот счет разрознены и не систематизированы.

### **Цель исследования**

Изучить клинико-патогенетические особенностей течения COVID-19 и последствий её лечения на основании анализа клинических, лабораторных, инструментальных и эпидемиологических данных с акцентом на желудочно-кишечные проявления.

### **Задачи исследования**

1. Оценить смертность, тяжесть течения, факторы риска и изменения лабораторных показателей у госпитализированных пациентов с COVID-19 и выявить возможные прогностические факторы.

2. Оценить распространенность, факторы риска и тяжесть желудочно-кишечных проявлений у пациентов с COVID-19 и их влияние на результаты лечения.

3. Выявить потенциальные механизмы, с помощью которых COVID-19 может вызывать поражение органов желудочно-кишечного тракта и отдаленные последствия для здоровья пациентов.

4. Разработать алгоритм диагностики, лечения, профилактики желудочно-кишечных проявлений COVID-19 и программу реабилитации пациентов, акцентируя особое внимание на минимизации риска побочных эффектов терапии, улучшению результатов лечения и качества жизни.

5. Определить частоту развития и виды нежелательных реакций, возникших у медицинских работников при использовании гидроксихлорохина в качестве профилактики против COVID-19 в контролируемом исследовании.

### **Научная новизна**

Описаны факторы риска более тяжелого течения COVID-19 и наиболее информативные лабораторные маркеры для мониторинга состояния пациентов.

Изучена распространенность и тяжесть желудочно-кишечных проявлений COVID-19. Впервые описана частота и особенности течения кислотозависимых заболеваний у данной группы пациентов. Выявлены гастроинтестинальные проявления, ассоциированные с более тяжелым течением инфекции SARS-CoV-2. В рамках исследования впервые описаны случаи развития аутоиммунного гепатита после перенесенной коронавирусной инфекции. Предложены возможные патогенетические механизмы повреждения ЖКТ у пациентов с COVID-19.

На примере гидроксихлорохина, как монотерапии COVID-19, изучена частота развития лекарственного поражения ЖКТ; таким образом, доказан вклад полипрагмазии в развитие данных побочных эффектов.

На основании имеющихся клинических рекомендаций и опыта лечения пациентов разработан алгоритм диагностики, лечения, профилактики и динамического наблюдения пациентов с желудочно-кишечными проявлениями COVID-19.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Предложен возможный патогенетический механизм развития гастроинтестинальных проявлений COVID-19. Выделены четыре группы наиболее частых желудочно-кишечных проявлений инфекции SARS-CoV-2, для которых разработаны клинико-диагностические алгоритмы ведения пациентов.

Установлено, что повышение уровня печеночных ферментов, в большей степени, вызвано лекарственным поражением и является одним из наиболее распространенных желудочно-кишечных проявлений COVID-19 у госпитализированных пациентов. Больные с поражением печени должны находиться под амбулаторным наблюдением не менее 3–6 месяцев, и при сохранении повышенных печеночных ферментов необходимо исключить другие

хронические заболевания, включая аутоиммунные, которые могут проявиться после перенесенной инфекции SARS-CoV-2.

Нами показано, что диарейный синдром встречается у трети пациентов с COVID-19. Даже при отсутствии факторов риска развития клостридиального колита, необходимо выполнить анализ кала для исключения его у всех пациентов с COVID-19 и диарейным синдромом, так как коинфекция ассоциирована с более тяжелым исходом заболевания. Пациенты с диарейным синдромом требуют длительного периода амбулаторного наблюдения и реабилитации после выписки из стационара до 6 месяцев, так как возможно развитие рецидива клостридиального колита и синдрома раздраженного кишечника. В качестве основной терапии целесообразно назначение про- и пребиотиков под контролем кальпротектина кала и УЗИ толстого кишечника.

У пациентов с COVID-19 повышен риск обострения кислотозависимых заболеваний ЖКТ, особенно при назначении антиагрегантов, антикоагулянтов и ГКС. Для профилактики осложнений, таких как ЖКК, необходимо назначение антисекреторных препаратов, в том числе на амбулаторном этапе лечения.

Показано, что у некоторых пациентов развивалась гиперамилаземия, в том числе без клинической картины панкреатита; для данной группы пациентов также необходим амбулаторный контроль для раннего выявления признаков хронического панкреатита и сахарного диабета.

Наиболее частыми побочными эффектами ГХХ в режиме монотерапии являлись гастроинтестинальные проявления, удлинение интервала QT не отмечено ни у одного из пациентов.

### **Методология и методы исследования**

В соответствии с поставленными целью и задачами были разработаны этапы выполнения исследования, определены объекты и методы исследования. Объектом исследования являются:

- Участники «Программы профилактики новой коронавирусной инфекции гидроксихлорохином у медицинских работников, работающих с пациентами COVID-19» (DOC-COVID)
- Пациенты с COVID-19, госпитализированные в перепрофилированное для лечения COVID-19 отделение гастроэнтерологии ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ в период с марта 2020 года по июль 2021 года.
- Пациенты, у которых выполнен тест на наличие токсинов *Clostridioides difficile* в клиничко-диагностическом отделении ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УДП РФ за период с 2019 по 2020 год.

Предметом исследования послужили клинические, лабораторные, инструментальные данные.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Клинико-лабораторными факторами риска неблагоприятного исхода и более тяжелого течения COVID-19 являлись мужской пол, пожилой возраст, наличие сопутствующих заболеваний (сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, онкозаболевания любой локализации, хроническая болезнь почек и анемия), повышение уровня ферритина, СРБ, Д-димера, ИЛ-6, тропонинов и лимфопения.

2. Наиболее частыми желудочно-кишечными проявлениями COVID-19 у госпитализированных пациентов были поражение печени, диарейный синдром, поражение поджелудочной железы и обострения кислотозависимых заболеваний ЖКТ.

3. Наличие клостридиальной инфекции, повышение печеночных ферментов и ферментов поджелудочной железы было ассоциировано с более тяжелым течением COVID-19.

4. Применение гидроксихлорохина в средней терапевтической дозировке в качестве химиопрофилактики COVID-19 не влияло на заболеваемость и тяжесть течения инфекции; при этом развития тяжелых жизнеугрожающих побочных эффектов не отмечено, наиболее частыми побочными эффектами были диарея и диспепсия.

5. Предложенный на основании имеющихся клинических рекомендаций алгоритм диагностики, лечения и профилактики желудочно-кишечных проявлений COVID-19 поможет снизить сроки пребывания пациентов в стационаре и ускорить реабилитацию после перенесенной инфекции SARS-CoV-2

### **Степень достоверности результатов исследования**

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, основаны на изучении достаточного объема клинического материала. В работе использованы методы исследования, полностью соответствующие поставленным задачам. Выводы аргументированы и вытекают из проведенного исследования. Статистическая обработка выполнена согласно современным требованиям медико-биологической статистики.

### **Апробация результатов**

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры гастроэнтерологии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России 5 сентября 2023 г. (протокол №11).

### **Личный вклад автора**

Автор провел анализ литературных источников по теме исследования, разработал концепцию и дизайн исследовательской работы, сформулировал ее цели и задачи, выполнил анализ данных историй заболевания пациентов. Автор лично занимался курацией пациентов с COVID-19, включая сбор анамнеза,

назначение медикаментозной терапии и анализ результатов лечения. Также проведена статистическая обработка полученных в ходе исследования данных, написаны научные статьи, тезисы и текст диссертации, разработаны практические рекомендации.

#### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.18 Внутренние болезни. Результаты выполненной работы соответствуют области исследования специальности: пункты 1–5 паспорта специальности.

