

Временные методические рекомендации:

**«Болезни органов пищеварения в условиях пандемии
новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».**

Версия 2

Консенсус экспертов Межрегиональной общественной организации «Общество гастроэнтерологов и гепатологов «Северо-Запад», Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний и Профильной комиссии по терапии и общей врачебной практике Минздрава России

АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ: О.М. ДРАПКИНА¹, И.В. МАЕВ², И.Г. БАКУЛИН³, Е.Л. НИКОНОВ⁴, В.П. ЧУЛАНОВ⁵, Ю.А. ШЕЛЫГИН⁷, Е.А. БЕЛОУСОВА⁶, А.В. ВЕСЕЛОВ⁷, С.А. САЙГАНОВ³, В.И. СИМАНЕНКОВ³, Л.Б. ЛАЗЕБНИК², Н.В. БАКУЛИНА³, Е.Б. АВАЛУЕВА³, И.А. ОГАНЕЗОВА³, М.И. СКАЛИНСКАЯ³, Е.В. СКАЗЫВАЕВА³, С.И. СИТКИН³, Р.Н. ШЕПЕЛЬ¹, О.Ю. ЧИЖОВА³, Л.Н. БЕЛОУСОВА³, А.Г. АРУТЮНОВ⁴, С.В. КАШИН^{8,9}, Р.О. КУВАЕВ^{4,9}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, Москва, Россия;

⁶ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;

⁷ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, Москва, Россия;

⁸ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия;

⁹ГБУЗ Ярославской области «Ярославская областная клиническая онкологическая больница», Ярославль, Россия

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	6
1. ОСНОВНЫЕ СВЕДЕНИЯ О НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ	6
2. ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИ COVID-19	8
2.1. Гастроинтестинальные проявления COVID-19: общие положения	8
2.2. Симптоматическая терапия при гастроинтестинальных проявлениях COVID-19	9
3. ЗАБОЛЕВАНИЯ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖКТ И COVID-19	10
3.1. Заболевания верхних отделов ЖКТ и COVID-19: актуальность проблемы, общие положения	10
3.2. Стратификация рисков неблагоприятного течения COVID-19 при заболеваниях верхних отделов ЖКТ	11
3.3. Особенности проведения диагностических мероприятий при заболеваниях верхних отделов ЖКТ в условиях пандемии COVID-19	11
3.4. Терапия и профилактика обострения заболеваний верхних отделов ЖКТ при COVID-19	11
3.5. Мониторинг пациентов с заболеваниями верхних отделов ЖКТ в условиях пандемии COVID-19	12
4. ХРОНИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ И COVID-19	12
4.1. Хронические заболевания печени и COVID-19: актуальность проблемы, общие положения	12
4.2. Стратификация рисков неблагоприятного течения COVID-19 при наличии заболеваний печени	13

4.3. Диагностика и порядок проведения лечебно-диагностических мероприятий при хронических заболеваниях печени в условиях пандемии COVID-19	13
4.4. Терапия и профилактика хронических заболеваний печени в условиях пандемии COVID-19	15
4.5. Мониторинг пациентов с хроническими заболеваниями печени в условиях пандемии COVID-19	16
4.6. Отклонение печеночных проб и течение инфекции COVID-19	16
4.7. Вакцинация против COVID-19 у пациентов с хроническими заболеваниями печени	17
5. ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И COVID-19	17
5.1. Заболевания поджелудочной железы и COVID-19: актуальность проблемы, особенности течения	17
5.2. Стратификация рисков неблагоприятного взаимодействия COVID-19 и заболеваний поджелудочной железы	18
5.3. Диагностика и порядок проведения диагностических мероприятий при заболеваниях поджелудочной железы в условиях пандемии COVID-19	18
5.4. Терапия и профилактика обострения заболеваний поджелудочной железы при COVID-19	18
5.5. Мониторинг пациентов с заболеваниями поджелудочной железы и COVID-19	19
6. ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА И COVID-19	19
6.1. Воспалительные заболевания кишечника и COVID-19: актуальность проблемы, общие положения	19
6.2. Стратификация рисков неблагоприятного течения COVID-19 при ВЗК	20
6.3. Порядок проведения диагностических мероприятий и госпитализации при ВЗК в условиях пандемии COVID-19	20
6.4. Базисная и противорецидивная терапия ВЗК в условиях пандемии COVID-19	21
6.5. Мониторинг пациентов с ВЗК и COVID-19	25
6.6. Вакцинация пациентов с ВЗК против вируса SARS-CoV-2	26
7. КОМОРБИДНОСТЬ И РИСКИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ ПРИ COVID-19	26
7.1. Общие положения	26
7.2. Лечебно-профилактические мероприятия при желудочно-кишечных кровотечениях	26
8. ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ БОЛЕЗНЯХ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19	27
8.1. Общие принципы планирования эндоскопических вмешательств в условиях пандемии COVID-19	27
8.2. Эзофагогастродуоденоскопия: показания в условиях пандемии COVID-19	28
8.3. Колоноскопия: показания в условиях пандемии COVID-19	29
9. МАРШРУТИЗАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЯМИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ И COVID-19	30
ПРИЛОЖЕНИЯ	35
1. Правила, которых должны придерживаться все пациенты с хроническими заболеваниями печени	35
2. Рекомендации для пациентов с хроническими заболеваниями при лечении инфекции COVID-19	35
3. Индекс коморбидности Charlson	37
4. Оценка риска развития инсульта и системных тромбозов у больных с ФП без поражения клапанов сердца по шкале CHA2DS2-VASc	37
5. Шкала оценки риска кровотечений HAS-BLED	37
6. Взаимодействие антикоагулянтных средств с препаратами для лечения COVID-19	38
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	39
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	40
АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ	40

Введение

Появление и быстрое распространение нового коронавируса (SARS-CoV-2) поставило перед специалистами здравоохранения задачи, связанные с быстрой диагностикой и оказанием медицинской помощи как больным, инфицированным SARS-CoV-2, так и больным с хроническими заболеваниями различных органов и систем. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 февраля 2020 г. присвоила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, — COVID-19 («Coronavirus disease 2019»).

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.

Риски связаны не только с самой инфекцией или с риском декомпенсации и обострений хронических заболеваний органов пищеварения, но также с необходимостью экстренной реорганизации медицинской службы, чтобы справиться со всеми проблемами в условиях пандемии.

Есть все основания полагать, что такие хронические болезни органов пищеварения (БОП), как аутоиммунные заболевания печени, воспалительные заболевания кишечника, циррозы печени и др. могут являться группой риска по тяжелому течению и неблагоприятному прогнозу заболевания при инфицировании вирусом SARS-CoV-2. Активно обсуждаются вопросы о необходимости и возможности приостановки иммуносупрессивной терапии и биологической терапии у пациентов с патологией органов пищеварения необходимости дополнительных мер индивидуальной защиты или возможности профилактики инфекции у пациентов данной категории.

С другой стороны, хроническая патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), поджелудочной железы, желчевыводящих путей, являясь наиболее частой причиной амбулаторной обращаемости, по-видимому, будет требовать реорганизации медицинской службы для решения вопроса об обеспечении консультативных приемов в различных форматах (дистанционный, телемедицинские технологии и т.д.) в специализированных центрах в условиях пандемии.

Все это послужило причиной появления Временных методических рекомендаций по ведению пациентов с БОП в период пандемии COVID-19, которые предназначены для руководителей медицинских организаций и их структурных подразделений, врачей-терапевтов, врачей общей практики, врачей-инфекционистов, врачей-педиатров, врачей-гастроэнтерологов, а также иных специалистов, работающих в сфере организации оказания медицинской помощи пациентам с COVID-19.

Рекомендации, представленные в документе, в значительной степени базируются на материалах по диагностике, профилактике и лечению COVID-19, опубликованных специалистами ВОЗ, анализе отечественных и зарубежных научных публикаций, а также данных регистров по ведению пациентов с БОП в период пандемии COVID-19.

1. Основные сведения о новой коронавирусной инфекции

Коронавирусы (Coronaviridae) — это семейство РНК-содержащих вирусов, способных инфицировать человека и некоторых животных. У людей коронавирусы могут вызвать целый ряд заболеваний — от легких форм острой респираторной инфекции до тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС). В настоящее время известно несколько возбудителей семейства коронавирусов, являющихся возбудителями сезонных острых респираторных вирусных инфекций (HCoV-229E, OC43, NL63 и HKU1), протекающих с поражением верхних дыхательных путей легкой и средней степени тяжести.

Согласно современной классификации 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 (с крайне редкими летальными исходами). В конце 2002 г. появился коронавирус (SARS-CoV), возбудитель атипичной пневмонии, который вызывал ТОРС у людей. Данный вирус относится к роду Betacoronavirus. Природным резервуаром SARS-CoV служат летучие мыши, промежуточным хозяином являются циветы. Всего за период эпидемии в мир, в 37 странах, было зарегистрировано около 8000 случаев, из них более 770 со смертельным исходом. С 2004 г. новых случаев атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV, не зарегистрировано.

В 2012 г. в Саудовской Аравии был выявлен новый коронавирус (MERS-CoV), вызывающий тяжелое поражение легких, получившее название «ближневосточный респираторный синдром». MERS-CoV также принадлежит к роду Betacoronavirus, его основным природным резервуаром коронавирусов являются однокорбы верблюды (дромадеры). С 2012 по 2020 г. зарегистрировано около 2,5 тыс. случаев коронавирусной инфекции, вызванной вирусом MERS-CoV, из которых более 800 закончились летальным исходом. Все случаи заболевания географически ассоциированы с Аравийским полуостровом (82% случаев зарегистрированы в Саудовской Аравии). В настоящий момент MERS-CoV продолжает циркулировать и вызывать новые случаи заболевания.

Новый коронавирус SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус, относящийся к роду Betacoronavirus. Как и некоторые другие представители этого семейства (SARS-CoV, MERS-CoV), вирус отнесен ко II группе патогенности.

С декабря 2019 г. по март 2020 г. наиболее широкое распространение SARS-CoV-2 получил на территории КНР, в которой подтвержденные случаи заболевания были зарегистрированы во всех административных образованиях. Наибольшее количество заболевших выявлено в Юго-Восточной части КНР с эпицентром в провинции Хубэй (84% от общего числа случаев в КНР).

С конца января 2020 г. во многих странах мира стали регистрироваться случаи заболевания COVID-19, преимущественно связанные с поездками в КНР. В конце февраля 2020 г. резко осложнилась эпидемиологическая обстановка по COVID-19 в Южной Корее, Иране и Италии, что в последующем привело к значительному росту числа случаев заболевания в других странах мира, связанных с поездками в эти страны. ВОЗ объявила 11 марта 2020 г. о начале пандемии COVID-19.

На основании данных филогенетического анализа циркулирующие генетические варианты (штаммы) SARS-CoV-2 были разделены на клаиды. Исходный вариант, выделенный в Ухане в декабре 2019 года, был отнесен к генетическому клаиду L и является референсным геномом. В начале января 2020 года несколько изменившийся штамм SARS-CoV-2 был отнесен к клаиду S. Позднее также выделили еще один клаид — O. Дальнейшее накопление мутаций привело к появлению клаидов V и G. Большинство выявленных в России штаммов относятся к клаиду G. Данные штаммы вируса не отличались по своим биологическим характеристикам (вирулентности, контагиозности, чувствительности к противовирусным препаратам). В декабре 2020 г. в Великобритании был выделен новый вариант возбудителя — VUI202012/01, свойства которого в настоящее время изучаются. В настоящее время нет данных о связи мутаций в геноме SARS-CoV-2 с тяжестью и прогнозом течения COVID-19, а также их влияния на чувствительность и специфичность диагностических наборов реагентов и эффективность вакцин.

Основным источником инфекции является больной человек, в том числе находящийся в инкубационном периоде заболевания. Передача инфекции осуществляется воздушно-капельным, воздушно-пылевым и контактным путями. Ведущим путем передачи SARS-CoV-2 является воздушно-капельный, который реализуется при кашле, чихании и разговоре на близком (менее 2 метров) расстоянии. Контактный путь передачи осуществляется во время рукопожатий и других видах непосредственного контакта с инфицированным человеком, а также через пищевые продукты, поверхности и предметы, контаминированные вирусом. Известно, что при комнатной температуре SARS-CoV-2 способен сохранять жизнеспособность на различных объектах окружающей среды в течение 3 суток.

По имеющимся научным данным возможен фекально-оральный механизм передачи вируса. 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.

Входные ворота возбудителя — эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника. Начальным этапом заражения является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (ACE2). Рецепторы ACE2 представлены на клетках дыхательного тракта, почек, пищевода, мочевого пузыря, подвздошной кишки, сердца, ЦНС. Однако основной и быстро достижимой мишенью являются альвеолярные клетки II типа (AT2) легких, что определяет развитие пневмонии. Также обсуждается роль CD147 в инвазии клеток SARS-CoV-2.

Установлено, что диссеминация SARS-CoV-2 из системного кровотока или через пластинку решетчатой ко-

сти (Lamina cribrosa) может привести к поражению головного мозга. Изменение обоняния (гипосмия) у больного на ранней стадии заболевания может свидетельствовать о поражении ЦНС, так и об отеке слизистой оболочки носоглотки. Многие аспекты патогенеза коронавирусной инфекции нуждаются в дальнейшем комплексном изучении.

Стандартное определение случая заболевания COVID-19

Подозрительный на COVID-19 случай:

Клинические проявления острой респираторной инфекции (температура тела выше 37,5 °С и один или более из следующих признаков: кашель — сухой или со скудной мокротой, одышка, ощущение заложенности в грудной клетке, насыщение крови кислородом по данным пульсоксиметрии (SpO₂) ≤95%, боль в горле, заложенность носа или умеренная ринорея, гипосмия или anosmia, дисгевзия, конъюнктивит, слабость, головная и мышечная боль, рвота, диарея, кожная сыпь) при отсутствии других известных причин, которые объясняют клиническую картину вне зависимости от эпидемиологического анамнеза.

Вероятный (клинически подтвержденный) случай COVID-19:

1. Клинические проявления острой респираторной инфекции (температура тела выше 37,5 °С и один или более признаков: кашель, сухой или со скудной мокротой, одышка, ощущение заложенности в грудной клетке, насыщение крови кислородом по данным пульсоксиметрии (SpO₂) ≤95%, боль в горле, насморк и другие катаральные симптомы, слабость, головная боль, anosmia, диарея) при наличии хотя бы одного из эпидемиологических признаков:

- возвращение из зарубежной поездки за 14 дней до появления симптомов;
- наличие тесных контактов за последние 14 дней с лицом, находящимся под наблюдением по COVID-19, который в последующем заболел;
- наличие тесных контактов за последние 14 дней с лицом, у которого лабораторно подтвержден диагноз COVID-19;
- наличие профессиональных контактов с лицами, у которых выявлен подозрительный или подтвержденный случай заболевания COVID-19;

2. Наличие клинических проявлений, указанных в п. 1, в сочетании с характерными изменениями в легких по данным компьютерной томографии или обзорной рентгенографии органов грудной клетки вне зависимости от результатов однократного лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 и эпидемиологического анамнеза.

3. Наличие клинических проявлений (указаны в п. 1), в сочетании с характерными изменениями в легких по данным лучевых исследований (указаны в п. 2) при невозможности проведения лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2.

Подтвержденный случай COVID-19:

1. Положительный результат лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот или антигена SARS-CoV-2 с применением иммунохроматографического анализа вне зависимости от клинических проявлений.

2. Положительный результат на антитела класса IgA, IgM и/или IgG у пациентов с клинически подтвержденной инфекцией COVID-19.

Клинические особенности COVID-19

Инкубационный период составляет от 2 до 14 суток, в среднем 5–7 суток.

Для COVID-19 характерно наличие клинических симптомов острой респираторной вирусной инфекции:

- повышение температуры тела (>90%);
- кашель (сухой или с небольшим количеством мокроты) в 80% случаев;
- одышка (55%);
- астения (утомляемость, общая слабость) (44%);
- ощущение заложенности в грудной клетке (>20%).

Также могут отмечаться боль в горле, насморк, снижение обоняния и вкуса, признаки конъюнктивита. Наиболее тяжелая одышка развивается к 6–8-му дню от начала заболевания. Также установлено, что среди первых симптомов могут быть миалгия (11%), спутанность сознания (9%), головные боли (8%), кровохарканье (5%), диарея (3%), тошнота, рвота, сердцебиение. Данные симптомы в дебюте инфекции могут наблюдаться и при отсутствии повышения температуры тела.

Классификация COVID-19 по степени тяжести

Легкое течение

— Температура тела ниже 38 °С, кашель, слабость, боли в горле.

— Отсутствие критериев среднетяжелого и тяжелого течения.

Среднетяжелое течение

— Лихорадка выше 38 °С.

— ЧДД более 22/мин.

— Одышка при физических нагрузках.

— Изменения при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения (объем поражения минимальный или средний; КТ 1–2).

— SpO₂ <95%.

— СРБ сыворотки крови более 10 мг/л.

Тяжелое течение

— ЧДД более 30/мин.

— SpO₂ ≤93%.

— PaO₂/FiO₂ ≤300 мм рт.ст.

— Изменения в легких при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения (объем поражения значительный или субтотальный; КТ 3–4).

— Снижение уровня сознания, агитация.

— Нестабильная гемодинамика (систолическое АД менее 90 мм рт.ст. или диастолическое АД менее 60 мм рт.ст., диурез менее 20 мл/ч).

— Лактат артериальной крови >2 ммоль/л.

— qSOFA >2 балла.

Крайне тяжелое течение

— Стойкая фибриллярная лихорадка.

— ОРДС.

— ОДН с необходимостью респираторной поддержки (инвазивная вентиляция легких).

— Септический шок.

— Полиорганная недостаточность.

— Изменения в легких при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения критической степени (объем поражения значительный или субтотальный; КТ 4) или картина ОРДС.

В среднем у 50% инфицированных заболевание протекает бессимптомно. У 80% пациентов с наличием клинических симптомов заболевание протекает в легкой форме ОРВИ.

2. Гастроинтестинальные проявления при COVID-19

2.1. Гастроинтестинальные проявления COVID-19: общие положения

У пациентов с новой коронавирусной инфекцией выделяют, так называемые, «наиболее распространенные» и «менее распространенные» симптомы.

Наиболее распространенными симптомами новой коронавирусной инфекции считаются лихорадка, кашель, одышка, миалгия и утомляемость.

Из менее распространенных симптомов **к пищеварительной системе относятся такие симптомы, как потеря вкуса и обоняния, анорексия, диарея, тошнота/рвота, абдоминальная боль**. Их появление связывают с персистенцией вируса в пищеварительной системе и нежелательными явлениями, связанными с антивирусной терапией. Мета-анализ свидетельствует, что для пациентов, у которых с помощью ПЦР мазка из носоглотки или анализа респираторного секрета было подтверждено наличие COVID-19, частота обнаружения SARS-CoV-2 в кале достигает 40,5%. Общая распространенность гастроинтестинальных симптомов при COVID-19, по обобщенным данным, составляет 15%. Среди госпитализированных пациентов гастроинтестинальная симптоматика выявляется у 26–50,5%.

Потеря вкуса и низкое восприятие запахов являются весьма характерными признаками заболевания. В ряде стран, эти симптомы наблюдались более, чем у половины зараженных пациентов. Внезапная и полная потеря вкуса или обонятельной функции, без заложенности носа, у пациента с другими симптомами, такими как кашель или лихорадка, должна рассматриваться в качестве весомого аргумента в пользу диагностики инфекции SARS-CoV-2. Снижение аппетита в дебюте заболевания отмечается у большинства больных. Мета-анализ свидетельствует, что выраженность снижения аппетита может достигать анорексии.

Установлено, что COVID-19 может начинаться не с кашля и повышенной температуры, а с тошноты и диареи. Суммарная распространенность тошноты или рвоты, в опубликованных исследованиях, составляет 4,6%.

По данным мета-анализов, диарейный синдром выявляется у 7–10% больных. Имеются данные о возможности развития изолированной диареи, предшествующей кашлю и лихорадке. У большинства пациентов гастроинтестинальная симптоматика сочетается с бронхопальмональной. Диарея может также развиваться на фоне терапии инфекции COVID-19. В таких случаях говорят о ее лекарственно-индуцированном генезе. Частота диареи при применении ритоновира-лопинавира достигает 24%. Нередко диарея отмечается при использовании хлорохина и гидроксихлорохина. Возникновение диареи на фоне приема такого макролида, как азитромицин, может быть связано с прокинетическими эффектами этой группы антибиотиков и развитием антибиотик-ассоциированной диареи.

В большинстве наблюдений подчеркивается, что абдоминальная боль в начале болезни встречается относительно редко (примерно у 3% пациентов). Чаще всего боли локализируются в эпигастрии или верхней трети живота. Болевой синдром может имитировать клиническое изображение острого панкреатита или других вариантов «острого живота».

Тяжелое течение COVID-19, ассоциируется с более высокими показателями частоты и выраженности гастроин-

тестинальных симптомов и нарушений печеночных показателей. Наличие изолированных признаков повреждения органов ЖКТ приводит к поздней диагностике COVID-19. В этих случаях течение заболевания сопряжено с большей частотой осложнений.

В практическом плане существенным является факт нередкого появления гастроинтестинальной симптоматики и у пациентов с легкой степенью тяжести COVID-19. Установлено, что изолированные симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) присутствуют у четверти таких больных. Примерно с такой же частотой выявляется сочетание гастроинтестинальных и респираторных симптомов. Самым частым гастроинтестинальным симптомом при легких вариантах COVID-19 является диарея. У каждого пятого больного диарея является первым симптомом болезни. Длительность диареи колеблется от 1 до 14 дней, со средней продолжительностью 5 дней и частотой 4–6 дефекаций в день. Как и при тяжелых вариантах новой коронавирусной инфекции, для пациентов с легкими вариантами COVID-19 и гастроинтестинальным дебютом характерным сочетанием с лихорадкой. У пациентов с гастроинтестинальными симптомами лечение начиналось позже, чем у пациентов только с респираторными симптомами. Это связано как с поздним обращением больных, так и с трудностями дифференциальной диагностики.

