



Влияние COVID-19 на экзокринную и эндокринную функции поджелудочной железы: клинико-патогенетические особенности и ассоциация с тяжестью течения инфекции

Жарова М.Е.¹, Никонов Е.Л.¹, Иваников И.О.^{1,2}, Григорьева Ю.В.^{1,2}

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

² ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, г. Москва

Цель. Изучить клинико-патогенетические особенности поражения поджелудочной железы у пациентов с COVID-19.

Материал и методы. Проанализированы 200 историй болезни пациентов с COVID-19, госпитализированных в перепрофилированное отделение гастроэнтерологии для лечения больных с COVID-19 ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УДП Российской Федерации в период с марта 2020 по июль 2021 года.

Результаты. Из сопутствующих заболеваний сахарный диабет 2 типа и нарушение толерантности к глюкозе (СД2/НТГ) встречались у 39 (19,5%), хронический панкреатит – у 10 (5%) человек. Наличие СД2/НТГ в анамнезе было ассоциировано с более длительным пребыванием пациентов в стационаре ($p=0,0024$). У 11,5% пациентов было отмечено повышение ферментов поджелудочной железы, которое ассоциировалось с тяжестью течения COVID-19 ($p<0,0001$) и с более длительной госпитализацией ($p=0,0002$). Статистически значимая связь была обнаружена между возрастом и риском повышения ферментов поджелудочной железы ($p=0,0011$).

Заключение. Поражение поджелудочной железы у пациентов с COVID-19 может быть серьезной клинической проблемой, ухудшающей клинические исходы. Результаты исследования подчеркивают важность мониторинга ферментов поджелудочной железы и гликемического профиля в протоколах обследования пациентов с COVID-19 для ранней диагностики и адекватного лечения осложнений.

Ключевые слова: COVID-19, поджелудочная железа, амилаза, липаза, сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе, панкреатит.

Для цитирования: Жарова М.Е., Никонов Е.Л., Иваников И.О., Григорьева Ю.В. Влияние COVID-19 на экзокринную и эндокринную функции поджелудочной железы: клинико-патогенетические особенности и ассоциация с тяжестью течения инфекции. FOCUS Эндокринология. 2024; 5(3): 12–20. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-3-02



Understanding the influence of COVID-19 on pancreatic exocrine and endocrine function: clinical and pathogenetic insights and their correlation with infection severity

Zharova M.E.¹, Nikonov E.L.¹, Ivanikov I.O.^{1,2}, Grigoryeva Yu.V.^{1,2}

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Central Clinical Hospital of Russian Federation Presidential Administration, Moscow, Russia

The aim. This study aims to investigate the clinical and pathogenetic features of pancreatic involvement in patients diagnosed with COVID-19. Material and methods. We conducted an analysis of two hundred medical records belonging to patients hospitalized with COVID-19 at the gastroenterology department of the Central Clinical Hospital of Russian Federation Presidential Administration, from March 2020 to July 2021.

Results. Among the comorbidities observed, type 2 diabetes mellitus and glucose intolerance (T2DM/GI) were present in 39 (19.5%) patients, while chronic pancreatitis was evident in 10 (5%) patients. Notably, a history of T2DM/GI correlated with prolonged hospital stays ($p=0.0024$). Elevated pancreatic enzyme levels were detected in 11.5% of patients, showing a significant association with the COVID-19 severity ($p=0.0001$) and prolonged hospitalization ($p=0.0002$). Furthermore, a statistically significant correlation was found between age and the risk of elevated pancreatic enzyme levels ($p=0.0011$).

Conclusion. The involvement of the pancreas in COVID-19 patients poses a significant clinical challenge, exacerbating overall clinical outcomes. These findings underscore the critical importance of monitoring pancreatic enzymes and glycemic profiles within the evaluation protocols of COVID-19 patients to facilitate early diagnosis and ensure prompt treatment of complications.

Keywords: COVID-19, pancreas, amylase, lipase, diabetes mellitus, glucose intolerance, pancreatitis.

For citation: Zharova M.E., Nikonov E.L., Ivanikov I.O., Grigoryeva Yu.V. Understanding the influence of COVID-19 on pancreatic exocrine and endocrine function: clinical and pathogenetic insights and their correlation with infection severity. FOCUS Endocrinology. 2024; 5(3): 12–20. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-3-02

Введение

Несмотря на стихание пандемии COVID-19, медицинское сообщество продолжает бороться с ее отдаленными последствиями. Установлено, что вирус SARS-CoV-2 поражает не только дыхательную систему. Около трети пациентов с COVID-19 предъявляют гастроинтестинальные симптомы, такие как диарея, тошнота, рвота, боль в животе, потеря аппетита [1–9]. Общая распространенность всех желудочно-кишечных симптомов, по данным различных исследований, составляет около 17% [8]. Однако в большинстве ранних публикаций исследование таких симптомов и информация о них не были систематизированы, вследствие чего распространенность гастроинтестинальных проявлений COVID-19, вероятнее всего, занижена.

Некоторые морфологические исследования показывают нахождение РНК SARS-CoV-2 в печени, поджелудочной железе и кишечнике. Это позволяет предположить, что вирус непосредственно повреждает органы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), проникая в них через рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) [10–14].

TMPRSS2, сериновая протеаза, также способствует проникновению вируса путем примирования спайк-белка, повышая его способность поступать в клетки поджелудочной железы [15, 16]. Наряду с этим обнаружено, что поражение поджелудочной железы у пациентов с COVID-19 ассоциировано с экспрессией гена PLAC8; эти данные расширяют имеющиеся знания и представления о патогенезе поражения этого органа при новой коронавирусной инфекции [17].

Вирус SARS-CoV-2 способен воздействовать на эндокринную ткань поджелудочной железы, что влечет за собой нарушение контроля над уровнем глюкозы [14, 18–20]. В дальнейшем это может приводить к развитию сахарного диабета (СД) у пациентов с COVID-19 [18, 21–23]. Проникая в клетки островков Лангерганса через ACE2, SARS-CoV-2 активирует стрессовую реакцию и воспалительные сигнальные пути, нарушает метаболизм глюкозы и, как следствие, может вызывать гибель β -клеток [24, 25].

Влияние вируса SARS-CoV-2 на экзокринную часть поджелудочной железы также описано в ретроспективных исследованиях, в которых частота повышения содержания ферментов поджелудочной железы варьировала от 8,5% до 33% [22, 26]. Пациенты с повышенным уровнем липазы и амилазы в сыворотке имели худшие клинические исходы COVID-19, включая госпитализацию в отделение интенсивной терапии (ОИТ), потребность в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и летальный исход [27]. В долгосрочной перспективе поражение поджелудочной железы у пациентов с COVID-19 может приводить к развитию хронического панкреатита и кист поджелудочной железы [28–30].