#### **Реализация и внедрение полученных результатов в практику**

Результаты исследования внедрены в клиническую практику гастроэнтерологического отделения ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления Делами Президента Российской Федерации и Краевого Государственного Бюджетного Учреждения Здравоохранения "Краевая клиническая больница" имени профессора С.И. Сергеева Министерства Здравоохранения Хабаровского края.

#### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 4 в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией. Отдельные материалы диссертации представлены на: II междисциплинарной научно-практической конференции «Гастро-Эндо 2020» (Москва, 2020); Международной конференции «Innovations in Science and Education» (Прага, Чехия, 2021); Междисциплинарной научно-практической конференции ординаторов, аспирантов и молодых ученых ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России «Новая коронавирусная инфекция. Опыт диагностики, лечения и профилактики». (Москва, 2021); XVI Национальный конгресс терапевтов. (Москва, 2021); международный конгресс «World Gastroenterology Organisation Gastro 2021» (Прага, Чехия, 2021); V Всероссийский научно-практический конгресс с международным участием «Белые ночи гастроэнтерологии» (Санкт-Петербург, 2023).

#### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 195 страницах печатного текста, состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 49 рисунками, 26 таблицами. Библиографический указатель содержит 362 источника литературы, включая 29 отечественных и 333 иностранных.



## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Материалы и методы исследования.** Настоящее исследование состоит из двух частей. В первой части проведен ретроспективный анализ данных «Программы профилактики новой коронавирусной инфекции гидроксихлорохином у медицинских работников, работающих с пациентами COVID-19» (DOC-COVID), собранных с 1 апреля 2020 года по 11 июня 2020 года (Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 30 марта 2020 года № 315 «О мерах профилактики у сотрудников медицинских организаций государственной системы здравоохранения города Москвы, привлеченных к реализации мероприятий по предупреждению распространения в городе Москве новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»). Программа была одобрена Московским городским независимым этическим комитетом (Протокол № 49 от 28 апреля 2020 года).

В первой части исследования критериями включения были: медицинские работники в возрасте 18 лет и старше, работающие в медицинских организациях Департамента здравоохранения города Москвы; медицинский работник является сотрудником структурных подразделения медицинской организации для лечения COVID-19 (в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ от 2 апреля 2020 года № 264н «О внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19 марта 2020 года N 198н «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой COVID-19»); регистрация на сайте doc-COVID.ru; подписание информированного согласия и информационного листка участника.

Критерии невключения: Наличие положительного теста на COVID-19 до регистрации на сайте; Наличие у медицинского работника симптомов ОРВИ до регистрации на сайте; не подписанное информированное согласие.

Всем участникам программы до момента выхода из программы или ее прекращения осуществлялся мониторинг состояния здоровья, данные сохранялись в единой электронной базе. Участники, у которых не было противопоказаний для применения ГХХ и которые изъявили желание принимать его в качестве профилактики, были включены в основную группу, участники, имевшие противопоказания или не желавшие принимать препарат в качестве профилактики, были включены в группу сравнения. ГХХ в качестве профилактики применялся в дозировке 200 мг утром и вечером в течение 14 дней, затем по 200 мг 1 раз в день в течение 3 месяцев. Дозировка препарата была выбрана на основании анализа литературы по применению ГХХ при COVID-19 [Chen, 2020; Gautret, 2020; Yao, 2020]. случае развития побочных эффектов участникам рекомендовалось полностью прекратить прием препарата, либо в случае развития незначительных

нежелательных эффектов (например, послабление стула) возобновить прием препарата через 1–2 дня в меньшей дозировке (200 мг 1 раз в день). Ежедневно участники программы получали автоматические звонки о состоянии здоровья, включающие 2 вопроса:

- Ваш статус по COVID-19?
- Как Ваше самочувствие?

Человек считался COVID-19 положительным участником, если у него ПЦР-тест был положителен хотя бы один раз, либо при госпитализации была выявлена типичная клиническая, лабораторная или рентгенологическая картина. Если участник программы сообщал о госпитализации, звонки прекращались. Осуществление звонков продолжалось до окончания программы или выхода участника из нее. При госпитализации данные участника анализировались по электронной медицинской карте из Единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС).

Помимо этого, один раз в неделю с участником программы, принимающим препарат, по телефону связывались организаторы программы и спрашивали о самочувствии.

В организации по месту работы администратор программы организовывал еженедельный мониторинг здоровья участников программы (ЭКГ, лабораторные анализы: клинический анализ крови, биохимический анализ крови - обязательно: АСТ, АЛТ, ГГТП, билирубин, креатинин).

Участники программы должны были незамедлительно сообщать о любых проявлениях аллергических реакций немедленного типа (отек Квинке, крапивница и др.) организаторам программы. Также участникам было рекомендовано сообщать о любых язвах во рту, ангине, лихорадке, носовом кровотечении, беспричинных синяках или кровотечениях и иных состояниях. При перечисленных жалобах назначался внеочередное ЭКГ, клинический анализ крови, биохимический анализ крови, кровь на электролиты (калий, магний, кальций).

При сообщении о выявлении нежелательных явлений при применении ГХХ информация направлялась Росздравнадзор по образцу «Извещения о нежелательной реакции или отсутствии терапевтического эффекта лекарственного препарата».

Анализ результатов осуществлялся по следующим параметрам: демографические показатели участников программы, заболеваемость COVID-19 среди участников, тяжесть течения заболевания, частота развития побочных эффектов.

Во второй части произведен ретроспективный анализ 234 историй болезни пациентов с COVID-19, госпитализированных в перепрофилированное отделение гастроэнтерологии для больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19

ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации (ЦКБ) в период с марта 2020 г. по июль 2021 г. В связи с отсутствием важной клинической информации из анализа исключено 34 истории болезни.

Производилась оценка жалоб больных, собран анамнез заболевания, проведены общеклинические, лабораторные и инструментальные исследования в соответствии с действующими временными методическими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [Авдеев, 2020; Авдеев 2021].

На основании данных клинко-диагностического отделения ЦКБ для оценки частоты развития антибиотикоассоциированной диареи (ААД) было проанализировано количество выполненных и положительных тестов на наличие токсинов *Clostridioides difficile* за 2019–2020 гг. Токсины *C. difficile* А и В определялись с помощью иммунохроматографического метода. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

