

Патология экзокринной части поджелудочной железы при новой коронавирусной инфекции COVID-19

Д. И. Трухан, Е. Н. Деговцов

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск

РЕЗЮМЕ

Начальным этапом заражения является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ2). Уровни рецепторов АПФ2 в экзокринных клетках и островковых клетках поджелудочной железы выше, чем в легких, что предполагает потенциальную возможность инфекции SARS-CoV-2 вызывать повреждение поджелудочной железы, и прежде всего развитие острого панкреатита. Установлено, что SARS-CoV-2 может инфицировать экзокринные и эндокринные клетки поджелудочной железы *ex vivo* и *in vivo*. В электронных поисковых системах PubMed и Scopus нами проведен поиск литературы о связи новой коронавирусной инфекции COVID-19 с патологией поджелудочной железы с акцентом на SARS-CoV-2 или COVID-19 и «поджелудочная железа» и «панкреатит». Найденные источники свидетельствуют, что возможны прямые, не прямые (косвенные) и системные механизмы повреждения поджелудочной железы при COVID-19. В обзоре рассмотрены распространенность острого панкреатита при COVID-19, особенности диагностики, клиники и прогноза. Отдельное внимание обращено на гиперферментемию, наблюдаемую при COVID-19. В заключение отмечается, что существуют достаточно убедительные доказательства связи между острым панкреатитом и COVID-19, но диагностика острого панкреатита, связанного с COVID-19, является сложной задачей, поскольку необходимо исключить другие потенциальные этиологические факторы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: новая коронавирусная инфекция (COVID-19), поджелудочная железа, экзокринная часть поджелудочной железы, острый панкреатит, патогенез, диагностика, клиника, прогноз.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pathology of exocrine part of pancreas in new coronavirus infection COVID-19

D. I. Trukhan, E. N. Degovtsov

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

SUMMARY

The initial stage of infection is the penetration of SARS-CoV-2 into target cells that have receptors for angiotensin-converting enzyme type II (ACE2). Levels of ACE2 receptors in exocrine and islet cells of the pancreas are higher than in the lungs, suggesting the potential for SARS-CoV-2 infection to cause pancreatic injury, and most notably the development of acute pancreatitis. It has been established that SARS-CoV-2 can infect exocrine and endocrine cells of the pancreas *ex vivo* and *in vivo*. In the electronic search engines PubMed and Scopus, we searched for literature on the association of a new coronavirus infection COVID-19 with pancreatic pathology, with an emphasis on 'SARS-CoV-2' or 'COVID-19' and 'pancreas' and 'pancreatitis'. The sources found indicate that direct, indirect and systemic mechanisms of damage to the pancreas in COVID-19 are possible. The review considers the prevalence of acute pancreatitis in COVID-19, features of diagnosis, clinic and prognosis. Special attention is paid to hyperenzymemia observed in COVID-19. The conclusion notes that there is fairly strong evidence for an association between acute pancreatitis and COVID-19, but the diagnosis of acute pancreatitis associated with COVID-19 is challenging as other potential etiological factors must be ruled out.

KEY WORDS: new coronavirus infection (COVID-19), pancreas, exocrine pancreas, acute pancreatitis, pathogenesis, diagnosis, clinic, prognosis.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Распространяемая вирусом SARS-CoV-2 пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) стала вызовом для всех медицинских специальностей и систем здравоохранения всех стран мира [1].

Входные ворота возбудителя новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 – эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника. Начальным этапом заражения является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ2). Клеточная трансмембранная сериновая протеаза типа 2 (ТСП2) способствует связыванию вируса с АПФ2, активируя его S-протеин, необходимый для проникновения SARS-CoV-2 в клетку [2].

АПФ2 располагается в цитоплазматической мембране многих типов клеток человека, в том числе в альвеолярных клетках II типа в легких и энтероцитах тонкого кишечника, эндотелиальных клетках артерий и вен, клетках гладкой мускулатуры артерий, макрофагов. АПФ2 и ТСП2 обнаружены в клетках тканей органов дыхания, пищевода, кишечника, сердца, надпочечников, мочевого пузыря, головного мозга и других.

Рецептор АПФ2 экспрессируется на всем протяжении желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включая поджелудочную железу [3]. При этом отмечено, что уровни рецепторов АПФ2 в экзокринных клетках и островковых клетках поджелудочной железы выше, чем в легких [4, 5], что предполагает потенциальную

возможность инфекции *SARS-CoV-2* вызывать повреждение поджелудочной железы, и прежде всего развитие острого панкреатита.