При сопоставлении данных о частоте гастроинтестинальной симптоматики при тяжелых и легких вариантах COVID-19 складывается впечатление, что при легких вариантах заболевания эти симптомы встречаются даже чаще. Однако этот вывод пока является предварительным, поскольку при тяжелых вариантах новой коронавирусной инфекции может наблюдаться своеобразное «вытеснение» из описаний клинической картины дополнительных и не определяющих прогноз симптомов.

Для понимания причин возникновения гастроинтестинальной симптоматики в клинической картине новой коронавирусной инфекции ценными являются результаты исследования вирусной РНК в кале. Установлено, что наличие симптомов со стороны ЖКТ ассоциировано с намного более частым обнаружением нового коронавируса в кале. В ряде работ показано, что вирусная РНК у этой категории больных может обнаруживаться в кале в течение 2 недель, после санации бронхолегочной системы.

Приведенные материалы имеют существенное практическое значение, поскольку на сегодняшний день контроль выздоровления осуществляется путем анализа мазков из носоглотки. Наличие отрицательных результатов вирусологического исследования материалов из назофарингеальной зоны является веским аргументом для признания пациента выздоровевшим. При этом, у части больных, вирус в пищеварительной системе сохраняется и остаются предпосылки для фекально-орального заражения других людей. Представляется, что у пациентов с COVID-19 и гастроинтестинальной симптоматикой обязательным условием для признания факта их выздоровления является наличие отрицательного вирусологического анализа на SARS-CoV-2 в кале.

2.2. Симптоматическая терапия при гастроинтестинальных проявлениях COVID-19

Для пациентов с COVID-19 характерен диспептический синдром, тошнота и рвота, диарея. В связи с этим в комплексной терапии новой коронавирусной инфекции могут

использоваться симптом-ориентированные лекарственные средства. Следует учитывать, что прием хлорохина и гидоксихлорохина совместно с антацидами снижает активность этих противовирусных препаратов.

На фоне приема жаропонижающих и противовоспалительных препаратов повышается риск эрозивно-язвенного поражения слизистых ЖКТ и кровотечений. В терапии синдрома диспепсии, особенно при таком его варианте как синдром эпигастральной боли, используются ингибиторы протонной помпы (ИПП). Однако их назначение при COVID-19 связано с определенными сложностями ввиду различий в показаниях к применению и риска межлекарственных взаимодействий. Так, декслансопрозол применяется только при лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Декслансопрозол — ИПП с модифицированным высвобождением активного вещества. Его капсула включает два типа гранул, высвобождающих активное вещество в зависимости от pH в разных областях тонкой кишки, эффективно контролирует pH в дозах 30–60 мг.

Рабепразол помимо лечения изжоги и эзофагита (симптомы ГЭРБ) может быть назначен пациентам с обострением язвенной болезни в дозе 20 мг и для эрадикации хеликобактерной инфекции. Благодаря высокой константе диссоциации pKa, рабепразол способен быстро аккумулироваться в большом числе париетальных клеток и приводить к быстрому и выраженному торможению секреции кислоты, ингибируя протонную помпу, что обеспечивает высокую скорость действия и позволяет достичь стойкого антисекреторного эффекта уже после первых суток приема препарата. Для рабепразола описан дополнительный цитопротективный эффект в отношении слизистой пищевода за счет стимуляции синтеза муцинов.

Пантопрозол (20–40 мг в сутки), омепразол (20–40 мг в сутки) и эзомепразол (20–40 мг в сутки) назначаются по различным показаниям при острых и хронических кислото-зависимых заболеваниях, включая профилактику и лечение НПВП-гастропатии.

Эзомепразол в отличие от пантопрозола и омепразола является стереоизомером, что обеспечивает препарату меньшую вариабельность антисекреторного эффекта у пациентов с различным по скорости типом метаболизма. Для пациентов с затруднением глотания, включая случаи дисфагии на фоне COVID-19, для профилактики и лечения эрозивно-язвенных состояний желудка и двенадцатиперстной кишки, целесообразно использовать ИПП в виде растворимых таблеток с микрогранулами, пеллетами. Лекарственная форма таблетки эзомепразола MUPS (мультипартикулярная система доставки), покрыта кислотоустойчивой оболочкой, что обеспечивает быстрое и предсказуемое всасывание независимо от приема пищи, дает возможность назначать препарат в условиях реанимационного отделения. Тяжелым пациентам растворимые таблетки с микрогранулами можно вводить через назогастральный зонд.

Для всех ИПП описан класс-эффект — снижение всасывания препаратов с pH-зависимой абсорбцией: кетоконазола, итраконазола, эрлотиниба, препаратов железа, кальция, а также повышению всасывания таких препаратов как дигоксин. Действие атазанавира (отсутствующего в национальных методических рекомендациях) ослабевает при сочетанном применении с любым ИПП. Необходимо учитывать возможность межлекарственных взаимодействий

ИПП с антикоагулянтами и дезагрегантами на уровне системы цитохрома и изоформ CYP2C19 и CYP3A4.

Описаны межлекарственные взаимодействия между клопидогрелом и омепразолом, в меньшей степени с эзомепразолом. При необходимости подавлять кислотопродукцию у пациентов, принимающих клопидогрел, целесообразно выбрать пантопразол или рабепразол с учетом особенностей метаболизма данных ИПП в печени.

Таким образом, назначение ИПП пациентам с новой коронавирусной инфекцией должно быть обосновано профилактикой и/или лечением эрозивно-язвенных поражений верхних отделов ЖКТ, как на фоне хронических заболеваний ЖКТ, так и пациентам с факторами риска кровотечений и поражений ЖКТ.

Одним из наиболее, относительно, частых «гастроинтестинальных» симптомов COVID-19 являются тошнота и рвота. Наиболее безопасным антиэметиком, в плане межлекарственных взаимодействий, при COVID-19 является метоклопрамид. Выбор метоклопрамида для лечения рвоты связан с тем, что у этого препарата есть инъекционная лекарственная форма. Одна ампула (2 мл раствора) содержит действующего вещества: метоклопрамида гидрохлорида — 10 мг. Препарат может вводиться внутримышечно и внутривенно. Максимальная суточная доза не должна превышать 30 мг. Рекомендуемая длительность применения метоклопрамида ограничена пятью днями. При наличии почечных проявлений новой коронавирусной инфекции суточные дозировки метоклопрамида должны снижаться. После прекращения рвоты и при сохранении тошноты необходимо перейти на таблетированные лекарственные средства с прокинетиической активностью. В Российской Федерации это домперидон и итоприд.

Домперидон является достаточно активным антиэметиком. Применяется в дозировке 10 мг три раза в сутки. Длительность применения не должна превышать 7 дней. Использование домперидона у пациентов с новой коронавирусной инфекцией ограничивается возможностью у пациентов групп риска нежелательных кардиотоксических эффектов при одновременном приеме хлорохина, гидросихлохина и комбинации лопинавир + ритонавир.

В нашей стране зарегистрирован еще один антиэметик — итоприд. При тошноте у пациентов с новой коронавирусной инфекцией суточная доза обычно не превышает 150 мг (по 50 мг три раза в сутки). Препарат не приводит к кардиотоксическим реакциям, не удлиняет интервал QT на ЭКГ. Если у пациента с COVID-19 присутствует рвота, можно инициальную терапию в течение 1–3 дней проводить инъекционным метоклопрамидом, а затем перейти на пероральный итоприд до купирования симптомов тошноты и нарушения моторики.

Как отмечалось ранее, у значительного числа больных с COVID-19 в дебюте заболевания присутствует такой симптом, как диарея. Проводя аналогию с энтеротропными вирусами, можно предполагать секреторный генез диареи. В связи с этим в лечении используются регидрационная терапия, лоперамид, диосмектит, ребагит и пробиотики. В литературе имеются лишь общие указания о необходимости проведения регидратационной терапии и контроля электролитного баланса у пациентов с новой коронавирусной инфекцией и диарейным синдромом.

В отдельных работах рекомендуются больным с тяжелым течением инфекции COVID-19 пробиотики. Предполагается, что они могут поддерживать нормальный

баланс микрофлоры и кишечника и предупредить развитие вторичной бактериальной инфекции. В ряде исследований было показано, что включение пробиотиков, содержащих *Lactobacillus rhamnosus GG*, *Bacillus subtilis* и *Enterococcus faecium* в комплексную терапию предотвращает развитие и улучшает исходы вентилятор ассоциированных пневмоний у пациентов с COVID-19.

Обрывающий (но не лечащий) диарею препарат лоперамид усиливает как позитивные, так и негативные эффекты комбинации лопинавир + ритонавир. При острой диарее в дебюте новой коронавирусной инфекции взрослым и пациентам пожилого возраста лоперамид назначают в начальной дозе 4 мг (2 капсулы); в дальнейшем — по 2 мг (1 капсула) после каждого акта дефекации в случае жидкого стула. Максимальная суточная доза — 16 мг. Длительность применения лоперамида не должна превышать 2–3 дней.

Диосмектит обладает селективными сорбционными свойствами, которые объясняются его дискоидно-кристаллической структурой; адсорбирует находящиеся в просвете ЖКТ бактерии, вирусы. Препарат используется в виде суспензии, суточная доза может достигать 6 пакетиков. Курсовая терапия диосмектитом при наличии гастроинтестинальных проявлений COVID-19 может продолжаться до 2 недель.

Применение ребамипида при наличии синдрома диспепсии и диарейном синдроме у пациентов с новой коронавирусной инфекцией обусловлено его универсальным цитопротективным действием и влиянием на синдром повышенной эпителиальной проницаемости (СПЭП). Суточная доза препарата составляет 300 мг (по 100 мг 3 раза в сутки). Максимальная длительность терапии ребамипидом не должна превышать 8 недель. В последние месяцы были опубликованы результаты ряда открытых сравнительных исследований эффективности ребамипида при COVID-19. Показано, что включение препарата в комплексную терапию пациентов с новой коронавирусной инфекцией способствует ускорению редукции клинической симптоматики и улучшает исходы заболевания.

Необходимо подчеркнуть, что представленные выше рекомендации по симптоматической терапии гастроинтестинальных проявлений новой коронавирусной инфекции не полностью отвечают строгим критериям медицины, основанной на доказательствах. Продолжается процесс накопления эмпирических данных. Нельзя исключить, что, в дальнейшем, ряд предлагаемых лечебных подходов будет уточняться или пересматриваться.

3. Заболевания верхних отделов ЖКТ и COVID-19

3.1. Заболевания верхних отделов ЖКТ и COVID-19: актуальность проблемы, общие положения

Рецепторные поля вируса SARS-CoV-2 — ангиотензин-превращающий фермент 2 (ACE2) экспрессируется не только в легких, но и в слизистой оболочке пищевода, желудка и кишечника. Н. Zhang и соавт. описали не только наличие в этих органах рецепторов ACE2, но и клеточных сериновых протеаз — трансмембранных сериновых протеаз 2 типа (TMPRSS2), которые взаимодействуют с S-белком коронавируса на клеточных мембранах. В пищеводе ACE2 высоко экспрессируется эпителием, с чем связывают описанные случаи эрозивного эзофагита у лиц, ин-

фицированных коронавирусом с клиническими проявлениями COVID-19.

COVID-19 протекает с лихорадкой, интоксикацией и респираторными симптомами, которые доминируют в клинической картине, оттесняя на второй план гастроинтестинальные проявления. У пациентов с гастроинтестинальными симптомами, лечение начиналось позже, чем у пациентов с респираторными симптомами ($16,0 \pm 7,7$ против $11,6 \pm 5,1$ дней, $p \leq 0,001$). Это было связано как с поздним обращением больных, так и с трудностями дифференциальной диагностики.

Важным является тот факт, что, при наличии гастроинтестинальной симптоматики, в фекалиях больных чаще выявлялся вирус, по сравнению с теми, у кого были только респираторные симптомы ($73,3\%$ против $14,3\%$, $p \leq 0,033$). Если сопоставить приведенные данные о частоте гастроинтестинальной симптоматики при тяжелых и легких вариантах COVID-19, то складывается впечатление, что, при легких вариантах заболевания, эти симптомы встречаются даже чаще. Однако этот факт не представляется бесспорным, поскольку при тяжелых вариантах новой коронавирусной инфекции может наблюдаться своеобразное «вытеснение» из описаний клинической картины дополнительных и не определяющих прогноз симптомов.

3.2. Стратификация рисков неблагоприятного течения COVID-19 при заболеваниях верхних отделов ЖКТ

В доступной на сегодняшний день литературе не содержится информации об особенностях течения инфекции COVID-19 у пациентов с хроническими заболеваниями пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Анализ историй болезни пациентов свидетельствует о возможном поражении вирусом пищевода с развитием эрозивного эзофагита.

Ретроспективный анализ 651 историй болезни пациентов, перенесших COVID-19 инфекцию в Китае, позволил заключить, что при наличии у пациентов гастроинтестинальных симптомов, заболевание протекало тяжелее. У больных с клиническими проявлениями желудочно-кишечных симптомов на фоне COVID-19 в 4 раза чаще развивались тяжелые осложнения (у $6,76\%$ — РДС, у $17,57\%$ — повреждение печени, у $1,35\%$ — шок), чем у пациентов без гастроэнтерологической симптоматики ($8,84\%$ против $2,08\%$, $p = 0,034$).

Лечение COVID-19 инфекции с применением высоких доз НПВП и парацетамола в течение 7—14 дней, повышает риск развития НПВП-ассоциированной гастроэнтеропатии, способствует обострению хронических заболеваний — гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) с мучительными симптомами изжоги, эозинофильного эзофагита с дисфагией, язвенной болезни, хронического *H. pylori*-ассоциированного гастрита. Обострение фоновых хронических заболеваний способствует ухудшению общего самочувствия пациентов, инфицированных новым коронавирусом — SARS-CoV-2, требует использования дополнительных лекарственных средств. Необходимо учитывать риск потенциального взаимодействия антисекреторных препаратов (ИПП, H₂-блокаторов гистаминовых рецепторов), прокинетики (домперидон) с противовирусными препаратами, метаболизирующимися через систему цитохрома P450 (CYP2C19, CYP4A4). Нарушение глотания вследствие обострения ГЭРБ, эозинофильного эзофагита, кровотечения из эрозий и язв пищевода, желудка и двенад-

цатиперстной кишки на фоне хеликобактерной инфекции, может существенно утяжелить картину основного заболевания при COVID-19.

Наиболее полный перечень межлекарственных взаимодействий представлен на сайте The Liverpool Drug Interaction Group (based at the University of Liverpool, UK) <https://www.covid19-druginteractions.org/>. Из имеющихся на данном сайте материалов, применительно к тематике данной главы, интерес представляют три раздела: анальгетики и жаропонижающие, гастроинтестинальные агенты и антиэметики

К факторам риска неблагоприятного течения COVID-19 при хронических заболеваниях пищевода и желудка относятся:

1. ГЭРБ с эрозивным эзофагитом.
2. Эозинофильный эзофагит с дисфагией.
3. *H. pylori*-ассоциированный гастрит с эрозиями.
4. НПВП-ассоциированная гастроэнтеропатия.
5. Язвенная болезнь, осложненная кровотечением.
6. Болезнь Крона желудка, осложненная кровотечением.

3.3. Особенности проведения диагностических мероприятий при заболеваниях верхних отделов ЖКТ в условиях пандемии COVID-19

В условиях пандемии COVID-19 все плановые обследования желудочно-кишечного тракта необходимо отложить. Нецелесообразно проведение плановой рН-метрии, рН-импедансометрии, манометрии пищевода, исследований на хеликобактерную инфекцию.

В ургентной ситуации при возникновении тяжелой дисфагии, болей в пищеводе, животе, неоднократной рвоты, рвоты с кровью, подозрении на желудочно-кишечное кровотечение, выполняется экстренная эндоскопия с дальнейшим решением о комплексном обследовании пациента. Кроме клинического и биохимического анализов крови и мочи необходимо проведение диагностических процедур в зависимости от доминирующего симптомокомплекса. Дополнительно может быть назначено: УЗИ-органов брюшной полости, Эндо-УЗИ, эндоскопическое исследование, рентгенологическое исследование пищевода, желудка, кишечника, обзорный снимок брюшной полости, МРТ и КТ брюшной полости.

Для контроля оккультных кровотечений из ЖКТ показано неинвазивное исследование — определение скрытой крови в кале методом иммуноферментного анализа.

3.4. Терапия и профилактика обострения заболеваний верхних отделов ЖКТ при COVID-19

При выявлении у пациента *H. pylori*-инфекции показана эрадикация (уничтожение микроорганизма). Если пациент перенес новую коронавирусную инфекцию, схему эрадикации назначают с учетом антибиотиков, которые пациент принимал в течение последних 90 дней. Не рекомендовано назначение кларитромицина и/или левофлоксацина, если для лечения COVID-19 или осложнений инфекции использовались макролидные препараты и/или фторхинолоны. Амоксициллин и тетрациклин могут быть назначены в схемах эрадикации повторно, учитывая низкую вероятность формирования резистентности *H. pylori* к данным препаратам.

Эрадикацию (при наличии показаний) целесообразно проводить пациентам, вакцинированным против SARS-CoV-2.

Антихеликобактерную терапию антибиотиками целесообразно отложить до окончания эпидемии COVID-19, если пациент не перенес новую коронавирусную инфекцию. Это соображение продиктовано тем, что в случае заболевания пациента новой коронавирусной инфекцией, повысится риск присоединения вторичной полирезистентной бактериальной флоры (в течение трех месяцев после курса эрадикации).

Для контроля симптомов хронических заболеваний следует продолжать назначенную ранее терапию. При кислотозависимых заболеваниях — ГЭРБ, хроническом гастрите, дуодените, язвенной болезни, для профилактики НПВП-гастропатии, препаратами выбора служат ИПП. Для лечения и профилактики НПВП-гастропатии и гастрита — омепразол, пантопразол или эзомепразол в дозах 20—40 мг в сутки. Для лечения ГЭРБ — любой из ИПП. У полиморбидных пациентов, принимающих клопидогрел, предпочтение следует отдавать препаратам с наименьшим риском межлекарственных взаимодействий — пантопразолу 20—40 мг в сутки и рабепразолу 20 мг в сутки. Антисекреторные препараты можно сочетать с невсасывающимися антацидами.

Для купирования эпизодических редких (реже 1 раза в неделю) симптомов изжоги, регургитации, эпигастрального болевого синдрома, можно использовать невсасывающиеся антациды. При склонности к запорам целесообразно отдавать предпочтение магнийсодержащим препаратам. При склонности к диарее используют комбинированные (алюминий и магнийсодержащие), алюминий-содержащие антациды, диоктаэдрический смектит.

При выявлении эрозий и/или язв пищевода при эндоскопическом исследовании к базовой терапии ИПП можно добавить препарат на основе хондроитина сульфата, гиалуроновой кислоты и полоксамера 407.

При тошноте, чувстве распирания и дискомфорте в эпигастрии, раннем насыщении препаратами выбора будут прокинетики: итоприд (150 мг в сутки) и домперидон (30 мг в сутки). При использовании домперидона, согласно инструкции по применению, следует контролировать ЭКГ и не превышать длительность терапии в 7 дней.

Для профилактики НПВП- и стероид-индуцированной гастропатии антисекреторные препараты можно сочетать с ребамипидом 300 мг в сутки до 8 недель. Ребамипид является единственным препаратом, который может использоваться для предотвращения повреждения слизистой, включая НПВП-энтеропатию.

3.5. Мониторинг пациентов с заболеваниями верхних отделов ЖКТ в условиях пандемии COVID-19

Необходимо мониторировать состояние пациентов при развитии острых жизнеугрожающих состояний. После эпизода кровотечения и проведения эндоскопического гемостаза, контрольная эндоскопия следует проводить по показаниям при подозрении на рецидив кровотечения.

Контроль эффективности эрадикации *H. pylori* следует проводить после окончания эпидемии COVID-19 для минимизации контакта пациента с другими лицами и снижения рисков инфицирования SARS-CoV-2.

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

4. Хронические заболевания печени и COVID-19

4.1. Хронические заболевания печени и COVID-19: актуальность проблемы, общие положения

К настоящему моменту объективные данные о частоте инфицирования пациентов с хроническими заболеваниями печени (ХЗП) вирусом SARS-CoV-2 отсутствуют. Имеется ограниченная информация о зависимости течения COVID-19 от наличия хронических заболеваний печени, но, по-видимому, пациенты с циррозом печени (ЦП), пациенты с аутоиммунным гепатитом, принимающие иммуносупрессивную терапию (ИСТ), пациенты с прогрессирующим заболеванием печени в листе ожидания трансплантации печени (ТП), пациенты после ТП, потенциально подвергаются повышенному риску развития тяжелой формы COVID-19. Анализ летальности 745 пациентов с ХЗП (386 пациентов с ЦП и 359 пациентов без ЦП) и подтвержденной инфекцией COVID-19 показал, что при ЦП летальность составляет 32%, при ХЗП без ЦП — 8%. У пациентов с ЦП летальность зависела от класса по Чайлд-Пью. Так среди пациентов с Чайлд-Пью А она составила 19%, В — 35%, С — 51%. В целом по группе, факторами, ассоциированными с летальностью, были возраст, более тяжелый класс по Чайлд-Пью и алкогольная болезнь печени. Острая печеночная недостаточность развилась у 46% пациентов с циррозом печени. Половина пациентов с печеночной декомпенсацией имели острую хроническую печеночную недостаточность. Эти данные позволяют говорить о том, что пациенты с ЦП и COVID-19 подвержены повышенному риску декомпенсации процесса или риску развития острой печеночной недостаточности при наличии хронической.

Также остается неизвестным, подвержены ли пациенты с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) повышенному риску тяжелого течения COVID-19 и зависим ли этот риск от злокачественности процесса/варианта лечения.

В настоящее время остается неизвестным, могут ли пациенты с ХЗП быть более восприимчивыми к поражению печени SARS-CoV-2. Также неизвестно, увеличивается ли при инфицировании SARS-CoV-2 степень холестаза у пациентов с холестатическими заболеваниями печени, такими как первичный билиарный холангит или первичный склерозирующий холангит, или у пациентов с циррозом печени.

Механизмы поражения печени при COVID-19:

— прямое цитопатическое действие вируса SARS-CoV-2 на печень (проникновение вируса в клетку происходит через связывание S-белка вируса с рецепторами ACE2, значительное повышение экспрессии которого выявляется в холангиоцитах (59,7% клеток) и гепатоцитах (2,6% клеток).

