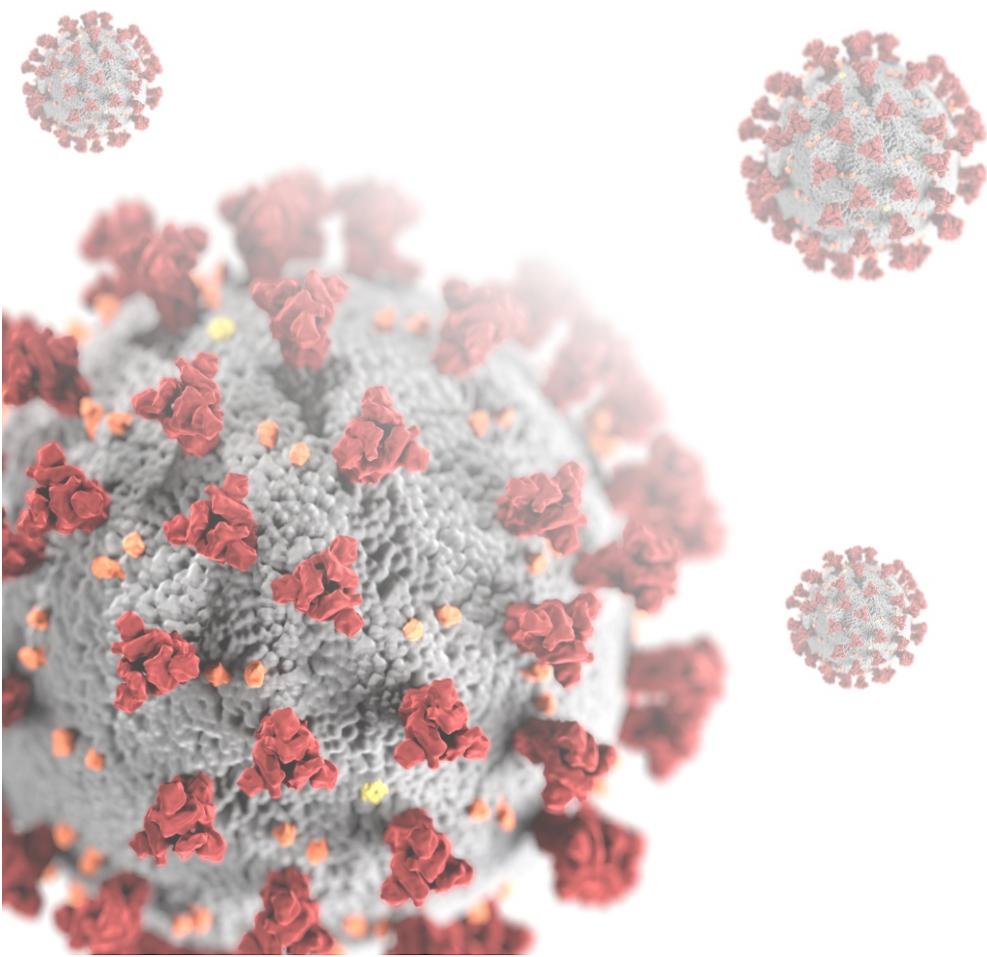


Е.Ш. Базаргалиев

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА И «COVID – 19»

(методические рекомендации)



**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
КАЗАХСТАН
НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени
Марата Оспанова»**

Е.Ш. Базаргалиев

**ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
КИШЕЧНИКА И «COVID – 19»
(методические рекомендации)**

Актобе, 2021г.

УДК 616.34-002:616-036.21

ББК 54.133

Б 17

Рецензенты:

1. Бектаева Р.Р. – НАО «Медицинский университет Астана» профессор кафедры внутренних болезней №2 с курсом гастроэнтерологии, д.м.н., профессор

2. Калиаскарова К.С. – «Национальный научный-онкологический центр» главный внештатный гастроэнтеролог МЗ РК, д.м.н., профессор

Автор:

Базаргалиев Е.Ш. – к.м.н., ассоциированный профессор, руководитель кафедры внутренних болезней №1, ЗКМУ имени Марата Оспанова

Воспалительные заболевания кишечника и «COVID-19»:
Методические рекомендации /Базаргалиев Е.Ш.// Актобе: НАО Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, 2021. – 24с.

В методических рекомендациях отражены современные принципы диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника, основанные на данных доказательной медицины с учетом международного опыта. Основой рекомендаций явились результаты пересмотра клинической практики Американской гастроэнтерологической ассоциацией касательно лечения воспалительных заболеваний кишечника на фоне пандемии COVID – 19.

Рекомендации предназначены для врачей-терапевтов, гастроэнтерологов, врачей общей практики, резидентов, интернов и студентов старших курсов медицинских вузов.

Утверждено и разрешено к изданию типографическим способом решением Ученого совета ЗКМУ имени Марата Оспанова (протокол заседания № 10 (786) от «24» июня 2021г.)

УДК 616.34-002:616-036.21

ББК 54.133

**© ЗКМУ им.М.Оспанова,
Базаргалиев Е.Ш., 2021**

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
АКТУАЛЬНОСТЬ.....	5
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА И COVID-19	7
ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ВЗК ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ COVID-19 (ИЮЛЬ 2020 ГОДА)	13
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	20
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ:	21

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ

АСЕ2	- Ангиотензинпревращающий фермент 2
АГА	- Американская гастроэнтерологическая ассоциация
АГ	- Акушер-гинеколог
ААП	- Американская академия педиатрии
БК	- Болезнь Крона
ВЗК	- Воспалительное заболевание кишечника
ВРТ	- Вспомогательные репродуктивные технологии
ЖКТ	- Желудочно-кишечный тракт
ЗМП	- Здоровье матери и плода
КПК	- Корь, паротит, краснуха
МОИВЗК	- Международная организация по изучению воспалительных заболеваний кишечника
НПВП	- Нестероидные противовоспалительные препараты
ПРАР	- Подвздошно-резервуаро-анальная реконструкция
ЦКПЗ	- Центры по контролю и профилактике заболеваний
ЯК	- Язвенный колит
COVID-19	- Коронавирусная инфекция COVID-2019
SARS-CoV	- Коронавирус, вызывающий тяжёлый острый респираторный синдром