В экспериментальном исследовании показано, что АПФ2 и ТСП2 коэкспрессируются в протоковых клетках поджелудочной железы, что может обеспечивать проникновение вируса [6], при этом заражение *SARS-CoV-2* культур человеческих органоидных плюрипотентных стволовых клеток (iPSC) поджелудочной железы, содержащих эндокринные и экзокринные клетки, подтверждает его инфекционность и сопровождается повышением уровня ключевого воспалительного цитокина CXCL12, вызывающего повреждение рибосом и развитие дисфункции поджелудочной железы [7].

В культивируемых бета-клетках человека, которые не коэкспрессируют АПФ2 и ТСП2, но экспрессируют белки проникновения вируса (нейропилин 1), продемонстрировано, что *SARS-CoV-2* реплицируется и вызывает морфологические, транскрипционные и функциональные изменения в клетках, а также нарушение стимулированной глюкозой секреции инсулина [6]. В исследовании международной группы ученых показано, что даже в отсутствие манифестного впервые выявленного сахарного диабета некроптозная гибель клеток, инфильтрация иммунных клеток и вирусная инфекция *SARS-CoV-2* бета-клеток поджелудочной железы могут способствовать разной степени метаболической дисрегуляции у пациентов с COVID-19 [8].

При патологоанатомическом исследовании у пациентов с новой коронавирусной инфекцией нуклеокапсидный белок *SARS-CoV-2* обнаружен в экзокринных (ацинозных) клетках и эндокринных (бета-клетках) поджелудочной железы [6]. Таким образом, *SARS-CoV-2* может инфицировать экзокринные и эндокринные клетки поджелудочной железы *ex vivo* и *in vivo* [9].

В электронных поисковых системах PubMed и Scopus нами проведен поиск литературы о связи новой коронавирусной инфекции COVID-19 с патологией поджелудочной железы с акцентом на *SARS-CoV-2* или COVID-19 и «поджелудочная железа» и «панкреатит».

Новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), вызываемую *SARS-CoV-2*, предлагается рассматривать в качестве нового этиологического инфекционного фактора острого панкреатита [4, 5, 9, 10].

Патогенетические механизмы

Повреждение поджелудочной железы при COVID-19 может быть вызвано непосредственно цитопатическим эффектом на ацинозные клетки, опосредованным локальной репликацией *SARS-CoV-2* [10–12]. Доказательством прямого повреждения поджелудочной железы в результате вирусной амплификации является обнаружение РНК *SARS-CoV-2* в образце псевдокисты поджелудочной железы [13].

С другой стороны, повреждение поджелудочной железы может быть вызвано косвенно системными реакциями на дыхательную недостаточность или измененным иммунным ответом, вызванным инфекцией

SARS-CoV-2, что также приводит к полиорганному поражению [10]. Повреждение поджелудочной железы чаще встречается при тяжелом течении COVID-19, чем при легком, что, вероятно, было вызвано цитокиновым штормом и иммунными изменениями [5]. Таким образом, острый панкреатит может быть вторичным индикатором цитокинового шторма и системного воспаления [10].

Системное воспаление, особенно у детей, может вызывать ОП. Уровни иммунных медиаторов, связанных с ОП, в том числе интерлейкина (ИЛ)-1 β , ИЛ-10, интерферона- γ , моноцитарного хемотаксического белка 1 и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), выше в плазме пациентов с COVID-19, что свидетельствует о непрямом поражении поджелудочной железы [12].

Системная полиорганная дисфункция при COVID-19 сопровождается повышенным уровнем амилазы и липазы [11].

Таким образом, возможны прямые, не прямые (косвенные) и системные механизмы повреждения поджелудочной железы при COVID-19 [14].

Большинство пациентов с COVID-19 перед поступлением принимали жаропонижающие препараты в высоких дозах, что дополнительно может способствовать медикаментозному повреждению поджелудочной железы [15], о возможности которого свидетельствуют целый ряд источников [16–18].

Определенную роль могут играть и иммуногенетические факторы. Известно, что одним из важных факторов, влияющих на прогрессирование заболевания при вирусных и бактериальных инфекциях, является система человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) [19]. Чрезвычайная изменчивость молекул HLA имеет решающее значение для диверсификации представления антигена Т-клеткам. В сочетании с появлением новых штаммов и быстро развивающейся способностью белков *SARS-CoV-2* уклоняться от иммунного ответа, HLA-опосредованный иммунитет при COVID-19 имеет решающее значение [20], но он далеко не до конца изучен [21–24]. Связь между HLA и COVID-19 заслуживает изучения на более крупных когортах пациентов. Были изучены только ограниченные наборы аллелей HLA. Другим ограничением исследований может быть то, что в настоящее время невозможно оценить относительную важность типа HLA в корреляции с известными модифицирующими заболеванием факторами риска, такими как возраст и сопутствующие клинические заболевания [22]. Вместе с тем отмечена связь определенных аллелей HLA с развитием острого и хронического панкреатита [25–27].