— иммунное воспаление (цитокиновый «шторм» в рамках системного воспалительного ответа).

— лекарственно-индуцированное поражение печени вследствие применения для лечения инфекции препаратов с потенциальными гепатотоксичными эффектами.

Предварительный анализ течения и исходов заболеваний печени при COVID-19, потребность в ИВЛ и частота летальности проводится с помощью регистра SECORE-Cirrhosis (<https://covidcirrhosis.web.unc.edu>) для Северной и Южной Америки, Китая, Японии и Монголии, в осталь-

Таблица 1. Препараты, для лечения инфекции COVID-19, которые не должны назначаться при значимом повышении уровня трансаминаз у пациентов с хроническими заболеваниями печени

Препарат (путь введения/механизм действия)	Целевое назначение препарата	Вопросы безопасности
Ремдесивир (Remdesivir) в/в, нуклеотидный аналог	Умеренное-тяжелое течение COVID-19	Тошнота/рвота Повышение АЛТ в 1-2 раза Аккумуляция препарата при остром почечном повреждении Не назначается при СКФ <30—50мл/мин АЛТ или АСТ >5 ВГН
Тоцилизумаб (Tocilizumab) в/в, моноклональный антагонист ИЛ-6	Тяжелое течение COVID-19 (повышение уровня ИЛ-6)	Не назначается при абсолютном числе нейтрофилов <2,000/мкл, количестве тромбоцитов <100·10 ¹² /л, АЛТ или АСТ >5 ВГН
Сарилумаб (Sarilumab) п/к, моноклональные антитела	Тяжелое течение COVID-19 (повышение уровня ИЛ-6)	Не назначается при абсолютном числе нейтрофилов <2,000/мкл, количестве тромбоцитов <150·10 ¹² /л, АЛТ или АСТ >5 ВГН
Ситуксимаб (Siltuximab) в/в, моноклональные антитела	Тяжелое течение COVID-19 (повышение уровня ИЛ-6)	Не назначается при АЛТ >5 ВГН

Примечание. в/в — внутривенное введение, п/к — подкожное введение, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, АЛТ — аланинаминотрансфераза, ВГН — верхняя граница нормы, ИЛ-6 — интерлейкин-6.

ных странах — COVID-HepRegistry (www.COVID-Hep.net). Согласно последним объединенным данным этих регистров летальность среди пациентов с ЦП составила 31%, среди пациентов с ХЗП без ЦП — 7%, у пациентов после ТП — 18%.

Факторы тяжелого течения COVID-19 при ХЗП: тромбоцитопения, гипоальбуминемия, а также коморбидность (артериальная гипертензия, сахарным диабет 2 типа, ожирение), возраст старше 65 лет.

Важно, что наличие отклонений в биохимических показателях у пациентов с ХЗП не должно быть противопоказанием к использованию препаратов для лечения COVID-19, в том числе препаратов, проходящих исследование или препаратов off-label (например, ремдесивир, тоцилизумаб, хлорохин, гидроксихлорохин). Но пациентам с активностью АЛТ или АСТ >5ВГН не следует назначать некоторые из этих препаратов (см. табл. 1).

В условия пандемии необходимо индивидуальное ведение пациентов с ХЗП с оценкой текущей ситуации в регионе по заболеваемости COVID-19. Следует отметить, что представленные рекомендации, не могут всесторонне охватить все группы пациентов с ХЗП и не подкреплены результатами клинических исследований.

4.2. Стратификация рисков неблагоприятного течения COVID-19 при наличии заболеваний печени

Пациенты с ХЗП — группы риска негативных исходов, связанных с COVID-19:

- Группа высокого риска:
 - пациенты с аутоиммунным гепатитом, получающие ИСТ;
 - пациенты с декомпенсированным ЦП и или пациенты с алкогольной болезнью печени;
 - пациенты в листе ожидания ТП с прогрессирующим течением ХЗП;
 - пациенты после ТП.
- Группа умеренного риска: пациенты с компенсированным ЦП, пациенты с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и метаболическими нарушениями (сахарный диабет, заболевания сердечно-сосудистой системы, артериальная гипертензия, ожирение).

4.3. Диагностика и порядок проведения лечебно-диагностических мероприятий при хронических заболеваниях печени в условиях пандемии COVID-19

Для снижения риска заражения новой коронавирусной инфекцией всем пациентам с ХЗП необходимо строго соблюдать общие правила социального дистанцирования. Также рекомендуется отложить плановые визиты к специалистам, минимизировать контакты с медицинским персоналом, выполнять лабораторные исследования в ближайшей к месту жительства лаборатории. Пациентам в группах высокого/умеренного риска рекомендуется поручить третьему лицу, если это возможно, покупку лекарств в аптеке. Рекомендовано временное прекращение профессиональной деятельности амбулаторными пациентами в группах ХЗП высокого и умеренного риска (выдача листа временной нетрудоспособности) при невозможности организации дистанционной работы.

Правила для амбулаторных пациентов:

Для определения необходимости очной консультации амбулаторного пациента незараженного SARS-CoV-2/ без признаков COVID-19, необходимо определить критерии приоритетов (табл. 2). По возможности следует проводить консультации по телефону и использовать телемедицинские технологии. Диагностические мероприятия следует проводить только по строгим показаниям. Необходимо сократить время ожидания врача, соблюдать необходимую дистанцию в зонах ожидания приема.

При развитии признаков декомпенсации ХЗП и/или невозможности осуществления плановых лечебных мероприятий (например, плановый парацентез), особенно у пациентов в группах высокого и умеренного риска, рекомендована госпитализация пациента в стационар.

Порядок проведения лечебно-диагностических мероприятий в амбулаторных условиях:

— Ультразвуковое исследование (УЗИ) рекомендуется проводить у пациентов с высоким риском развития ГЦК (повышение уровня альфа-фетопротеина и т.д.), прогрессирующим циррозом печени, ЦП в исходе хронического гепатита С (даже после эрадикации вируса), хроническим гепатитом В, неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ).

Таблица 2. Правила, которых должны придерживаться все пациенты с хроническими заболеваниями печени

Пациенты с ХЗП, включая декомпенсированные циррозы	Пациенты с декомпенсированными ХЗП, включая ГЦК	Пациенты с ГЦК
<p>Визиты в специализированные центры должны быть отложены.</p> <p>Рутинные лабораторные анализы должны выполняться в лабораториях по месту жительства.</p> <p>Приоритетное использование телефонных контактов/телемедицинских консультаций</p> <p>Специальные положения Для пациентов с вирусными гепатитами Вирусные гепатиты не увеличивают риск развития COVID-19. Схемы продолжения лечения должны быть отправлены пациенту по электронной почте.</p> <p>Пациенты с НАЖБП: риск утяжеления течения COVID-19 увеличивается при наличии сахарного диабета, ожирении, артериальной гипертензии.</p> <p>Пациенты с АИГ: в настоящее время рекомендовано снижение ИСТ. Снижение ИСТ должно осуществляться только под контролем врача.</p> <p>Пациенты с компенсированным циррозом печени Индивидуальный подход. Наблюдение для своевременной диагностики ГЦК, варикозного расширения вен пищевода</p>	<p>Лечение в соответствии с национальными/ мировыми рекомендациями.</p> <p>Минимальный контакт с медицинским персоналом, в приоритете телемедицинские консультации, консультации по телефону и электронной почте.</p> <p>Сокращение списка ожидающих трансплантацию в пользу наиболее нуждающихся в ней, сокращение донорского списка и самих операций по трансплантации.</p> <p>Минимизация сроков нахождения в стационаре.</p> <p>В целях профилактики спонтанно бактериального перитонита и прогрессирования печеночной энцефалопатии избегать очных амбулаторных консультаций</p> <p>Специальные положения: обязательное тестирование на SARS-CoV-2 и донора и реципиента перед трансплантацией печени, хотя отрицательный тест полностью не исключает инфицирования вирусом.</p> <p>Понимать, что трансплантация печени в настоящих условиях может увеличивать риск нозокомиальной инфекции COVID-19.</p> <p>Индивидуальный подход к донорам печени в каждом конкретном случае</p>	<p>Лечение строго в соответствии с текущими руководствами и своевременная оценка эффективности лечения и необходимости трансплантации печени.</p> <p>Минимальный контакт с медицинским персоналом, в приоритете телемедицинские консультации, консультации по телефону и электронной почте.</p> <p>Неотложная госпитализация в кратчайшие сроки при развитии инфекции COVID-1</p> <p>Пациенты с трансплантацией печени</p> <p>Лечение строго в соответствии с рекомендациями.</p> <p>Минимальный контакт с медицинским персоналом, в приоритете телемедицинские консультации, консультации по телефону и электронной почте.</p> <p>У стабильных пациентов мониторинг лабораторных биохимических тестов и оценка фармакокинетики получаемых лекарственных препаратов.</p> <p>Решение вопроса о снижении ИСТ. Снижение только под контролем врача</p>

— Эндоскопические процедуры связаны с повышенным риском распространения SARS-CoV-2; рекомендуется тестирование всех пациентов на SARS-CoV-2 перед эндоскопическими процедурами; у пациентов с отрицательным тестом в регионах с низкой заболеваемостью не следует откладывать ЭГДС (для скрининга и лечения варикозных вен пищевода) и ЭРХГ (для дилатации протоков или замены стента у пациентов после трансплантации печени или при первичном склерозирующем холангите); у пациентов с COVID-19 показания к эндоскопическим процедурам должны быть ограничены чрезвычайными ситуациями, такими как желудочно-кишечное кровотечение и бактериальный холангит.

— биопсия печени в регионах с низкой заболеваемостью COVID-19 может проводиться пациентам при наличии показаний; в регионах с высокой заболеваемостью COVID-19 целесообразно выполнение только срочных биопсий печени пациентам с высоким уровнем цитолиза (АЛТ > 5 × ВГН) неизвестной этиологии, при высокой степени вероятности злокачественной опухоли печени и подозрении на отторжение трансплантата.

— выполнение диагностического или лечебного плеврального парацентеза пациентам с асцитом.

При проведении лечебно-диагностических процедур необходимо проявлять особую осторожность для защиты пациента: хирургическая маска, как только пациент прибывает в учреждение, поддерживать минимальное расстояние 1,5 м между пациентами, избегать ожидания в группах, особенно в залах ожидания, сократить время ожида-

ния, по возможности пациент должен ожидать в отдельной комнате, ограничивать количество участвующих в процедуре медицинских работников.

Правила для стационарных пациентов:

1. Показания для госпитализации:

— *пациенты с ХЗП, не инфицированные SARS-CoV-2 / без признаков COVID-19.* Оценить риски нозокомиального инфицирования COVID-19 и пользы от пребывания в стационаре. **Показания:** декомпенсированный ЦП, острый холангит, реакция отторжения трансплантата и другие осложнения после трансплантации печени. Сроки госпитализации следует минимизировать;

— *пациенты с ХЗП, инфицированные SARS-CoV-2.*

Показания: наличие факторов риска тяжелого течения инфекции COVID-19 (артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, пожилой возраст, цирроз печени, ГЦК, пред- и посттрансплантационный период), пациенты группы высокого и умеренного риска, декомпенсация ХЗП;

— *пациенты с ХЗП с COVID-19.* **Показания:** умеренное/тяжелое течение инфекции COVID-19. Пациенты ХЗП с легким течением инфекции COVID-19 должны быть госпитализированы при наличии факторов риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, пожилой возраст, цирроз печени, ГЦК, пред- и посттрансплантационный период). Подлежат госпитализации пациенты в группах высокого и умеренного риска, с декомпенсацией ХЗП.

2. Условия госпитализации: соблюдение принципа разделения потоков пациентов с/без инфекции COVID-19, минимизация диагностических и лечебных процедур.

Пациентам с ХЗП рекомендована прямая госпитализация без прохождения приемного отделения. Пациенты с ХЗП, нуждающиеся в стационарном лечении по причинам, не связанным с COVID-19, должны поступать в «чистые» по COVID-19 отделения или больницы.

3. При госпитализации возможное продолжение или уменьшение дозы ИСТ и должно обсуждаться индивидуально с учетом соотношения пользы/риска со специалистом-терапевтом/инфекционистом/специалистом по интенсивной терапии/по возможности — гепатологом. Для системных кортикостероидов (ГКС): может быть обсуждено уменьшение дозировки, если необходимо, но должно сохраняться поддержание дозы по меньшей мере 10 мг/сут, чтобы избежать надпочечниковой недостаточности. Доза других препаратов ИСТ (например, азатиоприн) может быть снижена при необходимости, особенно у пациентов с лимфопенией, бактериальной или грибковой суперинфекцией или симптомами, связанными с COVID-19.

4. При инфицировании пациента SARS-CoV-2/инфекции COVID-19 биопсия печени представляется малоинформативной и может способствовать диссеминации вируса, а системное воспаление, связанное с COVID-19, может скрывать этиологические специфические гистологические характеристики.

5. Необходимо убедиться, что нет лекарственно-го взаимодействия между стандартным лечением заболеваний печени и тем, которое используется для лечения COVID-19 (приложение 2). Из-за потенциально серьезного повреждения печени у некоторых пациентов риск и последствия этих взаимодействий могут быть значительными.

6. Необходимо проводить диагностическую или терапевтическую эндоскопию только при возникновении неотложных состояний (желудочно-кишечные кровотечения, бактериальный холангит или другие жизненно важные неотложные состояния, экстренная замена стента).

7. Возобновление «доинфекционной» терапии возможно после окончания лечения по COVID-19 при наличии двух последовательных отрицательных тестов.

4.4. Терапия и профилактика хронических заболеваний печени в условиях пандемии COVID-19

Хронические вирусные гепатиты

1. Оценка рисков:

— пациенты с хроническими вирусными гепатитами В и/или С не имеют повышенной восприимчивости к инфекции SARS-CoV-2;

— наличие хронического вирусного гепатита В и/или С не влияет на течение и исход коронавирусной инфекции.

2. Проведение противовирусной терапии (ПВТ):

— рекомендуется продолжать начатую ПВТ;

— коррекцию ПВТ осуществлять с помощью средств дистанционной коммуникации;

— инициировать противовирусное лечение при хронических гепатитах В, В+D и С при отсутствии инфекции COVID-19 следует согласно современным рекомендациям, интерферон альфа не должен использоваться в рамках инициирующей терапии;

— у пациентов с хроническим гепатитом В, В+D и С и инфекцией COVID-19 инициация ПВТ должна быть отложена до выздоровления. В случае выраженного обострения вирусного гепатита или подозрения на тяжелый острый гепатит решение о начале ПВТ принимается в индивидуальном порядке после консультации со специалистом.

Компенсированный цирроз печени

1. Диагностические мероприятия:

— скрининг ГЦК и оценку степени варикозного расширения вен пищевода целесообразно отложить до улучшения эпидемиологической ситуации;

— эндоскопическое исследование выполнять только при высоком риске кровотечения.

— для определения риска кровотечения и прогноза можно использовать калькуляторы (Child-Pugh, MELD, консенсус Baveno VI и др.);

2. **Вопросы терапии:** согласно клиническим рекомендациям.

Декомпенсированные заболевания печени

1. Строго придерживаться рекомендаций по профилактике спонтанного бактериального перитонита, желудочно-кишечного кровотечения и печеночной энцефалопатии для предотвращения декомпенсации и необходимости госпитализации.

2. Запись в лист ожидания трансплантации печени (ТП) необходимо ограничить пациентами с неблагоприятным краткосрочным прогнозом (острая печеночная недостаточность, MELD \geq 25 баллов, Миланские критерии при ГЦК).

3. В план обследования даже при отсутствии респираторных симптомов включать исследование на SARS-CoV-2.

4. Ранняя госпитализация должна быть рассмотрена для всех пациентов, инфицированных SARS-CoV-2.

5. Все пациенты должны быть вакцинированы от пневмококковой инфекции и гриппа.

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК)

1. **Общие вопросы:** лечение и запись в лист ожидания ТП необходимо проводить согласно рекомендациям, соблюдая принцип минимизации контактов пациента с медицинским персоналом.

2. Вопросы терапии:

— по возможности отложить инициацию химиотерапии или иммунотерапии, посещения врача.

— терапию необходимо проводить, когда польза инициации противоопухолевой терапии для пациента превышает риски инфицирования SARS-CoV-2.

3. **Рекомендации** при подтверждении инфекции COVID-19 у пациента с ГЦК:

— госпитализация в кратчайшие сроки

— модификация режимов проводимой противоопухолевой терапии для снижения риска миелосупрессии.

Трансплантация печени (ТП)

1. Для пациентов, ожидающие трансплантацию печени:

— рекомендуется ограничить выполнение ТП от живого донора;

— донорам и реципиентам обязательно выполнять исследование на SARS-CoV-2 методом ПЦР;

— необходимо учитывать риск нозокомиального заражения COVID-19 при проведении диагностических и терапевтических процедур, связанных с ТП;

— показания для ТП: пациенты с неблагоприятным краткосрочным прогнозом, включая пациентов с острой печеночной недостаточностью, острой хронической печеночной недостаточностью, высокой градацией MELD (40 баллов и выше) при ЦП или на основании Миланских критериев при ГЦК (одиночная опухоль до 5 см или 3 опухоли не более 3 см);

— для пациентов из списка ожидания необходима строгая социальная изоляция, телефонный скрининг

на наличие симптомов и предоперационное ведение в специально отведенном чистом отделении интенсивной терапии.

2. Для пациентов, после трансплантацию печени:

— сократить сроки пребывания в стационаре, минимизировать контакты с медицинским персоналом;

— стабильным пациентам следует проводить амбулаторные лабораторные исследования в ближайших лабораториях (в том числе фармакокинетические исследования).

3. Вопросы терапии:

— редукция ИСТ в целом не рекомендована данным пациентам, но возможна в индивидуальном порядке (в случае лекарственно индуцированной лимфопении, бактериальной/микотической суперинфекции при тяжелом течении COVID-19) после консультации специалиста;

— уровни ингибиторов кальциневрина и ингибиторов белка-мишени рапамицина должны постоянно мониторироваться в случае их совместного назначения с гидрохлорохином и ингибиторами протеаз при лечении инфекции COVID-19;

— ранняя госпитализация должна быть рассмотрена для всех пациентов, инфицированных SARS-CoV-2;

— все пациенты должны быть вакцинированы от пневмококковой инфекции и гриппа.

Алкогольная болезнь печени

— в процессе консультирования/лечения пациента настоятельно рекомендовать умеренное потребление алкоголя, включая 2 дня воздержания в неделю, и при потреблении алкоголя избегать его резкого прекращения для предотвращения абстинентного синдрома;

— в индивидуальном порядке назначать ГКС для лечения тяжелого алкогольного гепатита, учитывая риск тяжелого течения COVID-19 на фоне терапии высокими дозами ГКС.

Неалкогольная жировая болезнь печени

Необходимо предотвращение прогрессирования поражения печени (модификация образа жизни, коррекция питания, снижение веса, коррекция коморбидных состояний). Вследствие высокого риска развития тяжелой формы COVID-19 после инфицирования SARS-CoV-2 у пациентов с такими компонентами метаболического синдрома, как патологическое ожирение и/или сахарный диабет, целесообразна их ранняя госпитализация.

Наследственный гемохроматоз

В период лечения обострения заболевания продолжить периодические эксфузии крови под контролем среднего медицинского персонала, в поддерживающую фазу лечения отложить флеботомии до конца социальной изоляции. При инфицировании SARS-CoV-2/заболевании COVID-19 рекомендовано отложить флеботомии.

Редкие заболевания печени (аутоиммунный гепатит, первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит, болезнь Вильсона-Коновалова и др.):

— в амбулаторных условиях не рекомендуется коррективная или отмена проводимой ИСТ для снижения риска инфицирования SARS-CoV-2;

— в условиях стационара коррекция терапии должна быть проведена по специальным показаниям (лекарственно индуцированная лимфопения, бактериальная/микотическая суперинфекция при тяжелом течении COVID-19) и обсуждена со специалистом в каждом конкретном случае с учетом индивидуального соотношения пользы/риска;

— инициацию ИСТ необходимо обсуждать в индивидуальном порядке и проводить только при наличии неотложных показаний (высокая активность аутоиммунного гепатита);

— в качестве терапии первой линии для лечения аутоиммунного гепатита у пациентов без цирроза печени целесообразно использование топического стероида будесонида с целью минимизации системного воздействия ГКС;

— все пациенты с аутоиммунными заболеваниями печени должны быть вакцинированы от пневмококковой инфекции и гриппа.

4.5. Мониторинг пациентов с хроническими заболеваниями печени в условиях пандемии COVID-19

Рекомендации для пациентов с компенсированными хроническими заболеваниями печени (ХЗП) без инфекции COVID-19:

— проведение консультаций врачом по телефону и использование телемедицинских технологий, визиты к специалисту целесообразно отложить до нормализации эпидемиологической обстановки;

— ежедневный самоконтроль пациента (температура, одышка, боль в груди, диурез пациентам с ЦП);

— проведение диагностических мероприятий только по жизненным показаниям в ближайших лабораториях, плановые исследования отложить до нормализации эпидемиологической обстановки;

— госпитализация показана при возникновении осложнений (острый холангит, кровотечение из ВРВП и других).

Пациенты с компенсированными ХЗП и инфицированные SARS-CoV-2/ с инфекцией COVID-19:

— госпитализация в соответствии с существующими рекомендациями показана при наличии факторов риска (коморбидная патология, возраст старше 65 лет, курение, низкий уровень лимфоцитов и альбумина);

Пациенты с декомпенсированными ХЗП (в том числе циррозы печени, ГЦК, пациенты после ТП) без инфекции COVID-19

— проведение консультаций по телефону и использование телемедицинских технологий, визиты к специалисту целесообразно отложить до нормализации эпидемиологической обстановки;

— проведение диагностических мероприятий — только по жизненным показаниям;

— проведение и мониторинг лабораторных показателей с периодичностью 1 раз в неделю, в план обследования включать исследование на SARS-CoV-2;

— консультации специалистов проводить по жизненным показаниям;

— госпитализация показана при возникновении осложнений и по жизненным показаниям.

Пациенты с декомпенсированными ХЗП (в том числе циррозы печени, ГЦК, пациенты после ТП) с инфекцией COVID-19

— госпитализация показана в кратчайшие сроки;

— мониторинг лабораторно-инструментальных показателей с учетом декомпенсации ХЗП.

