

# Wpływ zakażenia SARS-CoV-2 na układ pokarmowy

ANNA GIENIUSZ<sup>A,B,C,D,F</sup>, DOMINIKA MUNZBERGER<sup>A,B,C,D,E</sup>, DAWID GOLIK<sup>A,B,C,D,E</sup>

ORCID 0000-0002-5586-5162,

ORCID 0000-0002-9198-8856,

ORCID 0000-0003-2603-6928

Wydział Medyczny Uczelni Łazarskiego w Warszawie

A – koncepcja i projekt badań, B – gromadzenie danych, C – analiza i interpretacja danych, D – pisanie artykułu, E – krytyczna korekta artykułu, F – ostateczne zatwierdzenie artykułu

DOI: 10.26399/rmp.v28.1-2.2022.3/a.gieniusz/d.munzberger/d.golik

## STRESZCZENIE

*Wpływ zakażenia SARS-CoV-2 na układ pokarmowy*

*Gieniusz A., Munzberger D., Golik D.*

Wydział Medyczny Uczelni Łazarskiego w Warszawie

Review of Medical Practice, 2022; Vol. XXVIII, No. 1-2

*Trwająca pandemia COVID-19 wywołana przez SARS-CoV-2 stanowi poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego na całym świecie. Zakażenie wywołuje głównie objawy ze strony układu oddechowego, ale u części chorych pojawiają się także objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak biegunka, wymioty i ból brzucha. Wykazano, że SARS-CoV-2 ulega replikacji w przewodzie pokarmowym i tam powoduje powstawanie istotnych zaburzeń, takich jak przebudowa śluzówki czy uszkodzenie jelit.*

**Słowa kluczowe:** COVID-19, SARS-CoV-2, układ pokarmowy

## SUMMARY

*The impact of SARS-CoV-2 on the digestive system*

*Gieniusz A., Munzberger D., Golik D.*

Medical Faculty of Łazarski University, Warsaw, Poland

Review of Medical Practice, 2022; Vol. XXVIII, No. 1-2

*The ongoing COVID-19 pandemic caused by the coronavirus SARS-CoV-2 poses a serious threat to public health worldwide. The most of infected patients present respiratory symptoms, but some of them report gastrointestinal symptoms such as diarrhea, vomiting and abdominal pain. It was documented that the replication of SARS CoV-2 in the gastrointestinal tract is possible, such as remodeling of mucosa and intestinal damage.*

**Key words:** COVID-19, SARS-CoV-2, digestive system

Globalna pandemia spowodowana SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2*) wprowadziła ogólnoswiatową panikę i na pewno zapisze się na kartach historii. Od 2019 roku tysiące medyków stara się ratować ludzkie życia i walczyć z nowym wrogiem. W lipcu 2022 roku według *World Health Organization* (WHO) w przebiegu pandemii SARS-CoV-2 zanotowano niemal 555 mln zakażeń w ponad 166 krajach na świecie. Zespół chorobowy wywołany przez wirusa – COVID-19 (*Coronavirus disease-19*) był przyczyną ponad 6,3 miliona zgonów na całym świecie oraz ponad 116 tysięcy zgonów w Polsce. Stał się tym samym globalnym, krytycznym problemem zdrowotnym, a także przyczyną poważnego zachwiania stabilności systemów opieki oraz równowagi społecznej i gospodarczej na świecie [14].

SARS-CoV-2 jest koronawirusem z rodzaju  $\beta$  zawierającym pojedynczą nić RNA o dodatniej polarności i białkowo-lipidowej otoczce [47]. Jego sekwencja genetyczna jest w 82% zbieżna z sekwencją

wirusa ciężkiego ostrego zespołu oddechowego (SARS-CoV) [7]. Analizy bioinformatyczne wykazały, że SARS-CoV-2 ma cechy typowe dla rodziny koronawirusów. Należy do linii beta-koronawirusa 2B [23]. Na początku epidemii zapalenia płuc w Wuhan naukowcy uzyskali pełne sekwencje genomu od pięciu zakażonych SARS-CoV-2. Te sekwencje genomu mają 79,5% identyczności sekwencji z SARS-CoV. Oczywiście SARS-CoV-2 różni się od SARS-CoV. Uważa się, że jest to nowy beta-koronawirus, który infekuje człowieka [57]. Naukowcy dopasowali sekwencję genomu pełnej długości SARS-CoV-2 i innych dostępnych genomów beta-koronawirusów. Wyniki wskazują na najbliższy związek SARS-CoV-2 z nietoperzowym SARS-podobnym szczepem koronawirusa BatCov RaTG13, z identycznością 96% [57].

Oprócz wielu objawów ze strony układu oddechowego czy sercowo-naczyniowego, chorzy z aktywnym przebiegiem COVID-19 prezentują liczne objawy ze strony układu pokarmowego. Wiele badań z kilku krajów

opisywało objawy ze strony przewodu pokarmowego, zwłaszcza nudności, bóle brzucha i biegunkę u chorych na COVID-19 [15]. Objawy żołądkowo-jelitowe mają szczególne znaczenie u chorych na COVID-19, ponieważ w przeciwieństwie do zakażeń wywołanych przez inne koronawirusy, pojawiają się wcześniej i mogą się nasilać w przebiegu choroby, a w niektórych przypadkach mogą mieć charakter samotny [28]. U chorych, u których występują wyłącznie objawy ze strony przewodu pokarmowego, występuje zwykle opóźnienie w rozpoznaniu choroby i wydłuża się czas do wystąpienia pierwszych objawów ze strony układu oddechowego, co czyni tych pacjentów źródłem rozprzestrzeniania się wirusa [55]. W związku z tym objawy ze strony przewodu pokarmowego wydają się mieć szczególne znaczenie w pandemii COVID-19.