Распространенность острого панкреатита (ОП) при COVID-19

В ряде сообщений острый панкреатит описывается как начальное проявление у пациентов с COVID-19 [28–31]. В обзоре клинических случаев, описанных в литературе, отмечается, что ОП, связанный с COVID-19, встречается у лиц любого пола и возраста, у пациентов с сопутствующей

щими заболеваниями и без них. ОП при COVID-19 может быть зарегистрирован в начале или через несколько дней заболевания. Обычно это связано с пневмонией. Легкий панкреатит является наиболее распространенным. Течение ОП у больных COVID-19 чаще всего нетяжелое. Прогноз обычно определяется пневмонией у пациентов с COVID-19 [10].

В систематическом обзоре [11] отмечается, что совокупная распространенность ОП у пациентов с COVID-19 составляет 3,1 % (95 % ДИ: 1,6–5,1 %, I² = 98,3 %). Однако авторы отмечают, что частота занижена, поскольку в двух исследованиях были исключены пациенты, у которых ОП развился во время госпитализации. Проведенный анализ чувствительности с исключением этих исследований показал, что общая распространенность ОП составляет 6,7 % [11].

В итальянском ретроспективном исследовании [32] было отмечено, что 19 % (15 из 78) пациентов с COVID-19, находившихся в отделении респираторной реанимации, соответствовали критериям острого панкреатита [33]. При этом желчнокаменная болезнь (ЖКБ) была отмечена у 7 % пациентов, а указания на прием алкоголя отсутствовали. Авторы высказали предположение, что именно *SARS-CoV-2* может играть роль в этиологии острого панкреатита у данных пациентов.

Этот «идиопатический» панкреатит может указывать на вирусную этиологию у пациентов с COVID-19. При анализе 66 исследований [34] в которых изучались взаимосвязь COVID-19 и ОП, большинство случаев ОП рассматривались как идиопатические.

В систематическом обзоре и метаанализе ученых из США [35], в который были включены четыре обсервационных исследования с участием 2419 пациентов, продемонстрировано, что пациенты с COVID-19 чаще имели неизвестную или идиопатическую этиологию острого панкреатита (ОШ = 4,02; 95 % ДИ: 1,32–12,29) по сравнению с пациентами без COVID-19.

Повышенная распространенность неизвестной / идиопатической этиологии у пациентов с сопутствующим заболеванием позволяет предположить, что *SARS-CoV-2* сам по себе может вызывать ОП у некоторых пациентов (возможно, за счет более высокой плотности рецепторов ACE2) [11].

В рамках крупного ретроспективного исследования одной системы здравоохранения в Нью-Йорке было обследовано 48012 госпитализированных пациентов, из которых 11883 человека были инфицированы *SARS-CoV-2* [28]. Из общей популяции 189 человек соответствовали критериям панкреатита, 32 при поступлении были положительными на COVID-19. Среди пациентов с COVID-19 наиболее распространенной этиологией была идиопатическая (69 %), по сравнению с 21 % у пациентов с отрицательным результатом на COVID-19 ($p < 0,0001$). У COVID-19-негативных пациентов наиболее часто встречались билиарная и алкогольная этиологии (34 и 37 % соответственно), как и в общей популяции.

Другое исследование, проведенное одной крупной системой здравоохранения в Миннесоте, показало ана-

логичные результаты при сравнении пациентов с панкреатитом с COVID-19 и без него. Пациенты с COVID-19 и панкреатитом имели идиопатическую этиологию в 57 % случаев по сравнению с 2 % у пациентов без COVID-19.

В многоцентровом британском исследовании COVID PAN [37] с 1 марта по 23 июля 2020 года был проведен анализ этиологических факторов ОП у 1628 пациентов. Камни в желчном пузыре были преобладающей этиологией ОП (43,6 %), за ними следовали ОП, связанный с алкоголем (25,8 %), и идиопатический ОП (21,5 %). За идиопатической группой в дальнейшем наблюдали в течение 12 месяцев, и после завершения соответствующих исследований у 14,4 % когорты осталась идиопатическая этиология.

Пандемия COVID-19 оказала влияние на этиологию ОП. За 1358 пациентами наблюдали в течение 12 месяцев, и 187 пациентов были госпитализированы повторно. У 77 (41,2 %) пациентов был панкреатит, связанный с алкоголем, у 54 (28,9 %) – ЖКБ, у 22 (11,8 %) пациентов – идиопатический ОП и у 4 (2,1 %) – ОП, связанный с эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографией. Сто тринадцать из 187 пациентов были повторно госпитализированы во время второй волны пандемии *SARS-CoV-2* (после сентября 2020 года) с преимущественно алкогольной этиологией ОП (49 пациентов, 43,3 %) [37].