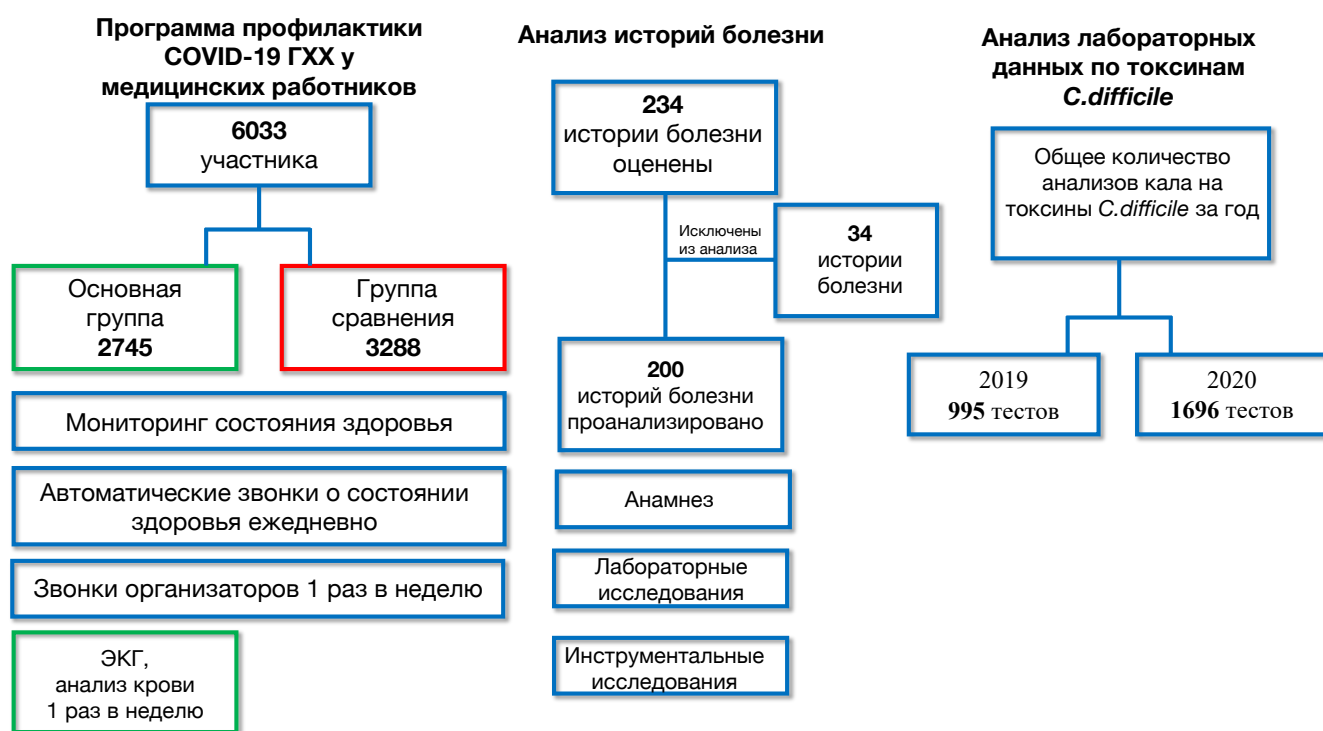


Рисунок 1 — Дизайн исследования

Статистический анализ и визуализация полученных данных проведены с использованием среды для статистических вычислений R 4.2.1 (R Foundation for Statistical Computing, Австрия) и Excel.

Описательная статистика представлена в виде числа наблюдений (относительная частота) для качественных переменных, среднего (стандартное отклонение) и медианы (1-й и 3-й квартили) — для количественных. Для изучения ассоциации

категориальных переменных использован точный тест Фишера, также проведена оценка отношения шансов (ОШ) с соответствующими 95% ДИ с использованием бинарной логистической регрессии. Для сравнения количественных переменных использован тест Манна—Уитни. Корреляционный анализ проведен с использованием коэффициента корреляции ( $\rho$ ) Спирмена. Для анализа ассоциации бинарных и порядковых исходов с возможными предикторами использованы обобщенные линейные регрессионные модели: для бинарных исходов — бинарная логистическая регрессия (в качестве оценки размера эффекта применено отношение шансов (ОШ) с соответствующим 95% ДИ), для порядковых исходов — модель пропорциональных шансов (в качестве оценки размера эффекта применено отношение пропорциональных шансов с соответствующими 95% ДИ). Ассоциацию считали статистически значимой при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Оценка смертности, тяжести и факторов риска у госпитализированных пациентов с COVID-19.** По данным анализа 200 историй болезни средний возраст пациентов составил  $61 \pm 12,9$ , женщин 103 (51,5%), мужчин 97 (48,5%). Легкое течение COVID-19 встречалось у 7 (3,5%), среднетяжелое у 90 (45%), тяжелое у 72 (36%) и крайне тяжелое у 31 (15,5%) пациента. Смертность составила 7% (14 пациентов).

Средняя длительность пребывания пациентов в стационаре составила  $15,3 \pm 7,6$  койко-дня, медианная длительность — 14 [11;17] дней. Частота потребности в неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ) составила 23,5% (47 пациентов), частота потребности в инвазивной вентиляции легких (ИВЛ) — 8% (16 пациентов).

Увеличение возраста пациента на каждый год было ассоциировано со статистически значимыми увеличением шансов летального исхода в 1,06 [95% ДИ: 1,01; 1,11] ( $p=0,013$ ), медианный возраст пациентов с летальным исходом составил 68,5 [63;77] лет, выживших пациентов — 60 [51;69] лет.

Гипертоническая болезнь (ОШ 4,63; 95% ДИ [1,22; 30,28],  $p=0,0463$ ) и ИБС (ОШ 3,26, 95% ДИ [1,08; 10,32];  $p=0,0373$ ), ожирение (ОШ 4,88, 95% ДИ [1,38; 15,73];  $p=0,0156$ ), онкозаболевания любой локализации (ОШ 3,94; 95% ДИ [1,13; 12,47],  $p=0,0305$ ), хроническая болезнь почек (ХБП) (ОШ 14,21; 95% ДИ [3,62; 54,32];  $p=0,0005$ ) и анемии (ОШ 7,58; ДИ 95% [0,98; 43,21],  $p=0,0582$ ) были статистически значимо ассоциированы с риском летального исхода. Также была установлена тенденция к наличию связи между наличием ХИГМ или ОНМК (ОШ 3,32; 95% ДИ [0,85; 10,99],  $p=0,0701$ ), хронического гепатита или цирроза печени (ОШ 6,03, 95% ДИ [0,81; 31,45],  $p=0,0782$ ) и риском летального исхода.

**Оценка лабораторных показателей у госпитализированных пациентов с COVID-19.** Концентрация ферритина в крови статистически значимо

ассоциирована с тяжестью течения заболевания (ОШ для увеличения концентрации на каждые 100 мкг/л 1,2 [95% ДИ: 1,01; 1,43],  $p=0,0413$ ).

Концентрация СРБ статистически значимо ассоциирована с тяжестью течения заболевания (ОШ для увеличения концентрации на каждые 10 мг/л 1,1 [95% ДИ: 1,03; 1,18],  $p=0,0054$ ). Концентрация СРБ статистически значимо ассоциирована с риском летального исхода (ОШ для увеличения концентрации на каждые 10 мг/л 1,13 [95% ДИ: 1,04; 1,23],  $p=0,0031$ ).

Пиковая концентрации Д-димера была статистически значимо ассоциирована с тяжестью течения заболевания (ОШ для увеличения концентрации на каждые 100 нг/мл 1,03 [95% ДИ: 1,01; 1,05],  $p=0,0037$ ) и риском летального исхода (ОШ для увеличения концентрации на каждые 100 нг/мл 1,03 [95% ДИ: 1,01; 1,05],  $p=0,0013$ ).

Концентрация ИЛ-6 была статистически значимо ассоциирована с тяжестью течения заболевания (ОШ для увеличения концентрации на каждые 100 пг/мл 2,06 [95% ДИ: 1,33; 3,32],  $p=0,0022$ ) и вероятностью летального исхода (ОШ для увеличения концентрации на каждые 100 пг/мл 1,65 [95% ДИ: 1,10; 2,73],  $p=0,0284$ ).

Уровень лимфоцитов был статистически значимо ассоциирован с тяжестью течения заболевания (ОШ = 0,4 [95% ДИ: 0,22; 0,68],  $p=0,0011$ ) и вероятностью летального исхода (ОШ = 10,035 [95% ДИ: 0,004; 0,211],  $p=0,0011$ ).

Повышение уровня тропонинов было статистически значимо ассоциировано с более тяжелым течением заболевания (ОШ = 23,98 [95% ДИ: 9,66; 63,95],  $p < 0,0001$ ) и риском летального исхода (ОШ = 114,3 [95% ДИ: 21; 2133,9],  $p < 0,0001$ ).