ВВЕДЕНИЕ

Целью написания методических рекомендаций являлся оперативный анализ появляющихся новых научных данных по КВИ и предоставление своевременных экспертных рекомендаций протокола ведения пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в условиях пандемии коронавирусной инфекции 2020 года. Методические рекомендации написаны на основе текущих рекомендаций Американской гастроэнтерологической ассоциации. Ссылка: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.012>

АКТУАЛЬНОСТЬ

В декабре 2019 года у большого числа людей в г.Ухани китайской провинции Хубэй стали развиваться симптомы инфекционного респираторного заболевания, вызванные неизвестным патогеном. Ученые в течение первого месяца выявили новый тип коронавируса, который получил название «новый коронавирус 2019 года». Данный возбудитель был определен Международным комитетом по таксономии вирусов (International Committee on Taxonomy of Viruses) как коронавирус типа 2, вызывающий тяжёлый острый респираторный синдром (SARS-CoV-2), а Всемирная организация здравоохранения впоследствии именовала заболевание, вызываемое возбудителем SARS-CoV-2, коронавирусной инфекцией COVID-2019 (COVID-19) [1].

Вскоре после этого началось быстрое распространение COVID-19 из города Ухань и к февралю 2020 года было зарегистрировано свыше 14 000 подтвержденных случаев заболевания с 305 смертельными исходами в Китае. К этому времени также были зарегистрированы случаи COVID-19 и в 23 других странах. К моменту введения карантинных ограничений и иных предупреждающих мер вирус уже распространился по всему миру. 11 марта 2020 года Всемирная организация здравоохранения объявила о начале пандемии COVID-19. По состоянию на 2 апреля 2020 года было зарегистрировано свыше 1 000 000 подтвержденных случаев заражения COVID-19 и более 46 000 смертей [2].

Инфекция COVID-19 затронула все возрастные группы: от детей до пожилых людей. Мужчины оказались в большей степени подвержены заболеванию, чем женщины. Наиболее тяжелое течение наблюдалось у пациентов с сопутствующими хроническими заболеваниями, такими как заболевания органов дыхания, сахарный диабет, ожирение и гипертония [3].

SARS-CoV-2 представляет собой РНК-содержащий вирус и имеет сходство с ранее выявленными коронавирусами, которые, как

предполагается, попадают в организм человека во время контакта с животными [4].

Проявления новой респираторной инфекции оказались сходны с симптоматикой, наблюдавшейся при ранее возникавших вспышках коронавирусной инфекции: SARS-CoV в 2002–2003 годах и ближневосточном респираторном синдроме. Считается что SARS-CoV-2 передается воздушно-капельным путем в результате вдыхания капель, выделяемых из дыхательных путей больного [5].

Передача вируса воздушно-капельным путем, как правило, происходит при тесном контакте с человеком, который кашляет или чихает, в случае попадания капель из его дыхательных путей на слизистые оболочки рта, носа или глаз (при дистанции ≤ 1 м). Передача COVID-19 может также осуществляться при контакте с поверхностями, загрязненными дыхательными каплями больного человека. При воздушно-капельной происходит распространение вирионов, содержащихся в взвеси инфекционных частиц (диаметр которых, как правило, < 5 мкм). Они могут сохраняться в воздухе в течение длительного периода времени и передаваться другим людям на расстоянии ≤ 1 м. Передача воздушно-капельным путем, вероятно, не является единственным способом распространения инфекции в среде медицинских работников. Однако, может определенно представлять проблему в клинических ситуациях при тесном контакте с зараженным пациентом, таких как эндотрахеальная интубация, назофарингеальное отсасывание и проведение эндоскопических процедур [6].

Кроме того, вирус SARS-CoV-2 был обнаружен в стуле больных, в связи с чем было сделано предположение о возможности передачи инфекции через каловые массы, однако подтверждения этому не были получены [7,8]. Согласно недавнему отчету, количество вирусных частиц, обнаруженных в стуле, недостаточно для его передачи таким путем [9].

SARS-CoV-2 проникает в клетки-мишени за счет взаимодействия с ангиотензин-превращающим ферментом 2 (ACE2). Для проникновения в клетки-мишени хозяина, вирус использует шиповидный белок, премированный трансмембранной сериновой протеазой 2 (ACE2) [10].

Рецепторы ACE2 экспрессируются в разных типах клеток в организме и, по-видимому, в наибольшей степени данный процесс затрагивает кишечник. Тем не менее, они могут быть обнаружены в целом ряде других органов, включая легкие, язык и поджелудочную железу [11]. Как следствие этого, наиболее частыми симптомами инфекции COVID-19 являются

лихорадка и дыхательные симптомы. Однако, уже сейчас очевидно, что у значительной части пациентов с COVID-19 наблюдаются изменения в частоте и характере стула, а также иные симптомы, связанные с работой органов пищеварения.

Данные симптомы могут свидетельствовать об инокуляции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в результате проглатывания вируса и быть следствием экспрессии ACE2 в кишечнике [12]. Дополнительные недавние отчеты экспертов были сфокусированы как на проявлениях COVID-19, связанных с работой желудочно-кишечного тракта, так и на том факте, что вирус может быть обнаружен в стуле в течение длительного времени после исчезновения дыхательных симптомов или даже после того, как перестает выявляться при анализе пробы из носоглотки.