Острый панкреатит чаще развивался у больных с тяжелым течением COVID-19 [31–37]. Гипотеза о том, что он в этих случаях напрямую вызван SARS-

CoV-2, вполне правдоподобна, но, вероятнее всего, на повреждение поджелудочной железы могут влиять и другие факторы – системная гипоксия, применение токсичных для поджелудочной железы препаратов (лопинавира/ритонавира, жаропонижающих средств, тоцилизумаба, барицитиниба), иммуноопосредованные реакции (рис. 1) [26, 36, 38].

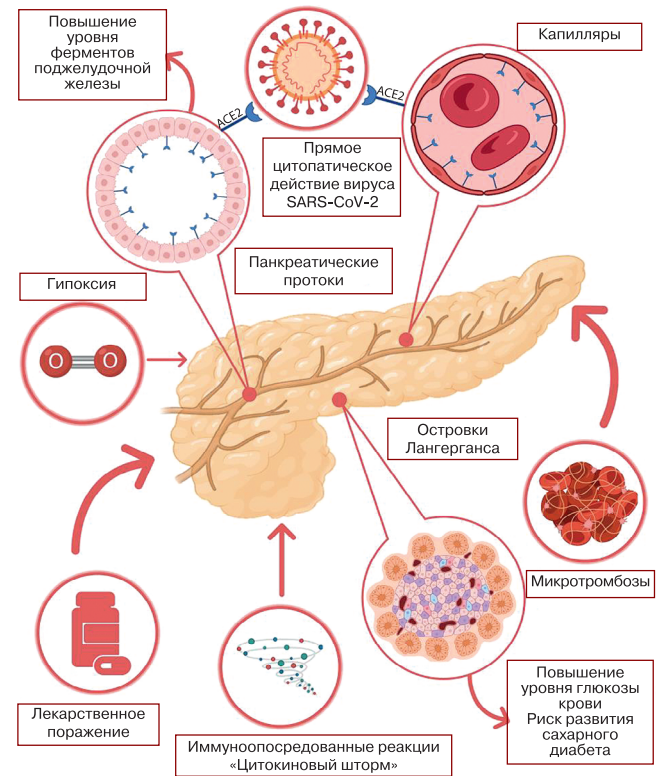


Рисунок 1. Патогенез повреждения поджелудочной железы у пациентов с COVID-19. Рисунок создан с помощью сервиса BioRender

Таким образом, изучение особенностей поражения поджелудочной железы у пациентов с COVID-19 является актуальной задачей.

Цель исследования

Изучить клиничко-патогенетические особенности поражения поджелудочной железы у пациентов с COVID-19.

Материал и методы исследования

Произведен ретроспективный анализ 234 историй болезни пациентов с COVID-19, госпитализированных в перепрофилированное отделение гастроэнтерологии для больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации (г. Москва) (ЦКБ) в период с марта 2020 по июль 2021 года. В связи с отсутствием важной клинической информации из анализа были исключены 34 истории болезни.

Производились изучение жалоб больных, сбор анамнеза заболевания, общеклинические, лабораторные и инструментальные исследования, оценка тяжести

течения COVID-19 в соответствии с действующими временными методическими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [39].

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

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

Для изучения ассоциации категориальных переменных применялся точный тест Фишера, также проводилась оценка отношения шансов (ОШ) с соответствующими 95% доверительным интервалом (ДИ) при помощи бинарной логистической регрессии. Для сравнения количественных переменных использовался тест Манна – Уитни. Корреляционный анализ осуществлялся с применением коэффициента корреляции (ρ) Спирмена.

Для анализа ассоциации бинарных и порядковых исходов с возможными предикторами использовались обобщенные линейные регрессионные модели: для бинарных исходов – бинарная логистическая регрессия (в качестве оценки размера эффекта применено ОШ с соответствующим 95% ДИ), для порядковых исходов – модель пропорциональных шансов (в качестве оценки размера эффекта применено отношение пропорциональных шансов с соответствующими 95% ДИ). Ассоциацию считали статистически значимой при $p < 0,05$.

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (Протокол № 218 от 16.05.2022).

Результаты

Всего в исследование было включено 200 пациентов (средний возраст – $61 \pm 12,9$ лет) – 103 (51,5%) жен-

щины и 97 (48,5%) мужчин. 7 (3,5%) пациентов имели легкую степень тяжести COVID-19, 162 (81%) – среднюю степень тяжести и 31 (15,5%) – тяжелую степень. Летальность больных составила 7% (95% ДИ: 4,2–11,4).

У 23 (11,5%) пациентов наблюдалось повышение ферментов поджелудочной железы. Из сопутствующих заболеваний сахарный диабет 2 типа и нарушение толерантности к глюкозе (СД2/НТГ) встречались у 39 (19,5%), хронический панкреатит – у 10 (5%) человек.

Наличие СД2/НТГ (ОШ 1,14 95% ДИ: 0,25; 3,87, $p=0,7387$) не было ассоциировано с риском летального исхода, как и наличие хронического панкреатита (ОШ 1,51 95% ДИ: 0,08; 9,02, $p = 0,5244$). СД2/НТГ также не были ассоциированы с тяжестью течения коронавирусной инфекции (ОШ 0,69, 95% ДИ: 0,27; 1,67, $p=0,1322$). В то же время наличие СД2/НТГ ассоциировалось с более длительным пребыванием пациентов в стационаре ($p=0,0024$).

Медианный уровень повышения ферментов поджелудочной железы за весь период госпитализации представлен в таблице 1.

Таблица 1. Медианные значения уровня ферментов поджелудочной железы у пациентов с COVID-19

Маркер	При поступлении Me [Q1; Q3]	Пиковое значение Me [Q1; Q3]	При выписке Me [Q1; Q3]
Амилаза, Ед/л	67,4 [47; 94,8]	128 [116,4; 169,4]	102,6 [87,5; 114,2]
Липаза, Ед/л	76,7 [53; 106,3]	117,4 [91,7; 154]	90,2 [42,9; 106]

Повышение ферментов поджелудочной железы было статистически значимо ассоциировано с тяжестью заболевания (ОШ 11,61, 95% ДИ: 4,52–31,00, $p < 0,0001$; рис. 2). Также было выявлено, что пациенты с повышением уровня ферментов поджелудочной железы находились в стационаре статистически значимо дольше относительно пациентов с нормальным уровнем этих ферментов: 21 [17; 24] и 13 [11; 16] дней соответственно ($p=0,0002$; рис. 3). Кроме того, они имели значимо более высокий риск смерти (ОШ 33,27, 95% ДИ: 9,76–135,69, $p < 0,0001$).