4.6. Отклонение печеночных проб и течение инфекции COVID-19

По имеющимся к настоящему времени данным, отклонения печеночных проб (АЛТ, АСТ, ГГТП, щелочная фосфатаза, общий билирубин) наблюдаются у 2–93% пациентов с COVID-19. Так, по данным многоцентрового ретроспективного исследования, включившего 565 ста-

ционарных пациентов с COVID-19, у 329 (58%) пациентов при поступлении были выявлены отклонения печеночных проб. У пациентов этой группы наблюдалось более сильное воспаление и более высокая степень органной дисфункции, они чаще переводились в ОРИТ (20% против 8%; $p < 0,001$), у них чаще развивалось острое почечное повреждение (22% против 13%; $p = 0,009$), была выше потребность в искусственной вентиляции легких (14% против 6%; $p = 0,005$) и смертность (21% против 11%; $p = 0,004$) по сравнению с группой пациентов с нормальными печеночными пробами. В исследовании 5700 пациентов с инфекцией COVID-19 повышение уровня АЛТ наблюдалось у 62% пациентов, находящихся в ОРИТ и у 25% пациентов, находящихся на отделении. В большинстве аналогичных исследований у пациентов с отклонениями печеночных проб имелся более высокий риск прогрессирования до тяжелого течения инфекции COVID-19, они чаще нуждались в переводе в ОРИТ, в искусственной вентиляции легких. Таким образом, на основании имеющихся данных предполагается, что повреждение печени у пациентов с новой коронавирусной инфекцией может быть предиктором более тяжелого течения и неблагоприятного исхода COVID-19.

4.7. Вакцинация против COVID-19 у пациентов с хроническими заболеваниями печени

Зарегистрированные к текущему моменту вакцины иммуногенны и безопасны. Хотя в ходе испытаний вакцин против SARS-CoV-2 не рассматривалась прицельно их безопасность у пациентов с ХЗП, данных, свидетельствующих о негативном влиянии этих вакцин на течение ХЗП, получено не было. Есть мнения, что вакцины против SARS-CoV-2 могут быть менее эффективными у данной группы больных, особенно у пациентов после ТП, однако они все же обеспечивают определенный уровень защиты. Учитывая высокий риск серьезных последствий для здоровья SARS-CoV-2 у таких пациентов, потенциальные преимущества вакцинации для пациентов из группы повышенного риска, перевешивают риски, связанные с вакцинацией. В связи с этим пациентам с ХЗП следует рассмотреть возможность вакцинации любой из доступных вакцин. Приоритетными для вакцинации считаются следующие категории пациентов с ХЗП:

- пациенты с ЦП или печеночной недостаточностью;
- пациенты с ГЦК;
- пациенты с ХЗП и факторами риска тяжелой формы COVID-19;
- пациенты, ожидающие ТП;
- пациенты после ТП с факторами риска тяжелой формы COVID-19.

Преимущества и потенциальные риски вакцинации следует определять индивидуально. У пациентов после ТП проспективные контролируемые испытания не показали увеличения риска отторжения трансплантата после вакцинации по сравнению с невакцинированным контролем. Оптимальные сроки вакцинации для этой группы не установлены. В раннем посттрансплантационном периоде, когда иммуносупрессия максимальна, иммунный ответ на вакцинацию, вероятно, будет ослаблен, в связи с чем рассматривается целесообразность вакцинации в более позднее сроки (через 3–6 месяцев после трансплантации).

Безусловно, необходимо проведение дальнейших исследований, чтобы оценить эффективность и безопасность каждой из вакцин у пациентов с различными ХЗП,

в том числе у пациентов с ЦП, пациентов ожидающих ТП и пациентов после трансплантации.

Кроме того, изучается необходимость приоритетной вакцинации против SARS-CoV-2 среди членов семьи пациентов с ЦП, ГЦК, пациентов, ожидающих ТП и после ТП, а также медицинских работников, ухаживающих за этими пациентами.

5. Заболевания поджелудочной железы и COVID-19

5.1. Заболевания поджелудочной железы и COVID-19: актуальность проблемы, особенности течения

Вирусные инфекции являются известными причинами развития острого панкреатита. Предыдущие исследования сообщали о развитии острого воспаления поджелудочной железы (ПЖ) вследствие инфицирования вирусом иммунодефицита человека, паротита, цитомегаловируса, вируса Коксаки В и гриппа А (H1N1). Однако истинная заболеваемость острым вирусным панкреатитом неизвестна.

В настоящее время репрезентативные данные о влиянии инфекции COVID-19 на течение заболеваний ПЖ практически отсутствуют. Публикации касаются описания отдельных клинических случаев и небольших когорт пациентов. Тем не менее, основываясь на современных представлениях о патогенезе, стало возможно выделить следующие основные известные факторы повреждения ПЖ, характерные для COVID-19:

— *Возраст.* Средний возраст пациентов с подтвержденной инфекцией COVID-19 составляет 51 год, 77,8% в возрасте 30–69 лет. Именно в этой возрастной категории наиболее высока заболеваемость хроническим панкреатитом и раком ПЖ.

— *Механизм заражения.* Одним из путей передачи вируса является инфицирование клетки хозяина через экзопептидазу рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2 типа (ACE2). Экспрессия ACE2 обнаружена в легочной ткани, миокарде, почках, эндотелии, эпителии кишечника и в паренхиме ПЖ.

— *Микроциркуляторное повреждение.* Ухудшение течения имеющихся заболеваний ПЖ (хронический панкреатит, рак), наложение острого панкреатита на хронический при респираторных вирусных инфекциях, в том числе при COVID-19, может быть обусловлено повышением риска микротромбозов вследствие прокоагулянтного эффекта воспаления — возможность ишемического повреждения ткани ПЖ.

Вероятность повреждения ПЖ при инфекции COVID-19 обусловлена тем, что панкреатоциты в большом количестве экспрессируют ACE2, трансмембранный белок, необходимый для входа в клетки-мишени SARS-CoV-2. При этом экспрессия ACE2 происходит как в экзокринной части, так и в островковых клетках ПЖ. Высвобождение провоспалительных цитокинов, эндотелиальная дисфункция и повышенный окислительный стресс также могут привести к развитию гиперкоагуляции у пациентов с SARS-CoV-2 инфекцией. Обнаружены лабораторные и клинические признаки развития ДВС-синдрома у 71% пациентов с пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, поступивших в стационар. Изменения микроциркуляции, множественные микротромбозы и прогрессирующая ишемия ткани ПЖ являются основой для формирования остро-

го COVID-19-ассоциированного повреждения органа. Имеются данные, что SARS-CoV-2 может также непосредственно разрушать бета-клетки ПЖ через взаимодействие с ACE2.

По немногочисленным опубликованным данным у 40% пациентов COVID-19 гастроинтестинальные симптомы включали абдоминальную боль. Распространенность гиперamilаземии у пациентов с COVID-19 по разным оценкам составляет от 16 до 33%, в то время как повышенные уровни липазы выявляются в 1/4 случаев, при этом у 7% пациентов выявляются значительные изменения ткани ПЖ на КТ. Острый панкреатит сам по себе является клиническим состоянием, которое может привести к повышению летальности, но также может быть одной из причин развития избыточного иммунного ответа при прогрессировании COVID-19. В проспективном исследовании С. Akarsu и соавт., включавшем 316 пациентов, продемонстрировано, что частота острого панкреатита у критических пациентов составила 32,5%. U. Barlass и соавт., показали, что повышенные уровни липазы более 3 ВГН ассоциировано с повышенным риском тяжелого/осложненного течения COVID-19: частота госпитализаций в отделения интенсивной терапии и реанимации была выше в 2,75 раз, а необходимость в интубации — в 4,16 раз.

5.2. Стратификация рисков неблагоприятного взаимодействия COVID-19 и заболеваний поджелудочной железы

В отсутствие убедительных эпидемиологических данных, вероятно, следует считать, что риск заражения SARS-CoV-2 у пациентов с заболеваниями ПЖ равен общепопуляционному. В настоящее время нет достаточных доказательств необходимости скрининга на SARS-CoV-2 у бессимптомных пациентов.

Учитывая уже имеющиеся данные об ассоциированных рисках при COVID-19, пациенты с заболеваниями ПЖ могут быть стратифицированы по степени тяжести:

Группа риска тяжелого течения COVID-19:

- пожилые и коморбидные пациенты;
- пациенты с заболеваниями ПЖ, осложненными внутрисекреторной недостаточностью (панкреатогенный сахарный диабет);
- пациенты со злокачественными новообразованиями ПЖ, особенно получающие химиотерапию или получившие химиотерапию в течение последних 3 месяцев;
- пациенты с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ, нуждающиеся в нутритивной поддержке (энтеральное или парентеральное питание).

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

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

5.3. Диагностика и порядок проведения диагностических мероприятий при заболеваниях поджелудочной железы в условиях пандемии COVID-19

Пациенты с симптомами ОРВИ не должны посещать центры для консультации и проведения тера-

пии. Плановое посещение медицинских учреждений, в том числе для выполнения рутинных контрольных лабораторных и/или инструментальных исследований, плановую госпитализацию во время пандемии COVID-19 целесообразно отложить.

Некоторые трудности в дифференциальной диагностике обострения хронического панкреатита и начала клинических проявлений COVID-19 могут возникнуть у пациентов с «абдоминальными» симптомами инфекции (диарея, тошнота, рвота, отсутствие аппетита), без развития респираторных симптомов или с появлением их в более поздние сроки.

Абдоминальный болевой синдром и наличие «цитокинового шторма» при COVID-19, характеризующегося массивной продукцией ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО, ИФ- γ , лихорадкой, повышением уровней СРБ и фибриногена, Д-димера, тромбоцитов, могут маскировать начальные проявления острого панкреатита.

Учитывая наличие общих патогенетических механизмов в развитии острого панкреатита и системного воспаления при инфекции COVID-19, представляется целесообразным включать в перечень лабораторных исследований у пациентов, госпитализированных с клиническими проявлениями коронавирусной инфекции такие показатели, как панкреатическая амилаза/липаза.

При проведении КТ органов грудной клетки у пациентов с раком ПЖ могут возникать сложности с интерпретацией полученных данных — проведение дифференциальной диагностики инфильтративных изменений: воспаление/метастатическое поражение/сосуществование воспалительного и метастатического поражения легких.

Для пациентов с заболеваниями ПЖ без признаков инфекции COVID-19, нуждающихся в госпитализации или в проведении неотложных диагностических мероприятий (например, при обоснованном подозрении на злокачественное образование ПЖ), необходимо рассмотреть наиболее подходящие для этого стационары, то есть отделенные от зон приема пациентов с подозрением на COVID-19.

5.4. Терапия и профилактика обострения заболеваний поджелудочной железы при COVID-19

Если у пациента с экзокринной панкреатической недостаточностью диагностирована инфекция COVID-19, заместительная ферментная терапия препаратами панкреатина должна быть продолжена в прежних дозировках.

Пациенты, страдающие панкреатогенным СД, согласно рекомендациям Международной диабетической федерации (IDF) должны увеличить частоту контроля гликемии до 7—8 раз в сутки, а также проводить контроль кетонных тел в моче.

Если пациент получает инсулинотерапию, она должна быть продолжена. Следует помнить, что может потребоваться увеличение дозы инсулина на 5—10%. Целевой уровень гликемии должен быть 6—10 ммоль/л.

Пациентам, не получающим инсулин, рекомендуется отмена препаратов метформина, агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа и замена их на альтернативные. При показателях гликемии выше 13 ммоль/л рекомендован перевод на базис-болюсную инсулинотерапию с распределением дозы инсулина короткого действия и базального инсулина 50%/50%.

Коррекцию терапии по возможности следует осуществлять с помощью средств дистанционного мониторинга.

У пациентов с подтвержденной/подозреваемой инфекцией COVID-19 рекомендуется отложить все плановые хирургические вмешательства. Хирургическое лечение показано пациентам, у которых отсрочка оперативного вмешательства на несколько часов приведет к возможному летальному исходу; экстренная помощь должна оказываться с неукоснительным соблюдением мер эпидемиологической защиты.

Пациенты, у которых диагностировано злокачественное новообразование ПЖ:

— Лечение новой коронавирусной инфекции у взрослых онкологических больных осуществляется в соответствии с Временными методическими рекомендациями Минздрава России;

— Начинать курс лучевой терапии у пациентов с неоперабельным раком поджелудочной железы в условиях инфекции COVID-19 нецелесообразно, необходимо рассмотреть возможность лекарственного лечения;

— При выявлении COVID-19 у онкологических больных во время курса радиотерапии рекомендуется прерывание лечения. Возобновление курса радиотерапии возможно при подтверждении выздоровления от COVID-19 (отсутствие клинических проявлений болезни и получение двукратного отрицательного результата лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР с интервалом не менее 1 дня);

— Паллиативные пациенты с подтвержденной инфекцией COVID-19 должны продолжать получать симптоматическую терапию в полном объеме.

Важным аспектом терапии пациентов является потенциальное *неблагоприятное панкреатотропное влияние* препаратов, используемых для лечения COVID-19. Согласно утвержденным инструкциям к препаратам гидроксихлорхин противопоказан при тяжелых заболеваниях ЖКТ, лопинавир/ритонавир — должен назначаться с осторожностью пациентам с панкреатитом.

Также следует учитывать потенциально опасные взаимодействия с противоопухолевыми препаратами, которые применяются в схемах комбинированной терапии при раке ПЖ: ритонавир+паклитаксел, ритонавир+иринотекан (ритонавир усиливает токсические эффекты противоопухолевых препаратов).

5.5. Мониторинг пациентов с заболеваниями поджелудочной железы и COVID-19

Согласно современным представлениям, варианты повреждения ПЖ при COVID-19 включают: прямое цитопатическое действие SARS-CoV-2, иммуноопосредованное системное воспаление, а также лекарственное индуцированное поражение органа.

Наличие повреждения поджелудочной железы, вызванного SARS-CoV-2, может способствовать более тяжелому течению COVID-19. Пациентам с тяжелой формой COVID-19, в том числе получающим терапию гидроксихлорохином, комбинацией лопинавир/ритонавир, целесообразно определять концентрации панкреатической амилазы и липазы для своевременной диагностики острого панкреатита. При выявлении повышенного уровня панкреатических ферментов целесообразно выполнение КТ органов брюшной полости, для уточнения характера и объема поражения ПЖ.

6. Воспалительные заболевания кишечника и COVID-19

6.1. Воспалительные заболевания кишечника и COVID-19: актуальность проблемы, общие положения

На сегодняшний день преобладают статистически подтвержденные данные о том, что пациенты с ВЗК не имеют повышенного риска заражения SARS-CoV-2. Ранее возможной причиной высокого риска инфицирования пациентов с активным ВЗК рассматривался факт наличия повышенной экспрессии колоноцитами ACE2-Rp, обеспечивающих связывание SARS-CoV-2 с клетками-мишенями и являющимися «входными воротами» инфекционного агента.

Однако, пациенты с ВЗК, инфицированные SARS-CoV-2, могут иметь более высокий риск неблагоприятных исходов, чем популяция в целом, что обусловлено прежде всего иммуносупрессией вследствие приема базисных препаратов для лечения ВЗК, таких как тиопурины, метотрексат, кортикостероиды.

С марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) при поддержке международных гастроэнтерологических ассоциаций, в том числе международной организации по изучению ВЗК (IOIBD), рабочей группы Европейской организации по изучению болезни Крона и язвенного колита (ECCO), реализуется проект «Регистр наблюдения за коронавирусной инфекцией у пациентов ВЗК» — SECURE-IBD (www.covidibd.org), куда включается информация о подтвержденных случаях COVID-19 у больных с ВЗК.

На 08.01.21 в регистре SECURE-IBD (далее — Регистр) зарегистрировано 4280 пациентов с ВЗК, с подтвержденной инфекцией COVID-19, что в 4,5 раза больше, чем на момент публикации версии 1.0 настоящих Рекомендаций. Среди зарегистрированных больных — 57,1% с болезнью Крона (БК), 42,9% — с язвенным колитом (ЯК). В отчете Регистра указано, что только 16% пациентов с БК и 23% с ЯК были госпитализированы, остальные проходили терапию коронавирусной инфекции амбулаторно.

Общее количество летальных исходов по группе ВЗК составило 2% ($n=76$). Летальность при ЯК составила 3%, а при БК — 1%, частота «тяжелого COVID-19» (наличие факта госпитализации в ОРИТ, и/или перевод на ИВЛ, и/или летальный исход) составила при ЯК 7%, при БК — 3%, т.е. в динамике сохраняется преобладание случаев летальности и частоты тяжелых форм COVID-19 у пациентов с ЯК по сравнению с БК.

Следует отметить, что абдоминальная форма COVID-19 встречается при наличии респираторных симптомов или без них. Диарея, тошнота, рвота, боль в животе или дискомфорт были описаны в начале заболевания или даже до появления респираторных симптомов. В недавней публикации Lin и соавт. сообщалось, что у 11% пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, были отмечены симптомы поражения ЖКТ. Более ранние наблюдения демонстрировали лишь 3% пациентов с симптомами поражения пищеварительного тракта (D. Wang и соавт., N. Chen и соавт.). Работа итальянских исследователей из нескольких госпиталей показала, что из 411 пациентов с подтвержденным COVID-19 частота гастроинтестинальных симптомов составляла 10,2%, включая диарею (3,6%), тошноту (4,3%), рвоту (3,8%) и боль в животе (1,2%). Симптомы ЖКТ в сред-

нем начинались за 5—9 дней (диапазон 1—20 дней) до поступления в стационар. Отсутствие респираторных симптомов было отмечено у 83% больных с симптомами поражения ЖКТ, а в 15% не было визуализации изменений в грудной клетке, при этом у большинства была лихорадка. (E. Vucagini и соавт.). Таким образом, вопросы дифференциального диагноза между абдоминальной формой COVID-19, обострением ВЗК или другими схожими по симптомам заболеваниями становится очень актуальной. В контексте настоящих рекомендаций особенно остро стоит проблема сочетания обострения ВЗК и абдоминальной формы COVID-19, что требует тщательной диагностики.

Основные положения:

— Риск инфицирования SARS-CoV-2 у пациентов с ВЗК равен общепопуляционному, вне зависимости от вида ВЗК.

— Смертность среди инфицированных SARS-CoV-2 пациентов с ВЗК в сравнении с популяцией не повышена.

— Наличие стомы, илеоанального резервуара не повышает риск развития COVID-19.

— Все пациенты с симптомами обострения ВЗК должны быть обследованы на COVID-19, для исключения «абдоминальной» формы новой коронавирусной инфекции.

6.2. Стратификация рисков неблагоприятного течения COVID-19 при ВЗК

Коморбидность выходит на первый план по вкладу при формировании тяжелого течения и исходов COVID-19. Так, по данным Регистра SECURE-IBD летальность возрастает с 2% при отсутствии коморбидности до 34% при трех и более сопутствующих заболеваниях.

На основе статистического анализа данных регистра SECURE-IBD для расчета индивидуального риска возможности инфицирования, показаний для госпитализации, неблагоприятных исходов создан и предложен к использованию калькулятор <http://shiny.bios.unc.edu/secure-ibd-risk-calc/> (на англ. яз., свободный доступ по ссылке).

На сегодняшний день нет доказательств более агрессивного течения новой коронавирусной инфекции у пациентов с ВЗК, получающих терапию тиопуринами и ГИБП, тем не менее, это учитывается в схеме стратификации категорий больных.

Распределение пациентов с ВЗК по степени риска негативного исхода, связанного с COVID-19 (*British Society of Gastroenterology, ECCO, ESGE, ESGENA*).

1. Группа очень высокого риска:

Пациенты с ВЗК, которые имеют сопутствующую патологию и/или возраст ≥ 70 лет и находятся на любой иммуносупрессивной терапии ВЗК.

Имеющиеся данные указывают на то, что возраст, коморбидность (сердечно-сосудистые заболевания, диабет, заболевания органов дыхания) являются основными факторами риска неблагоприятного исхода при COVID-19.

2. Группа высокого риска:

Пациенты с ВЗК без сопутствующей патологии и при наличии одного или нескольких критериев:

— актуальная терапия преднизолоном в дозе 20 мг в день или более;

— недавнее (<6 недель) начало терапии системными глюкокортикостероидами (ГКС);

— недавнее (<6 недель) начало терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) в сочетании с иммуномодулятором (азатиоприн, меркаптопурин, тиогуанин, такролимус или метотрексат);

— пациенты со средней или тяжелой степенью активности заболевания, в том числе на фоне терапии ГИБП;

— пациенты с синдромом «короткой кишки», нуждающиеся в нутритивной поддержке;

— пациенты на парентеральном питании;

— беременность.

3. Группа умеренного риска:

Пациенты с ВЗК без сопутствующей патологии, получающие любой из перечисленных препаратов как минимум 6 недель:

— анти-ФНО в монотерапии либо в комбинации с иммуномодулятором;

— устекинумаб;

— ведолизумаб;

— тиопурины;

— метотрексат;

— ингибиторы кальциневрина;

— ингибиторы янус-киназы;

— микофенолата мофетил;

— преднизолон в дозе <20 мг в сутки или эквиваленты.

Умеренный риск означает, что шансы на развитие тяжелого течения COVID-19 выше, чем у населения в целом. Это также относится к случаям, когда пациент прекратил принимать эти лекарства в течение последних 6 мес.

4. Группа низкого риска:

Пациенты с ВЗК без сопутствующей патологии, получающие терапию:

— препараты 5-АСК;

— только ректальную терапию препаратами месалазина;

— топические стероиды per os или ректально;

— антидиарейные препараты;

— секвестранты желчных кислот;

— антибактериальные препараты.

Низкий риск означает, что шансы развития заболевания COVID-19 такие же, как у населения в целом.

6.3. Порядок проведения диагностических мероприятий и госпитализации при ВЗК в условиях пандемии COVID-19

Пандемия COVID-19 привела к ограничению госпитализаций и беспрецедентному перераспределению ресурсов здравоохранения. Госпитализацию пациентов с ВЗК, с одной стороны, следует ограничить для снижения рисков передачи коронавируса между госпитализированными пациентами, с другой, отсрочка госпитализации пациентов с тяжелым или осложненным течением ВЗК увеличивает риск неблагоприятных исходов заболевания. Кроме того, ряд неотложных состояний требует оперативного вмешательства в краткосрочной перспективе, а отсрочка операции в некоторых случаях повышает риск прогрессирования ВЗК и послеоперационных осложнений.