## WPŁYW SARS-CoV-2 NA UKŁAD POKARMOWY

Objawy z układu pokarmowego po infekcji SARS-CoV-2 zostały opisane już na początku pandemii w Chinach w Wuhan. Jama ustna pełni kluczową rolę w patogenezie oraz przebiegu zakażenia SARS-CoV-2. Najnowsze badania sugerują coraz więcej pacjentów, u których wykrywane są zmiany w obrębie błony śluzowej jamy ustnej w przebiegu COVID-19, jak i zmiany po infekcji SARS-CoV-2 [50]. Błona śluzowa jamy ustnej jest podatna na zakażenie SARS-CoV-2 ze względu na obecność receptorów ACE-2 zlokalizowanych w dużej gęstości zwłaszcza na grzbiecie języka oraz w dnie jamy ustnej [36].

Najczęściej obserwowane objawy zakażenia wirusem SARS-CoV-2 w jamie ustnej to: zaburzenia smaku, zaburzenia węchu, suchość w ustach, zapalenie jamy ustnej, trudności w połykaniu oraz uczucie pieczenia. Zdarzają się także zmiany pęcherzykowe, plamy oraz nadżerki w błonie śluzowej jamy ustnej. U części pacjentów niektóre z tych zmian mogą utrzymywać się nawet po całkowitym wyleczeniu infekcji. Badania wykazały wyższe prawdopodobieństwo obecności materiału genetycznego SARS-CoV-2 w ślinie u pacjentów z bardziej zaawansowaną infekcją oraz możliwą późniejszą dysfunkcją gruczołów ślinowych [8].

Ślina zawierająca materiał genetyczny SARS-CoV-2 jest potencjalnym rezerwuarem wirusa, a także jest główną przyczyną rozprzestrzeniania się pandemii COVID-19 [51].

Jama ustna skolonizowana jest przez fizjologiczną florę bakteryjną, jak i patogeny. Zły stan jamy ustnej znacząco wpływa na ryzyko cięższego przebiegu zakażenia SARS-CoV-2, poprzez indukcję odpowiedzi zapalnej oraz burzy cytokinowej. W prewencji objawów COVID-19 ważna jest prawidłowa higiena jamy ustnej i regularne zabiegi stomatologiczne [11].

Pojawienie się zmian w błonie śluzowej jamy ustnej powinno zwiększyć czujność lekarzy, jednak wiedza w dziedzinie ustnych objawów COVID-19 jest nadal ograniczona i wymagane są dalsze badania w tym kierunku [22].

W ostatnim czasie obserwujemy również drastyczny wzrost zakażeń grzybiczych, w tym lekoopornym grzybem *Candida auris*, potocznie zwanym „supergrzybem” wśród pacjentów z COVID-19. Po raz pierwszy grzyb *C. auris* został zidentyfikowany w 2009 roku w Japonii i rozprzestrzenił się na cały świat. W Stanach Zjednoczonych *C. auris* jest określany jako coraz bardziej istotne źródło zakażeń szpitalnych. Ogniska zakażeń najczęściej obserwowane są w szpitalach w oddziałach intensywnej terapii oraz domach opieki. *C. auris* utrzymuje się przez kilka dni do tygodni na przedmiotach takich jak: pościel, poręcz łóżka, telefony komórkowe oraz mankiety do pomiaru ciśnienia krwi. Jednym z ważniejszych czynników, który sprzyja zakażeniu grzybicemu jest powszechnie stosowana długotrwała sterydoterapia u pacjentów z ciężką postacią COVID-19. *C. auris* jest szczególnie niebezpieczny dla osób z niedoborami odporności, po operacjach chirurgicznych, u osób z cukrzycą, przewlekłą chorobą nerek i w podeszłym wieku. Dostępność diagnostyki mykologicznej oraz prawidłowe stosowanie procedur epidemiologicznych są jednymi z ważniejszych czynników prewencji i kontroli zakażeń [19].

W przekrojowym, wielośrodkowym badaniu, które obejmowało 204 chorych na COVID-19 potwierdzonych testem laboratoryjnym, 41,6% chorych miało nudności i wymioty, a 17,2% na biegunkę [26]. Ponadto liczni chorzy z ostrzejszym i ciężkim przebiegiem choroby częściej prezentowali objawy z przewodu pokarmowego, takie jak właśnie biegunka, nudności czy ból brzucha [14]. Kolejne badania wykonane w jednym z chińskich ośrodków wykazały, że osoby prezentujące liczne objawy z przewodu pokarmowego znacznie częściej trafiały na oddział intensywnej terapii niż osoby bez takich objawów [44].