Пандемия COVID-19 является общемировой чрезвычайной ситуацией как в области здравоохранения в целом, так и у пациентов с воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) так как имеются опасения по исходу у пациентов с ВЗК, инфицированных COVID-19, а также по рискам, связанной с проводимой медикаментозной терапией у данной категории больных. Данный пересмотр клинической практики включает полученные сведения касательно COVID-19, а также обобщает имеющиеся рекомендации для пациентов с ВЗК и медицинских сотрудников, обеспечивающих уход за ними.

Настоящее экспертное заключение составлено по запросу и одобрено Комитетом по пересмотру клинической практики и Управляющим советом Американской гастроэнтерологической ассоциации в целях своевременного предоставления мнения по указанному вопросу, имеющему большую клиническую значимость для членов ассоциации, а также получения экспертного рецензирования внутри комитета и внешней оценки касательно устойчивой практики в области гастроэнтерологии.

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА И COVID-19

Ряд ключевых вопросов волнует как пациентов с ВЗК, так и контактирующих с ними лиц, а также научное медицинское сообщество в целом. Данные вопросы приведены в Таблице 1 и будут рассмотрены в настоящем пересмотре клинической практики.

Необходимо отметить, что по мере получения дополнительных сведений о новом коронавирусе, мнения по конкретным вопросам и рекомендации для пациентов с ВЗК могут быть изменены.

Подвержены ли пациенты с воспалительными заболеваниями

кишечника повышенному риску заражения SARS-CoV-2 или развития COVID-19?

Очевидно, что пациенты с болезнью Крона и язвенным колитом вызывают некоторые опасения по исходу заболевания и входят в группу риска инфицирования SARS-CoV-2. Это обусловлено тем, что лечение хронических воспалительных процессов зачастую сопровождается использованием иммуносупрессивной или иммуномодифицирующей терапии, при которой хорошо были известны и описаны риски развития других вирусных заболеваний [13,14]. Кроме того, риск заражения SARS-CoV-2 также возрастает на фоне необходимости посещения медицинских учреждений в период пандемии, например для проведения инфузионной терапии в специализированных центрах или проведения диагностических и лечебных эндоскопических процедур.

Несмотря на потенциально повышенную вероятность заражения SARS-CoV-2, имеющиеся ограниченные данные и мнение экспертов свидетельствуют о том, что пациенты с ВЗК, по-видимому, не входят в группу риска заражения SARS-CoV-2 или развития COVID-19 [15]. До конца неясно, представляет ли воспалительное заболевание кишечника само по себе повышенный риск инфицирования SARS-CoV-2, тем не менее, разумным представляется вывод о том, что пациентам с ВЗК требуется поддерживать ремиссию для снижения риска рецидива и возникновения необходимости проведения более интенсивной медикаментозной терапии или госпитализации.

Оказывает ли наличие воспалительного заболевания кишечника влияние на клиническое течение болезни у пациентов с COVID-19?

Сведения ограничены, так как рутинная оценка документации с данными о ВЗК у таких пациентов не проводилась.

Однако, было установлено отсутствие четкой связи симптомов ЖКТ с наличием РНК вируса в стуле, хотя она была выявлена примерно у половины пациентов с COVID-19, сохраняясь у многих даже после получения отрицательных результатов анализа мазка из дыхательных путей. Диарея (по сообщению пациентов) наблюдалась только у 10,1% госпитализированных пациентов с COVID-19 в г.Ухане, Китай (и у 16,7% пациентов отделения интенсивной терапии) [16]. Согласно еще одному исследованию, примерно у половины пациентов при обращении в медицинское учреждение по поводу COVID-19 и пневмонии наблюдались симптомы со стороны желудочно-

кишечного тракта, диарея присутствовала только в трети указанных случаев [12]. Примечательно, что частота проявления симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта у пациентов с такими симптомами в провинции Чжэцзян была значительно ниже (11,45%), что свидетельствует о вероятности существования различных штаммов вирусов, в связи с чем результаты обоих исследований могут быть достоверными [17]. Согласно данным всех рассмотренных исследований, у пациентов с симптомами со стороны ЖКТ, как правило, одновременно с ними наблюдалась лихорадка и дыхательные симптомы. Изучение клинических последствий является важным с учетом распространенности неспецифических симптомов со стороны органов пищеварения в популяции, в особенности у пациентов с ВЗК. В отношении пациентов, у которых наблюдается появление новых симптомов со стороны ЖКТ, но при отсутствии лихорадки или дыхательных симптомов, может осуществляться контроль прогрессирования данных симптомов, на основании которого будет определено время проведения тестирования на наличие SARS-CoV-2, а у пациентов с ВЗК — дополнительные корректировки схемы лечения.

Таблица 1-Вопросы ведения пациентов с воспалительным заболеванием кишечника на фоне пандемии COVID-19

Проблемы

Каков риск инфицирования SARS-CoV-2 среди пациентов с ВЗК?

Каков риск развития COVID-19 у пациентов с ВЗК?

Увеличивает ли наличие воспалительного процесса в кишечнике риск инфицирования SARS-CoV-2?

Наблюдаются ли у пациентов с ВЗК отличные исходы заболевания COVID-19?

Увеличивает ли терапия ВЗК риск инфицирования или риск развития COVID-19?

Оказывают ли какие-либо методы лечения ВЗК защитное действие от COVID-19?

Следует ли пациентам с ВЗК скорректировать терапию на время пандемии?

Следует ли пациентам с ВЗК продолжать посещать специализированные центры для получения инфузий?

Следует ли скорректировать терапию пациентов с ВЗК, находящихся в контакте с лицом, имеющим положительную реакцию на COVID-19?

Каких корректировок требует терапия ВЗК у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2?

Следует ли пациентам с ВЗК и COVID-19 внести корректировки в терапию?
Способен ли COVID-19 вызвать обострение ВЗК?
Может ли COVID-19 стать причиной новых эпизодов ВЗК?