Основные положения:

— Глобальные подходы к тактике ведения пациентов и выбору терапии при среднетяжелой и тяжелой атаке ЯК/БК (как впервые выявленной, так и при рецидиве) должны быть такими же, как и до эпидемии COVID-19.

— Пациентов с тяжелым или осложненным течением ВЗК или с неотложными состояниями следует обследовать и госпитализировать, как и до пандемии.

— Если позволяет состояние пациента и активность ВЗК, предпочтительнее амбулаторное обследование и эскалация терапии в амбулаторных условиях.

— Следует использовать варианты телемедицины и дистанционных консультаций, если это возможно.

— Пациенты с ВЗК и COVID-19 должны быть госпитализированы с учетом тяжести COVID-19 и/или тяжести ВЗК.

— Пациентам с ВЗК должно осуществляться тестирование на SARS-CoV-2 до необходимых стационарных эндоскопических, радиологических или хирургических процедур, поскольку они могут быть бессимптомными носителями коронавирусной инфекции.

— При плановой госпитализации тестирование на SARS-CoV-2 должно быть выполнено до госпитализации. В случае экстренной госпитализации необходимо соблюдение всех мер противоэпидемической защиты до получения результата тестирования на SARS-CoV-2, в том числе — изоляция от остальных пациентов и незащищенного персонала.

— Для пациентов, нуждающихся в госпитализации по причине активного ВЗК или в срочной диагностике при впервые возникших симптомах, необходимо рассматривать наиболее подходящие для этого стационары, то есть отделенные от зон приема пациентов с подозрением на COVID-19.

— Продолжительность пребывания в стационаре следует минимизировать, без ущерба для успешного контроля ВЗК.

— Пациенты с положительным результатом на SARS-CoV-2 или с подозрением на COVID-19 должны быть изолированы и/или госпитализированы в определенное COVID-центры. Медицинские работники должны использовать соответствующие СИЗ и соблюдать местные правила инфекционного контроля.

— Проведение планового эндоскопического исследования в условиях пандемии COVID-19, с позиций международных эндоскопических сообществ (ESGE, ESGENA), должно быть выполнено, если результат повлияет на тактику терапии конкретного больного.

— Оценка фекального кальпротектина потенциально может быть альтернативой проведения эндоскопического исследования у пациента с подтвержденным диагнозом для оценки ответа на терапию или при подозрении на обострение ВЗК.

— Более эффективному принятию решения в отношении тактики пациента с ВЗК может способствовать комбинированное применение индексов заболевания и калькуляторов (парциальный индекс Мейо (pDAI), индекс Беста (CDAI) с уровнем фекального кальпротектина).

— При формировании графика контрольных визитов пациентов с ВЗК вне обострения целесообразно отложить плановые визиты к врачу, в том числе рутинные контрольные исследования крови.

— Всем пациентам в остром периоде ВЗК следует выполнять тест на SARS-CoV-2 для дифференциальной диагностики с «абдоминальными» симптомами инфекции (диарея, тошнота, рвота, отсутствие аппетита), без развития респираторных симптомов или с появлением их в более поздние сроки.

— Усложняет дифференциальную диагностику наличие «цитокинового шторма» при COVID-19, сходного с синдромом эндотоксемии при тяжелой форме ВЗК. «Цитокиновый шторм» характеризуется гиперактивацией Т-клеток и массивной продукцией ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО, ИФ- γ , клинически проявляется в наличии лихорадки, дыхательной недостаточ-

ности, повышении уровня СРБ и фибриногена (что ассоциируется и с COVID-19, и с тяжелой формой ВЗК), а для дифференциального диагноза используются показатели уровня лимфоцитов, тромбоцитов, лактатдегидрогеназы, ферритина, интерлейкина-6, данные компьютерной томографии.

— Пациенты с симптомами ОРВИ не должны посещать центры ВЗК для консультации и проведения терапии.

— Все пациенты перед посещением медучреждения/специализированного центра ВЗК/эндоскопического кабинета должны быть оценены на наличие симптомов инфекции и гипертермии, расстояние между пациентами должно составлять 2 м, должна быть организована отдельная зона ожидания.

— Экстренные и срочные хирургические вмешательства при таких угрожающих жизни состояниях, как тяжелый ЯК, рефрактерный к терапии, осложнениях ВЗК, в том числе периаанальных, интраабдоминальных абсцессах, стриктурах, развитии рака, должны продолжаться в соответствии с клиническими показаниями даже у пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией. Необходимо минимизировать риск как для пациента, так и для медицинского персонала, использовать необходимые ресурсы изоляции, средства индивидуальной защиты.

— Оперативное лечение бессимптомных периаанальных свищей возможно отложить. Удаление сетона необходимо в краткие сроки только у пациентов, получающих ГИБП, для предотвращения повторного образования абсцесса.

6.4. Базисная и противорецидивная терапия ВЗК в условиях пандемии COVID-19

Согласно имеющимся данным Регистра SECURE-IBD, наибольшая частота летальных исходов зарегистрирована у категории пациентов, получающих терапию системными стероидами, независимо от формы — 7% (частота «тяжелого» COVID-19 — 14%). Для сравнения: летальность при монотерапии анти-ФНО препаратами составила 0,4% (частота «тяжелого» COVID-19 — 2%), тиопуринами — 2% (частота «тяжелого» COVID-19 — 7%), комбинации анти-ФНО и тиопуринов — 1% (частота «тяжелого» COVID-19 — 4%) (табл. 3).

Основные положения:

— Возникшее обострение ВЗК на фоне прекращения терапии само по себе является фактором риска осложненного течения новой коронавирусной инфекции.

— Для пациентов без подтверждения и/или симптомов COVID-19 возможно продолжить иммуносупрессивную терапию также, как и любую другую терапию ВЗК, которую они получали до начала пандемии COVID-19.

— У пациентов с ВЗК приостановка иммуносупрессивного/иммуномодулирующего лечения не предотвращает вероятность инфицирования SARS-CoV-2.

— «Профилактическая» отмена иммуносупрессивного/иммуномодулирующего лечения до момента инфицирования SARS-CoV-2 не снижает риска неблагоприятного исхода новой коронавирусной инфекции.

— Пациенты, принимающие иммунодепрессанты по поводу БК или ЯК, не подвержены повышенному риску заражения SARS-CoV-2, однако они могут подвергаться дополнительному риску осложнений COVID-19, если они инфицированы.

— У пациентов в возрасте старше 65 лет и/или коморбидных больных в случае длительной ремиссии ВЗК на фоне приема тиопуринов, но при отсутствии потенциальных

Таблица 3. Частота летальных исходов, неблагоприятного течения COVID-19 у пациентов с ВЗК в зависимости от терапии основного заболевания

Используемый препарат	Всего (n)	Летальные исходы		Тяжелое течение, включая летальные исходы	
		n	%	n	%
Месалазин/сульфасалазин	1252	41	3%	92	7%
Будесонид	116	3	3%	8	7%
Системные ГКС	296	20	7%	42	14%
Азатиоприн, 6-МП (монотерапия)	362	8	2%	24	7%
Метотрексат (монотерапия)	33	1	3%	2	6%
Анти-ФНО (монотерапия)	1418	6	0,4%	22	2%
Анти-ФНО в комбинации с азатиоприном/6-МП	394	3	1%	15	4%
Анти-интегрины	486	7	1%	22	5%
Ингибиторы ИЛ 12/23	396	2	1%	7	2%
ЯК-ингибиторы	66	1	2%	2	3%

рисков обострения ВЗК, следует рассмотреть возможность прекращения их приема.

— Пациенту с активным ВЗК (новый диагноз или рецидивирующее заболевание) при отрицательных результатах тестов на SARS-CoV-2 и отсутствием симптомов/признаков COVID-19 назначение терапии проводится по той схеме терапии, какую вы бы выбрали до появления COVID-19.

— Прием системных стероидов является дополнительным фактором риска неблагоприятных исходов COVID-19. У пациентов с ВЗК следует избегать приема системных стероидов, если это возможно.

— В случаях, если доза стероидов составляет <20 мг в сутки и нет рисков обострения ВЗК, необходимо рассмотреть быстрое снижение ГКС с последующей их отменой.

— Для пациентов, нуждающихся в активной стероидной терапии, следует рассмотреть альтернативное назначение топических стероидов (Будесонида, Будесонида ММХ).

— Если прием системных стероидов необходим, то пациенту следует строго рекомендовать соблюдение изоляции и экранирования на весь период пандемии COVID-19.

— К настоящему времени нет доказательств о повышенном риске инфекции COVID-19 у пациентов, получающих терапию анти-ФНО (адалимумаб, инфликсимаб, голимумаб), анти-ИЛ-12/23р40 (устекинумаб), анти- α 4 β 7 интегрин (ведолизумаб), малые молекулы ингибиторов янус-киназ (тофацитиниб).

Комментарий. Введение таких препаратов как адалимумаб, голимумаб, устекинумаб, а также терапия малыми молекулами возможны в домашних условиях, что позволяет соблюдать режим изоляции, поскольку нет необходимости посещения центров антицитокиновой терапии.

Терапия ВЗК у пациента без COVID-19 — основные положения:

ВЗК в ремиссии

— Снижение дозы или отмена системных ГКС.

— Продолжение приема всех других лекарственных препаратов, ранее назначенных для удержания ремиссии ВЗК, в прежних дозах.

ВЗК, минимальная и умеренная активность

— Терапия любыми необходимыми методами лечения ВЗК, какие бы выбрали вне пандемии COVID-19.

— Ограничения по использованию системных ГКС до максимально короткого времени, предпочтителен выбор альтернативы (топические стероиды, ГИБП).

ВЗК, высокая активность

— Терапия любыми необходимыми методами лечения ВЗК, какие бы выбрали вне пандемии COVID-19.

— Ограничения по использованию системных ГКС до максимально короткого времени, предпочтителен выбор альтернативы (топические стероиды, ГИБП).

— Профилактика тромботических осложнений вследствие гиперкоагуляции

Тактика терапии ВЗК у пациента с легкой формой COVID-19 — основные положения:

ВЗК в ремиссии.

В случае выявления положительного теста ПЦР SARS-CoV-2 — ожидание 10–14 дней симптомов COVID-19 или появления титров антител к SARS-CoV-2 в периоде выздоровления.

— Снижение дозы или отмена системных кортикостероидов.

— Прекращение приема тиопуринов, метотрексата, тофацитиниба на 10–14 дней.

— Отсрочка очередного введения ГИБП на 10–14 дней.

ВЗК, минимальная активность.

В случае выявления положительного теста ПЦР SARS-CoV-2 — ожидание 10–14 дней симптомов COVID-19 или появления титров антител к SARS-CoV-2 в периоде выздоровления.

— Снижение дозы или отмена системных кортикостероидов.

— Прекращение приема тиопуринов, метотрексата, тофацитиниба на 10–14 дней.

— Если необходимо лечение, можно назначить будесонид, 5-АСК, ректальную терапию.

— Возможность проведения терапии ГИБП и иммуномодуляторами определяется в течение 2 недель.

ВЗК, умеренная и высокая активность.

— Ограничения по использованию системных стероидов до максимально короткого времени в дозе ≤ 40 мг/сут, при необходимости. Предпочтителен выбор альтернативы (топические стероиды, ГИБП).

— Следует избегать назначения *de novo* тиопуринов, метотрексата, тофацитиниба. В случае, если в терапии уже использовались эти препараты — отмена на 10–14 дней до развития симптомов COVID-19 или появления титров антител к SARS-CoV-2 в периоде выздоровления.

— Оптимальной альтернативой является назначение ГИБП для индукции ремиссии ВЗК.

— Профилактика тромботических осложнений вследствие гиперкоагуляции.

Тактика терапии ВЗК у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами COVID-19 — основные положения:

— Выбор терапии ВЗК в этой ситуации необходимо рассматривать в контексте тяжести COVID-19.

— В случае COVID-19 средней или тяжелой степени модификация/прекращение терапии ВЗК должно обсуждаться в каждом конкретном случае в зависимости от активности и схемы лечения ВЗК. Некоторые препараты, принимаемые пациентами с ВЗК, такие как ГКС, некоторые ГИБП, рассматриваются как потенциальные агенты против «цитокинового шторма» при COVID-19.

— Риск гиперкоагуляции, связанной как с тяжелой формой COVID-19, так и с тяжелым ВЗК, требует особого внимания в отношении антикоагулянтной профилактики необходимыми дозами низкомолекулярного гепарина, в соответствии с текущими рекомендациями.

— Пациентам с выраженной гипоксией ($SpO_2 < 93\%$ на назальной канюле при 6 л / мин), быстрой десатурацией или измененным психическим статусом требуется лечение в отделениях интенсивной терапии.

ВЗК в ремиссии

— Снижение дозы или отмена системных ГКС, если иного не диктует выбранный алгоритм терапии COVID-19, соответствующий действующим рекомендациям.

— Прекращение приема тиопуринов, метотрексата, тофацитиниба.

— Отсрочка ГИБП до разрешения COVID-19.

— Профилактика тромботических осложнений вследствие гиперкоагуляции.

— В случае среднетяжелого COVID-19 (рентгенологически подтвержденная пневмония ± гипоксия / $SpO_2 < 94\%$) или в случае тяжелого течения COVID-19 — приоритет на жизнеобеспечение, оксигенацию, лечение COVID-19 с помощью противовирусной или другой противовоспалительной / антицитокиновой терапии.

— Возобновление терапии ВЗК после купирования проявлений COVID-19.

ВЗК, минимальная активность

— Снижение дозы или отмена системных ГКС, если иного не диктует выбранный алгоритм терапии COVID-19, соответствующий действующим рекомендациям.

— Возможно назначение будесонида, 5-АСК, ректальной терапии.

— Прекращение приема тиопуринов, метотрексата, тофацитиниба.

— Отсрочка ранее применявшегося ГИБП до разрешения COVID-19.

— Профилактика тромботических осложнений вследствие гиперкоагуляции.

— В случае среднетяжелого COVID-19 (рентгенологически подтвержденная пневмония ± гипоксия / $SpO_2 < 94\%$) или в случае тяжелого течения COVID-19 — приоритет на жизнеобеспечение, оксигенацию, лечение COVID-19 с помощью противовирусной или другой противовоспалительной / антицитокиновой терапии.

— Возобновление терапии ВЗК после купирования проявлений COVID-19.

ВЗК, умеренная и высокая активность.

— Ограничения по использованию системных ГКС до максимально короткого времени в дозе ≤ 40 мг/сут, при необходимости. Если иного не диктует выбранный алгоритм терапии COVID-19, соответствующий действующим рекомендациям.

— Следует избегать назначения *de novo* тиопуринов, метотрексата, тофацитиниба. В случае, если в терапии уже использовались эти препараты — отмена.

— При необходимости — назначение ГИБП, в том числе как потенциального агента против «цитокинового шторма» при COVID-19.

— Возможно назначение будесонида, 5-АСК, ректальной терапии.

— Тщательное рассмотрение других методов лечения ВЗК — только в случае крайней необходимости.

— Профилактика тромботических осложнений вследствие гиперкоагуляции.

— В случае среднетяжелого COVID-19 (рентгенологически подтвержденная пневмония ± гипоксия / $SpO_2 < 94\%$) или в случае тяжелого течения COVID-19 — приоритет на жизнеобеспечение, оксигенацию, лечение COVID-19 с помощью противовирусной или другой противовоспалительной / антицитокиновой терапии.

— Возобновление терапии ВЗК после купирования проявлений COVID-19

Рекомендации по группам препаратов

5-АСК (сульфасалазин, месалазин) пероральный и ректальный прием

— Рекомендовано продолжение приема/назначение *de novo* препаратов этой группы независимо от наличия или отсутствия инфекции SARS-CoV-2, симптомов/признаков COVID-19. При выборе дозы, формы препаратов этой группы, а также определении сроков терапии необходимо руководствоваться имеющимися рекомендациями по лечению пациентов с ВЗК.

Топические стероиды: ректальная форма будесонида (пена)

— Рекомендовано продолжение приема/назначение *de novo* независимо от наличия или отсутствия инфекции SARS-CoV-2, симптомов/признаков COVID-19. При выборе дозы ректального будесонида, а также определении сроков терапии руководствоваться необходимо имеющимися рекомендациями по лечению пациентов с ВЗК.

Топические стероиды: пероральный прием будесонида

— Рекомендовано продолжение приема/назначение *de novo* независимо от наличия или отсутствия инфекции SARS-CoV-2, симптомов/признаков COVID-19. При выборе дозы, формы препаратов этой группы, а также определении сроков терапии руководствоваться необходимо имеющимися рекомендациями по лечению пациентов с ВЗК.

Системные стероиды — ГКС (пероральное, парентеральное применение)

— Рекомендовано снижение и полная отмена препаратов этой группы независимо от наличия или отсутствия инфекции SARS-CoV-2, симптомов/признаков COVID-19.

— В случае активного ВЗК альтернативой могут быть топические стероиды.

— Альтернативой системным стероидам является назначение ГИБП, в том числе являющимися потенциальными агентами против «цитокинового шторма» при COVID-19.

— При умеренной или высокой активности ВЗК допускается использование ГКС, коротким курсом и дозой

≤40 мг/сут (в том числе с учетом опыта использования в терапии COVID-19 системных ГКС — переход на метилпреднизолон или дексаметазон в режиме и дозах, указанных во Временных методических рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19).

Комментарий. На наш взгляд, вопрос о дозах и сроках применения системных ГКС у пациентов с активным ВЗК при подозрении/подтверждении COVID-19 остается открытым и требует проведения углубленных исследований. Вероятно, если ситуация с высокой активностью ВЗК развивается параллельно «цитокиновому шторму» при COVID-19, возможно применение и более высоких доз системных стероидов, приближенно к схемам терапии ВЗК.

Иммуномодуляторы: тиопурины (азатиоприн, 6-меркаптопурин, циклоспорин), метотрексат, такролимус

— Пациенты, которым планируется назначение иммуномодуляторов, должны пройти скрининговые тесты ПЦР РНК к SARS-CoV-2.

— У пациентов с отрицательными тестами на SARS-CoV-2 и отсутствием симптомов/признаков COVID-19 рекомендовано продолжение терапии в обычном для пациента режиме.

— У пациентов с положительными тестами на SARS-CoV-2 и отсутствием симптомов/признаков или при минимальных проявлениях COVID-19 желательна приостановка приема препаратов этой группы на 10—14 дней, с последующим возобновлением при отсутствии признаков COVID-19 и получении отрицательных результатов ПЦР.

— У пациентов с положительными тестами на SARS-CoV-2 с наличием симптомов/признаков COVID-19 рекомендовано отменить препараты из группы иммуномодуляторов до реконвалесценции от COVID-19.

— *Возобновление терапии при условиях:*

— прошло как минимум 72 ч с момента отсутствия лихорадки без приема жаропонижающих, И

— значительное улучшение респираторных симптомов, И

— прошло минимум 10 дней с момента появления первых симптомов COVID-19, плюс

— два отрицательных тест ПЦР РНК SARS-CoV-2 с разницей забора биоматериала в 24 ч.

Комментарий. У пациентов с легкой формой COVID-19 можно рассмотреть возможность более раннего возобновления терапии иммуномодуляторами, для пациентов с тяжелым COVID-19 и/или высоким риском тяжелого течения COVID-19 — желателен более длительный перерыв в терапии, но принимая во внимание и активность ВЗК в текущей ситуации.

Ингибитор JAK (тофацитиниб)

— Назначение новой индукционной терапии ингибитором JAK (тофацитинибом) в условиях пандемии не рекомендуется. Назначение de novo этой группы препаратов возможно только при отсутствии альтернативы.

— У пациентов с отрицательными тестами на SARS-CoV-2 и отсутствием симптомов/признаков COVID-19 рекомендовано продолжение терапии без изменения дозы препарата.

— У пациентов с положительными тестами на SARS-CoV-2 и отсутствием симптомов/признаков COVID-19 желательна приостановка приема ингибиторов JAK (тофа-

цитиниба) на 10—14 дней, с последующим возобновлением при отсутствии признаков COVID-19.

— У пациентов с положительными тестами на SARS-CoV-2 с наличием симптомов/признаков COVID-19, независимо от активности ВЗК рекомендована отмена ингибиторов JAK (тофацитиниба) до восстановления от COVID-19.

Комментарий. В момент написания данной версии рекомендаций согласно регистру SECURE-IBD частота госпитализаций по поводу COVID-19 больных ВЗК, получающих тофацитиниб составляет 13% против 17% во всей группе больных. Равно, необходимость госпитализации в ОРИТ, применение ИВЛ и смертность в этой группе не отличаются по частоте от всей популяции больных ВЗК в регистре, в частности общая смертность при приеме тофацитиниба по показанию «ЯК» составляет 1%, а смертность среди пациентов на ИВЛ 3%, против 2 и 4% в общей группе. Таким образом, по данным международного регистра, тофацитиниб не несет потенциальной опасности в плане тяжести течения инфекции и смертности от нее у больных ЯК. В связи с этим вопрос об отмене или продолжении лечения тофацитинибом при активном ЯК в случае активных симптомов COVID-19 в каждом конкретном случае должен решаться индивидуально совместно гастроэнтерологом и врачом, проводящим лечение инфекции.

ГИБП: анти-ФНО (адалимумаб, цертолизумаб пегол, голимумаб, инфликсимаб), анти-IL12/23 (устекинумаб), анти-интегрин (ведолизумаб)

— Пациенты, которым планируется назначение ГИБП, должны пройти скрининговые тесты ПЦР РНК SARS-CoV-2.

Комментарий. Отсрочка начала биологической терапии при ВЗК связана с более высокими шансами неблагоприятных исходов ВЗК.

— У пациентов с отрицательными/или невыполненными тестами на SARS-CoV-2 и отсутствием симптомов/признаков COVID-19 рекомендовано продолжение введения без изменения дозы.

— У пациента со стабильным ВЗК нет необходимости замены внутривенного анти-ФНО препарата на подкожную форму (например, инфликсимаба на адалимумаб) для обеспечения «домашнего» режима терапии.