Uszkodzenia jelit spowodowane zakażeniem SARS-CoV-2 zostały zweryfikowane w badaniach anatomoopatologicznych i biopsjach chorych z potwierdzonym wynikiem testu na jego obecność. W jednym z dostępnych raportów opisano sekcję zwłok u chorego na COVID-19, u którego doszło do naprzemiennego odcinkowego poszerzenia i zwężenia jelita cienkiego [29]. *Xiao i in.* [49] wykonali również endoskopię przewodu pokarmowego u chorego z dodatnim wynikiem testu na COVID-19. Stwierdzono u niego uszkodzenie błony śluzowej przełyku, a w badaniu histologicznym wykazano, że liczne komórki plazmatyczne i limfocyty naciekały blaszkę właściwą żołądka, dwunastnicy i odbytnicy. Ponadto w cytoplazmie tych komórek wykryto również wirusowe białko nukleokapsydu. Warto

zauważyć, że około 3% chorych na COVID-19 wykazywało jedynie objawy trawienne bez objawów ze strony układu oddechowego [26]. Ostre krwotoczne zapalenie jelita grubego może nawet wystąpić u chorego na COVID-19, u którego głównymi objawami są dolegliwości trawienne [5]. W związku z tym należy zwrócić większą uwagę na chorych zgłaszających się do szpitala z objawami ze strony przewodu pokarmowego, zwłaszcza z ekspozycją epidemiologiczną w wywiadzie.

Wykrycie SARS-CoV-2 w kale było przełomem, bowiem udowodniono, że wirus może się replikować i istnieć w przewodzie pokarmowym [17]. Fakt, że układ trawienny może być zainfekowany przez SARS-CoV-2, został dodatkowo zilustrowany przez *Guana i in.* [14], którzy zgłosili, że RNA SARS-CoV-2 wykryto w 4 z 62 (6,5%) próbek kału, a 4 wymazy z odbytu były pozytywne pod względem RNA SARS-CoV-2. Ponadto zgłoszono odsetek pozytywnych próbek kału wynoszący do 53,42% u hospitalizowanych chorych na COVID-19 [49]. W innym badaniu wykrywającym RNA SARS-CoV-2 w różnych próbkach klinicznych, 44 ze 153 (29%) pobranych próbek kału było dodatnich [45]. Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że dodatni wynik testu kału jest częściej stwierdzany u chorych z biegunką (73%) niż u z objawami jedynie ze strony układu oddechowego (14%) [16]. Sytuację dodatkowo komplikują odkrycia, że niektórzy chorzy na COVID-19 nadal mają kał zawierający kwas nukleinowy po tym, jak wirus w wymazie z gardła okazał się ujemny [8]. Zgodnie z tym, RNA SARS-CoV-2 wykryto w próbkach kału u pierwszych amerykańskich chorych na COVID-19, chociaż próbki surowicy były wielokrotnie ujemne. Ponadto, po ustąpieniu objawów ze strony układu oddechowego, SARS-CoV-2 prawdopodobnie jest wydalany z kałem średnio jeszcze przez 11 dni [48]. Co ciekawe miasto Poznań znalazło zastosowanie dla odkrycia obecności wirusa SARS-CoV-2 w kale. Badania prowadzone są przez naukowców z Instytutu Chemii Bioorganicznej PAN oraz spółki Aquanet Laboratorium mają na celu identyfikację tego wirusa RNA w ściekach miejskich. Takowe analizy prowadzone są dwa razy w tygodniu i pozwalają na monitorowanie i prognozowanie postępu pandemii w Poznaniu.

Doniesiono również, że zakażenie SARS-CoV-2 może prowadzić do uszkodzenia wątroby, a nieprawidłowa czynność wątroby i enzymy wątrobowe nasilają przebieg COVID-19. Potwierdzeniem tego jest fakt, że chorzy z ciężkim przebiegiem COVID-19 mają wyższe stężenia aminotransferazy asparaginianowej, aminotransferazy alaninowej i bilirubiny całkowitej niż ci o łagodnym przebiegu [14]. Podwyższone stężenia enzymów wątrobowych są również bardziej prawdopodobne u chorych na COVID-19 leczonych na

Oddziałach Intensywnej Terapii (OIT) niż u nieleczonych na oddziałach OIT [49]. W pierwszym potwierdzonym przypadku COVID-19 w Stanach Zjednoczonych podczas leczenia wystąpił ogólny trend wzrostowy enzymów wątrobowych, co sugerowało, że zakażenie SARS-CoV-2 może bezpośrednio wpływać na wątrobę [17]. W niektórych badaniach z ostatnich dwóch lat zanotowano przypadki ostrego zapalenia wątroby wywołanego przez zakażenie SARS-CoV-2, a ciężkie uszkodzenie wątroby może pojawiało się przed typowymi objawami COVID-19, co w niektórych przypadkach skutkowało błędnym rozpoznaniem we wczesnym stadium choroby [44]. Warto zauważyć, że podwyższenie czasu protrombinowego u chorych na COVID-19 z objawami ze strony przewodu pokarmowego jest częstsze niż u chorych z objawami jedynie ze strony układu oddechowego [20]. W związku z tym, u chorych na COVID-19 z objawami trawiennymi należy wcześniej wdrożyć ściśle monitorowanie czynności wątroby i enzymów wątrobowych. Ponadto w jednej z publikacji u 23 z 1099 chorych na COVID-19 (2,1%) zdiagnozowano koinfekcję wirusowego zapalenia wątroby typu B, chociaż odsetek chorych ze współistniejącymi nieprawidłowymi wartościami enzymów wątrobowych i wydłużonym czasem protrombinowym sięgał odpowiednio ponad 20% i 10% [14].