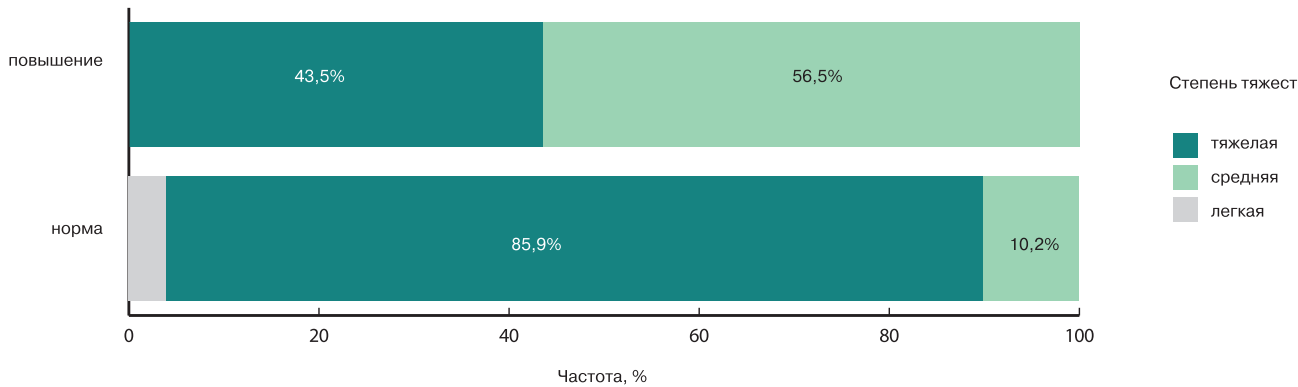


Рисунок 2. Тяжесть течения COVID-19 среди пациентов нормальным уровнем и повышением ферментов поджелудочной железы

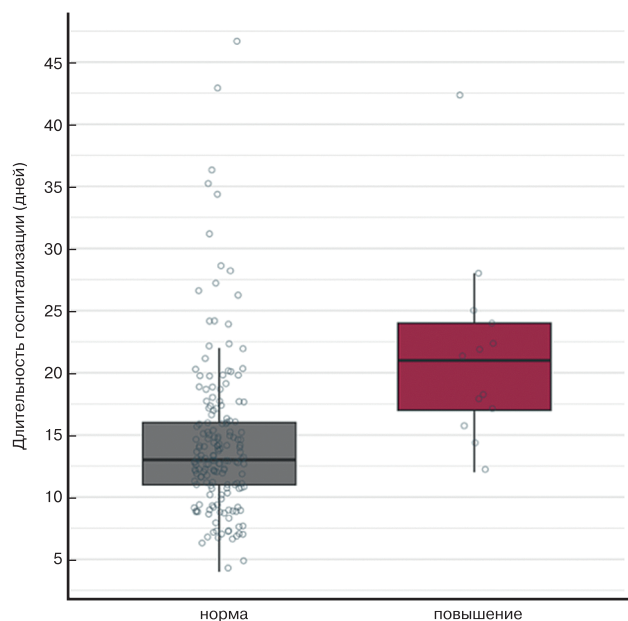


Рисунок 3. Длительность госпитализации в зависимости от повышения уровня ферментов поджелудочной железы

Статистически значимой связи риска повышения уровня ферментов поджелудочной железы с полом установлено не было ($p > 0,9999$). В качестве статистически значимого предиктора риска повышения ферментов поджелудочной железы был выявлен возраст (ОШ 1,06, 95% ДИ: 1,03–1,11, $p = 0,0011$; рис 4). Статистически значимой связи ИМТ с риском повышения уровня ферментов поджелудочной железы обнаружено не было (ОШ 0,92, 95% ДИ: 0,79–1,03, $p = 0,2017$).

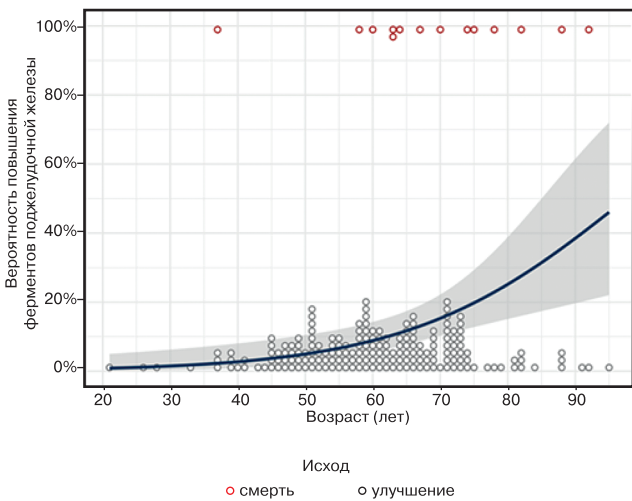


Рисунок 4. Риск повышения уровня ферментов поджелудочной железы в зависимости от возраста пациента

Применение цефалоспоринов, глюкокортикостероидов (ГКС), петлевых диуретиков, сурфактанта, спиронолактона, азолов, альбумина и карбапенемов было статистически значимо ассоциировано с более высокой частотой повышения уровня ферментов поджелудочной железы. Применение новых оральных антикоагулянтов (НОАК) было связано с меньшей частотой повышения ферментов поджелудочной железы (табл. 2).