— У пациентов с положительными тестами на SARS-CoV-2 и отсутствием симптомов/признаков COVID-19, если позволяет активность ВЗК, желательна отсрочка очередного введения ГИБП на 10—14 дней, с последующим возобновлением при отсутствии признаков COVID-19.

— У пациентов с положительными тестами на SARS-CoV-2 с наличием симптомов/признаков COVID-19 рекомендована отсрочка очередного введения ГИБП до реконвалесценции от COVID-19.

Возобновление терапии при условиях:

— прошло как минимум 72 ч с момента отсутствия лихорадки без приема жаропонижающих, И

— значительное улучшение респираторных симптомов, И

— прошло минимум 10 дней с момента появления первых симптомов COVID-19, плюс

— два отрицательных тест ПЦР РНК SARS-CoV-2 с разницей забора биоматериала в 24 ч.

Комментарий. У пациентов с легкой формой COVID-19 можно рассмотреть возможность более раннего возобновления терапии ГИБП, для пациентов с тя-

желым COVID-19 и/или высоким риском тяжелого течения COVID-19 решение о сроках переноса очередной инфузии или об отмене ГИБП принимается индивидуально, в том числе с учетом препаратов, используемых для терапии COVID-19, уровня ИЛ-23, наличия признаков «цитокинового шторма» и пр. Данные международного регистра позволяют говорить, что ГИБП независимо от класса (анти-ФНО, анти ИЛ12/23, анти-интегрины) не повышают риск развития тяжелого течения COVID-19. Так, частота применения ОРИТ и ИВЛ, смертность в этой группе больных и общая смертность у больных ВЗК, получающих эти препараты не выше, чем в целом по регистру. Однако, комбинация антиФНО с тиопуринами повышает риск тяжелого течения инфекции (Ungaro et al).

Антибактериальные препараты, в том числе длительное назначение при перианальной болезни Крона

— Рекомендовано продолжение приема/назначение de novo препаратов этой группы независимо от наличия или отсутствия инфекции SARS-CoV-2, симптомов/признаков COVID-19. При выборе дозы, формы препаратов этой группы, а также определении сроков терапии руководствоваться необходимо имеющимися рекомендациями по лечению пациентов с ВЗК.

Препараты, проходящие клинические исследования

— У пациентов с отрицательными тестами на SARS-CoV-2 и отсутствием симптомов/признаков COVID-19 рекомендовано продолжение введения без изменения дозы.

— У пациентов с положительными тестами на SARS-CoV-2 и отсутствием симптомов/признаков COVID-19 рекомендована отмена терапии и завершение участия в клиническом исследовании.

— У пациентов с положительными тестами на SARS-CoV-2 с наличием симптомов/признаков COVID-19, независимо от активности ВЗК, рекомендована отмена терапии и завершение участия в клиническом исследовании.

Комментарий. На наш взгляд, решение о завершении участия в клиническом исследовании должно приниматься индивидуально у каждого пациента с учетом возможного клинического ухудшения у пациентов, достигнувших улучшения или ремиссии на фоне приема исследуемого препарата.

6.5. Мониторинг пациентов с ВЗК и COVID-19

Основные положения:

— Все пациенты с активными симптомами ВЗК (дебют, рецидив, продолжающееся обострение), которым показано стационарное лечение, должны быть обследованы на SARS-CoV-2, в том числе для исключения «абдоминальной» формы COVID-19, бессимптомной формы COVID-19.

— Перед проведением экстренной операции пациентам с ВЗК необходим скрининг на SARS-CoV-2, проведение КТ органов грудной клетки.

— У пациентов с ВЗК высокий риск дегидратации, электролитных нарушений, особенно при продолжающемся диарейном синдроме, что требует мониторинга электролитов сыворотки.

— У пациентов с активным ВЗК высокий риск тромбозов в условиях воспалительной гиперкоагуляции, что требует мониторинга показателей свертывающей системы крови, уровня тромбоцитов.

— У пациентов, получающих терапию анти-ФНО, блокаторами ИЛ-6, необходимо учитывать подавление дан-

Таблица 4. Рекомендации по вакцинации против вируса SARS-CoV-2 для пациентов с ВЗК (согласованная позиция Всероссийского общества по изучению воспалительных заболеваний кишечника с учетом международных рекомендаций и официальных позиций IOIBD, ECCO и других организаций, февраль 2021 г.)

№	Положение
1.	Пациенты с ВЗК, в том числе пациенты старше 60 лет и пациенты с кишечной стомой, должны быть вакцинированы против SARS-CoV-2 вне зависимости от заболевания (язвенный колит или болезнь Крона) и от вида проводимой терапии. Целесообразность обследования пациента до проведения вакцинации определяется лечащим врачом
2.	Вакцинация практически без ограничений показана пациентам ВЗК, находящимся в фазе ремиссии, и пациентам с минимальной или умеренной активностью воспаления. У пациентов с выраженной активностью воспалительного процесса рекомендация врача и решение пациента о вакцинации должны основываться на всесторонней оценке соотношения «польза — риск»: польза от ожидаемого ответа на вакцину (уменьшение рисков инфицирования и более тяжелого течения COVID-19) должна превышать возможный риск развития нежелательных явлений, связанных с вакцинацией
3.	У пациентов с ВЗК, получающих любую иммуносупрессивную терапию, в том числе с использованием системных кортикостероидов, иммуносупрессантов и биологических препаратов, нет противопоказаний к вакцинации. Однако, следует иметь в виду, что иммуносупрессия, вызванная этими препаратами, может снизить эффективность вакцинации (возможный риск частичного снижения ответа на вакцину должен быть принят во внимание). В связи с этим, вакцинацию желательно (если это возможно) проводить до назначения указанных групп препаратов либо в тот период, когда терапия этими препаратами проводится в минимально возможных дозах
4.	Вакцины против SARS-CoV-2, включая вакцины на основе матричной РНК, нереплицирующиеся векторные вакцины, инактивированные вакцины и рекомбинантные вакцины, безопасны для применения у пациентов с ВЗК. Следует избегать применения у пациентов с ВЗК, получающих иммуносупрессивную терапию, живых аттенуированных (ослабленных) вакцин и вакцин на основе реплицирующихся вирусных векторов
5.	Женщинам с ВЗК, планирующим беременность, следует рекомендовать вакцинацию против SARS-CoV-2 до зачатия. Беременным женщинам с ВЗК вакцинация может проводиться в соответствии с действующими в стране рекомендациями для беременных без ВЗК и с разрешения акушера-гинеколога
6.	Пациентам с ВЗК с подтвержденной перенесенной коронавирусной инфекцией COVID-19 рекомендуется определение титра антител IgG к SARS-CoV-2 в сыворотке крови каждые 3 месяца. При значительном снижении уровня IgG к SARS-CoV-2 (или их отсутствии) и сохранении неблагоприятной эпидемиологической ситуации по COVID-19 рекомендуется вакцинация. <i>Примечание: в связи с использованием разных тест-систем для оценки постинфекционного или поствакцинального иммунитета, при направлении пациента на исследование по определению титра антител врач должен обязательно указать конкретную цель исследования: определение уровня антител после перенесенной новой коронавирусной инфекции или после вакцинации против SARS-CoV-2</i>

ными препаратами острофазового ответа (СПБ). У данной группы пациентов при выявлении вторичного инфицирования нельзя ориентироваться на уровень С-реактивного белка, необходимо учитывать особенности клинического течения заболевания, данные КТ, а также проводить прокальцитониновый тест.

— Мониторинг активности ВЗК пациентов, получающих противоредивную терапию может базироваться на оценке фекального кальпротектина, как альтернативе проведения эндоскопического исследования.

6.6. Вакцинация пациентов с ВЗК против вируса SARS-CoV-2 (см. табл. 4)

7. Коморбидность и риски желудочно-кишечных кровотечений при COVID-19

7.1. Общие положения

В настоящее время известно, что прогноз исходов COVID-19 во многом определяется как возрастом больного, так и его коморбидным фоном. Особую группу риска составляют больные сердечно-сосудистой патологией, в первую очередь, артериальной гипертензией и ИБС, а также сахарным диабетом, преимущественно 2 типа, которые имеют высокую вероятность развития крайне тяжелого течения и неблагоприятного исхода, что следует из данных первого Евразийского регистра «АКТИВ».

В связи с этим необходимость оценки коморбидного фона приобретает еще большую актуальность. Принимая во внимание, что риски развития тромбозомболических осложнений (95,7%) коррелируют с высоким индексом коморбидности Charlson (≥ 6) на примере больных фибрилляцией предсердий, а также тот факт, что в лечении больного COVID-19 ведущее значение приобретают вопросы профилактики тромбозомболий, то в таких случаях очень важны вопросы межлекарственного взаимодействия с оценкой как степени риска, так и пользы терапии.

Желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) составляют большую долю осложнений на фоне проведения терапии антикоагулянтами (АК), и вопрос о своевременной профилактике риска их развития принимает все большее значение при COVID-19.

Хотя в современной литературе желудочно-кишечные проявления (включая тошноту, рвоту, диарею, синдром цитолиза, холестаза) рассматриваются как возможная клиническая картина COVID-19, частота ЖКК в целом невысока. При этом к настоящему моменту неясно, является ли инфицирование SARS-CoV-2 риском ЖКК.

Коморбидность, являясь независимым фактором риска ЖКК, имеет с ними сильную градуированную связь: скорректированное отношение шансов для одной сопутствующей патологии составляет 1,43 (95% доверительный интервал [ДИ]: 1,35—1,52), а для множественной или тяжелой коморбидности — 2,26 (95% ДИ: 2,14—2,38%). Значение наличия сопутствующей патологии (19,8%; 95% ДИ: 18,4—21,2%) в прогнозе возникновения ЖКК значительно больше, чем у любого другого измеренного фактора риска, включая использование аспирина или других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) (3,0 и 3,1% соответственно).

Этиология кровотечения в популяции пациентов COVID-19, вероятно, многофакторна. Есть доказатель-

ства того, что SARS-CoV-2 может напрямую повреждать эпителий ЖКТ. Вместе с тем, согласно опубликованным к текущему моменту данным, большая часть ЖКК произошла во время госпитализации, а не при первичном обращении, что позволяет предположить, что кровотечение, скорее, связано с лечением или вторично по отношению к факторам риска, а не вызвано вирусным повреждением слизистой оболочки. Активное применение глюкокортикостероидов в высоких дозах, включая пульс-терапию, создает дополнительный риск развития стрессовых язв. Пациенты с COVID-19 и ЖКК чаще имели показания к гемотрансфузии, нежели пациенты с ЖКК без COVID-19, но показатели внутрибольничной смертности были сопоставимы в обеих группах.

Согласно имеющимся данным, 26% пациентов COVID-19 с кровотечением из верхних отделов ЖКТ получали ИПП еще в амбулаторных условиях. В тоже время роль профилактического приема ИПП для снижения риска кровотечения у пациентов на фоне терапии антикоагулянтами не определена. Даже у пациентов без COVID-19 не было рандомизированных исследований по изучению влияния ИПП у лиц, принимающих оральные антикоагулянты, на профилактику ЖКК из верхних отделов пищеварительного тракта. Тем не менее, предполагается защитная роль сопутствующего кислотного подавления у пациентов высокого риска, которым требуется антикоагулянтная терапия, однако необходимы более масштабные контролируемые испытания, чтобы понять роль ИПП как превентивной меры, (в том числе выбор ИПП внутри группы), в популяции COVID-19.

Факторы высокого риска ЖКК:

- коморбидный фон — сердечно-сосудистая патология, индекс коморбидности Charlson (≥ 6) (Приложение 3);
- терапия глюкокортикостероидами;
- прием ацетилсалициловой кислоты и других НПВП;
- прием антикоагулянтов;
- ЖКК в анамнезе;
- заболевания ЖКТ в анамнезе (среди пациентов с COVID-19 с ЖКК наиболее частой этиологией в случае кровотечения из верхних отделов были язвы желудка или двенадцатиперстной кишки (80%), язвы прямой кишки (50%) в случае кровотечения из нижних отделов ЖКТ).

7.2. Лечебно-профилактические мероприятия при желудочно-кишечных кровотечениях

1. Первым шагом профилактики должна служить оценка факторов риска конкретного пациента (анамнез, коморбидность, терапия и т.д.). На сегодняшний день не существует шкал оценки риска ЖКК у пациентов на фоне COVID-19.

2. Ведение пациентов, имеющих показания для приема оральных антикоагулянтов (ОАК) вне инфекции COVID-19 (например, при оценке риска развития инсульта и системных тромбозомболий у больных с фибрилляцией предсердий (ФП) без поражения клапанов сердца по шкале CHADS2-VASc, Приложение 4), должно выполняться с соблюдением обычных мер предосторожности и контроля безопасности (шкала оценки модифицируемых, потенциально модифицируемых и немодифицируемых факторов рисков кровотечения — Приложение 5).

3. В случае инфицирования вирусом SARS-CoV-2 пациента, находящегося на постоянном приеме ОАК, не су-

шествует убедительных данных, указывающих на необходимость модификации этой терапии. Соответственно не должны меняться и меры профилактики кровотечения из ЖКТ, если они применялись.

4. Оценка риска развития лекарственных взаимодействий (Приложение 6), в том числе антикоагулянтов и антиагрегантов на фоне проведения лечения новой коронавирусной инфекции.

5. Необходимо помнить, что применение ингибиторов протонной помпы (ИПП) должно быть строго индивидуальным, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста, в ряде случаев может рассматриваться их отмена или переход на ИПП с меньшим риском межлекарственного взаимодействия (пантопразол, рабепразол).

6. ИПП не обеспечивают защиты от лекарственно индуцированных энтеро- и колопатий. Может быть использован ребамипид в дозе 100 мг (1 таблетка) 3 раза в сутки на срок до 8 недель. Ребамипид восстанавливает защитный барьер не только слизистых ЖКТ, но и других слизистых оболочек, включая количественный и качественный состав слизи дыхательных путей, а также обладает потенциалом для снижения воспаления и фибрирования в легких путем ингибирования эпидермального фактора роста и снижения содержания провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли-альфа), способствует сохранению альвеолярного эпителия. Эти данные обуславливают целесообразность назначения ребамипида с целью лечения заболеваний ЖКТ/профилактики осложнений со стороны ЖКТ при назначении НПВП или антитромботической терапии, которая является неотъемлемой частью лечения пациентов с инфекцией COVID-19.

7. В случаях уже состоявшегося кровотечения из верхних отделов ЖКТ у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 наряду с известными потенциальными причинами кровотечения как возможный вариант следует рассматривать инфекционный эзофагит, вызванный SARS-CoV-2. Известно, могут ли другие отделы ЖКТ таким же образом быть вовлечены в инфекцию SARS-CoV-2. В случае состоявшегося кровотечения у пациента с COVID-19 решение об отмене или продолжении антикоагулянтной терапии должно быть оформлено решением расширенного консилиума с учетом риск-польза для пациента.

8. Эндоскопические исследования при болезнях органов пищеварения в условиях пандемии COVID-19

8.1. Общие принципы планирования эндоскопических вмешательств в условиях пандемии COVID-19

В период пандемии COVID-19 рекомендуется временно отложить все плановые эндоскопические исследования и манипуляции, а выполняться должны, главным образом, экстренные вмешательства. Такие изменения в работе эндоскопической службы направлены на предотвращение распространения инфекции COVID-19, а также нацелены на рациональное использование средств индивидуальной защиты в условиях их широкого применения. Решение о проведении эндоскопии в отсутствие экстренных показаний должно приниматься индивидуально и основываться на взвешенной оценке возможности инфицирования COVID-19 и риска неблагоприятных исходов заболевания ЖКТ в случае переноса эндоскопической процедуры на более поздний срок (угроза жизни пациента, утрата функции органа, риск прогрессирования онкологического заболевания, риск быстрого ухудшения клинических симптомов).

Таким образом, все эндоскопические процедуры можно разделить на три основные категории (табл. 5):

1. Экстренная эндоскопия (проведение эндоскопии обязательно);
2. Срочная эндоскопия (решение о проведении эндоскопии принимается индивидуально);
3. Плановая эндоскопия (проведение эндоскопии должно быть отложено).

Показания для проведения экстренных эндоскопических исследований и вмешательств различаются в рекомендациях профессиональных сообществ. Большинство национальных обществ рекомендовано проведение эндоскопических вмешательств по экстренным показаниям в условиях пандемии COVID-19 в следующих случаях:

1. Острое желудочно-кишечное кровотечение.
2. Инородное тело.
3. Обструкция просвета ЖКТ.
4. Механическая желтуха и острый холангит.

Дополнительно, по мнению экспертов, первостепенное значение в планировании имеют следующие эндо-

Таблица 5. Работа эндоскопической службы в зависимости от эпидемиологической обстановки по COVID-19

Эпидемиологическая обстановка по COVID-19	Работа эндоскопической службы
Экспоненциальный рост новых случаев COVID-19	Экстренные вмешательства — выполняются в полном объеме. Срочные показания — не выполняются. Плановые исследования — не выполняются
Быстрый рост новых случаев COVID-19	Экстренные вмешательства — выполняются в полном объеме. Срочные показания — выполняются индивидуализировано. Плановые исследования — не выполняются
Тенденция к снижению появления новых случаев COVID-19	Экстренные вмешательства — выполняются в полном объеме. Срочные показания — выполняются в полном объеме. Плановые исследования — возобновляются на 50%
Отсутствие новых случаев COVID-19 (как минимум 2 недели)	Экстренные вмешательства — выполняются в полном объеме. Срочные показания — выполняются в полном объеме. Плановые исследования — выполняются в полном объеме

скопические вмешательства: эндоскопия по поводу онкологических заболеваний ЖКТ, эндоскопическое обеспечение энтерального питания, вакуум-терапия по поводу несостоятельности анастомоза. Данные эндоскопические манипуляции в значительной степени влияют на прогноз заболевания и, в соответствии с рекомендациями ESGE-ESGINA, относятся к группе вмешательств «высокого приоритета» при планировании их выполнения, однако в индивидуальном порядке могут быть отложены на короткий срок (не более 12 недель). Решение о проведении других срочных эндоскопических исследований и процедур принимается индивидуально с учетом клинической необходимости. Все они подразделяются на вмешательства «высокого приоритета» (могут быть отложены на срок не более 12 недель) и «низкого приоритета» (могут быть отложены на срок более 12 недель) (табл. 5).

В соответствии с временными рекомендациями Российского эндоскопического общества и ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора (версия 4 от 27.04.20) амбулаторные исследования ЖКТ должны осуществляться лишь в тех случаях, когда планируется дальнейшая госпитализация пациента для неотложного лечения.

Таким образом, основными показаниями для проведения амбулаторной эндоскопии являются:

1. Портальная гипертензия, варикозно расширенные вены пищевода и желудка.
2. Гистологическая верификация выявленной опухоли перед хирургическим лечением, лучевой и/или химиотерапией.
3. Подозрение на клинически значимое прогрессирование опухоли у пациента (если в перспективе возможна паллиативная хирургическая помощь, лучевая терапия, химеотерапия).
4. Дисфагия (при наличии результатов рентгенографии с контрастом).
5. Клинические признаки новообразования ЖКТ.

Перед назначением эндоскопического исследования необходимо проведение комплексного обследования пациента с применением неинвазивных диагностических методик (лабораторные и лучевые методы исследования).

Все изменения в работе эндоскопической службы и поэтапное возобновление проведения плановых исследований и манипуляций проводится в соответствии с эпидемиологической ситуацией по COVID-19 (табл. 5).

8.2. Эзофагогастроуденоскопия: показания в условиях пандемии COVID-19

Абсолютным показанием к проведению эзофагогастроуденоскопии (ЭГДС) является:

1. Острое желудочно-кишечное кровотечение.
2. Наличие инородного тела.
3. Обструкция просвета ЖКТ, требующая стентирования или удаления новообразования.

В соответствии с рекомендациями ESGE-ESGENA (таблица 4), эндоскопия выполняется в любое время при остром желудочно-кишечном кровотечении ЖКТ с нестабильной гемодинамикой (включая проведение капсульной эндоскопии или энтероскопии), анемии с нестабильной гемодинамикой, наличии инородного тела пищевода или инородного тела желудка с высоким риском осложнений. Эндоскопические исследования и манипуляции при кровотечении из верхних отделов ЖКТ со стабильной

гемодинамикой, а также по поводу инородного тела желудка с низким риском осложнений относятся к вмешательствам «высокого приоритета».

К ЭГДС «высокого приоритета» (процедура должна быть выполнена, однако индивидуально может быть перенесена на срок не более 12 недель) также относятся:

1. Эндоскопическое лечение дисплазии высокой степени или раннего внутрислизистого рака пищевода и желудка;
2. Стентирование по поводу злокачественных новообразований;
3. Чрескожная эндоскопическая гастро- или еюностомия, установка назоинтестинального зонда (в соответствии с рекомендациями APSDE является экстренным показанием);
4. Эндоскопическое лечебное вмешательство при наличии свища или несостоятельности анастомоза в верхних отделах ЖКТ (в соответствии с рекомендациями APSDE является экстренным показанием);
5. Эндоскопия по поводу дисфагии или диспепсии при наличии тревожных симптомов;
6. Эндоскопия при тяжелой анемии со стабильной гемодинамикой;
7. Эндоскопия с целью выполнения биопсии опухоли для решения вопроса о дальнейшей системной терапии или хирургическом лечении;
8. Баллонная дилатация или стентирование доброкачественной стриктуры верхних отделов ЖКТ;
9. Эндоскопия при рентгенологических признаках новообразования верхних отделов ЖКТ.

К ЭГДС «низкого приоритета» (возможен перенос процедуры на срок более 12 недель) относятся:

1. Эндоскопическое лечение дисплазии низкой степени пищевода и желудка;
2. Эндоскопия при полипах двенадцатиперстной кишки;
3. Плановое лигирование варикозно расширенных вен пищевода;
4. Эндоскопия при железодефицитной анемии;
5. Пероральная эндоскопическая миотомия или баллонная дилатация при ахалазии кардии.