## **OBJAWY ŻOŁĄDKOWO-PRZEŁYKOWE W PRZEBIEGU COVID-19**

Wraz z szybkim rozprzestrzenianiem się pandemii COVID-19 na całym świecie, coraz większą uwagę zaczęły przykuwać objawy zakażenia ze strony układu pokarmowego występujące pod postacią m.in: osłabienia apetytu, nudności, wymiotów, biegunek, okresowych bólów brzucha, czy też sporadycznie występujących krwawień [25,58]. Objawy te zwykle ulegały nasileniu wraz z postępowaniem choroby i mogły oznaczać bardziej podstępny jej początek [29]. We wstępnej fazie, u chorych z Wuhan w Chinach, diagnozowano je bardzo rzadko. Jedynie 2,6% z nich miało biegunkę, a 2% przewlekłe choroby wątroby [14]. Badania kliniczne pokazują częste występowanie dolegliwości żołądkowo-przełykowych u chorych na COVID-19, jednak ciężki ich przebieg występuje tylko w niektórych przypadkach [38]. Wyłączne występowanie tego rodzaju objawów klinicznych może opóźnić rozpoznanie choroby zasadniczej i czas do pojawienia się pierwszych objawów ze strony układu oddechowego, a to istotnie zwiększa ryzyko szerzenia się wirusa w populacji. Ma to zatem szczególne znaczenie we wczesnym rozpoznawaniu i skutecznym ograniczaniu rozprzestrzeniania się pandemii COVID-19 [15,55].

## BIEGUNKA W PRZEBIEGU COVID-19

Zakażenie SARS-CoV-2 powoduje uszkodzenie enterocytów w przewodzie pokarmowym i zwiększenie przepuszczalności jelit, w wyniku czego powstają zaburzenia pod postacią stanów biegunkowych, nudności oraz wymiotów. Dodatkowo dochodzi do zaburzenia flory bakteryjnej i nasilenia się stanu zapalnego w jelitach [42].

Po przeanalizowaniu danych klinicznych dotyczących COVID-19 stwierdzono, że najczęstszym objawem żołądkowo-jelitowym występującym u chorych zakażonych koronawirusem jest biegunka. Jej częstość waha się od 2,0-47,9% [10,12,18,44,49]. Może stanowić wstępny objaw zakażenia i poprzedzać inne symptomy choroby COVID-19, jeszcze przed ostatecznym ustaleniem rozpoznania, w wielu przypadkach też pojawia się kilka dni po ustaleniu diagnozy [15].

Niewielka grupa chorych (8%) może wykazywać wyłącznie biegunkę bez występowania żadnych dodatkowych objawów ze strony układu oddechowego [27]. U pierwszego chorego na COVID-19 w Stanach Zjednoczonych w 2019 roku występowały dwudniowe epizody nudności i wymiotów, a od drugiego dnia hospitalizacji także i biegunki. Materiał wirusa zidentyfikowano w próbkach stolca i wymazach z nosogardzieli [17].

Biegunka w przebiegu COVID-19 zazwyczaj ma charakter łagodny, średnio utrzymuje się 4 dni i charakteryzuje się występowaniem około 3-9 stolców na dobę [12]. Obecność receptorów ACE2 na enterocytach może tłumaczyć pojawianie się u niektórych chorych na COVID-19 stanów biegunkowych połączonych z obecnością materiału genetycznego wirusa w kale. Warto zatem rozważyć prawdopodobną możliwość transmisji wirusa drogą fekalno-oralną, jednak potrzebne są jeszcze dalsze badania na ten temat [15]. Należy podkreślić, iż powszechne badanie kału u wszystkich chorych z biegunką zakażonych SARS-CoV-2 nie jest uzasadnione, ponieważ istnieje wiele potencjalnych przyczyn biegunki u hospitalizowanych. Wśród nich możemy wyróżnić zmiany w mikroflorze jelitowej związane z leczeniem lekami przeciwwirusowymi lub antybiotykami, żywieniem pozajelitowym lub istniejącą wcześniej chorobą przewodu pokarmowego [34].

Postępowanie terapeutyczne w przypadku biegunki najczęściej ma charakter objawowy i obejmuje w swoim zakresie m.in. płynoterapię dożylną i uzupełnienie elektrolitów [2].

## NUDNOŚCI I WYMIOTY W COVID-19

Z wielu badań wynika, że nudności i wymioty nie są rzadkimi objawami COVID-19. W jednym z wcześniej przeprowadzonych badań w jednym z ośrodków w Wuhan stwierdzono, że nudności występowały w 134

przypadkach (11,7%), a wymioty u 119 badanych zakażonych wirusem SARS-CoV-2 (10,4%) [13]. W badaniu kohortowym, obejmującym 318 chorych na COVID-19 w Stanach Zjednoczonych nudności i wymioty pojawiły się u odpowiednio 26,4% i 15,4% przypadków [33]. Najnowsze badania przeprowadzone przez Amerykańskie Towarzystwo Gastroenterologiczne (AGA) wykazały łącznie 7,8% występowanie nudności oraz wymiotów. Podobny wynik uzyskali w swoim przeglądzie systematycznym i metaanalizie *Mao i in.*, podając, że częstość występowania tych dolegliwości wynosi 7%. Porównując badania z Chin (5,2%), łączna częstość ich występowania w badaniach z krajów innych niż Chiny była dużo wyższa (14,9%) [40].