**Оценка распространенности и тяжести желудочно-кишечных симптомов у пациентов с COVID-19.** Среди гастроинтестинальных проявлений у 166 (83%) пациентов было выявлено повышение печеночных ферментов, у 61 (30,5%) диарейный синдром, у 23 (11,5%) повышение ферментов поджелудочной, у 33 (16,5%) обострение кислотозависимых заболеваний, у 3 (1,5%) ЖКК.

Наиболее частым желудочно-кишечным проявлением COVID-19 у госпитализированных пациентов было повышение печеночных ферментов (167 пациентов – 83%). По степени повышения печеночных ферментов отмечалась следующее распределение: до 2 норм легкая степень — 69 (41,3%) пациентов; от 2 до 5 норм, умеренная степень — 76 (45,5%) пациентов; более 5 норм, высокая степень — 19 (11,3%) пациентов; более 10 норм, очень высокая степень – 3 (1,8%) пациента.

У 61 пациента выявлено повышение печеночных ферментов с первого дня госпитализации 61 (36,7%); у 51 (30,7%) пациента начало повышения печеночных ферментов отмечено со 2 по 4 день госпитализации, у 40 (24,1%) пациентов с 5 по 7 день, у 11 (6,6%) с 8 по 10 день и лишь у 3 (1,8%) после 10 дня госпитализации.

Только у 10 (6%) пациентов наблюдался холестатический синдром в виде повышения ЩФ и ГГТП выше референтных значений.

Преобладающее количество пациентов, у которых наблюдалось повышение ферментов печени, имели ранее подтвержденный стеатоз печени или заболевание печени (цирроз, вирусный гепатит В или С), либо сопутствующие заболевания, которые могли приводить развитию неалкогольной жировой болезни печени (ожирение и избыточный вес, сахарный диабет). Тяжесть течения COVID-19 коррелировала с активностью гепатита, у пациентов с тяжелым течением COVID-19 наблюдалось более высокое повышение печеночных ферментов. Повышение АСТ и АЛТ были ассоциированы с более тяжелым течением заболевания и летальным исходом. Статистически значимой корреляции уровня печеночных маркеров и длительности госпитализации выявлено не было (таблица).

Таблица — Влияние повышения печеночных ферментов на тяжесть течения COVID-19 и летальный исход

Показатель	Тяжесть течения заболевания		Риск летального исхода	
	ОШ [95% ДИ]	<i>p</i>	ОШ [95% ДИ]	<i>p</i>
АСТ (пиковое значение)	1,043 [95% ДИ: 1,01; 1,091]	<b>0,0415</b>	1,048 [95% ДИ: 1,013; 1,110]	<b>0,046</b>
АЛТ (пиковое значение)	1,019 [95% ДИ: 1,004; 1,039]	<b>0,0251</b>	1,024 [95% ДИ: 1,007; 1,047]	<b>0,0116</b>

Анализ применяемой терапии показал, что обнаружена тенденция к более высокой частоте повышения печеночных ферментов у пациентов, принимавших парацетамол (ОШ 2,00; 95% ДИ [0,94; 4,25];  $p=0,0748$ ) и амоксициллин с клавулановой кислотой (ОШ 3,67; 95% ДИ [1,04; 23,42];  $p=0,0777$ ).

188 (94%) пациентов принимали 5 или более препаратов на амбулаторном или госпитальном этапах лечения. Применение 5 или более препаратов было статистически значимо ассоциировано с увеличением шансов повышения печеночных ферментов в 8,35 раз (95% ДИ: 2,49; 30,05,  $p=0,0006$ ).

У 3 пациентов через 6–12 месяцев после перенесенной COVID-19 был диагностирован впервые выявленный аутоиммунной гепатит.

Вторым по распространённости желудочно-кишечным проявлением COVID-19 стал диарейный синдром (62 пациента – 31%). Так же, как и при развитии поражения печени, ассоциированного с COVID-19, следует выделить 3 фенотипа диарейного синдрома у пациентов с COVID-19: диарея, вызванная SARS-CoV-2: отрицательные токсины клостридий А и Б в кале; отсутствие антибактериальной терапии на амбулаторном этапе; наличие диареи при поступлении (16 пациентов – 25,8%; антибиотико-ассоциированная диарея: применение антибиотиков на

амбулаторном этапе или в стационаре, отрицательные токсины клостридий А и Б в кале (31 пациент – 50%); клостридиальный колит: положительные токсины клостридий А и Б в кале (15 пациентов – 24,2%).

Большинство пациентов (77%) имели легкую степень тяжести диарейного синдрома, 19,7% - среднюю, 3,3% тяжелую.

Наиболее достоверными лабораторными показателями тяжести течения диарейного синдрома стали повышение уровня СРБ (29,1 мг/л [8,23;66,2] у пациентов с легкой и средней степенью тяжести диарейного синдрома и 74 мг/л [25;250] у пациентов с тяжелым течением), кальпротектина ( $32 \pm 7,8$  мкг/г у пациентов с легкой степенью и  $432,2 \pm 50,4$  мкг/г у пациентов со средней и тяжелой степенью течения) и гипоальбуминемия (32,1 г/л [28,5;37] у пациентов легкой степени тяжести диарейного синдрома и 26,1 г/л [20,2;35] у пациентов средней и тяжелой степенью ( $p=0,002$ )).

По данным УЗИ толщина стенки толстого кишечника у пациентов с легкой степенью тяжести диарейного синдрома не превышала 0,4 см, в то время как у пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением она варьировала от 0,6 см до 1 см ( $p=0,0001$ ).

Фенотип диареи был статистически значимо ассоциирован с тяжестью течения колита ( $p=0,0002$ ). Диарейный синдром среди пациентов с диареей вызванной SARS-CoV-2 в 100% случаев протекал в легкой степени, а среди пациентов с ААД в 88,9% случаев. Среди пациентов с клостридиальным колитом 33,3% имели легкую, 53,3% среднюю и 13,3% тяжелую степень диарейного синдрома. Выявление токсинов *C. difficile* было статистически значимо ассоциировано с более тяжелым течением заболевания (ОШ = 4,38 [95% ДИ: 1,41; 13,13],  $p=0,0085$ ). Также при сравнительном анализе нами был установлен статистически значимо большая длительность госпитализации у пациентов с токсинами клостридий 21 [16,5–27,8] день по сравнению с пациентами без них - 13 [11–16] дней ( $p < 0,0001$ ).

Была выявлена тенденция к большей частоте развития диарейного синдрома и, собственно, ААД у пациентов, принимавших амоксициллин с клавулановой кислотой - ОШ = 2,28 [95% ДИ: 0,90; 5,74,  $p=0,0775$ ] и 6,67 [95% ДИ: 1,12; 128,06,  $p=0,0741$ ]. Применение других групп антибиотиков статистически значимо не влияли на развитие ААД и клостридиального колита.

У 10 (66,7%) пациентов с подтвержденным клостридиальным колитом после выписки из стационара через 6–12 месяцев отмечался рецидив диарейного синдрома, у 7 (46,7%) пациентов повторно выявлены токсины *C. difficile* А и Б и потребовалось повторное назначение ванкомицина.

Анализ лабораторных данных ЦКБ по токсинам *C. difficile* А и Б за 2019 и 2020 год показал прирост тестирования на 63% (с 995 до 1696). В 2019 году частота выявления токсинов клостридий составила 13,9% [95% ДИ: 11,9; 16,2], в 2020 году

– 19,5% [95% ДИ: 17,6; 21,6], таким образом отмечен рост частоты выявления клостридиальных токсинов на 5,6% [95% ДИ: 2,7; 8,5] ( $p = 0,0003$ ).