Предполагаемые исходы COVID-19 у пациентов с воспалительным заболеванием кишечника

Имеются ограниченные данные из Китая и Европы об исходах лечения пациентов с ВЗК, у которых развился COVID-19. Для сбора данных о пациентах с ВЗК и подтвержденным (положительным) COVID-19 создан международный регистр (SECUREIBD[18]). Окончательные выводы еще не сделаны, однако из 164 зарегистрированных на момент написания данной методической рекомендации пациентов, пациенты с тяжелой формой ВЗК и COVID-19 (на основании Шкалы глобальной врачебной оценки) с большей вероятностью будут госпитализированы в связи с основным заболеванием или COVID-19 (или же по той и другой причине). Ожидается получение более точных данных в ближайшие 1–2 месяца по мере роста числа случаев во всем мире.

Выявленные случаи следует сообщить через сайт covidibd.org [18].

Влияет ли терапия воспалительных заболеваний кишечника на риск инфицирования SARS-CoV-2?

Наиболее частый вопрос, задаваемый пациентами с ВЗК и обслуживающими их медицинскими работниками: «Следует ли скорректировать терапию ВЗК у пациентов на фоне текущей пандемии, в особенности у пациентов с подозрением или подтвержденным COVID-19?» В условиях отсутствия данных об исходах заболеваний нам приходится полагаться на имеющуюся информацию, а также на рекомендации экспертов. С этой целью нами были включены общие рекомендации и согласованные заключения экспертов Британского общества гастроэнтерологов [19] и Международной организации по изучению воспалительных заболеваний кишечника (IOIBD) [15,20]. При подготовке рекомендаций касательно терапии ВЗК пациенты были подразделены на следующие категории: пациенты с ВЗК, неинфицированные SARS-CoV-2; пациенты с ВЗК, инфицированные SARS-CoV-2 и не имеющие симптомов (например, ВЗК находится в стадии ремиссии в сочетании с бессимптомным течением COVID-19); пациенты с ВЗК и подтвержденным COVID-19, у которых

наблюдается или отсутствует активный воспалительный процесс в кишечнике или имеются иные симптомы со стороны органов пищеварения.

Пациент с воспалительным заболеванием кишечника, неинфицированный SARS-CoV-2

Согласно имеющимся данным и мнению экспертов, пациенты с ВЗК не имеют повышенного риска инфицирования SARS-CoV-2.

Таким образом, общей рекомендацией является продолжение терапии ВЗК для поддержания ремиссии, которая в наиболее благоприятном случае определяется как сочетание симптоматической (клинической) ремиссии и объективной ремиссии, подтвержденной в рамках контроля за воспалительным процессом (улучшение, установленное по результатам эндоскопического исследования и на основании данных лабораторных анализов в норме). Пациентам рекомендовано придерживаться текущих схем терапии, чтобы не допустить рецидива заболевания вследствие несоблюдения режима лечения. Помимо очевидных негативных последствий обострения заболевания, рецидивы ВЗК ведут к росту нагрузки на систему здравоохранения, так как может потребоваться введение стероидной терапии или госпитализацию, негативные исходы на фоне которых значительно превышают известные риски существующих методов лечения ВЗК.

В отношении пациентов с ВЗК действуют рекомендации, аналогичные общим рекомендациям для всех остальных групп населения: соблюдение строгого социального дистанцирования, удаленная работа из дома, тщательное соблюдение гигиены рук и избегание контакта с лицами, у которых подтверждено наличие инфекции. Практика лечения 318 пациентов в Уханьском центре терапии ВЗК демонстрирует эффективность такого подхода [21]. Медицинское сообщество немедленно сделала предупреждение для населения о необходимости оставаться дома и соблюдать строгое социальное дистанцирование.

Несмотря на нахождение в эпицентре распространения COVID-19 в городе Ухане, ни у одного из пациентов Центра ВЗК впоследствии не развилось заболевание COVID-19 [21]. Пациенты с ВЗК и медицинские работники, обеспечивающие уход за ними, проявили обеспокоенность касательно посещения центров для проведения инфузий в целях лечения ВЗК (например, препаратами инфликсимаба, устекинумаба и ведолизумаба).

В соответствии с консенсусом МОИВЗК, регулярное посещение центров для проведения инфузий может быть продолжено при условии

наличия протоколов скрининга COVID-19. Инфузионные центры должны располагать протоколами, включающими предварительный скрининг пациентов на возможность распространения или наличие симптомов COVID-19, контроль температуры посетителей на входе, соблюдение адекватного расстояния между стульями (минимум 1,8м), наличие масок и перчаток для использования медицинскими работниками и предоставления пациентам, а также адекватные процедуры тщательной дезинфекции после завершения посещения пациентом. Выборочный переход на инъекционную терапию не рекомендован на основании данных исследования пациентов, получавших терапию инфликсимабом и переведенных на адалимумаб в связи с рецидивами заболевания [22]. Несмотря на то, что переход на инъекционные препараты для введения на дому может казаться целесообразным способом ограничения контактов, подобная смена лечения не рекомендована. В данном случае действует множество неконтролируемых переменных, и присутствует серьезный риск того, что медсестра, передвигающаяся между домами, может быть инфицирована и стать переносчиком заболевания для других пациентов.

Пациент с ВЗК, инфицированный SARS-CoV-2, но не имеющий симптомов COVID-19

Все большее распространение получают исследования на наличие SARS-CoV-2. В настоящее время разрабатываются тесты на основе чувствительного метода определения нуклеиновых кислот или серологических антител. Кроме того, обсуждается возможность тестирования пациентов перед проведением эндоскопических процедур или операций, даже в том случае, если у них отсутствуют симптомы, характерные для COVID-19. Таким образом, возможно увеличение количества случаев бессимптомного инфицирования. МОИВЗК отдельно изучил такой сценарий в процессе разработки собственных руководящих рекомендаций [20].