К плановым эндоскопическим диагностическим и лечебным вмешательствам на верхних отделах ЖКТ, которые необходимо отложить, относятся:

1. Эндоскопические исследования в рамках динамического наблюдения при следующих состояниях:
 - пищевод Барретта без дисплазии/с дисплазией низкой степени/после эндоскопического лечения пищевода Барретта;
 - хроническим атрофический гастрит/кишечная метаплазия желудка.
2. Контрольные эндоскопические исследования после выполнения полипэктомии, эндоскопической резекции слизистой оболочки, эндоскопической диссекции по подслизистому слою (включая контрольные исследования в ранний постоперационный период), хирургических операций по поводу рака верхних отделов ЖКТ;
3. Диагностические или контрольные эндоскопические исследования по поводу синдрома Линча и других наследственных синдромов;
4. Эндоскопия при ГЭРБ/диспепсии без тревожных симптомов;
5. Скрининговые эндоскопические исследования у пациентов группы риска по раку пищевода и желудка;

6. Бариатрические эндоскопические вмешательства.

8.3. Колоноскопия: показания в условиях пандемии COVID-19

Абсолютными показаниями к проведению колоноскопии являются:

1. Острое желудочно-кишечное кровотечение.
2. Обструкция просвета ЖКТ, требующая стентирования или удаления новообразования.

В соответствии с рекомендациями ESGE-ESGENA (табл. 6), колоноскопия всегда выполняется при наличии желудочно-кишечного кровотечения из нижних отделов ЖКТ с нестабильной гемодинамикой или анемии с неста-

бильной гемодинамикой. Эндоскопические исследования и манипуляции при прямокишечном кровотечении, а также при наличии мелены и отсутствии источника кровотечения в верхних отделах ЖКТ относятся к вмешательствам «высокого приоритета».

К колоноскопии «высокого приоритета (процедура должна быть выполнена, однако индивидуально может быть перенесена на срок не более 12 недель) также относятся:

1. Эндоскопическое лечение крупных колоректальных полипов с наличием неопластических изменений и высокой вероятностью наличия инвазии в подслизистый слой;
2. Стентирование по поводу злокачественных новообразований толстого кишечника;

Таблица 6. Основные показания к эндоскопическим вмешательствам (на основании рекомендаций РЭндО и ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора и ESGE-ESGENA)

Экстренные	Срочные		Плановые
	Высокий приоритет	Низкий приоритет	
Острое желудочно-кишечное кровотечение ¹ .	Эндоскопическое лечение дисплазии высокой степени или раннего рака ЖКТ.	Эндоскопическое лечение новообразований ЖКТ с дисплазией низкой степени.	Эндоскопические исследования в рамках динамического наблюдения у пациентов с:
Инородное тело ² .	Стентирование по поводу злокачественных новообразований ЖКТ.	Эндоскопия при полипах двенадцатиперстной кишки.	— пищеводом Барретта
Обструкция просвета ЖКТ.	Чрескожная эндоскопическая гастротомия, установка	Ампулэктомия.	без дисплазии/с дисплазией низкой степени/после эндоскопического
Механическая желтуха и острый холангит	назоинтестинального зонда ³ . Наличие свища или несостоятельности анастомоза в верхних отделах ЖКТ, требующие эндоскопического лечения ³ .	Плановое лигирование варикозно расширенных вен пищевода.	лечения пищевода Барретта;
	Дисфагия или диспепсия при наличии тревожных симптомов.	Эндоскопия при железодефицитной анемии.	— хроническим атрофическим гастритом/кишечной метаплазией желудка;
	Эндоскопия с целью выполнения биопсии опухоли для решения вопроса о дальнейшей системной терапии или хирургическом лечении.	Кисты поджелудочной железы в зависимости от степени риска.	— ВЗК;
	Баллонная дилатация или стентирование доброкачественной стриктуры ЖКТ.	Билиарные стриктуры в отсутствии экстренных показаний (без механической желтухи, холангита).	— первичным склерозирующим холангитом (ПСХ).
	Эндоскопия при рентгенологических признаках новообразования ЖКТ.	Биопсия субэпителиальных образований под контролем эндоскопической ультрасонографии.	Контрольные эндоскопические исследования после выполнения полипэктомии, эндоскопической резекции слизистой оболочки, эндоскопической диссекции по подслизистому слою (включая контрольные исследования в ранний постоперационный период), хирургических операций по поводу рака ЖКТ.
	Тяжелая анемия со стабильной гемодинамикой.	Пероральная эндоскопическая миотомия или баллонная дилатация при ахалазии кардии.	Диагностические или контрольные эндоскопические исследования по поводу синдрома Линча и других наследственных синдромов.
	Колоноскопия при положительном результате анализа кала на скрытую кровь у пациентов, прошедших исследование в рамках национальных скрининговых программ.	Эндоскопия при положительном результате анализа кала на скрытую кровь у пациентов, прошедших исследование вне рамок национальных скрининговых программ	Эндоскопия при СРК-подобных симптомах.
	Биопсия лимфоузлов под контролем эндоскопической ультрасонографии		Эндоскопия при ГЭРБ/диспепсии без тревожных симптомов.
	Билиарный панкреатит.		Скрининговые эндоскопические исследования у пациентов группы риска по раку ЖКТ.
	Новообразование поджелудочной железы или стриктура панкреатического протока.		Бариатрические эндоскопические вмешательства.
	Эндоскопическая дилатация стриктур желчевыводящих протоков.		Эндоскопический контроль при хронических заболеваниях ЖКТ (воспалительные и эрозивные изменения).
	Плановая замена билиарных и панкреатических стентов.		Эндоскопический контроль перед назначением фармакотерапии
	Эндоскопическая некрэктомия		

Примечание. ¹В соответствии с рекомендациями ESGE-ESGENA показаниями к обязательному выполнению эндоскопии в любое время являются острые желудочно-кишечное кровотечения с нестабильной гемодинамикой (включая проведение капсульной эндоскопии или энтероскопии) и анемия с нестабильной гемодинамикой. Эндоскопия при кровотечении из верхних отделов ЖКТ со стабильной гемодинамикой и прямокишечном кровотечении, колоноскопия при наличии мелены и отсутствии источника кровотечения в верхних отделах ЖКТ относятся к вмешательствам «высокого приоритета». ²В соответствии с рекомендациями ESGE-ESGENA показаниями к обязательному выполнению эндоскопии в любое время является наличие инородного тела пищевода или инородного тела желудка с высоким риском осложнений. Эндоскопии по поводу инородного тела желудка с низким риском осложнений относятся к вмешательствам «высокого приоритета».

³В соответствии с рекомендациями APSDE указанные показания являются экстренными.

3. Тяжелая анемия со стабильной гемодинамикой;
4. Эндоскопия с целью выполнения биопсии опухоли для решения вопроса о дальнейшей системной терапии или хирургическом лечении;
5. Эндоскопия при положительном результате анализа кала на скрытую кровь у пациентов, прошедших исследование в рамках национальных скрининговых программ;
6. Баллонная дилатация или стентирование доброкачественной стриктуры толстого кишечника;
7. Рентгенологические признаки новообразования толстого кишечника.

К колоноскопии «низкого приоритета» (возможен перенос процедуры на срок более 12 недель) относятся:

1. Эндоскопия при железодефицитной анемии;
2. Эндоскопия при положительном результате анализа кала на скрытую кровь у пациентов, прошедших исследование вне рамок национальных скрининговых программ.

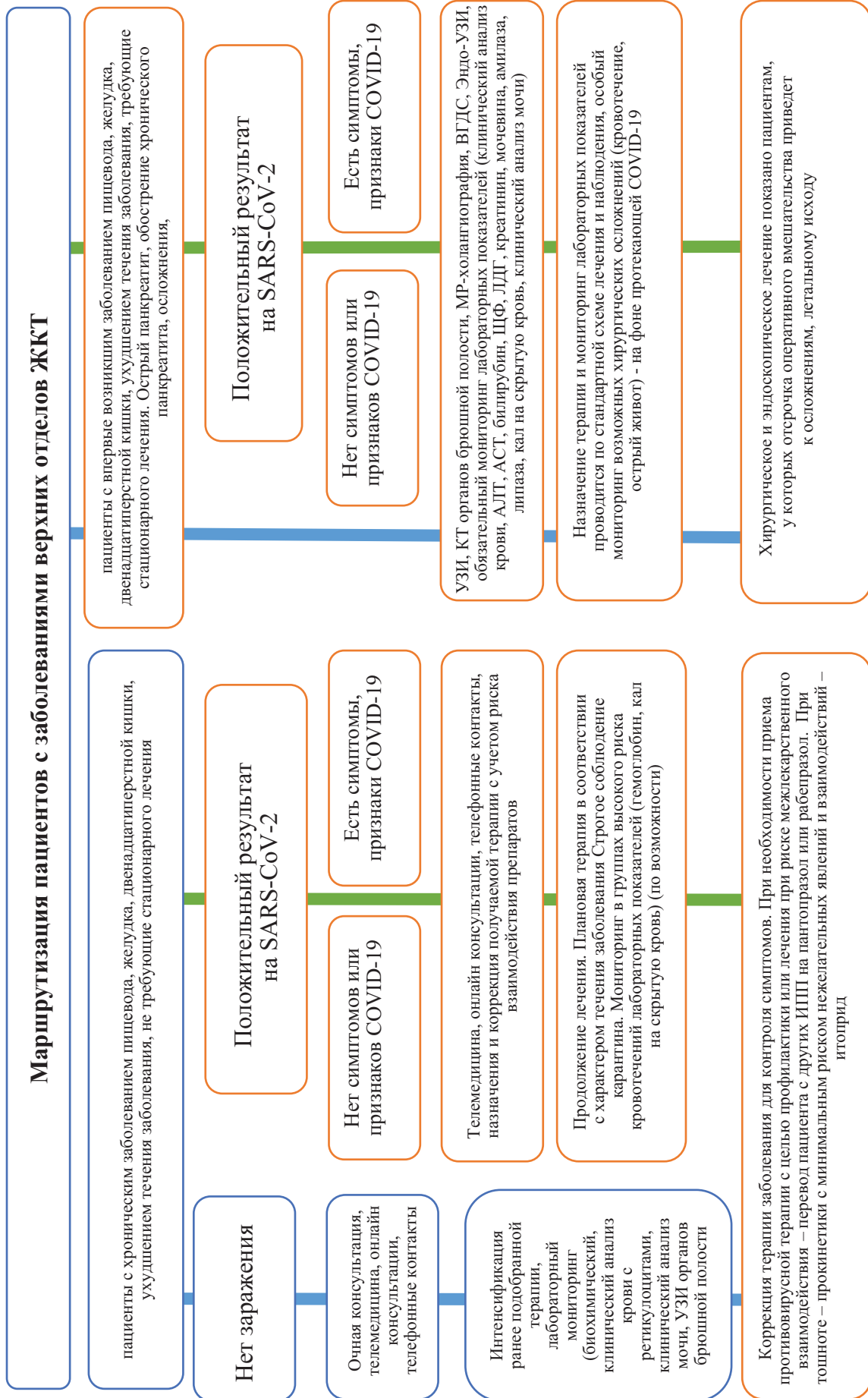
Плановые эндоскопические вмешательства на нижних отделах ЖКТ, которые необходимо отложить:

1. Эндоскопические исследования в рамках динамического наблюдения у пациентов с ВЗК;
2. Контрольные эндоскопические исследования после выполнения полипэктомии, эндоскопической резекции слизистой оболочки, эндоскопической диссекции по подслизистому слою, хирургических операций по поводу рака толстого кишечника;
3. Диагностические или контрольные эндоскопические исследования по поводу синдрома Линча и других наследственных синдромов;
4. Эндоскопия при СРК-подобных симптомах;
5. Эндоскопия при подозрении на ВЗК;
6. Скрининговые эндоскопические исследования у пациентов группы риска по раку толстого кишечника;
7. Плановые удаления эпителиальных доброкачественных новообразований толстого кишечника.

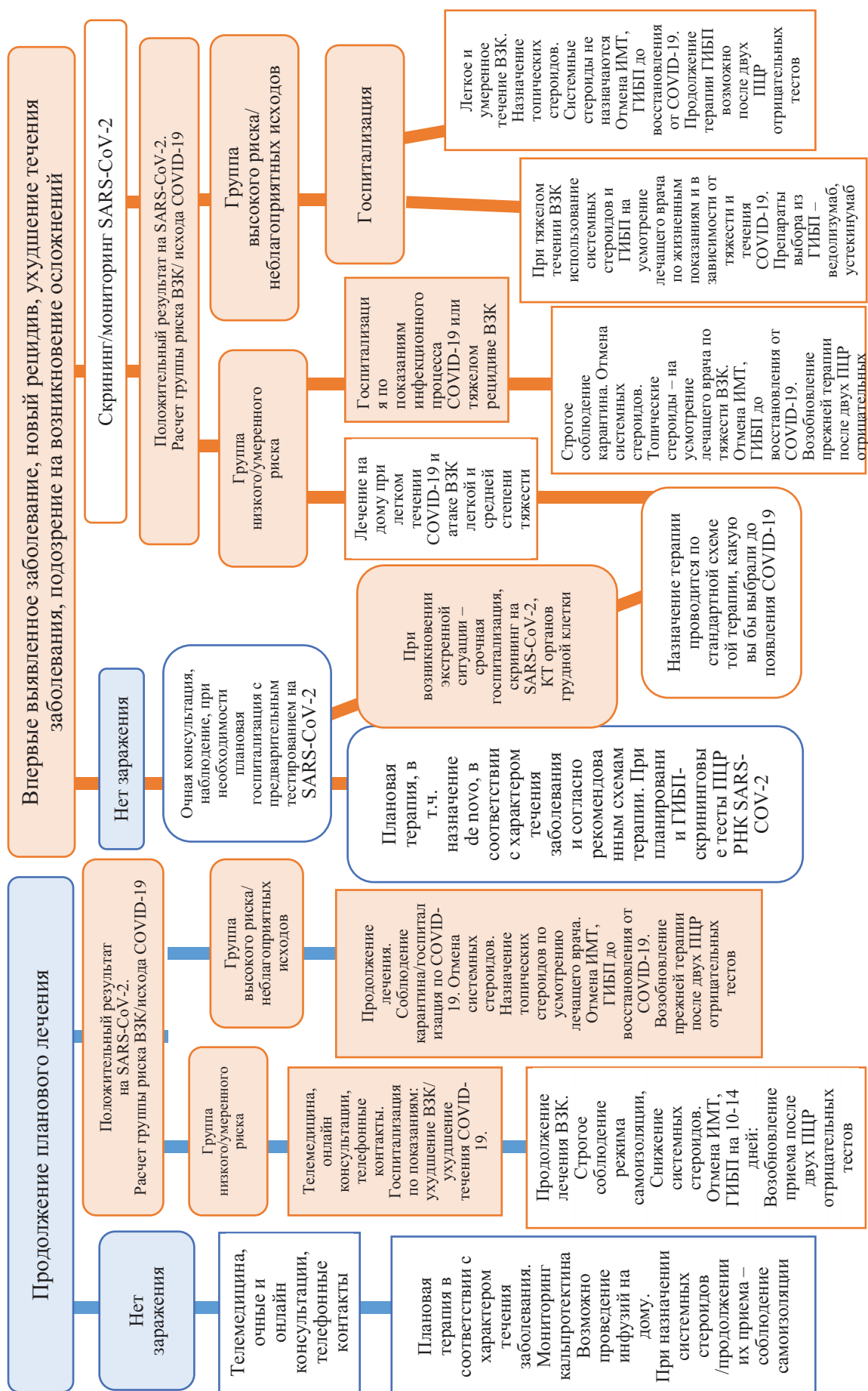
9. Маршрутизация пациентов с болезнями органов пищеварения и COVID-19

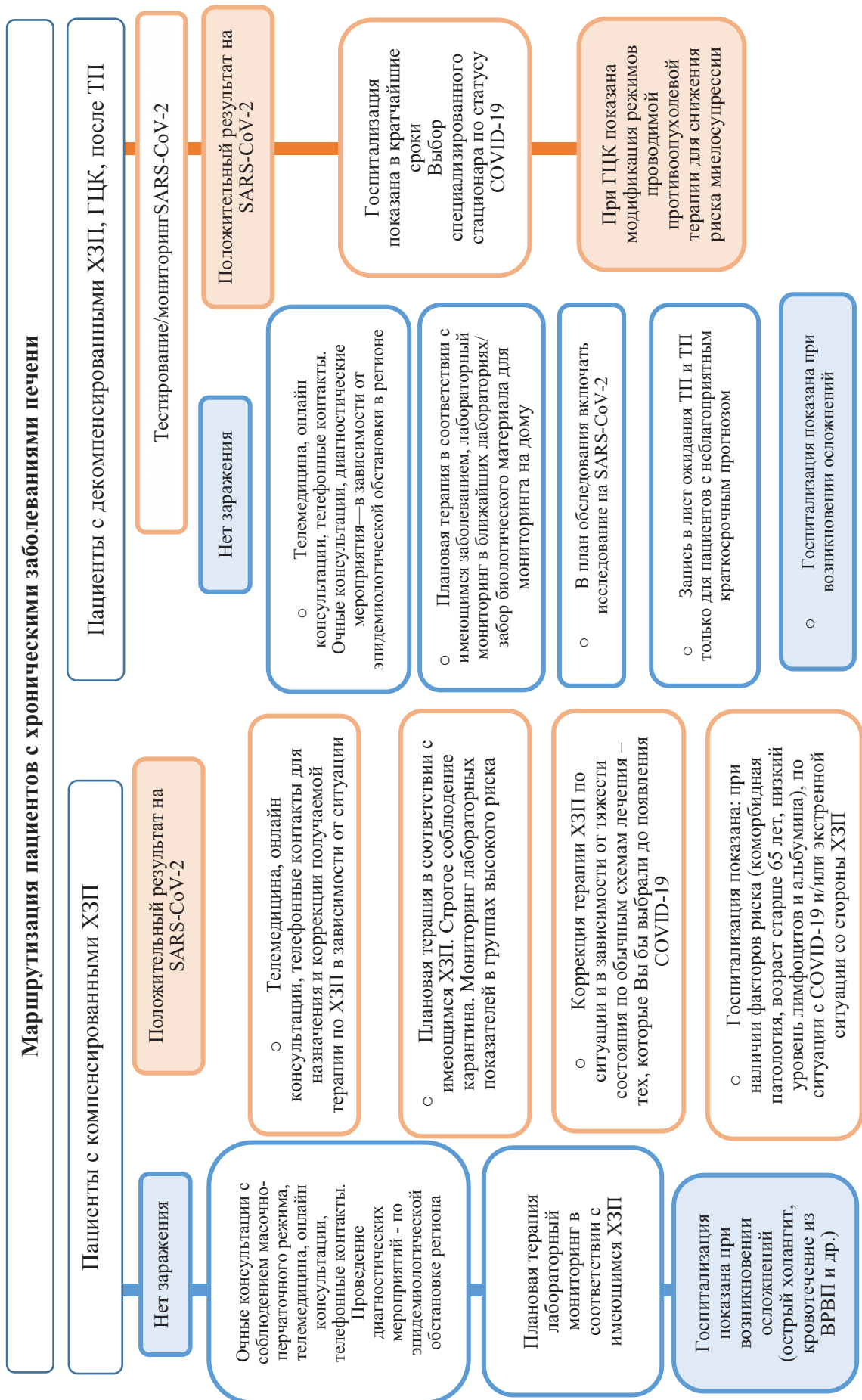
Маршрутизация пациентов с заболеваниями поджелудочной железы

Продолжение планового лечения, пациенты с впервые выявленным заболеванием ПЖ, ЗНО ПЖ, ухудшением течения заболевания ПЖ, не требующие стационарного лечения		Острый панкреатит, новый рецидив заболевания ПЖ, ухудшение течения заболевания, подозрение на возникновение осложнений, пациенты в группах высокого риска по заболеванию ПЖ
Нет заражения	Положительный результат на SARS-CoV-2	Нет заражения Положительный результат на SARS-CoV-2
Очная консультация, телемедицина, онлайн консультации, телефонные контакты	Телемедицина, онлайн консультации, телефонные контакты, назначения и коррекция получаемой терапии по ПЖ по ситуации	Госпитализация
Плановая терапия и лабораторный мониторинг (гликемия, амилаза, липаза) в соответствии с характером течения заболевания и соотношения пациента к группе риска при возникновении экстренной ситуации — госпитализация	Продолжение лечения. Плановая терапия в соответствии с характером течения заболевания. Строгое соблюдение карантина. Мониторинг в группах высокого риска лабораторных показателей (амилаза, липаза, гликемия) (по возможности) госпитализация по ситуации с COVID-19 и/или экстренной ситуации со стороны заболевания ПЖ	КТ поджелудочной железы, обязательный мониторинг лабораторных показателей (гликемия, амилаза, липаза) Назначение терапии и мониторинг лабораторных показателей проводится по стандартной схеме лечения и наблюдения, которая была бы выбрана до появления COVID-19
При госпитализации: КТ поджелудочной железы, обязательный мониторинг лабораторных показателей (гликемия, амилаза, липаза)		
Коррекция терапии заболевания ПЖ по ситуации и в зависимости от тяжести состояния по обычным схемам лечения, которая была бы выбрана до появления COVID-19		
Хирургическое лечение показано пациентам, у которых отсрочка оперативного вмешательства на несколько часов приведет к возможному летальному исходу		



Маршрутизация пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона и язвенный колит)





Приложения

Приложение 1

Правила, которых должны придерживаться все пациенты с хроническими заболеваниями печени