В таблице 3 представлены результаты анализа ассоциации уровня маркеров повреждения поджелудочной железы с тяжестью течения COVID-19 и риском летального исхода. Пиковая концентрация амилазы

Таблица 2. Частота повышения уровня ферментов поджелудочной железы в зависимости от применения различных препаратов

Препараты	Не применялись, n (%)	Применялись, n (%)	Отношение шансов (95% ДИ)	p
Глюкокортикостероиды	3/76 (3,9%)	20/124 (16,1%)	4,68 (1,53; 20,38)	0,0107
Цефалоспорины	7/133 (5,3%)	16/67 (23,9%)	5,65 (2,27; 15,45)	0,0002
Новые оральные антикоагулянты	22/161 (13,7%)	1/39 (2,6%)	0,17 (0,01; 0,83)	0,053
Петлевые диуретики	12/177 (6,8%)	11/23 (47,8%)	12,60 (4,63; 35,24)	<0,0001
Сурфактант	17/180 (9,4%)	6/20 (30%)	4,11 (1,32; 11,78)	0,0156
Спиронолактон	17/181 (9,4%)	6/19 (31,6%)	4,45 (1,42; 12,92)	0,0118
Азолы	17/182 (9,3%)	6/18 (33,3%)	4,85 (1,53; 14,29)	0,0088
Альбумин	17/184 (9,2%)	6/16 (37,5%)	5,89 (1,82; 18,01)	0,0044
Карбапенемы	14/185 (7,6%)	9/15 (60%)	18,32 (5,82; 62,19)	<0,0001

Таблица 3. Результаты анализа ассоциации уровня ферментов поджелудочной железы с тяжестью течения COVID-19 и риском летального исхода (отношения представлены для увеличения значения предиктора на 10 единиц измерения)

Показатель	Тяжесть течения заболевания		Риск летального исхода	
	Отношение шансов (95% ДИ)	p	Отношение шансов (95% ДИ)	p
Амилаза (пиковое значение), Ед/л	3,58 (1,54–30,34)	0,0502	1,18 (0,99–1,47)	0,0916
Липаза (пиковое значение), Ед/л	4,96 (1,38–36603,31)	0,3292	1,19 (0,89–1,77)	0,2847

Таблица 4. Результаты анализа корреляции уровня ферментов поджелудочной железы с длительностью госпитализации

Показатель	ρ (95% ДИ)	p
Амилаза (при поступлении), Ед/л	-0,59 (от -0,86 до -0,05)	0,035
Амилаза (пиковое значение), Ед/л	-0,05 (от -0,58 до 0,52)	0,8722
Липаза (при поступлении), Ед/л	-0,77 (от -0,97 до 0,11)	0,1028
Липаза (пиковое значение), Ед/л	-0,75 (от -0,96 до 0,01)	0,0663

была ассоциирована с большим риском летального исхода.

Результаты корреляционного анализа концентрации ферментов поджелудочной железы и длительности госпитализации приведены в таблице 4.

На основании наших клинических наблюдений и имеющихся клинических рекомендаций мы разработали алгоритм ведения пациента при поражении поджелудочной железы, ассоциированном с COVID-19 (рис. 5).

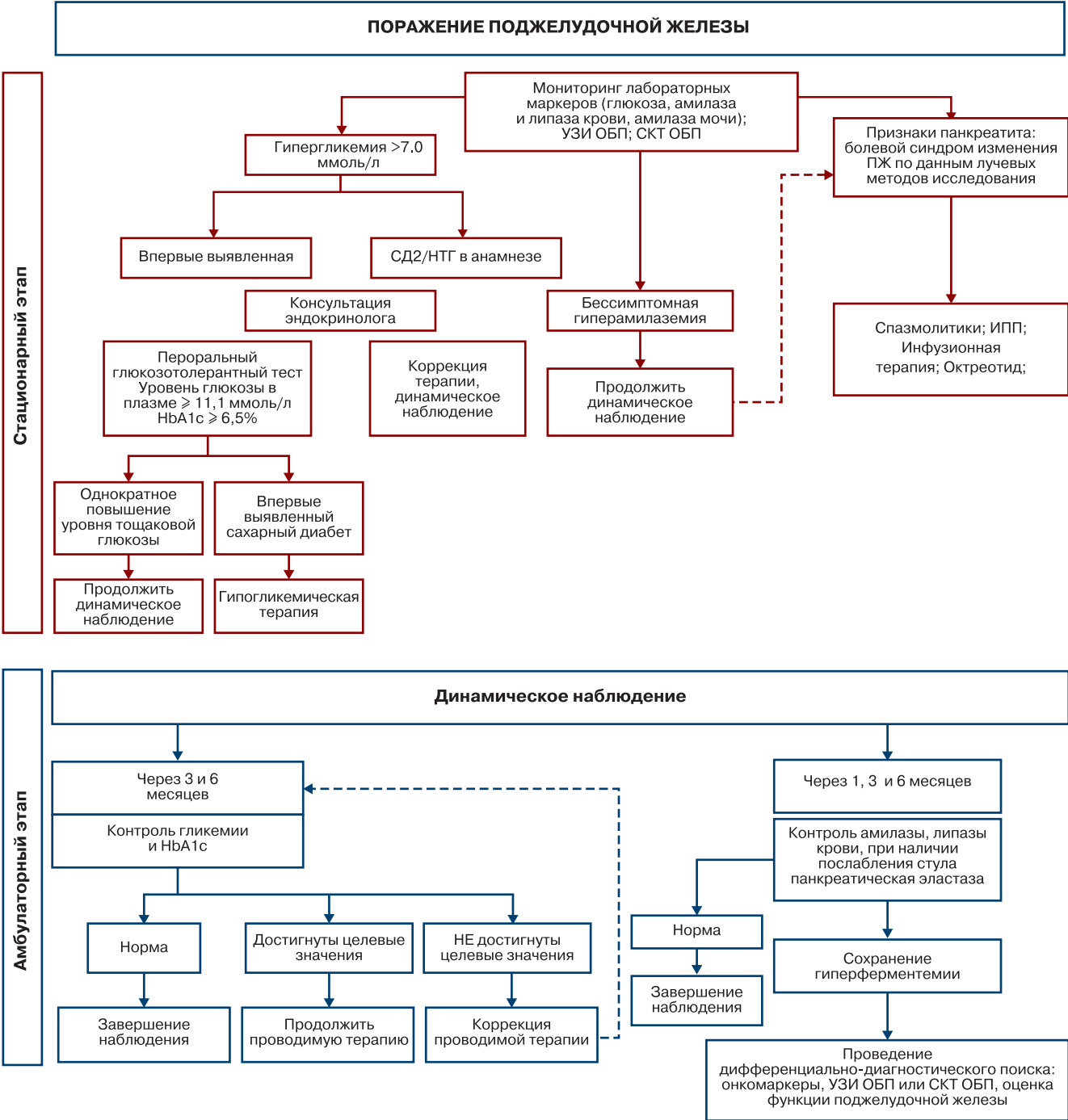


Рисунок 5. Алгоритм ведения пациента при поражении поджелудочной железы, ассоциированном с COVID-19

Обсуждение

В нашем исследовании мы не выявили статистически значимой связи между наличием СД и риском летального исхода и тяжелого течения COVID-19. Однако в других исследованиях, например, Huang C. и соавт. (2020), сообщалось, что коморбидные патологии, такие как гипертоническая болезнь (ГБ), сахарный диабет 2 типа (СД2), сердечно-сосудистые (ССЗ) и цереброваскулярные заболевания, были связаны с более тяжелым течением и неблагоприятным исходом у пациентов с COVID-19 [40]. В метаанализе Singh A.K. и соавт. (2020) было установлено, что такие сопутствующие заболевания, как ГБ, СД2, ССЗ, хронические респираторные заболевания и хроническая болезнь почек, существенно увеличивают риск тяжелого течения COVID-19, включая госпитализацию, необходимость ИВЛ и летальный исход [41]. Согласованность этих результатов в разных исследованиях подкрепляет доказательства о влиянии сопутствующих заболеваний на исходы COVID-19. Важно отметить, что наличие коморбидности влияет на регуляцию иммунного ответа, усиливает системное воспаление и нарушает функцию органов, что может усугублять течение COVID-19 [39–42].