В таком случае пациенты должны быть оперативно переведены на более низкие дозы преднизолона (<20 мг/сут) или, по возможности, на будесонид. Следует временно отменить прием тиопуринов, метотрексата и тофацитиниба. Доступные методы лечения с применением моноклональных антител (терапия анти-ФНО, устекинумабом или ведолизумабом) необходимо отложить на 2 недели для отслеживания развития COVID-19. Общие наблюдения в данном случае не подтверждают данными о периоде полувыведения указанных препаратов, так как все они могут продолжать

оказывать системное воздействие или накапливаться в тканях, несмотря на прекращение приема. Целесообразным является возобновление терапии через 2 недели в случае, если у пациента отсутствуют симптомы COVID-19. Вероятно, в ближайшее время станет доступен последовательный анализ на SARS-CoV-2 или тесты на определение исчезновения IgM и формирование антител IgG, позволяющие установить стадию развития инфекции. В результате повысится точность и удобство в определении времени возобновления любой проводимой терапии. С учетом того, что SARS-CoV-2 может сохраняться в стуле более длительное время, чем в мазках из носоглотки, неизвестно, стоит ли отдавать предпочтение проведению такого теста. Однако с практической точки маловероятно, что решение о проведении последовательного анализа стула будет принято. Таким образом, клиническое значение анализа стула на наличие SARS-CoV-2 в таких условиях еще предстоит определить.

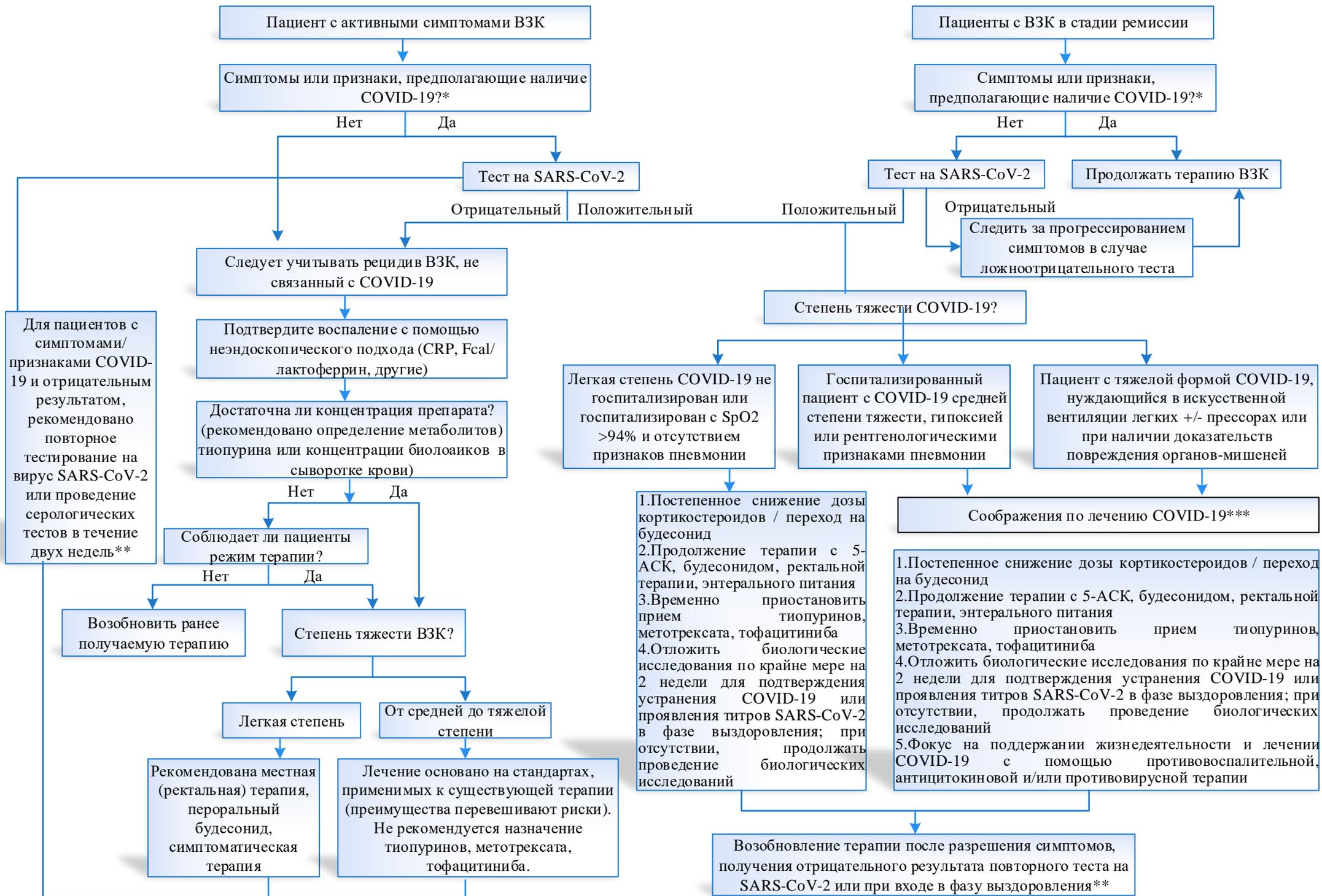
ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ВЗК ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ COVID-19 (ИЮЛЬ 2020 ГОДА)

*Симптомы и признаки COVID-19: лихорадка (83% -99%); кашель (59% -82%); усталость (44% -70%); анорексия (40% -84%); одышка (31% -40%); выделение мокроты (28% -33%); миалгии (11% -35%); головная боль, спутанность сознания, ринорея, боль в горле, кровохарканье, рвота и диарея (<10%); лимфопения (83%); КТ грудной клетки: двусторонняя, периферические субплевральные фокусы уплотнения по типу «матового стекла».

Источник: КВД - Временное клиническое руководство по ведению пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией (COVID-19) <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019ncov/hcp/clinicalguidancemanagementpatients.html>. Оценено: 02 апреля 2020г.