Częstość zgłaszanych nudności/wymiotów jest odmienna, w zależności od obszaru występowania, co sugeruje zróżnicowaną podatność układu pokarmowego u człowieka. Ciężko natomiast oszacować rzeczywistą skalę występowania tych dolegliwości u chorych na COVID-19, gdyż wiele badań obejmowało chorych hospitalizowanych, wykluczając chorych ambulatoryjnych z być może mniej nasilonymi objawami [1,13,15,54].

Wiele przyczyn może prawdopodobnie powodować nudności i wymioty w przebiegu COVID-19, w tym ekspresja ACE2 na powierzchniowych komórkach jelita cienkiego doprowadzająca do amplifikacji wirusa i aktywacji zapalenia przewodu pokarmowego, a także skutki uboczne działania leków czy też stres psychiczny [35]. Należy zatem zwracać szczególną uwagę na nudności i wymioty podczas trwania pandemii COVID-19. Od chorych, u których wystąpiły tego rodzaju dolegliwości, lekarze powinni uzyskać szczegółowe informacje na temat kontaktów wysokiego ryzyka oraz innych objawów związanych z zakażeniem, w tym obecności kaszlu, duszności, problemów z oddychaniem, gorączki, utraty węchu i smaku. U chorych, u których wystąpiły wyłącznie nudności/wymioty i dodatkowo znajdujących się na obszarach wysokiego ryzyka lub mających wysoki czynnik ryzyka zachorowania na COVID-19, należałoby rozważyć wykonanie testu w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 [40].

W nudnościach i wymiotach uzupełniającym objawowym postępowaniem może być stosowanie leków antyemetycznych oraz rozważenie wdrożenia prokinetyków (np. itoprydu) [41].

## WPŁYW NA WĄTROBĘ ZAKAŻENIA SARS-CoV-2

Zaproponowano kilka mechanizmów wyjaśniających uszkodzenie wątroby podczas zakażenia SARS-CoV-2. Niedotlenienie i niewydolność serca w krytycznych przypadkach COVID-19 mogą predysponować do nie-

dotlenienia wątroby [30]. Podobnie, stosowanie wysokiego dodatniego ciśnienia końcowo-wydechowego (PEEP) może powodować przekrwienie wątroby poprzez zwiększenie ciśnienia w prawym przedsionku i utrudnianie powrotu żylnego. Jednak same te mechanizmy nie są w stanie wyjaśnić zaburzeń czynności wątroby u wszystkich chorych, ponieważ nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych wątroby są często spotykane u stabilnych chorych, którzy nie wymagali wentylacji mechanicznej [30].

Receptory ACE2, znajdujące się na wielu komórkach, w tym w płucach, sercu, wątrobie, nerkach i naczyniach krwionośnych, oddziałują z SARS-CoV-2 poprzez wywoływanie bezpośrednich efektów cytotatycznych [20]. Ostatnio dane z pojedynczych komórek RNA-seq w próbkach zdrowej wątroby człowieka sugerują, że ekspresja ACE2 w cholangiocytach (59,7%) jest znacznie wyższa niż w hepatocytach (2,6%) [6]. Mimo tej dużej różnicy w ekspresji ACE2, cholestatyczny wzorzec uszkodzenia nie jest powszechną cechą choroby COVID-19, również ALP i bilirubina były podwyższone tylko w niewielkiej liczbie przypadków. Niektóre badania wykazały, że gamma-glutamylotranspeptydaza (GGT), potencjalny marker diagnostyczny uszkodzenia cholangiocytów, ulegał zwiększeniu nawet o 72% u chorych z ciężkim zakażeniem SARS-CoV-2 [4].

Brakuje badań morfologicznych dotyczących opisu i interpretacji zmian miąższowych wątroby związanych z zakażeniem SARS-CoV-2, a większość z nich to autopsje pośmiertne. *Xu i in.* wykonali pierwsze pośmiertne badania wycinków wątroby z autopsji, które wykazały umiarkowany stopień stłuszczenia mikropecherzykowego oraz łagodną aktywność zrazikową i wrotną. To uszkodzenie wątroby może być spowodowane zakażeniem SARS-CoV-2 lub uszkodzeniem wątroby związanym z lekiem [53]. Wstępne badanie, które objęło czterdziestu dziewięciu chorych z pozytywnym wynikiem SARS-CoV-2, wykazało rozległe zajęcie naczyń wewnątrzwątrobowego układu wrotnego w postaci zmian ostrych (zakrzepica i ektażja światła naczyń) lub przewlekłych (włókniste pogrubienie ściany naczyń) o nieprawidłowej konfiguracji wewnątrzwątrobowych naczyń krwionośnych [53]. Odkrycia te sugerują, że dysfunkcja krzepnięcia lub uszkodzenie śródbłonna mogą być głównym mechanizmem wyzwalającym w patogenezie uszkodzeń wątroby związanych z zakażeniem SARS-CoV-2 [44]. Co więcej, nie wykryto oznak uszkodzenia dróg żółciowych ani histologicznych cech niewydolności wątroby w autopsjach wątroby w krytycznych przypadkach chorych na COVID-19.