У 24 (12%) пациентов наблюдалось повышение ферментов поджелудочной железы (амилазы, липазы крови) либо признаки отека поджелудочной железы по данным лучевых методов обследования (УЗИ ОБП, СКТ ОБП).

Повышение ферментов поджелудочной железы было статистически значимо ассоциировано с тяжестью заболевания (ОШ = 11,61 [95% ДИ: 4,52; 31,00],  $p < 0,0001$ ) и летальным исходом (ОШ = 33,27 [95% ДИ: 9,76; 135,69],  $p < 0,0001$ ).

У 33 пациентов (16,5%) наблюдалось обострение кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта потребовавшим назначения антисекреторной терапии.

Применение ГКС (ОШ 2,15; 95% ДИ [0,95; 5,34];  $p=0,0809$ ), карбапенемов (ОШ 10,06; 95% ДИ [3,34; 32,48];  $p < 0,0001$ ) и умифеновира (ОШ 3,90; 95% ДИ [1,22; 11,73];  $p=0,0213$ ) было статистически значимо ассоциировано с большей частотой обострения кислотозависимых заболеваний.

Наличие язвенной болезни или хронического гастрита (ОШ 7,82; 95% ДИ [3,52; 18,31]  $p < 0,0001$ ), ХБП (ОШ 3,95; 95% ДИ [1,10; 13,28];  $p=0,0337$ ) и хронического панкреатита (ОШ 3,59; 95% ДИ [0,87; 13,35];  $p=0,0679$ ) было статистически значимо ассоциировано с большей частотой обострения кислотозависимых заболеваний.

У 3 пациентов развилось желудочно-кишечное кровотечение на фоне применения лечебных доз антикоагулянтной терапии, НПВС и ГКС.

**Оценка эпидемиологических показателей COVID-19 в группе с химиопрофилактикой COVID-19 гидроксихлорохином и без нее.** Средний возраст участников программы составил  $41,4 \pm 11,1$  лет, из них 77% женщин и 23% мужчин. В группу сравнения вошло 3288 участников, в основную группу вошло 2745 участников. Заболеваемость SARS-CoV-2 инфекцией в контрольной группе по данным федерального регистра пациентов с COVID-19 составила 261 случай (7,9% от объема группы). В группе химиопрофилактики выявлено 214 случаев (7,8% от объема группы). Статистически достоверной разницы по заболеваемости между группами не было ( $p > 0,72$ ). По данным анализа историй болезни среди госпитализированных участников обеих групп не было летальных исходов, тяжелое течение COVID-19 наблюдалось у 2 (0,8%) участников из контрольной группы и у 6 участников (2,8%) из группы химиопрофилактики. Средняя тяжесть течения наблюдалась у 56 (21,5%) и у 46 (21,6%) участников соответственно. Легкая степени тяжести была у 169 (64,8%) участников контрольной группы и 137 (64,3%) участников из группы химиопрофилактики.

**Оценка частоты развития побочных эффектов в группе с химиопрофилактикой COVID-19 гидроксихлорохином и без нее.** Оценку



частоты развития побочных эффектов проводили 2 методами: телефонный опрос участников программы и проведение мониторинга здоровья до начала приема препарата и через 2 недели после начала в группе химиопрофилактики на месте работы в медицинских организациях.

Из всех участников программы 1332 ответили на вопросы телефонного анкетирования (897 основная группа; 425 группа сравнения). Из них 45 (5%) и 11 (2,6%) жаловались на наличие тошноты; 47 (5,2%) и 15 (3,5%) на развитие диареи; 19 (2,1%) и 3 (0,7%) на головные боли и 21(2,3%) и 5(1,17%) на наличие болей в животе соответственно в основной и группе сравнения. Таким образом самыми частыми жалобами были диспепсические жалобы (5%) и болевой абдоминальный синдром (2,3%) при этом у одного участника могло быть несколько жалоб одновременно.

Данные мониторинга безопасности среди участников программы из группы химиопрофилактики были предоставлены для 229 участников, у 14 участников информация была доступна в двух точках наблюдения.

Информация по результатам ЭКГ представлена у 169 (73,8%) участников, ни в одном случае не было зарегистрировано удлинения ( $>450$  мс) интервала QT. В 7 случаях ЭКГ было отслежено в динамике – тенденции к удлинению интервала QT не было зафиксировано ни в одном из случаев.

Проводился мониторинг общего и биохимического анализа крови. Выявленные отклонения не имели клинической значимости и были небольшой степени выраженности, однако в двух случаях было выявлено повышение трансаминаз более 3 норм, что потребовало отмены ГХХ. В течение 1 месяца после отмены препарата уровень трансаминаз у данных участников вернулся в норму. К наиболее часто выявляемым отклонениям относилось повышение СОЭ, наблюдавшееся у 24 участников (14,2%). Следует учитывать, что в большинстве случаев анализ проводился только однократно и может отражать отклонения, связанные с сопутствующими заболеваниями, а не с применением ГХХ.

**Алгоритм диагностики, лечения, профилактики желудочно-кишечных проявлений COVID-19 и программа амбулаторной реабилитации пациентов после перенесенного COVID-19.** На основании имеющихся клинических рекомендаций в стандартный протокол мониторинга за пациентами с COVID-19 входило определение общего билирубина, АСТ, АЛТ, амилазы крови, СРБ, ОАК, ферритина, коагулограммы, Д-димера, креатинина, кардиоферментов. Алгоритмы ведения пациентов с COVID-19 ассоциированными поражениями ЖКТ представлена на рисунках 2–5.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Результаты нашего ретроспективного исследования соответствуют клинико-эпидемиологическим показателям, представленным в мировой литературе, что

подчеркивает репрезентативность нашей выборки пациентов. Важно отметить, что пожилой возраст, мужской пол и коморбидность, включая сердечно-сосудистые заболевания, ожирение и сахарный диабет 2 типа, являются факторами риска более тяжелого течения COVID-19. Это подчеркивает необходимость пристального мониторинга данной группы пациентов.

В ходе анализа данных мы выявили, что лабораторные маркеры - СРБ, ферритин, ИЛ-6, Д-димеры, уровень лимфоцитов и тропонины у коморбидных пациентов, могут служить важными биомаркерами для оценки тяжести COVID-19 и сопутствующей патологии. Эти результаты имеют практическое значение, поскольку могут быть использованы для стратификации риска, раннем выявлении осложнений и оптимизации ухода за пациентами с COVID-19.