**Клиренс SARS-Cov-2 позволяет возобновить терапию ВЗК; роль серологического тестирования на антитела в настоящее время неясна. *(Тестирование вирусного клиренса может быть или не быть возможным или целесообразным, учитывая местные возможности тестирования и стратегии эпидемиологического тестирования во время пандемии COVID-19, одобренные системой здравоохранения).*

***Лечение исследуемого COVID-19 рассмотрите методы лечения, которые обладают безопасностью и эффективностью при ВЗК.



Пациент с ВЗК, с подтвержденным диагнозом COVID19 с воспалением кишечника или без него

Третий сценарий является наиболее сложным, так как имеет последствия как для лечения ВЗК, так и для терапии COVID-19. Заключение экспертов Британского общества гастроэнтерологии и МОИВЗК включают подход к выбору медикаментозной терапии пациентов с ВЗК при таком сценарии, однако детальная оценка состояния течения ВЗК осложнена. Разработан общий алгоритм для этого подхода, см. на (Рисунке 1).

Целесообразно скорректировать медикаментозную терапию ВЗК для пациентов с COVID-19, исходя из наблюдений за иммунным ответом терапии и предположительной вероятностью того, что применимая терапия способна ухудшить исходы заболевания COVID-19. В первую очередь необходимо определить, находится ли пациент с ВЗК в стадии ремиссии. Корректировка терапии ВЗК направлена на снижение иммуносупрессии в период активной репликации вируса для снижения риска возможного развития осложнений.

Необходимо учитывать, что проводятся исследования на предмет применения терапии антицитокинами для лечения COVID-19, и возможно, что их результаты покажут, что, например, применение анти-ФНО терапии может снизить вероятность прогрессирования заболевания до возникновения острого респираторного дистресс-синдрома и синдрома полиорганной недостаточности. Однако, в отсутствии указанных данных руководство в настоящее время основано на протоколе принятия решения о целесообразности проведения или продолжения конкретной терапии ВЗК. Интерес также представляют противовирусные методы лечения и иные виды антицитокиновой терапии, которые изучаются для оценки возможности их применения при COVID-19. Целесообразным могло бы быть предпочтение в пользу методов лечения, имеющих вторичную пользу при ВЗК (или, по крайней мере, не приводящих к развитию воспалительного процесса в кишечнике).

Проведен ряд любопытных исследований потенциальных методов лечения пациентов с COVID-19. В частности, основное внимание было уделено терапии, применяемой, как правило, при ревматоидном артрите-блокатору интерлейкина 6 тоцилизумаб. Данный агент, используемый в рамках поддерживающей терапии при ревматоидном артрите и гигантоклеточном артериите, также продемонстрировал свою эффективность (и был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) для лечения синдрома высвобождения цитокинов-состояния, наиболее распространенное на

фоне терапии онкологических заболеваний с использованием Т-клеток с химерными антигенными рецепторами [23].

В отношении тоцилизумаба получены положительные данные исследований фазы 2, опубликованные для его применения при болезни Крона, [24] и будут проведены исследования о возможности его применения у пациентов с COVID-19, так же, как и другого антиинтерлейкинового агента-сарилумаба [25, 26, 27]. Отдельно необходимо отметить, возможность влияния ингибитора янус-киназыбарицитиниба (но не тофацитиниба) на проникновение вируса в клетки путем ингибирования эндоцитоза, опосредованного протеинкиназой-1, связанной с AP2 [28].

Кроме того, гидроксихлорохин, привлечший международное внимание как потенциально возможное терапевтическое средство для применения у таких пациентов, относится к ряду старых препаратов, используемых для лечения ВЗК, хотя его применение и не контролируется [29,30]. Всем заинтересованным лицам рекомендуется ознакомиться с последними обновлениями касательно этих и других схем лечения с применением противовоспалительных препаратов по адресу: <https://clinicaltrials.gov/>.

Что касается базисной терапии ВЗК, применение аminosалицилатов, местной ректальной терапии, диетического питания и антибиотиков считается безопасными и может быть продолжено. Пероральный прием будесонида, вероятно, также безопасен и может быть продолжен, если его применение необходимо в рамках постоянного контроля за состоянием ВЗК. Следует избегать использования системных кортикостероидов, при наличии опасений относительно недостаточной функции надпочечников вследствие постоянного приема кортикостероидов, их применение, по возможности, необходимо прекратить, как можно скорее, с соблюдением соответствующих мер предосторожности.

При остром течении заболевания COVID-19 прием тиопуринов, метотрексата и тофацитиниба необходимо прекратить. Терапию анти-ФНО и устекинумабом также следует приостановить в период лечения вирусного заболевания. Группа экспертов МОИВЗК не выразила уверенности в том, необходимо ли в указанном случае проведение терапии ведолизумабом, однако для пациентов со стабильным течением ВЗК, его применение уместно в целях предотвращения рецидива на фоне вирусного заболевания.

Если у пациента с COVID-19 наблюдаются симптомы со стороны органов пищеварения, целесообразно продолжить поддерживающую терапию, которая применялась до начала заболевания COVID-19, однако крайне необходимо изучить причину возникновения данных симптомов у

пациента с ВЗК. В первую очередь, необходимо исключить наличие известных кишечных инфекций, такие как *Clostridioides difficile* или иных патогенов в органах ЖКТ. Во-вторых, следует подтвердить наличие активного воспалительного процесса с помощью неэндоскопических методов, в том числе, проведения исследований на С-реактивный белок, фекальный кальпротектин или визуализацию поперечного сечения кишки. Тем не менее, интерпретацию данных тестов стоит производить с осторожностью, так как их значения могут отклоняться от нормы в связи COVID-19.

Если результаты анализов свидетельствуют об обострении ВЗК, решение о лечении ВЗК должно основываться на активности воспаления и тяжести ВЗК.

В соответствии с общими рекомендациями по проведению эндоскопических процедур во время пандемии COVID-19, показано выполнение только срочных и неотложных процедуры.