W całym przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 u prawie połowy chorych wykryto nieprawidłowe wyniki badań krwi wątrobowej. Duży przegląd systema-

tyczny 11 badań oceniających parametry laboratoryjne wątroby u 2541 zakażonych SARS-CoV-2 wykazał obecność podwyższonej aktywności AspAT i/lub ALT (25%), LDH (20%), podwyższone stężenie bilirubiny (3%) i prawidłowe stężenie ALP w prawie wszystkich przypadkach [24], co może wskazywać na ograniczone bezpośrednie uszkodzenie wątroby związane z wirusem z powodu nadekspresji ACE2 na cholangiocytach. W największym opublikowanym do tej pory badaniu, w którym wzięło udział 5700 chorych, stwierdzono, że zarówno AspAT, jak i AlAT miały zwiększoną aktywność (odpowiednio u 58,4% i 39,0% chorych) [36], *Cai Q. i in.* stwierdzili, że stężenie GGT było podwyższone o ponad 3 × GGN u 41% chorych [4], a w innym badaniu stężenie GGT było podwyższone w ciężkich przypadkach, ale nie było to związane ze zwiększeniem stężenia ALP [45]. Co więcej, prezentacja COVID-19 nie była konsekwentnie związana z istotnymi zmianami w testach czynności wątroby. U zakażonych chorych odnotowano jedynie rzadkie przypadki ostrej niewydolności wątroby. Należy ocenić inne przyczyny zwiększenia aktywności transaminaz, w tym zapalenie mięśni, niedokrwienie i zespół uwalniania cytokin, ponieważ podwyższona aktywność transaminaz nie zawsze wynika z nieprawidłowości w obrębie wątroby [3].

## WPŁYW NA MIKROFLORĘ JELITOWĄ ZAKAŻENIA SARS-CoV-2

Chociaż SARS-CoV-2 powoduje głównie infekcje płuc poprzez wiązanie receptorów ACE2 obecnych na komórkach nabłonka pęcherzyków płucnych, to jednak ostatnio doniesiono, że RNA SARS-CoV-2 wykryto w kale zakażonych chorych. Co ciekawe, komórki nabłonka jelit, zwłaszcza enterocyty jelita cienkiego, również wyrażają receptory ACE2. Rola mikroflory jelitowej we wpływaniu na choroby płuc została dobrze wyartykułowana [24]. Wiadomo również, że infekcja wirusowa dróg oddechowych powoduje zaburzenia mikroflory jelitowej. Dieta, czynniki środowiskowe i genetyka odgrywają ważną rolę w kształtowaniu mikroflory jelitowej, która może wpływać na odporność. Różnorodność mikroflory jelitowej zmniejsza się w starszym wieku, a COVID-19 był śmiertelny głównie u starszych chorych, co ponownie wskazuje na rolę, jaką mikrobiota jelitowa może odgrywać w tej chorobie. Poprawa profilu mikroflory jelitowej poprzez spersonalizowane odżywianie i suplementację, o której wiadomo, że poprawia odporność, może być jednym z profilaktycznych sposobów zminimalizowania wpływu tej choroby u osób starszych i chorych z obniżoną odpornością [31].

W świetle dotychczasowych danych nie wydaje się, by chorzy na nieswoiste choroby zapalne jelit (NChZJ)

stanowili grupę zwiększonego ryzyka COVID-19. Nie są jednak dostępne doniesienia na temat wpływu zakażenia na występowanie zaostrzeń NChZJ, dlatego nie można całkowicie wykluczyć takiej zależności. Dane dotyczące chorych na NChZJ zakażonych SARS-CoV-2 przyjmujących leki immunomodulujące i immunosupresyjne są natomiast bardzo ograniczone [59]. Chorzy leczeni immunosupresyjnie mogą należeć do grupy ryzyka wystąpienia ciężkich infekcji. Podejrzewa się zatem, że podobna prawidłowość może dotyczyć zakażeń SARS-CoV-2 [46].

Badanie obserwacyjne z ośrodka najwyższego stopnia referencyjności zajmującego się leczeniem nieswoistych chorób zapalnych jelit w Bergamo we Włoszech objęło natomiast 522 chorych na NChZJ będących pod stałym nadzorem od 19 lutego do 23 marca 2020 roku [32]. Dzieci stanowiły 11% tej grupy. U żadnego z chorych nie rozpoznano COVID-19. Nikt również nie był hospitalizowany z powodu zakażenia SARS-CoV-2. Chorym na NChZJ, w odróżnieniu od przytaczanego powyżej badania z Wuhan, nie zalecano odstawiania dotychczas stosowanych leków. 59% z nich otrzymywało aminosalicylany w monoterapii. Leczenie immunosupresyjne (tiopuryny, metotreksat, glikokortykosteroidy i inne) prowadzono u 22%, podczas gdy terapię biologiczną (infliksymab, adalimumab, wedolizumab, ustekinumab, golimumab) u 16% chorych. W tym czasie do tego samego szpitala przyjęto 479 chorych o ciężkim przebiegu COVID-19, bez choroby zapalnej jelit.

Dysbioza i metabolity drobnoustrojów jelitowych wpływają na odpowiedź immunologiczną, stan zapalny i rozwój choroby w płucach. Chociaż nadal jest to podkreślone, warunki te mogą mieć duże znaczenie w odniesieniu do ciężkości COVID-19. Mikroorganizmy jelitowe są w stanie regulować obszary śluzówki oddalone od jelita poprzez swoje metabolity, takie jak krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA), które mogą docierać do innych narządów przez krwioobieg, wywierając regulację immunologiczną i indukując immunoglobulin oraz działanie przeciwzapalne [56]. Zdrowa mikroflora może przeciwdziałać infekcjom dróg oddechowych, w tym wirusowi grypy typu A (IAV) [46] oraz *Streptococcus pneumoniae* [46], modulując funkcje efektorowych komórek odpornościowych, w tym makrofagów pęcherzykowych i neutrofilii, poprzez agonistów receptorów podobnych do domeny oligomeryzacji (NOD) wiążącej nukleotydy [31]. Podobnie jak układ jelitowy, mikrobiom oddechowy jest złożony, a zróżnicowane zbiorowiska bakteryjne należące do *Bacteroidetes*, *Firmicutes* i *Proteobacteriaphyla* zamieszkują każdą niszę. Ochronną rolę w odporności odgrywa również mikrobiom oddechowy [56]. Grypa może wpływać na przyleganie patogenych bakterii do komórek oddechowych, zwiększa-

jąc infekcje i choroby *in vivo* [46], co sugeruje interakcję między patogenami wirusowymi i bakteriami nie tylko w jelitach, ale także w drogach oddechowych.