В результате нашего исследования было обнаружено, что у 11,5% пациентов с COVID-19 имели место признаки повреждения поджелудочной железы, проявлявшиеся гиперферментемией. Согласно сведениям мировой литературы, частота повышения уровня ферментов поджелудочной железы на фоне новой короновирусной инфекции варьировала от 8,5 до 33% [22, 26]. Такой разброс данных, вероятнее всего, объясняется тем, что измерение уровня амилазы и липазы не входит в стандартные протоколы мониторинга больных COVID-19, поэтому на данный момент сложно точно определить распространенность повреждения поджелудочной железы.

В целом существует несколько предполагаемых механизмов повреждения поджелудочной железы у пациентов с COVID-19. Во-первых, вирус SARS-CoV-2 может оказывать прямое цитопатическое действие, связываясь с рецептором ACE2, который присутствует как на островковых, так и на ацинарных клетках поджелудочной железы [43]. Однако в таком случае повышение уровня ферментов поджелудочной железы наблюдалось бы с самых первых дней заболевания, что противоречит нашим результатам.

Во-вторых, системное воспаление при COVID-19 характеризуется нарушением регуляции иммунного ответа. Высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α), может вызывать воспаление поджелудочной железы [36].

В-третьих, инфекция, вызванная SARS-CoV-2, может приводить к микротромбозам сосудов и нарушению кровоснабжения органов, включая поджелудочную железу. Ишемия и гипоксия могут провоцировать

повреждение ткани поджелудочной железы и активировать воспаление [36].

В-четвертых, некоторые препараты, используемые для лечения COVID-19, такие как противовирусные средства или иммуномодуляторы, могут вызвать лекарственный панкреатит [38, 44, 45].

Возвращаясь к результатам нашего анализа, следует отдельно остановиться на лекарственных средствах, применение которых связано с повышением уровня ферментов поджелудочной железы. Хорошо известно, что в случае использования ряда препаратов, таких как ГКС и петлевые диуретики, может развиваться панкреатит как один из побочных эффектов, однако у других лекарств такое нежелательное явление не зарегистрировано [44, 46]. Вероятнее всего, связь между гиперферментемией и применением таких групп препаратов, как цефалоспорины, сурфактант, азолы, альбумин, карбапенемы, ассоциирована не со свойствами самих лекарственных средств, а с тем, что они использовались у более тяжелых больных с сопутствующей бактериальной инфекцией.

Следует отметить, что более низкая частота повышения ферментов поджелудочной железы у пациентов, применяющих НОАК, могла быть связана со снижением риска более тяжелого течения COVID-19 благодаря предотвращению микротромбозов как в организме в целом, так и в самой поджелудочной железе.

Наши клинические наблюдения демонстрируют, что повышение уровня амилазы и липазы крови не всегда сопровождалось развитием клиники острого панкреатита. Схожие результаты были получены в исследовании McNabb-Baltar J. и соавт. (2020) и Тарасенко С.В. (2023), которые также не отмечали развития острого панкреатита у пациентов с повышенными ферментами поджелудочной железы [45, 47]. Учитывая частое возникновение диарейного синдрома у больных COVID-19, возможно, повышение уровня ферментов поджелудочной железы обусловлено повреждением слизистой оболочки желудка и кишечника [47, 48]. Еще одним объяснением повышения ферментов поджелудочной железы может быть почечная недостаточность, поскольку почки экскретируют амилазу и липазу, и нарушение их работы может привести к повышению уровня этих ферментов [49]. SARS-CoV-2 обнаружен в слюнных железах, что, в свою очередь, также может вызывать повышение уровня амилазы в крови [48, 50]. Раннее выявление повреждения поджелудочной железы способствовало началу терапии до развития клинических проявлений острого панкреатита.

Также мы изучили связь между повреждением поджелудочной железы и COVID-19 и его корреляцию с тяжестью заболевания, риском смерти и продолжительностью госпитализации. Показано, что пиковое значение амилазы было сопряжено с тяжелым течением COVID-19, что согласуется с результатами предыдущих работ [43, 51–53]. Например, в систематическом обзоре с метаанализом Zhou Y. и соавт. (2022)

также продемонстрирована связь между повышением ферментов поджелудочной железы и неблагоприятным прогнозом [54]. Wang и соавт. (2020) выявили, что повышение уровня ферментов поджелудочной железы связано с увеличением риска летального исхода у пациентов с COVID-19 [52]. Liu F. и соавт. (2020) установили корреляцию между повышенным уровнем липазы и тяжелым течением инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [44].

Вместе с тем Prasad H. и соавт. (2023) вообще не нашли связи повышения амилазы и липазы со смертностью и тяжестью течения [53]. Расхождение в результатах исследований могли быть обусловлены размером выборки, демографическими характеристиками пациентов, степенью тяжести и различиями в диагностических критериях и методах измерения ферментов поджелудочной железы. Во многих упомянутых публикациях [43, 51–53] ферменты поджелудочной железы определялись только однократно, что могло снизить вероятность обнаружения гиперферментемии. В нашей работе мы мониторировали уровень ферментов поджелудочной железы у больных COVID-19 во время всего периода госпитализации, поэтому выявленная нами распространенность повреждения поджелудочной железы оказалась несколько выше по сравнению с результатами, встречающимися в других публикациях. Поскольку повышение уровня амилазы и липазы наблюдалось у пациентов при ухудшении состояния, следует предположить, что повреждение поджелудочной железы вызвано тяжелым протеканием заболевания или воздействием лекарственных препаратов.

Следует отметить, что в нашей работе не анализировалось влияние вредных привычек (употребления алкоголя и табакокурения) на риск повреждения поджелудочной железы, что следует учесть в дальнейших работах по изучению рассматриваемой проблемы.