Пациенты с ХЗП, включая декомпенсированные циррозы	Пациенты с декомпенсированными ХЗП, включая ГЦК	Пациенты с ГЦК
<p>Визиты в специализированные центры должны быть отложены.</p> <p>Рутинные лабораторные анализы должны выполняться в лабораториях по месту жительства.</p> <p>Приоритетное использование телефонных контактов/телемедицинских консультаций</p> <p>Специальные положения.</p> <p>Для пациентов с вирусными гепатитами. Вирусные гепатиты не увеличивают риск развития COVID-19.</p> <p>Схемы продолжения лечения должны быть отправлены пациенту по электронной почте.</p> <p>Пациенты с НАЖБП: риск утяжеления течения COVID-19 увеличивается при наличии сахарного диабета, ожирении, артериальной гипертензии.</p> <p>Пациенты с АИГ: в настоящее время рекомендовано снижение ИСТ. Снижение ИСТ должно осуществляться только под контролем врача.</p> <p>Пациенты с компенсированным циррозом печени.</p> <p>Индивидуальный подход.</p> <p>Наблюдение для своевременной диагностики ГЦК, варикозного расширения вен пищевода</p>	<p>Лечение в соответствии с национальными/ мировыми рекомендациями.</p> <p>Минимальный контакт с медицинским персоналом, в приоритете телемедицинские консультации, консультации по телефону и электронной почте.</p> <p>Сокращение списка ожидающих трансплантацию в пользу наиболее нуждающихся в ней, сокращение донорского списка и самих операций по трансплантации.</p> <p>Минимизация сроков нахождения в стационаре.</p> <p>В целях профилактики спонтанно бактериального перитонита и прогрессирования печеночной энцефалопатии избегать очных амбулаторных консультаций</p> <p>Специальные положения: обязательное тестирование на SARS-CoV-2 и донора и реципиента перед трансплантацией печени, хотя отрицательный тест полностью не исключает инфицирования вирусом.</p> <p>Понимать, что трансплантация печени в настоящих условиях может увеличивать риск назокомиальной инфекции COVID-19.</p> <p>Индивидуальный подход к донорам печени в каждом конкретном случае</p>	<p>Лечение строго в соответствии с текущими руководствами и своевременная оценка эффективности лечения и необходимости трансплантации печени.</p> <p>Минимальный контакт с медицинским персоналом, в приоритете телемедицинские консультации, консультации по телефону и электронной почте.</p> <p>Неотложная госпитализация в кратчайшие сроки при развитии инфекции COVID-1</p> <p>Пациенты с трансплантацией печени</p> <p>Лечение строго в соответствии с рекомендациями.</p> <p>Минимальный контакт с медицинским персоналом, в приоритете телемедицинские консультации, консультации по телефону и электронной почте.</p> <p>У стабильных пациентов мониторинг лабораторных биохимических тестов и оценка фармакокинетики получаемых лекарственных препаратов. Решение вопроса о снижении ИСТ. Снижение только под контролем врача</p>

Приложение 2

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

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

Препарат, средство, медикамент	Механизм действия	Рекомендации для пациентов с заболеваниями печени или после трансплантации печени
Лопинавир/ритонавир	Лопинавир/ритонавир являются утвержденными ИП для ВИЧ. Данные <i>in vitro</i> , опыт пациентов с ОРВИ, отчеты о случаях применения КОВИД-19. Не доказана эффективность <i>in vivo</i> при тяжелом течении COVID-19. Многие центры прекратили его использование	Известны и хорошо изучены лекарственные взаимодействия с иммунодепрессантами. Ингибиторы mTOR (сиролимус, эверолимус) не следует назначать одновременно, для ингибиторов кальциневрина (циклоспорин, такролимус). Необходим тщательный мониторинг уровня лекарственного средства. Риск гепатотоксичности, связанной с лопинавиром, у пациентов с очень распространенным заболеванием печени является низким. Основываясь на опыте с ИСТ при ВГС, пациентов с декомпенсированным циррозом не следует лечить жанными препаратами
Тоцилизумаб	Гуманизированный mAb, нацеленный на рецептор интерлейкина-6. Для лечения синдрома высвобождения цитокинов, наблюдаемого у COVID-19	Повышение АЛТ часто, но клинически очевидное повреждение печени с желтухой, кажется, редко. Пациенты с декомпенсированным циррозом не должны лечиться. Следует учитывать риск реактивации ВГВ
Метилпреднизолон (стероиды)	Кортикостероиды связывают ядерные рецепторы, чтобы ослабить провоспалительные цитокины. В основном используется у пациентов с септическим шоком. В настоящее время НЕ рекомендуется ВОЗ	Риск других инфекций и выделения вируса может увеличиться у пациентов с декомпенсированным циррозом печени. При назначении ГКС необходима антимикробная профилактика. Риск реактивации HBV
Умифеновир (Арбидол)*	Может ингибировать проникновение вируса в клетки-мишени и стимулировать иммунный ответ, используемый для лечения гриппа в некоторых странах	Возможные лекарственные взаимодействия между арбидолом и ингибиторами и индукторами СУР3А4. Потенциально метаболизируется в печени и кишечнике у человека. С осторожностью у пациентов с циррозом печени
Favipiravir/favilavir*	Аналог гуанина, РНК-зависимая РНК-полимераза (RdRp) — ингибитор, одобренный для гриппа в Японии. Предварительные результаты исследования с 80 пациентами с COVID-19	Метаболизируется альдегидоксидазой и ксантинооксидазой. Изоферменты СУР450 не участвуют в обмене веществ. Возвышение АЛТ и АСТ возможно. Нет данных по циррозу
Софосбувир* возможно сочетание с Рибавирином	Нуклеотидный аналог, RdRp-ингибитор. Одобрено для лечения хронического гепатита С. Данные <i>in vitro</i> показывают связывание с SARS-CoV-2 RdRp	Хороший опыт у пациентов с хроническим гепатитом С, включая пациентов с декомпенсированным циррозом. Рибавирин может вызвать тяжелую гемолитическую анемию
Барицитиниб	Ингибитор янус-киназы, может прерывать эндоцитоз вируса и внутриклеточную сборку вирусных частиц может влиять как на воспаление, так и на проникновение в клетку вируса	Транзиторное легкое/умеренное повышение АЛТ. Пациентам с декомпенсированным циррозом противопоказан
Камостатмезилаг *	Блокирует сериновую протеазу TMPRSS2 <i>in vitro</i> , которая необходима для примирования белка S. Лицензия в Японии для лечения хронического панкреатита	Пациенты с хроническим вирусным гепатитом и циррозом печени исключены из клинических испытаний в связи с риском развития хр. панкреатита. Лекарственные взаимодействия неизвестны
Эмапалумаб	Нацеливание на mAb интерферон-гамма. Необходим для нивелирования синдрома высвобождения цитокинов, наблюдаемый у COVID-19. Одобрен для лечения гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. Планируется проведение клинического испытания COVID-19	Связано с легким и преходящим повышением АЛТ, обычно возникающим через несколько недель после начала лечения. Риск реактивации туберкулеза, пневмоцистной инфекции, опоясывающего лишая. Риск реактивации ВГВ невысокий
Анакинра	Антагонист рецептора интерлейкина-1. Планируется проведение клинического испытания COVID-19	Минимальный печеночный метаболизм

Приложение 3

Индекс коморбидности Charlson

Сопутствующее заболевание	Баллы
Инфаркт миокарда	1
Сердечная недостаточность	1
Поражение периферических сосудов (наличие перемежающейся хромоты, аневризма аорты более 6 см, острая артериальная недостаточность, гангрена)	1
Преходящее нарушение мозгового кровообращения	1
Острое нарушение мозгового кровообращения с минимальными остаточными явлениями	1
Деменция	1
Бронхиальная астма	1
Хронические неспецифические заболевания легких	1
Коллагенозы	1
Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки	1
Цирроз печени без портальной гипертензии	1
Сахарный диабет без конечно-органных поражений	1
Острое нарушение мозгового кровообращения с гемиплегией или параплегией	2
Хроническая почечная недостаточность с уровнем креатинина более 3 мг %	2
Сахарный диабет с конечно-органными поражениями	2
Злокачественные опухоли без метастазов	2
Острый и хронический лимфо- или миелолейкоз	2
Лимфома	2
Цирроз печени с портальной гипертензией	3
Злокачественные опухоли с метастазами	3
Синдром приобретенного иммунодефицита	6

Приложение 4

Оценка риска развития инсульта и системных тромбоэмболий у больных с ФП без поражения клапанов сердца по шкале CHA2DS2-VASc

Факторы риска	Определения	Баллы
C	Клинические симптомы ХСН, наличие умеренной и тяжелой систолической дисфункции ЛЖ (в том числе бессимптомной), гипертрофическая кардиомиопатия	1
H	Артериальная гипертензия (САД ≥ 140 мм рт.ст, ДАД ≥ 90 мм рт.ст) или прием антигипертензивных препаратов (целевое АД при ФП: САД 120–129, ДАД <80 мм рт.ст)	1
A	Возраст более 75 лет	2
D	Сахарный диабет 1 и 2 типа (глюкоза крови натощак более 7 ммоль/л или прием сахароснижающих препаратов или инсулинотерапия)	1
S	Инсульт/ТИА/тромбоэмболии в анамнезе	2
V	Сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе (ангиографически подтвержденная ИБС, перенесенный инфаркт миокарда, клинически значимый периферический атеросклероз, атеросклеротическая бляшка в аорте)	1
A	Возраст 65–74 года	1
Sc	Женский пол	1

Приложение 5

Шкала оценки риска кровотечений HAS-BLED

Факторы риска	Баллы
Артериальная гипертензия	1
Нарушение функции печени или почек (по 1 баллу)	1 или 2
Инсульт	1
Кровотечение	1
Лабильное МНО	1
Возраст >65 лет	1
Прием некоторых лекарств или алкоголя (по 1 баллу)	1 или 2
Максимальное количество баллов	9

Примечание. 0 баллов — низкий риск; 1–2 балла — средний риск; 3–4 балла — высокий риск.

Приложение 6
Взаимодействие антикоагулянтных средств с препаратами для лечения COVID-19

Антикоагулянтные препараты	ПОАК			Комментарии к ПОАК	ВКА				Гепарины	
	Дабигагратан	Апиксабан	Ривароксабан		Варфарин	Эноксапарин	Фондапаринукс	Дальтепарин		Гепарин
Хлорохин	↑	↑	↑							
Гидрохлорохин	↑	↑	↑							
Азитромицин	↑		↑	Не использовать дабигагратан если CrCL<30мл/мин Ривароксабан с осторожностью если CrCL<50мл/мин	↑					↑
Агазнавир+ритонавир	↑	↑	↑		↑					
Азатанавир	↑	↑	↑							
Лопинавир/ритонавир	↔ ↓	↑*	↑	Дабигагратан м.б. использован по показаниям (избегать при CrCL<30мл/мин). *Апиксабан м.б. использован в дозе 2,5мг*2 р/сут	↓					
Рибавирин					↓					
Тоцилизумаб		↓	↓		↓					
Метилпреднизолон					↓					↓
Нитазоксанид					↑					

Примечание. Серый цвет: нет данных; зеленый цвет: нет клинически значимого взаимодействия, или взаимодействие слабой интенсивности, коррекция дозы не требуется; желтый цвет: потенциальное взаимодействие, необходим дополнительный мониторинг (например, более частый контроль МНО); красный цвет: совместно не использовать; ↑ — потенциально увеличение экспозиции антикоагулянтного препарата; ↓ — потенциально снижение экспозиции антикоагулянтного препарата; ↔ — нет значимого влияния на экспозицию препарата

Литература

1. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Международный регистр «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)». *Кардиология*. 2020;60(11):30-34.
2. Багненко С.Ф., Беляков Н.А., Рассохин В.В. и др. *Начало эпидемии COVID-19*. СПб.: Балтийский мед. образовательный центр; 2020.
3. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10.0 (08.02.21). https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/054/588/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf
4. Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дошицин В.Л. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):2630. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2630>
5. Драпкина О.М., Маев И.В., Бакулин И.Г. и др. Временные методические рекомендации: «Болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». *Профилактическая медицина*. 2020;23:3-2:120-152. <https://doi.org/10.17116/profmed202023032120>
6. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Абдулганева Д.И. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона у взрослых (проект). *Колоректология*. 2020;19(2):8-38. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38>
7. Сайганов С.А., Мазуров В.И., Бакулин И.Г. и др. Клиническое течение, эффективность терапии и исходы новой коронавирусной инфекции: предварительный анализ. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2020;12:2:27-38.
8. Схиртладзе М.Р., Тимофеева А.А., Буеверова Е.Л. и др. Боль в животе как первое проявление новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(6):57-62. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-6-57-62>
9. Чижова О.Ю., Белоусова Л.Н., Бакулин И.Г. Управление рисками желудочно-кишечных кровотечений у коморбидных больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14:4:583-590.
10. Шептулин А.А. Диарея у пациентов с инфекцией COVID-19. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(6):51-56. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-6-51-56>
11. Akarsu C, Karabulut M, Aydin H, Sahbaz NA, Dural AC, Yegul D, Peker KD, Ferahman S, Bulut S, Dönmez T, Asar S, Yasar KK, Adas GT. Association between Acute Pancreatitis and COVID-19: Could Pancreatitis Be the Missing Piece of the Puzzle about Increased Mortality Rates? *J Invest Surg*. 2020;1-7. Epub ahead of print. PMID: 33138658. <https://doi.org/10.1080/08941939.2020.1833263>
12. Akour A. Probiotics and COVID-19: is there any link? *Lett Appl Microbiol*. 2020;71(3):229-234. Epub 2020. <https://doi.org/10.1111/lam.13334>
13. Anand ER, Major C, Pickering O, Nelson M. Acute pancreatitis in a COVID-19 patient. *Br J Surg*. 2020 Apr 27. [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1002/bjs.11657>
14. Barlass U, Williams B, Dhana K, et al. Marked Elevation of Lipase in COVID-19 Disease: A Cohort Study. *Clin Transl Gastroenterol*. 2020;11(7):e00215. <https://doi.org/10.14309/ctg.00000000000000215>
15. Buscarini E, Manfredi G, Brambili G, Menozzi F, Londoni C, et al. GI symptoms as early signs of COVID-19 in hospitalised Italian patients. *Gut*. 2020;69(8):1547-1548. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321434>
16. Chen L, Lou J, Bai Y, Wang M. COVID-19 Disease With Positive Fecal and Negative Pharyngeal and Sputum Viral Tests. *Am J Gastroenterol*. 2020 Mar 20. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000610>
17. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395:507-513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
18. Chessa L, Carta MG, Melis A, Spolverato G, Littera R, Perra A, Onali S, Zorcolo L, Restivo A. Gastrointestinal coronavirus disease 2019: epidemiology, clinical features, pathogenesis, prevention, and management. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;15(1):41-50. <https://doi.org/10.1080/17474124.2020.1821653>
19. 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 Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.065>
20. de-Madaria E, Capurso G. COVID-19 and acute pancreatitis: examining the causality. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(1):3-4. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00389-y>
21. Hajifathalian K, Mahadev S, Schwartz RE, et al. SARS-COV-2 infection (coronavirus disease 2019) for the gastrointestinal consultant. *World J Gastroenterol*. 2020;26(14):1546-1553. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i14.1546>
22. Hariyanto TI, Prasetya IB, Kurniawan A. Proton pump inhibitor use is associated with increased risk of severity and mortality from coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Dig Liver Dis*. 2020;52(12):1410-1412. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.10.00>
23. <https://www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/covid-19-and-diabetes.html>
24. Inamdar S, Benias PC, Liu Y, et al. Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 Presenting as Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2020;159(6):2226-2228.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.08.044>
25. Lin L, Jiang X, Zhang Z, et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut*. 2020. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321013>
26. Martins-Filho PR, Tavares CSS, Santos VS. Factors associated with mortality in patients with COVID-19. A quantitative evidence synthesis of clinical and laboratory data [published online ahead of print, 2020 Apr 23]. *Eur J Intern Med*. 2020;S0953-6205(20)30165-5. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.04.043>
27. Moujaess E, Kourie HR, Ghosn M. Cancer patients and research during COVID-19 pandemic: A systematic review of current evidence [published online ahead of print, 2020 Apr 22]. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020;150:102972. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.102972>
28. Mukherjee R, Smith A, Sutton R. Covid-19-related pancreatic injury. *Br J Surg*. 2020 Apr 30. [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1002/bjs.11645>
29. Pan L, Mu M, Yang P, et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study/ journals.lww.com/ajg/documents. *AJG*. 2020.
30. Parasa S, Desai M, Thoguluva Chandrasekar V, Patel HK, Kennedy KF, Roesch T, Spadaccini M, Colombo M, Gabbadini R, Artifon ELA, Repici A, Sharma P. Prevalence of Gastrointestinal Symptoms and Fecal Viral Shedding in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020;3(6):e2011335. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.11335>
31. Samanta J, Gupta R, Singh MP, Patnaik I, Kumar A, Kochhar R. Coronavirus disease 2019 and the pancreas. *Pancreatol*. 2020;20(8):1567-1575. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2020.10.035>
32. Siegel CA, Melmed GY, McGovern DP, Rai V, Krammer F, Rubin DT, Abreu MT, Dubinsky MC; International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IOIBD); International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Diseases (IOIBD). SARS-CoV-2 vaccination for patients with inflammatory bowel diseases: recommendations from an international consensus meeting. *Gut*. 2021 Jan 20;gutjnl-2020-324000. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-324000>
33. Siew C Ng, Tilg H. COVID-19 and the gastrointestinal tract: more than meets the eye Gut: first published as 10.1136/gutjnl-2020-321195 on 9 April 2020. *Gut Month*. 2020;0:0.
34. Tuech JJ, et al. Strategy for the practice of digestive and oncological surgery during the Covid-19 epidemic. *J Visc Surg*. 2020 Mar 31. pii: S1878-7886(20)30070-9. [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1016/j.jvisc.2020.03.008>
35. Villapol S. Gastrointestinal symptoms associated with COVID-19: impact on the gut microbiome. *Transl Res*. 2020;226:57-69. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.08.004>
36. 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;323:1061-1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>

37. Wang F, Wang H, Fan J, Zhang Y, Wang H, Zhao Q. Pancreatic Injury Patterns in Patients With Coronavirus Disease 19 Pneumonia. *Gastroenterology*. 2020;159(1):367-370. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.055>
38. WHO: coronavirus disease (COVID-2019) situation reports, CDC: coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the US CDC: locations with confirmed COVID-19 cases, by WHO region, National Health Committee of the People's Republic of China: outbreak report.
39. Zhou J, Wang X, Lee S, Wu WKK, Cheung BMY, Zhang Q, Tse G. Proton pump inhibitor or famotidine use and severe COVID-19 disease: Epub ahead of print. PMID: 33277346. a propensity score-matched territory-wide study. *Gut*. 2020;gutjnl-2020-323668. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323668>
40. Ungaro RC, Brenner EJ, Geary RB, et al. Effect of IBD medications on COVID-19 outcomes: results from an international registry. *Gut* Epub ahead of print: 20 October 2020. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322539>

Список сокращений

АЛТ — аланиновая аминотрансфераза	ИПП — ингибиторы протонной помпы
АСТ — аспарагиновая аминотрансфераза	ИСТ — иммуносупрессивная терапия
5-АСК — 5-аминосалициловая кислота	КТ — компьютерная томография
БК — болезнь Крона	ПОАК — прямые оральные антикоагулянты
ВГВ — вирус гепатита В	ПЖ — поджелудочная железа
ВГН — верхняя граница нормы	ПСХ — первичный склерозирующий холангит
ВЗК — воспалительные заболевания кишечника	ПБХ — первичный билиарный холангит
ВРВП — варикозное расширение вен пищевода	СД — сахарный диабет
ГТП — гамма-глутамилтранспептидаза	ТП — трансплантация печени
ГКС — глюкокортикостероиды	ЦП — цирроз печени
ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома	ХЗП — хронические заболевания печени
ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт	ЯК — язвенный колит
ИВЛ — искусственная вентиляция легких	АСЕ2 — ангиотензинпревращающий фермент 2 типа

Авторский коллектив

Драпкина Оксана Михайловна — д.м.н., проф., член-корр. РАН, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, главный внештатный специалист Минздрава России по терапии и общей врачебной профилактике, Москва

Маев Игорь Вениаминович — д.м.н., проф., академик РАН, первый проректор Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Москва

Бакулин Игорь Геннадьевич — д.м.н., проф., заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, главный внештатный специалист-терапевт Северо-Западного федерального округа России, Санкт-Петербург

Никонов Евгений Леонидович — д.м.н., проф., заведующий кафедрой гастроэнтерологии Факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Чуланов Владимир Петрович — д.м.н., заместитель директора по научной работе и инновационному развитию ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, Москва

Шельгин Юрий Анатольевич — д.м.н., проф., академик РАН, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, главный внештатный специалист Минздрава России по колопроктологии, президент Ассоциации колопроктологов России, Москва

Белуцова Елена Александровна — д.м.н., профессор, руководитель отделения гастроэнтерологии ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», заведующий кафедрой гастроэнтерологии ФУВ МОНКИ, главный внештатный специалист-гастроэнтеролог Минздрава Московской области, президент Российского общества по изучению воспалительных заболеваний кишечника, Москва

Веселов Алексей Викторович — секретарь рабочей группы по разработке комплекса мер по совершенствованию оказания медицинской помощи больным с воспалительными заболеваниями кишечника при Экспертном совете по здравоохранению Комитета Совета Федерации по социальной политике, ведущий специалист организационно-методического отдела по колопроктологии ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва

Сайганов Сергей Анатольевич — д.м.н., профессор, ректор ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, заведующий кафедрой госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского, Санкт-Петербург

Симаненков Владимир Ильич — д.м.н., проф., профессор внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Лазебник Леонид Борисович — д.м.н., проф., профессор кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, президент Научного общества гастроэнтерологов России, Москва

Бакулина Наталья Валерьевна — д.м.н., заведующий кафедрой внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России

Авалуева Елена Борисовна — д.м.н., проф., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Оганезова Инна Андреевна — д.м.н., проф., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Скалинская Мария Игоревна — к.м.н., доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Сказываева Екатерина Васильевна — к.м.н., доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Ситкин Станислав Игоревич — к.м.н., доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет

им. И.И. Мечникова» Минздрава России, вице-президент Российского общества по изучению воспалительных заболеваний кишечника, Санкт-Петербург

Шепель Руслан Николаевич — заместитель директора по перспективному развитию медицинской деятельности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, главный внештатный специалист-терапевт Центрального федерального округа Минздрава России, Москва

Чижова Ольга Юрьевна — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Белоусова Лия Николаевна — к.м.н., доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Арутюнов Александр Григорьевич — д.м.н., проф., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, общей физиотерапии и лучевой диагностики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Кашин Сергей Владимирович — к.м.н., доцент, главный внештатный эндоскопист департамента здравоохранения и фармации Ярославской области, руководитель эндоскопического учебного центра ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, руководитель отделения эндоскопии Ярославской областной клинической онкологической больницы, г. Ярославль

Куваев Роман Олегович — к.м.н., врач-эндоскопист, гастроэнтеролог Ярославской областной клинической онкологической больницы, ассистент кафедры гастроэнтерологии Факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Ярославль