## PODSUMOWANIE

Szybko rozprzestrzeniająca się pandemia spowodowana SARS-CoV-2 wywołała globalną potrzebę licznych badań nad oddziaływaniem wirusa na organizm człowieka. Wyniki przeprowadzonych analiz udowodniły coraz większy wpływ zakażenia wirusem SARS-CoV-2 na przewód pokarmowy. Wirus ten wykazuje tropizm nie tylko do komórek nabłonkowych wyściełających drogi oddechowe, ale także do komórek przewodu pokarmowego. Taki mechanizm może w konsekwencji prowadzić do uszkodzenia tych komórek oraz wywoływania licznych dolegliwości żołądkowo-jelitowych. Droga fekalno-oralna stała się również wysoce prawdopodobnym szlakiem transmisji zakażenia.

Z epidemiologicznego a tak naprawdę klinicznego punktu widzenia należy zwracać szczególną uwagę na występowanie dolegliwości żołądkowo-jelitowych, aby w jak najszybciej wdrożyć prawidłowe postępowanie diagnostyczno-lecznicze i tym samym zmniejszyć liczbę zgonów oraz ryzyko rozprzestrzeniania się wirusa SARS-CoV-2 w ogólnej populacji.

## PIŚMIENNICTWO

1. An P, Chen H, Ren H, et al.: Gastrointestinal symptoms onset in COVID-19 patients in Wuhan, China. *Dig Dis Sci*. 2020;2:1-10.
2. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med*. 2002;346: 334-339.
3. Boettler T, Newsome PN, Mondelli MU, et al.: Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID Position Paper. *JHEP Rep*. 2020;2:100113.
4. Cai Q, Huang D, Yu H, et al.: COVID-19: abnormal liver function tests. *J Hepatol*. 2020 Sep;73(3):566-574.
5. Carvalho A, Alqusairi R, Adams A, et al.: SARS-CoV-2 gastrointestinal infection causing hemorrhagic colitis: Implications for detection and transmission of COVID-19 disease. *Am J Gastroenterol*. 2020; 115(6):942-946.
6. Chai X, Hu L, Zhang Y, et al.: Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *bioRxiv*. 2020.02.03.931766.
7. Chan JF, Kok KH, Zhu Z, et al.: Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect*. 2020; 9:221-36.
8. Chen L, Zhao J, Peng J, et al.: Detection of SARS-CoV-2 in saliva and characterization of oral symptoms in COVID-19 patients. *Cell Prolif* 2020;53:e12923.
9. Chen LJ, Lou J, Bai Y, et al.: COVID-19 disease with positive fecal and negative pharyngeal and sputum viral tests. *Am J Gastroenterol*. 2020; 115(5):790-796.
10. 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): 507-513.
11. Coke Ch.J., et al.: SARS-CoV-2 Infection and Oral Health: Therapeutic Opportunities and Challenges. *J. Clin. Med*. 2021, 10.1: 156.
12. Fang D, Ma J, Guan J, et al.: Manifestations of digestive system in hospitalized patients with novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a single-center, descriptive study. *Chin J Dig* 2020;12:151-156.