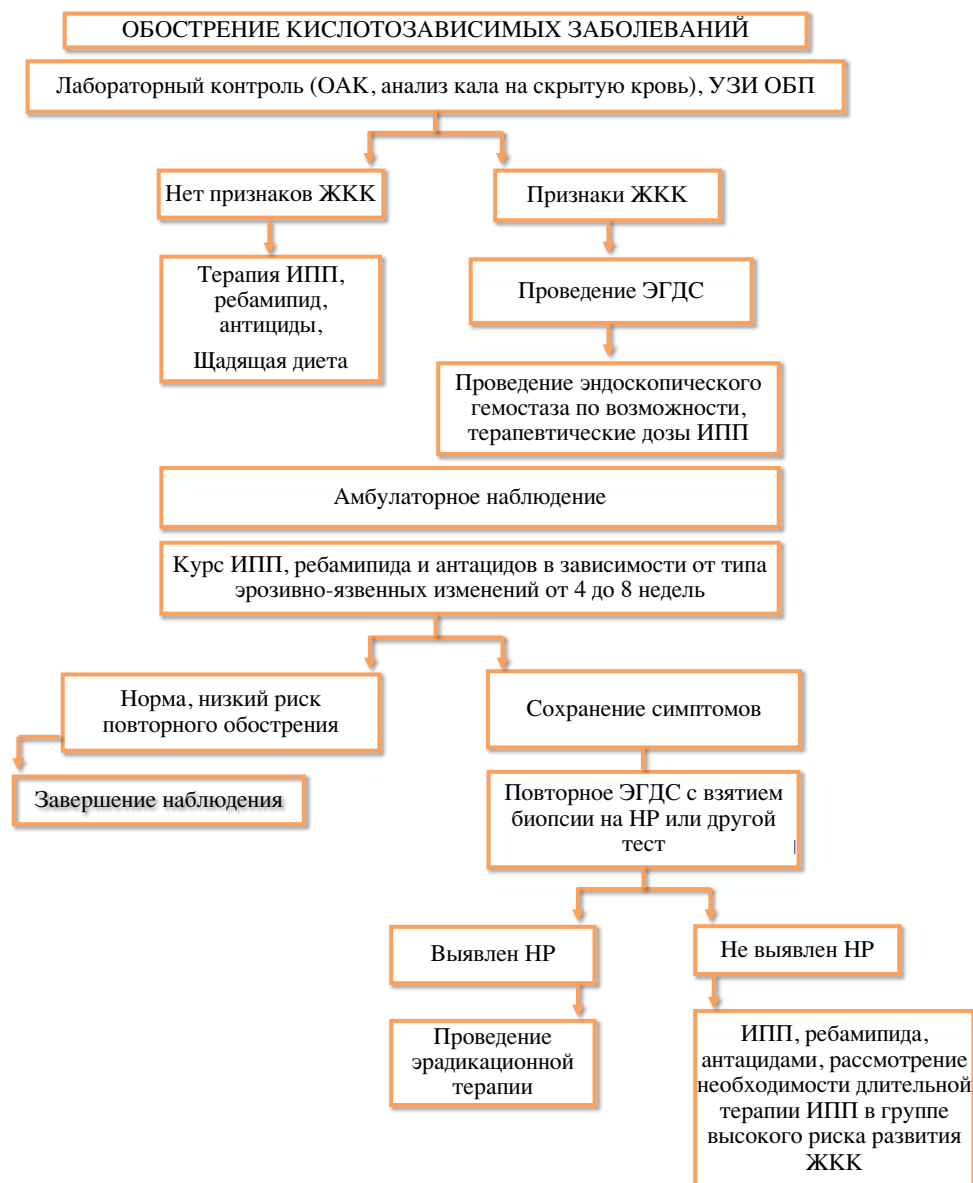


Рисунок 2 — Алгоритм ведения пациента с обострением кислотозависимых заболеваний у пациентов с COVID-19.



Рисунок 3 — Алгоритм ведения пациента при поражении печени ассоциированном с COVID-19

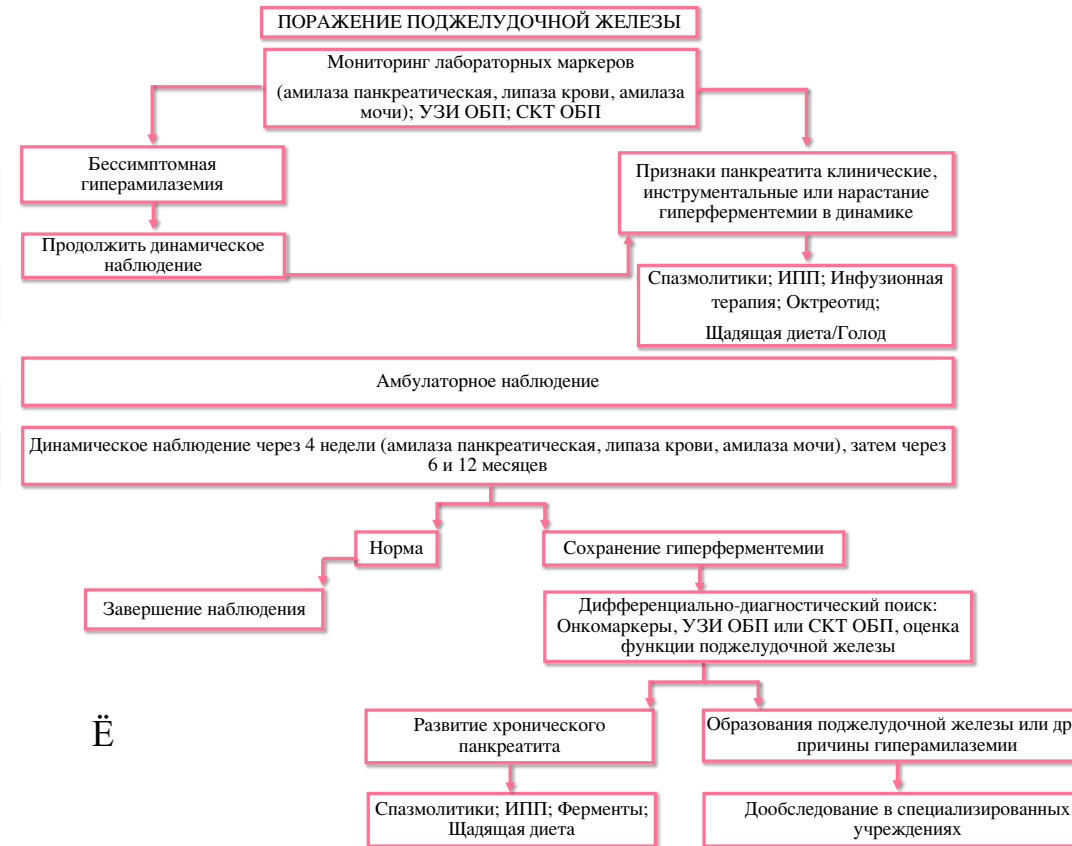


Рисунок 4 — Алгоритм ведения пациента при поражении поджелудочной железы, ассоциированном с COVID-19.