Добавим, что COVID-19 может поражать и эндокринную часть поджелудочной железы, непосредственно влияя на метаболизм глюкозы, и приводить к развитию СД или ухудшать течение существующего заболевания. Вероятно, это объясняется тем, что вирус SARS-CoV-2 вызывает воспаление, инсулинорезистентность и повреждает инсулинпродуцирующие клетки поджелудочной железы. Лечение COVID-19, например, с применением ГКС, также может ухудшить гипергликемию и контроль диабета [54–56].

Предполагаемый механизм патогенеза поражения островков Лангерганса при COVID-19 заключается в том, что с помощью спайк-белка SARS-CoV-2 связывается с рецепторами ACE2, а затем проникает внутрь клетки [15, 16]. Попадая в клетки, SARS-CoV-2 может вызывать прямое цитопатическое повреждение, вызывающее дисфункцию бета-клеток [14, 16]. Это влечет за собой снижение секреции инсулина и последующую гипергликемию. Согласно данным исследований, в инфицированных бета-клетках наблюдаются уменьшение количества инсулинсекреторных гранул и нарушение

стимулируемой глюкозой секреции инсулина. Инфекция вызывает местную воспалительную реакцию, характеризующуюся инфильтрацией иммунных клеток в поджелудочной железе. Воспаление, в свою очередь, усугубляет повреждение бета-клеток и способствует манифестации СД или ухудшению уже существующего диабета [57]. SARS-CoV-2 может вызвать системную воспалительную реакцию, известную как «цитокиновый шторм». Повышенные уровни цитокинов, таких как ИЛ-6 и ФНО- α , могут еще больше ухудшать передачу сигналов инсулина и создавать условия для развития инсулинорезистентности, усугубляя гипергликемическое состояние [58].

Долгосрочные последствия COVID-19 для эндокринной системы поджелудочной железы все еще изучаются, но есть данные, свидетельствующие о том, что хроническое воспаление и аутоиммунные реакции могут играть роль в стойкой дисфункции бета-клеток и в развитии СД [16]. Для полного понимания сложной, двунаправленной взаимосвязи между COVID-19 и диабетом необходимы дополнительные исследования.

Согласно результатам доступных исследований, риск развития СД2 после перенесенного COVID-19 в 1,5–2 раза выше, чем в общей популяции [56, 59, 60]. Основными факторами риска развития СД2 выступают пожилой возраст и более тяжелое течение заболевания COVID-19, требующее госпитализации или интенсивной терапии. Определенную защиту от развития диабета после COVID-19 может обеспечить вакцинация [28].

На основании результатов нашего исследования можно заключить, что поражение поджелудочной железы у больных COVID-19, скорее, является вторичным, развивающимся вследствие прогрессирования осложнений, и в меньшей степени связано с самим вирусом.

Больные, у которых есть факторы риска повреждения поджелудочной железы, нуждаются в постоянном контроле уровня ферментов и при необходимости в проведении инструментальных исследований. После выписки этих пациентов рекомендуется наблюдать в амбулаторных условиях, чтобы выявить развитие хронического панкреатита в постковидном периоде.

Представленный в нашей работе алгоритм предлагает системный подход к диагностике, лечению и профилактике желудочно-кишечных проявлений, связанных с COVID-19. Путем интеграции лабораторного мониторинга, инструментальных методов и терапевтических вмешательств этот алгоритм нацелен на устранение поражения поджелудочной железы, которые могут возникнуть во время терапии и реабилитации COVID-19.

На данный момент отсутствуют официальные клинические рекомендации по лечению и диагностике гастроинтестинальных проявлений COVID-19, основанные на исследованиях. В то же время имеются временные методические рекомендации «Болезни ор-

ганов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» пересмотренные в 2021 г.: в этом документе разработана маршрутизация пациентов с хроническими заболеваниями органов пищеварения в условиях коронавирусной инфекции. Кратко затронуто лечение именно гастроинтестинальных проявлений COVID-19, которое должно быть направлено на купирование симптомов [61]. Однако непосредственно диагностика, терапия и реабилитация гастроинтестинальных проявлений COVID-19 в перечисленных рекомендациях упоминаются лишь вскользь. Таким образом, разработанный нами алгоритм ведения пациентов с поражением поджелудочной железы является уникальным и рекомендуется для широкого внедрения его в клиническую практику.

Заключение

В нашем исследовании показано, что вирус SARS-CoV-2 может вызывать не только респиратор-

ные симптомы, но и повреждать органы ЖКТ, в том числе поджелудочную железу. Это проявляется как гиперферментемией, так и развитием острого и хронического панкреатита, подтвержденного инструментальными методами исследования. Исследование подтвердило, что гиперферментемия является значимым маркером тяжести заболевания, ассоциируется с более длительной госпитализацией и повышенным риском летальных исходов у пациентов с COVID-19.

Следует отметить возможную связь между COVID-19 и развитием СД в постковидный период, что делает актуальным вопрос ранней диагностики и мониторинга глюкозы крови у пациентов после перенесенной инфекции.

Разработанный нами алгоритм ведения пациентов может служить основой для улучшения исходов заболевания и предлагается для дальнейшей адаптации в клинических условиях.