В отношении пациентов с ВЗК и пациентов в целом, основанием для проведения процедуры являются случаи, «при которых результаты эндоскопической процедуры непосредственно повлияют на изменение тактики лечения». Клинические сценарии, в рамках которых может потребоваться проведение эндоскопии во время пандемии, включают необходимость в получении тканей для анализа биопсии в ходе постановки диагноза при манифестации тяжелого ВЗК, исключении цитомегаловируса в случае, если возникают сомнения в достоверности неинвазивных тестов, или у пациентов с тяжелым заболеванием или подозрением на рак, когда осмотр слизистой оболочки может потребовать хирургического вмешательства [31].

Кроме того, Американская гастроэнтерологическая ассоциация в настоящее время рекомендует использовать маски №95 (или №99, или респираторы с механической очисткой воздуха) вместо хирургических масок, а также двойные перчатки в качестве соответствующих средств индивидуальной защиты для медицинских работников, выполняющих эндоскопию как верхних, так и нижних отделов ЖКТ, вне зависимости от наличия диагноза COVID-19.

При умеренной активности заболевания следует отдавать предпочтение более безопасным методам лечения, упомянутым выше. При среднетяжелом и тяжелом течении заболевания проведение лечения может быть небезопасным или не иметь практической пользы. В таком случае риски и преимущества проведения терапии ВЗК должны быть тщательно сопоставлены с тяжестью течения COVID-19. Для амбулаторных пациентов с легкими симптомами COVID-19 МОИВЗК одобряет использование любого

из традиционных подходов к лечению, который считался бы адекватным до начала заболевания COVID-19.

У пациентов, госпитализированных с тяжелой формой COVID19 и риском неблагоприятного исхода, продолжение терапии ВЗК, вероятно, будет иметь вторичное значение. Тем не менее, при выборе методов лечения COVID-19 необходимо по возможности принять во внимание наличие сопутствующего ВЗК. Примечательно, что клиренс цитомегаловируса увеличивается, если терапия ВЗК была дополнена ганцикловиром [32], тиопурины и циклоспорин также могут обладать антикоронавирусными свойствами [33,34].

Если пациент госпитализирован по поводу ВЗК и имеет легкую форму COVID-19, или же вирус был выявлен случайно, необходимо уделить основное внимание устранению серьезных острых проявлений ВЗК, а также придерживаться стандартных протоколов оказания помощи госпитализированным пациентам с ВЗК [35].

Учитывая наличие доказательств того, что течение SARS у пациентов, принимающих высокие дозы кортикостероидов, имеет негативный исход, а также некоторые неоднозначные данные о возможном действии циклоспорина или такролимуса [36,37], препятствующих репликации вируса SARS-CoV, рекомендовано ограничить внутривенное введение стероидов длительностью до 3 дней и впоследствии принять решение о применении ингибитора кальциневрина или инфликсимаба.

Несмотря на то, что показания в отношении неотложных эндоскопических процедур, результаты которых способны повлиять на решение об изменении или назначении терапии, остаются в силе во время пандемии, тестирование на цитомегаловирус рекомендовано проводить с образцом сыворотки крови методом ПЦР, так как это может помочь избежать необходимость в проведении колоноскопии.

В случае, если количественные результаты исследования указывают на вероятность воспалительного процесса, может быть начат прием ганцикловира. В соответствии со стандартной клинической практикой рекомендовано обратиться за консультацией к хирургу, однако стремление свести к минимуму проведение хирургических процедур во время пандемии способствует поиску эффективных решений, направленных на увеличение времени до проведения процедур у таких пациентов. Тем не менее, несмотря на все усилия медицинских работников, некоторым пациентам все же потребуются проведение хирургического вмешательства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. COVID-19-это заболевание, вызываемое вирусом SARS-CoV-2, но пациенты с ВЗК, по-видимому, не входят в группу высокого риска заражения SARS-CoV-2 или развития COVID-19.
2. Пациенты с ВЗК, не инфицированные SARS-CoV-2, должны продолжать терапию ВЗК и придерживаться установленного графика инфузий в соответствующих инфузионных центрах.
3. Пациенты с ВЗК, являющиеся носителем SARS-CoV-2, но не перенесшие COVID-19, должны принимать тиопурины, метотрексат и тофацитиниб. Биологическую терапию следует отложить на 2 недели для наблюдения за симптомами COVID-19.
4. Пациенты с ВЗК, у которых диагностирован COVID-19, должны отложить прием тиопуринов, метотрексата, тофацитиниба и биологическую терапию во время вирусного заболевания. Прием данных препаратов можно возобновить после полного разрешения симптомов или после получения отрицательных результатов повторного тестирования на вирус или серологических тестов, подтверждающих стадию выздоровления.
5. Тяжесть COVID-19 и тяжесть ВЗК являются основой для тщательной оценки риска и пользы лечения COVID-19 и эскалации лечения ВЗК.
6. Клинические случаи ведения пациентов с ВЗК и подтвержденным COVID-19 для учета в регистре SECUREIBD следует сообщать через сайт covidibd.org.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ:

1. Sultan S, Lim JK, Altayar O, et al. AGA Institute rapid recommendations for gastrointestinal procedures during the COVID-19 pandemic [published online ahead of print March 31, 2020]. *Gastroenterology* <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.072>.
2. Coronavirus. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Accessed April 2, 2020.
3. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China [published online ahead of print March 13, 2020]. *JAMA Intern Med* <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.
4. Xu Y. Unveiling the origin and transmission of 2019-nCoV. *Trends Microbiol* 2020;28:239-240.
5. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020;382:1564-1567.
6. Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations. Available at: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>. Accessed April 3, 2020.
7. Xiao F, Tang M, Zheng X, et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology* 2020;158:1831-1833.e3.
8. Wu Y, Guo C, Tang L, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:434-435.
9. Wolfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019 [published online ahead of print April 1, 2020]. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>.
10. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020;181:271-280.e8.
11. Xu H, Zhong L, Deng J, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci* 2020;12:8.
12. 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. *Am J Gastroenterol* 2020;115:766-773.
13. Winthrop KL, Melmed GY, Vermeire S, et al. Herpes Zoster infection in patients with ulcerative colitis receiving tofacitinib. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24:2258-2265.