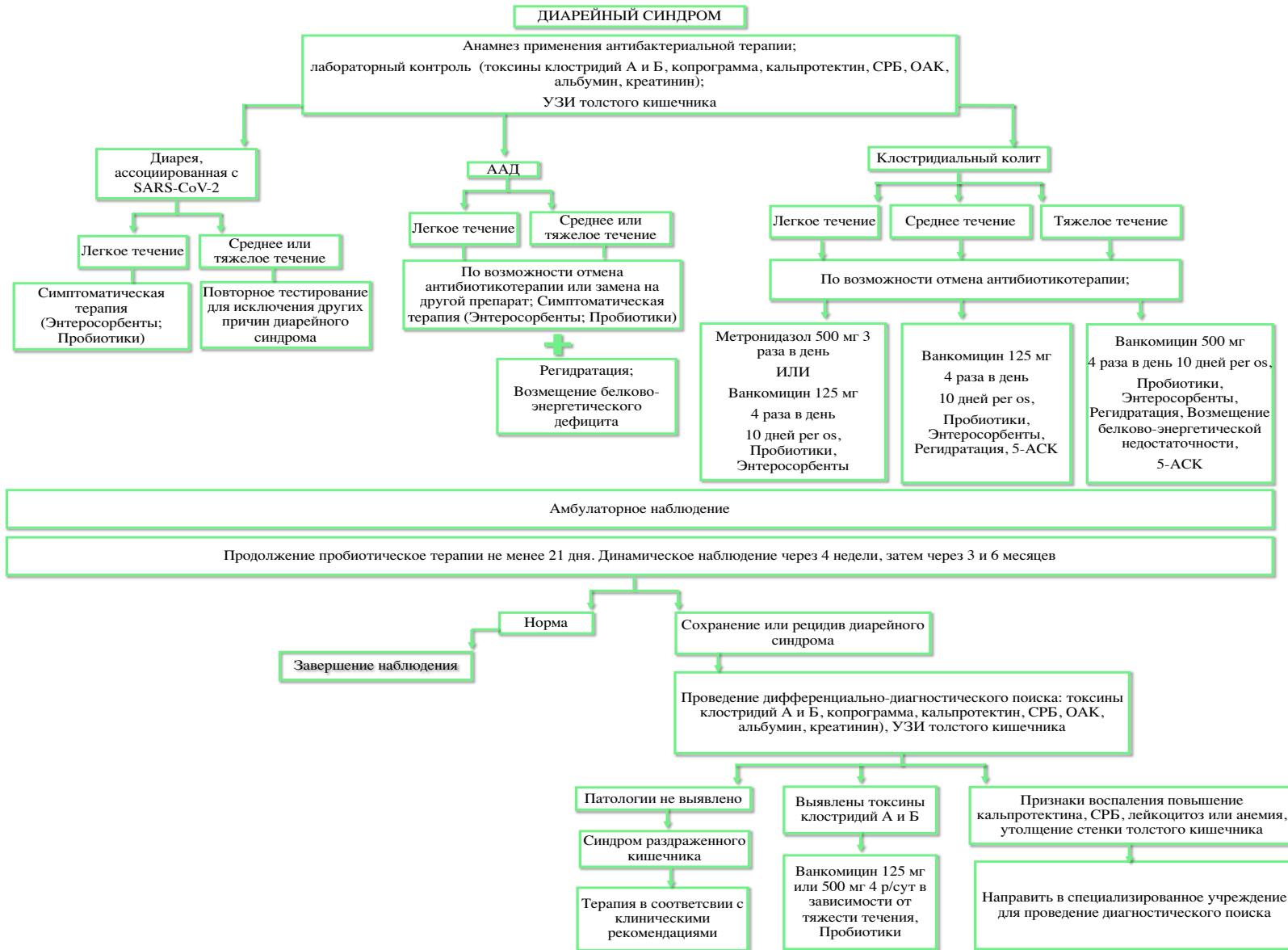


Рисунок 5 — Алгоритм ведения пациента с диарейным синдромом у пациентов с COVID-19

В ходе анализа данных были выявлены четыре наиболее распространенных гастроинтестинальных проявления COVID-19: поражение печени и поджелудочной железы, диарейный синдром и обострение кислотозависимых заболеваний.

Хотя само по себе поражение органов ЖКТ не является непосредственной угрозой для жизни, оно может ухудшить течение коронавирусной инфекции и привести к развитию хронических заболеваний, которые негативно скажутся на качестве жизни пациентов в будущем. Поэтому важно активно выявлять и мониторить поражение органов ЖКТ у пациентов с высоким риском, принимая меры по их профилактике, а при развитии гастроинтестинальных симптомов - проводить соответствующую адекватную терапию.

Полученные данные свидетельствуют о том, что поражение печени при COVID-19 встречается чаще, чем предполагалось ранее, и может сохраняться длительное время даже после выписки пациентов из стационара, а также ассоциировано с более тяжелым течением инфекции SARS-CoV-2. Таким образом, функциональные печеночные пробы должны быть включены в рутинный мониторинг как во время госпитализации, так и после выписки пациентов. Мониторинг уровня ферментов печени после острой фазы заболевания поможет выявить отсроченное повреждение печени и начать своевременное лечение. В случае стойкого повышения активности печеночных ферментов и клинических признаков, указывающих на аутоиммунный гепатит, может потребоваться дальнейшее обследование для верификации диагноза. Поражение печени при COVID-19 является многофакторным и включает цитопатическое действие вируса, лекарственное поражение печени, гипоксию и иммуноопосредованные реакции.

Диарейный синдром является одним из наиболее частых гастроинтестинальных проявлений COVID-19. Патогенез диарейного синдрома может быть связан как с прямым цитопатическим воздействием вируса, так и с нарушением микробиома кишечника, что приводит к развитию ААД или клостридиального колита. За пациентами с диарейным синдромом необходимо установление продолжительного постоянного наблюдения, для своевременного выявления тяжелого колита с электролитными нарушениями и активным воспалением, что усугубляет течение COVID-19. Наиболее информативными показателями для мониторинга у пациентов с диарейным синдромом являются СРБ, альбумин, кальпротектин и толщина стенки кишечника по данным УЗИ.

Поражение поджелудочной железы у больных COVID-19 скорее является вторичным, развивающимся вследствие прогрессирования осложнений, и в меньшей степени связано с самим вирусом. Поражение поджелудочной железы наблюдалось у пациентов с тяжелым течением инфекции SARS-CoV-2, что, вероятно, связано с развитием гипоксии, микротромбозов и

иммуноопосредованного повреждения поджелудочной железы. Развитие панкреатита, в свою очередь, усугубляло тяжесть течения COVID-19. Больные, у которых есть факторы риска повреждения поджелудочной железы, требуют постоянного контроля уровня ферментов и, при необходимости, проведения инструментальных исследований. После выписки этих пациентов рекомендуется наблюдать в амбулаторных условиях, чтобы выявить развитие хронического панкреатита в постковидном периоде.

Полученные данные указывают на то, что применение ГКС и умифеновира может способствовать обострению кислотозависимых заболеваний. Кроме того, цитопатическое воздействие SARS-CoV-2, гипоксия и сопутствующие заболевания, такие как ГЭРБ и хронический панкреатит, также могут провоцировать их обострение. Эти результаты подчеркивают важность тщательного мониторинга и назначения гастропротекторной терапии для пациентов с COVID-19, принимающих указанные препараты.

Рассматривая подходы к лечению повреждения печени и поджелудочной железы, диарейного синдрома и обострения кислотозависимых заболеваний верхних отделов ЖКТ предложенный алгоритм представляет собой ценное руководство для медицинских работников, занимающихся лечением пациентов с COVID-19. Следует отметить, что данный алгоритм, в значительной степени базируются на нашем клиническом опыте, методических рекомендациях по диагностике, профилактике и лечению COVID-19, анализе отечественных и зарубежных научных публикаций, а также данных регистров по ведению пациентов с патологией органов в период пандемии COVID-19. Таким образом для широкого внедрения его в практику требуется проведение полноценных клинических исследований.

Изучая побочные эффекты гидроксихлорохина у медицинских работников принимавших препарат в качестве профилактики COVID-19, мы выявили, что наиболее частыми проявлениями были диарейный синдром и диспепсические жалобы. Механизм гастроинтестинальных симптомов при назначении гидроксихлорохина до конца не изучен, однако предполагаемыми звеньями патогенеза являются нарушение микробиома кишечника, прямое цитопатическое действие, и ингибирование аутофагии. У пациентов с COVID-19 желудочно-кишечные проявления также встречаются достаточно часто, таким образом возможно усугубление симптоматики при применении гидроксихлорохина у данных пациентов.

В целом, данная работа подтверждает, что гидроксихлорохин при применении в качестве монотерапии обладает приемлемым профилем безопасности и большинство побочных эффектов являются легкими и проходящими. Развитие кардиотоксичности широко обсуждаемое в других исследованиях вероятнее всего

имеет многофакторную этиологию в виде гипоксии, полипрагмазии, а также встречается у коморбидных пациентов с ССЗ. Полипрагмазия повышает риски развития побочных эффектов, поэтому клиницисты должны тщательно взвешивать соотношение пользы и риска при назначении любого препарата и динамически наблюдать за развитием побочных эффектов, особенно у пациентов, входящих в группу риска.