Литература/References

- Hu Z, Song C, Xu C et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci.* 2020; 63(5): 706–11. doi: 10.1007/s11427-020-1661-4.
- 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(10223): 507–13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- Brandal LT, MacDonald E, Veneti L et al. Outbreak caused by the SARS-CoV-2 Omicron variant in Norway, November to December 2021. *Eurosurveillance.* 2021; 26(50): 2101147. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.50.2101147.
- Tong JY, Wong A, Zhu D et al. The prevalence of olfactory and gustatory dysfunction in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Neck Surg.* 2020; 163(1): 3–11. doi: 10.1177/0194599820926473.
- Янушевич О.О., Маев И.В., Крихели И.И. с соавт. Распространенность и прогностическое значение гастроэнтерологических проявлений COVID-19: данные Российской университетской клиники. *Терапевтический архив.* 2021; 93(8): 853–861. doi: 10.26442/00403660.2021.08.200977.
- Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый с соавт. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: гастроэнтерологические проявления. Пособие для врачей. М.: Прима Принт. 2022; 48 с. ISBN: 978-5-6048826-0-3.
- Шикота А.М., Погонченкова И.В., Турова Е.А. с соавт. Поражение желудочно-кишечного тракта, печени и поджелудочной железы при COVID-19. Доказательная гастроэнтерология. 2021; 10(1): 30–37. doi: 10.17116/dokgastro2021001130.
- Никонов Е.Л., Иваников И.О., Бураков А.Н., Жарова М.Е. Влияние пандемии COVID-19 на гастроэнтерологию и эндоскопию. Доказательная гастроэнтерология. 2020; 9(4): 111–115. doi: 10.17116/dokgastro 2020904111.
- Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong cohort: Systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2020; 159(1): 81–95. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.065.
- Lin L, Jiang X, Zhang Z et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut.* 2020; 69(6): 997–1001. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321013.
- Dong M, Zhang J, Ma X et al. ACE2, TMPRSS2 distribution and extrapulmonary organ injury in patients with COVID-19. *Biomed Pharmacother.* 2020; 131: 110678. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110678.
- Austhof E, Bell ML, Riddle MS et al. Persisting gastrointestinal symptoms and post-infectious irritable bowel syndrome following SARS-CoV-2 infection: Results from the Arizona CoVHORT. *Epidemiol Infect.* 2022; 150: e136. doi: 10.1017/S0950268822001200.
- Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty.* 2020; 9(1): 45. doi: 10.1186/s40249-020-00662-x.
- Каронова Т.Л., Михайлова А.А., Лагутина Д.И. с соавт. Нарушения углеводного обмена, ассоциированные с covid-19: клинко-морфологическое исследование. Сахарный диабет. 2023; 26(6): 515–525. doi: 10.14341/DM13041.
- Somasundaram NP, Ranathunga I, Ratnasamy V et al. The impact of SARS-Cov-2 virus infection on the endocrine system. *J Endocr Soc.* 2020; 4(8): bvaa082. doi: 10.1210/endo/bvaa082.
- Soldevila B, Puig-Domingo M, Marazuela M. Basic mechanisms of SARS-CoV-2 infection. What endocrine systems could be implicated? *Rev Endocr Metab Disord.* 2022; 23(2): 137–50. doi: 10.1007/s11154-021-09678-6.
- Ibarguen-Gonzalez L, Heller S, Dediego ML et al. Host factor PLAC8 is required for pancreas infection by SARS-CoV-2. *bioRxiv.* 2024. doi: 10.1101/2023.08.18.553908. Preprint.
- Pal R, Banerjee M. COVID-19 and the endocrine system: Exploring the unexplored. *J Endocrinol Invest.* 2020; 43(7): 1027–31. doi: 10.1007/s40618-020-01276-8.
- Zhang T, Wang N, Zhu L, Chen L, Liu H. Bidirectional relationship between glycemic control and COVID-19 and perspectives of islet organoid models of SARS-CoV-2 infection. *Biomedicines.* 2023; 11(3): 856. doi: 10.3390/biomedicines11030856.
- Задумина Д.Н., Скворцов В.В., Штонда Д.А. Влияние новой коронавирусной инфекции на эндокринную систему. *Лечащий Врач.* 2023; 26(3): 7–13. doi: 10.51793/OS.2023.26.3.001.
- Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020; 162: 108142. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108142.
- Rubino F, Amiel SA, Zimmet P et al. New-onset diabetes in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 383(8): 789–90. doi: 10.1056/NEJMc2018688.
- Wang Y, Guo H, Wang G et al. COVID-19 as a trigger for type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023; 108(9): 2176–83. doi: 10.1210/clinem/dgad165.
- Roham PH, Kamath JJ, Sharma S. Dissecting the Interrelationship between COVID-19 and diabetes mellitus. *Adv Biol.* 2023; 7(8): e2300107. doi: 10.1002/adbi.202300107.
- Wihandani DM, Purwanta MLA, Mulyani WRW et al. New-onset diabetes in COVID-19: The molecular pathogenesis. *BioMedicine.* 2023; 13(1): 3–12. doi: 10.37796/2211-8039.1389.
- Bansal P, Margekar SL, Suman V et al. Pancreatic injury in COVID-19 patients. *J Assoc Physicians India.* 2020; 68(12): 58–60.
- Zippi M, Hong W, Traversa G et al. Involvement of the exocrine pancreas during COVID-19 infection and possible pathogenetic hypothesis: A concise review. *Le Infez Med.* 2020; 28(4): 507–15. doi: 33257624.
- Yang F, Xu Y, Dong Y et al. Prevalence and prognosis of increased pancreatic enzymes in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatol.* 2022; 22(4): 539–46. doi: 10.1016/j.pan.2022.03.014.
- Azoitei N, Heller S, Kleger A. Pandemic punch: SARS-CoV-2 hits pancreas. *Signal Transduct Target Ther.* 2024; 9(1): 100. doi: 10.1038/s41392-024-01807-2.
- Ziad M, Canete Cruz A, Ramirez C, Varon J. COVID-19 as a probable cause of pancreatic injury. *Chest.* 2022; 162(4): A858. doi: 10.1016/j.chest.2022.08.680.
- Jin X, Lian JS, Hu JH et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut.* 2020; 69(6): 1002–9. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320926.
- Sun JK, Liu Y, Zou L et al. Acute gastrointestinal injury in critically ill patients with COVID-19 in Wuhan, China. *World J Gastroenterol.* 2020; 26(39): 6087–97. doi: 10.3748/wjg.v26.i39.6087.
- Hassani AH, Beheshti A, Almasi F et al. Unusual gastrointestinal manifestations of COVID-19: Two case reports. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2020; 13(4): 410–14.
- Akkus C, Yilmaz H, Mizrak S et al. Development of pancreatic injuries in the course of COVID-19. *Acta Gastroenterol Belg.* 2020; 83(4): 585–92.
- Rasch S, Herner A, Schmid RM et al. High lipasemia is frequent in Covid-19 associated acute respiratory distress syndrome. *Pancreatol.* 2021; 21(1): 306–11. doi: 10.1016/j.pan.2020.11.023.
- Miro O, Llorens P, Jimenez S et al. A case-control emergency department-based analysis of acute pancreatitis in Covid-19: Results of the UMC-19-S6. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2021; 28(11): 953–66. doi: 10.1002/jhpb.873.
- Aziz AA, Aziz MA, Omar N et al. A Meta-analysis of the severity of acute pancreatitis (AP) in COVID-19 infection. *Cureus.* 2023; 15(5): e38764. doi: 10.7759/cureus.38764.
- de-Madaria E, Capurso G. COVID-19 and acute pancreatitis: Examining the causality. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021; 18(1): 3–4. doi: 10.1038/s41575-020-00389-y.
- Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10 (08.02.2021).