13. Fauci AS, Lane HC, Redfield RR. Covid-19 – navigating the uncharted. *N Engl J Med.* 2020; 382:1268-9.
14. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al.: Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18): 1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
15. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology.* 2020;158:1518-1519.
16. Han C, Duan C, Zhang S, et al.: Digestive symptoms in COVID-19 patients with mild disease severity: Clinical presentation, stool viral RNA testing, and outcomes. *Am J Gastroenterol.* 2020 Jun;115(6):916-923. doi: 10.14309/ajg.0000000000000664.
17. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al.: First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med.* 2020;382(10):929-36.
18. Huang C, Wang Y, Li X, et al.: Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497-506.
19. Jenniger EJ, Kapila R. Public health issues with *Candida auris* in COVID-19 patients. *World Med Policy.* 2021 Dec; 13(4): 766-772
20. Kai H, Kai M. Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors – Lessons from available evidence and insights into COVID-19. *Hypertens Res.* 2020;43:648-654.
21. Kukla M, Skonieczna-Żydecka K, Kotfis K, et al.: COVID-19, MERS and SARS with concomitant liver injury – systematic review of the existing literature. *J Clin Med.* 2020;9:1420.
22. Kusiak A, Cichońska D, Tubaja M, et al.: COVID-19 manifestation in the oral cavity – a narrative literature review. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2021 Oct; 41(5): 395-400.
23. Lai CC, Shih TP, Ko WC, et al.: (2020). Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrobial Agents.* 2020;55(3):105924.
24. Lake MA. What we know so far: COVID-19 current clinical knowledge and research. *Clin Med.* 2020;20(2):124-127. doi: 10.7861/clinmed.2019-coron.
25. Lei HY, Ding YH, Nie K, et al.: Potential effects of SARS-CoV-2 on the gastrointestinal tract and liver. *Biomed Pharmacother.* 2021;133:111064.
26. Lei P, Mi M, Pengcheng Y, 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(5):766-773. doi: 10.14309/ajg.0000000000000620.
27. Leung WK, To K, Chan PKS, et al.: Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. *Gastroenterology.* 2003;125:1011-1017.
28. Liang W, Feng Z, Rao S, et al.: Diarrhoea may be underestimated: a missing link in 2019 novel coronavirus. *Gut.* 2020;69:1141-1143.
29. Liu Q, Wang RS, Qu GQ, et al.: Gross observation report on autopsy of dead corpse system of covid-19. *J Forensic Med.* 2020; 36(1):21-3.
30. Li Y, Xiao S. Hepatic involvement in COVID-19 patients: pathology, pathogenesis, and clinical implications. *J Med Virol.* 2020 Sep;92(9):1491-1494. doi: 10.1002/jmv.25973.
31. Negi S, Das DK, Pahari S, et al.: Potential role of gut microbiota in induction and regulation of innate immune memory. *Front Immunol.* 2019;10:2441. doi: 10.3389/fimmu.2019.02441.
32. Norsa L, Indriolo A, Sansotta N, et al.: Uneventful course in IBD patients during SARS-CoV-2 outbreak in northern Italy. *Gastroenterology.* 2020;159(1):371-372. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.062>
33. 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.
34. Perisetti A, Gajendran M, Goyal H. Putative mechanisms of diarrhea in COVID-19. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020; 18:3054-3055.
35. Quigley EM, Hasler WL, Parkman HP. AGA technical review on nausea and vomiting. *Gastroenterology.* 2020;120:263-286.
36. Ren YF, Rasubala L, Malmstrom H, et al. Dental care and oral health under the clouds of COVID-19. *JDR Clin Trans Res* 2020; 5:202-210.
37. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al.: Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020;323:2052-2059.
38. Song S, Jun S, Lianguru S, et al.: Involvement of digestive system in COVID-19: manifestations, pathology, management and challenges. *Therap Adv Gastroenterol.* 2020; 13:17562848 20934626.
39. Sonzogni A, Previtali G, Seghezzi M, et al.: Liver and COVID 19 infection: a very preliminary lesson learnt from histological post-mortem findings in 48 patients. *Preprints.org*2020.
40. Sultan S, Altayar O, Siddique SM, et al.: AGA Institute rapid review of the GI and liver manifestations of COVID-19, meta-analysis of international data, and recommendations for the consultative management of patients with COVID-19. *Gastroenterology.* 2020;159:320-334.
41. Tian Y, Rong L, Nian W, et al.: Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020; 00:1-9.
42. Villapol S. Gastrintestinal symptoms associated with COVID-19: impact on the gut microbiome. *Translat Res.* 2020;226:57-69.
43. Wander P, Epstein M, Bernstein D. COVID-19 presenting as acute hepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2020 Jun;115(6):941-942. doi: 10.14309/ajg.0000000000000660.
44. 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(11):1061-1069.
45. Wang W, Wang W, Wang W, et al.: Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA.* 2020 May 12;323(18):1843-1844. doi: 10.1001/jama.2020.3786.
46. Wisniewski A, Kirchgessner J, Seksik P, et al.: Increased incidence of systemic serious viral infections in patients with inflammatory bowel disease associates with active disease and use of thiopurines. *United European Gastroenterol J.* 201914;8(3):303-313. doi: 10.1177/2050640619889763.
47. Wu F, Zhao S, Yu B, et al.: A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature.* 2020;579(7798): 265-269. doi: 10.1038/s41586-020-2008-3.
48. Wu YJ, Guo C, Tang L, et al.: Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5(5):434-5.
49. Xiao F, Tang M, Zheng X, et al.: Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* 2020;158:1831-1833.
50. 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.
51. Xu J, Li Y, Gan F, et al.. Salivary glands: potential reservoirs for covid-19 asymptomatic infection. *J Dent Res*2020;99:989.
52. Xu L, Liu J, Lu M, et al.: Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int.* 2020;40:998-1004.
53. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al.: Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8:420-422.
54. Ye L, Yang Z, Liu J, et al.: Digestive system manifestations and clinical significance of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic literature review. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021;36:1414-1422.
55. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5: 428-430.
56. Zhang D, Li S, Wang N, et al.: The cross-talk between gut microbiota and lungs in common lung diseases. *Front Microbiol.* 2020; 11: 301. doi: 10.3389/fmicb.2020.00301.
57. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al.: A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020; 579: 270-273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
58. Zhou Z, Zhao N, Shu Y, et al.: Effect of gastro-intestinal symptoms of patients infected with COVID-19. *Gastroenterology.* 2020;158(8):2294-2297.
59. Zhu LR, Mao R, Fiorino G, et al.: 2nd Interview COVID-19 ECCO Taskforce, 2020. <https://www.ecco-ibd.eu/publications/covid-19.html>

**Adres do korespondencji:**

Anna Gieniusz  
Wydział Medyczny Uczelni Łazarskiego  
02-662 Warszawa, ul. Świeradowska 43  
Tel.: +48 504 257 625  
e-mail: 42192@lazarski.pl