Продолжая изучать COVID-19 и его последствия, мы можем лучше подготовиться к будущим пандемиям и улучшить результаты лечения больных. Крайне важно, чтобы ученые и медицинские специалисты тесно сотрудничали, обращая основное внимание на безопасность и благополучие пациентов.

## **ВЫВОДЫ**

1. Проведенное исследование характера и тяжести течения COVID-19 у 200 госпитализированных пациентов выявило следующую структуру заболевания: 3,5% - легкая, 81% - среднетяжелая, 15,5% - тяжелая, с общей смертностью 7%. Факторами риска более тяжелого течения являются мужской пол, пожилой возраст и наличие сопутствующих заболеваний. Лабораторные маркеры, такие как СРБ, Д-димер, ферритин, ИЛ-6 и лимфопения, а также тропонины, зарекомендовали себя как достоверные прогностические маркеры тяжелого течения и неблагоприятных исходов заболевания.

2. Среди госпитализированных пациентов с COVID-19 выявлены четыре основные группы гастроинтестинальных проявлений: поражение печени у 83% пациентов, диарейный синдром у 30,5%, поражение поджелудочной железы у 11,5%, обострение кислотозависимых заболеваний ЖКТ у 16,5%, желудочно-кишечное кровотечение у 1,5%. Повышение уровня печеночных и панкреатических ферментов, развитие антибиотик-ассоциированной диареи и клостридиального колита ассоциировано с более тяжелым течением COVID-19.

3. В качестве патогенетических факторов поражения органов желудочно-кишечного тракта у пациентов с COVID-19, помимо лекарственного поражения, следует выделить прямое цитопатическое действие вируса SARS-CoV-2, иммуноопосредованные реакции, гипоксию, микротромбозы и нарушение состава микробиома кишечника.

4. Разработанный на основе анализа собственных клинических наблюдений алгоритм ведения больных, обеспечивает профилактику и эффективное купирование гастроинтестинальных проявлений при COVID-19. В частности показано, что применение ингибиторов протонной помпы следует назначать пациентам с массивной антикоагулянтной терапией и факторами риска эрозивно-язвенных изменений желудка, а пробиотики должны назначаться для снижения риска антибиотик-ассоциированной диареи.

5. Данные, полученные при анализе частоты и видов нежелательных реакций в группе медицинских работников (897 анкет), получавших гидроксихлорохин в качестве профилактики COVID-19, показали, что наиболее частыми нежелательными реакциями были гастроинтестинальные проявления, сопоставимые по частоте с мировыми данными: 5% пациентов сообщали о наличии тошноты, 5,2% - о развитии диареи и 2,3% - о наличии болей в животе. У двух участников отмечено повышение печеночных ферментов до 5 норм.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Всем пациентам с COVID-19 рекомендуется динамический мониторинг уровня ферритина, СРБ, Д-димеров, ИЛ-6 и лимфоцитов для оценки прогноза заболевания. При наличии ССЗ в протокол динамического наблюдения следует включить тропонины.

2. Печеночные ферменты должны быть включены в протокол динамического наблюдения у пациентов с COVID-19, особенно у пациентов с хроническими заболеваниями печени, при назначении гепатотоксичных препаратов и при применении более 5 препаратов одновременно.

3. При выявлении поражения печени у пациента с COVID-19 необходимо отменить гепатотоксичные препараты и назначить симптоматическое лечение. После выписки из стационара за этими пациентами необходимо установить амбулаторное наблюдение через 3, 6 и 12 месяцев. Если уровень печеночных ферментов остается стойко повышенным более 6 месяцев, несмотря на проведение гепатотропной терапии, необходимо провести дифференциально-диагностический поиск, в частности, для исключения аутоиммунного гепатита.

4. При развитии диарейного синдрома у пациента с COVID-19 необходимо исключить развитие клостридиального колита.

5. Для оценки тяжести колита рекомендуется использовать уровень СРБ, альбумина, кальпротектина кала и УЗИ толстого кишечника.

6. На амбулаторном этапе пациентам с ААД и клостридиальным колитом следует рекомендовать длительный курс пробиотиков - не менее 21 дня, а при рецидиве диареи рекомендуется исключить клостридиальную инфекцию.

7. Для профилактики обострений кислотозависимых заболеваний и ЖКК пациентам с ЯБ и эрозивными изменениями верхних отделов ЖКТ в анамнезе, а также пациентам, получающим высокие дозы антикоагулянтов, рекомендуется назначение ИПП в профилактических дозах с учетом возможного межлекарственного взаимодействия.

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Актуальным является вопрос изучения долгосрочных последствий желудочно-кишечных проявлений, наблюдаемых у пациентов с COVID-19. Заслуживает



специального изучения вопрос изменения состава микробиома кишечника у пациентов с COVID-19.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Жарова, М.Е. Результаты "Программы профилактики новой COVID-19 гидроксихлорохином у медицинских работников, работающих с пациентами COVID-19" (DOC-COVID) / Е.Л. Никонов, М.В. Журавлева, А.Г. Солодовников [и др.] // Вестник Росздравнадзора. – 2020. – № 5–1. – С. 40–50. – DOI 10.35576/2070–7940-2020-5-1-40–50.
2. Жарова, М.Е. Гидроксихлорохин: история одного препарата во время пандемии COVID-19 / Е.Л. Никонов, М.В. Журавлева, М.Е. Жарова, [и др.] // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23, № 8. – С. 74–82. – DOI 10.17116/profmed20202308174.
3. Жарова, М.Е. Влияние пандемии COVID-19 на гастроэнтерологию и эндоскопию / Е.Л. Никонов, И.О. Иваников, А.Н. Бураков, М.Е. Жарова // Доказательная гастроэнтерология. – 2020. – Т. 9, № 4. – С. 111–115. – DOI 10.17116/dokgastro20209041111
4. Жарова, М.Е. Гидроксихлорохин для профилактики новой COVID-19 COVID-19 у медицинских работников / Е.Л. Никонов, М.В. Журавлева, А.Г. Солодовников [и др.] // XVI Национальный конгресс терапевтов с международным участием: Сборник тезисов XVI Национального конгресса терапевтов. Посвящается 150-летию со дня рождения Д.Д. Плетнева, Москва, 17–19 ноября 2021 года. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью «КСТ Групп», 2021. – С. 116.
5. Zharova, M. Hydroxychloroquine for the prevention of new coronavirus infection COVID-19 in healthcare workers/ Nikonov E., Zhuravleva M., Solodovnikov A. et al. // Proceedings of CBU in Medicine and Pharmacy – 2021 - Vol. 2.
6. Жарова, М.Е. Диарейный синдром у пациентов с новой коронавирусной инфекцией / М. Е. Жарова, И. О. Иваников, Ю. В. Григорьева [и др.] // Доказательная гастроэнтерология. – 2022. – Т. 11, № 4. – С. 46–56. – DOI 10.17116/dokgastro20221104146.
7. Жарова, М.Е. Поражение печени у пациентов с COVID-19: клинико-патогенетические особенности и факторы риска / М. Е. Жарова, И. О. Иваников, Ю. В. Григорьева, [и др.] // Доказательная гастроэнтерология. – 2023. – Т. 12, № 3. – С. 51–62. – DOI 10.17116/dokgastro20231203151.