Минздрав России. Available from: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/Временные_МП_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf

40. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395(10223): 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

41. Singh AK, Gillies CL, Singh R et al. Prevalence of co-morbidities and their association with mortality in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2020; 22(10): 1915–24. doi: 10.1111/dom.14124.

42. Petrilli CM, Jones SA, Yang J et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: Prospective cohort study. *BMJ*. 2020; 369: m1966. doi: 10.1136/bmj.m1966.

43. Yang J, Zheng Y, Gou X et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020; 94: 91–95. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.

44. Liu F, Long X, Zhang B et al. ACE2 expression in pancreas may cause pancreatic damage after SARS-CoV-2 infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020; 18(9): 2128–2130.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.040.

45. Тарасенко С.В., Глотов Д.А., Песков О.Д. с соавт. Влияние новой коронавирусной инфекции на поджелудочную железу человека. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023; 11(219): 153–159. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-219-11-153-159.

46. Drugs.com. Drugs [side effects. Available from: <https://www.drugs.com/sfx/>

47. McNabb-Baltar J, Jin DX, Grover AS et al. Lipase elevation in patients with COVID-19. *Am J Gastroenterol*. 2020; 115(8): 1286–88. doi: 10.14309/ajg.0000000000000732.

48. Jin DX, Yang AL, Suleiman SL et al. Tu1424 – marked serum lipase elevations are associated with longer hospitalizations in patients with non-pancreatic hyperlipasemia. *Gastroenterology*. 2019; 156(6): S1033–34. doi: 10.1016/s0016-5085(19)39537-x.

49. de-Madaria E, Siau K, Cardenas-Jaen K. Increased amylase and lipase in patients with COVID-19 pneumonia: Don't blame the pancreas just yet! *Gastroenterology*. 2021; 160(5): 1871. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.044.

50. Sinagra E, Shahini E, Crispino F et al. COVID-19 and the pancreas: A narrative review. *Life*. 2022; 12(9): 1292. doi: 10.3390/life12091292.

51. Huang N, Perez P, Kato T et al. SARS-CoV-2 infection of the oral cavity and saliva. *Nat Med*. 2021; 27(5): 892–903. doi: 10.1038/s41591-021-01296-8.

52. Wang F, Wang H, Fan J et al. Pancreatic injury patterns in patients with coronavirus disease 19 pneumonia. *Gastroenterology*. 2020; 159(1): 367–70. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.055.

53. Prasad H, Ghetla SR, Butala U et al. COVID-19 and serum amylase and lipase levels. *Indian J Surg*. 2023; 85(2): 337–40. doi: 10.1007/s12262-022-03434-z.

54. Zhou Y, Ge YT, Yang XX et al. Prevalence and outcomes of pancreatic enzymes elevation in patients with COVID-19: A meta-analysis and systematic review. *Front Public Heal*. 2022; 10: 865855. doi: 10.3389/fpubh.2022.865855.

55. Nassar M, Daoud A, Nso N et al. Diabetes mellitus and COVID-19: Review article. *Diabetes Metab Syndr*. 2021; 15(6): 102268. doi: 10.1016/j.dsx.2021.102268.

56. Landstra CP, de Koning EJP. COVID-19 and diabetes: Understanding the inter-relationship and risks for a severe course. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12: 649525. doi: 10.3389/fendo.2021.649525.

57. Lazartigues E, Qadir MMF, Mauvais-Jarvis F. Endocrine significance of SARS-CoV-2's reliance on ACE2. *Endocrinology*. 2020; 161(9): bqaa108. doi: 10.1210/endo/bqaa108.

58. Low Wang CC, Seggelke SA, McDermott MT, Reusch JEB. Pathophysiology: How COVID-19 impacts the pancreas and peripheral insulin resistance. In: Myers, A.K. (eds) *Diabetes and COVID-19*. Contemporary Endocrinology. Springer, Cham. 2023; p. 19–32. doi: 10.1007/978-3-031-28536-3_2. ISBN: 978-3-031-28536-6.

59. Zhang T, Mei Q, Zhang Z et al. Risk for newly diagnosed diabetes after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2022; 20(1): 444. doi: 10.1186/s12916-022-02656-y.

60. Daugherty SE, Guo Y, Heath K et al. Risk of clinical sequelae after the acute phase of SARS-CoV-2 infection: retrospective cohort study. *BMJ*. 2021; 373: n1098. doi: 10.1136/bmj.n1098.

61. Драпкина О.М., Маев И.В., Бакулин И.Г. с соавт. Временные методические рекомендации: «Болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 2. Профилатическая медицина. 2021; 24(5-2): 4–41. doi: 10.17116/profmed2021240524.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

***Жарова Мария Евгеньевна**, к.м.н., старший лаборант кафедры гастроэнтерологии ФДПО ИНОПР ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-8325-5927; e-mail: zharowa.mariya@yandex.ru

Никонов Евгений Леонидович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии ФДПО ИНОПР ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-5231-711X; e-mail: drnikonov@mail.ru

Иваников Игорь Олегович, д.м.н., профессор кафедры гастроэнтерологии ФДПО ИНОПР ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Научный руководитель по гастроэнтерологии ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации. ORCID: 0000-0001-6691-8306

Григорьева Юлия Васильевна, к.м.н., ассистент кафедры гастроэнтерологии ФДПО ИНОПР ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, заведующая отделением гастроэнтерологии ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации. ORCID: 0000-0001-5335-7933

*Автор, ответственный за переписку zharowa.mariya@yandex.ru

Рукопись получена 26.04.2024. Рецензия получена 08.07.2024. Принята к публикации 12.09.2024.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

***Maria E. Zharova**, PhD, Senior laboratory assistant, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-8325-5927; e-mail: zharowa.mariya@yandex.ru

Evgeny L. Nikonov, MD, Professor, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-5231-711X; e-mail: drnikonov@mail.ru.

Igor O. Ivanikov, MD, Professor of the Department of Gastroenterology, Pirogov Russian National Research Medical University, Scientific Director of Gastroenterology at Central Clinical Hospital with Polyclinic of the Office of the President of the Russian Federation. ORCID: 0000-0001-6691-8306

Yulia V. Grigorieva, PhD, Assistant Professor of Gastroenterology at the Department of Gastroenterology, Pirogov Russian National Research Medical University, Head of the Gastroenterology Department of Central Clinical Hospital with Polyclinic of the Office of the President of the Russian Federation. ORCID: 0000-0001-5335-7933

*Corresponding author: zharowa.mariya@yandex.ru

Received: 26.04.2024. Revision Received: 08.07.2024. Accepted: 12.09.2024.