14. Pauly MP, Tucker L-Y, Szpakowski J-L, et al. Incidence of hepatitis B virus reactivation and hepatotoxicity in patients receiving long-term treatment with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:1964-1973.e1.
15. IOIBD Update on COVID-19 for patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. Available at: <https://www.ioibd.org/ioibd-update-on-covid19-for-patients-with-crohns-disease-and-ulcerative-colitis/>. Accessed April 1, 2020.
16. 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.
17. Jin X, Lian J-S, Hu J-H, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut* 69:1002-1009.
18. Current Data. Secure-IBD database. Available at: <https://covidibd.org/current-data/>. Accessed March 30, 2020.
19. BSG expanded consensus advice for the management of IBD during the COVID-19 pandemic. The British Society of Gastroenterology. Available at: <https://www.bsg.org.uk/covid-19-advice/bsg-advice-for-management-of-inflammatory-bowel-diseases-during-the-covid-19-pandemic/>. Published March 30, 2020. Accessed March 31, 2020.
20. Rubin DT, Abreu MT, Rai V, et al. Management of patients with Crohn's disease and ulcerative colitis during the COVID-19 pandemic: results of an international meeting [published online ahead of print April 6, 2020]. *Gastroenterology* <https://doi.org/10.1053Zj.gastro.2020.04.002>.
21. An P, Ji M, Ren H, et al. Protection of 318 inflammatory bowel disease patients from the outbreak and rapid spread of COVID-19 infection in Wuhan, China [published online ahead of print February 27, 2020]. *Lancet* <https://doi.org/10.2139/ssrn.3543590>.
22. Assche GV, Vermeire S, Ballet V, et al. Switch to adalimumab in patients with Crohn's disease controlled by maintenance infliximab: prospective randomised SWITCH trial. *Gut* 2012;61:229-234.
23. Le RQ, Li L, Yuan W, et al. FDA approval summary: tocilizumab for treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced severe or life-threatening cytokine release syndrome. *Oncologist* 2018;23:943-947.

24. Danese S, Vermeire S, Hellstern P, et al. Randomised trial and open-label extension study of an anti-interleukin-6 antibody in Crohn's disease (ANDANTE I and II). *Gut* 2019;68:40-48.
25. Tocilizumab in COVID-19 pneumonia (TOCIVID-19). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04317092>. Accessed April 2, 2020.
26. Treatment of COVID-19 Patients With Anti-interleukin Drugs. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04330638>. Accessed April 2, 2020.
27. Evaluation of the efficacy and safety of sarilumab in hospitalized patients with COVID-19. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04315298>. Accessed April 2, 2020.
28. Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet* 2020;395(10223):e30-e31.
29. Louis E, Belaiche J. Hydroxychloroquine (Plaquenil) for recurrence prevention of Crohn's disease after curative surgery. *Gastroenterol Clin Biol* 1995;19:233-234.
30. Goenka MK, Kochhar R, Tandia B, et al. Chloroquine for mild to moderately active ulcerative colitis: comparison with sulfasalazine. *Am J Gastroenterol* 1996;91:917-921.
31. American Gastroenterological Association. Gastroenterology professional society guidance on endoscopic procedures during the COVID-19 pandemic. Available at: <https://www.gastro.org/practice-guidance/practice-updates/covid-19/gastroenterology-professional-society-guidance-on-endoscopic-procedures-during-the-covid-19-pandemic>. Accessed April 3, 2020.
32. Park SC, Jeon YM, Jeon YT. Approach to cytomegalovirus infections in patients with ulcerative colitis. *Korean J Intern Med* 2017;32:383-392.
33. Cheng K-W, Cheng S-C, Chen W-Y, et al. Thiopurine analogs and mycophenolic acid synergistically inhibit the papain-like protease of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Antiviral Res* 2015;115:9-16.
34. De Wilde AH, Zevenhoven-Dobbe JC, van der Meer Y, et al. Cyclosporin A inhibits the replication of diverse coronaviruses. *J Gen Virol* 2011;92(Pt11):2542-2548.
35. Kaur M, Dalal RL, Shaffer S, et al. Inpatient management of inflammatory

- bowel disease related complications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:1346-1355.
36. Carbajo-Lozoya J, Muller MA, Kallies S, et al. Replication of human coronaviruses SARS-CoV, HCoV-NL63 and HCoV-229E is inhibited by the drug FK506. *Virus Res* 2012;165:112-117.
 37. Carbajo-Lozoya J, Ma-Lauer Y, Malesevic M, et al. Human coronavirus NL63 replication is cyclophilin A-dependent and inhibited by non-immunosuppressive cyclosporine A-derivatives including Alisporivir. *Virus Res* 2014;184:44-53.
 38. Centers for Disease Control and Prevention. Interim clinical guidance for management of patients with confirmed coronavirus disease (COVID-19). Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>. Accessed April 2, 2020.

**ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
КИШЕЧНИКА И «COVID – 19»**

(методические рекомендации)

Под общей редакцией Е.Ш. Базаргалиева

Подписано в печать: 04.08.2021 г.

Тираж: 100 экз. Формат: 1/16.

Бумага офсетная. Заказ: № 001581.

ЗКМУ имени Марата Оспанова

030019 Казахстан, г.Актобе, ул. Маресьева, 68.

Учебно-методическое пособие отпечатано
в Редакционно-издательском центре (РИЦ),
ЗКМУ имени Марата Оспанова
030019 Казахстан, г.Актобе, ул. Маресьева, 68.,

морфологический корпус, каб. 108.

тел./факс: 8/7132/56-23-87,

e-mail: rbo@zkgmu.kz