Анализ семи когортных исследований (шесть ретроспективных и одно проспективное) показал значительно более высокую частоту идиопатического ОП у пациентов с COVID-19, чем у пациентов без COVID-19 [28, 38].

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 выдвигает *SARS-CoV-2* на первое место среди других вирусных инфекций, ранее рассматриваемых в качестве вероятных инфекционных факторов идиопатического панкреатита, в частности вируса гепатита, вируса Коксаки и другие [39–48].

Диагностика, клиника и прогноз

Описания клинических случаев и ретроспективные когортные исследования свидетельствуют о связи COVID-19 и патологии поджелудочной железы, и прежде всего развития острого панкреатита [10, 49]. Во всех описанных в литературе случаях развития острого панкреатита для диагностики использовались Атлантские критерии ОП [33]. Клинические и визуализационные данные, свидетельствующие об остром панкреатите, гиперлипаземия отмечались при наличии и даже при отсутствии респираторных симптомов [50].

В многоцентровое британское исследование COVID PAN [51] за период исследования с 1 марта по 23 июля 2020 года было включено 1777 пациентов с ОП. У 149 (8,3 %) пациентов была сопутствующая инфекция *SARS-CoV-2*. В целом *SARS-CoV-2* – положительные пациенты относились к мужчинам старшего возраста и более склонным к развитию тяжелого ОП и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) ($p < 0,001$). Нескорректированный анализ показал, что *SARS-CoV-2* – положительные пациенты с ОП чаще нуждались в го-

спитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) (ОШ = 5,21; $p < 0,001$), характеризовались местными осложнениями (ОШ = 2,91; $p < 0,001$), стойкой органной недостаточностью (ОШ = 7,32; $p < 0,001$), длительным пребыванием в стационаре (ОШ = 1,89; $p < 0,001$) и более высокой 30-дневной смертностью (ОШ = 6,56; $p < 0,001$).

Американские исследователи [34] указывают, что пациентам с COVID-19 и ОП чаще требовалась искусственная вентиляция легких (ИВЛ) и у них отмечалась большая продолжительность нахождения в стационаре. Пациенты с COVID-19 и ОП имели высокую суммарную смертность (18,5 %) и значительно худшие клинические исходы [11].

В многоцентровом проспективном индийском исследовании [52] у пациентов с ОП и инфекцией *SARS-CoV-2* смертность была выше (ОШ = 2,8; 95 % ДИ: 1,5–5,3), чем у пациентов с ОП без COVID-19, что в значительной степени было связано с тяжестью течения COVID-19.

В систематическом обзоре и метаанализе [35] проводилось сравнение исходов острого панкреатита среди пациентов с COVID-19 и без него. В обзор были включены четыре обсервационных исследования с участием 2419 пациентов. Наличие COVID-19 значительно повышало вероятность летального исхода (ОШ = 4,10; 95 % ДИ: 2,03–8,29) у пациентов с острым панкреатитом. Эти пациенты также имели повышенную частоту тяжелого панкреатита (ОШ = 3,51; 95 % ДИ: 1,19–10,32), некротизирующего панкреатита (ОШ = 1,84; 95 % ДИ: 1,19–2,85) и большую продолжительность пребывания в стационаре (ОШ = 2,88; 95 % ДИ: 1,50–5,52) по сравнению с пациентами без COVID-19.

В американском сравнительном исследовании [53] продемонстрировано, что пациенты с COVID-19, у которых развился острый панкреатит, по сравнению с пациентами с COVID-19, но без панкреатита, имели более высокую смертность (12,4 % против 3,7%; $p < 0,001$), более частые случаи инсульта (3,6 % против 1,7%; $p = 0,005$), большее количество госпитализаций (28,2 % против 10,6%; $p < 0,001$) и более высокие показатели госпитализации в ОРИТ (9,5 % против 3,2%; $p < 0,001$).

Подводя итог приведенным исследованиям, можно отметить, что сосуществование ОП с заболеванием COVID-19 связано с худшим прогнозом, чем ОП без инфекции *SARS-CoV-2*.

Гиперферментемия при COVID-19

Отдельного внимания заслуживает гиперферментемия, наблюдаемая при новой коронавирусной инфекции. При COVID-19 отмечается аномальное повышение уровня липазы и амилазы в сыворотке [54–56].

Так, в исследовании турецких ученых [56], в котором было обследовано 1378 пациентов COVID-19, было отмечено повышение амилазы у 316 (23,00 %), при этом ОП в соответствии с Атлантскими критериями был диагностирован только у 6 (1,89 %) пациентов. Согласно проведенному однофакторному и многомерному анализу повышенные уровни амилазы были в значительной степени связаны с тяжестью COVID-19 (ОШ = 4,37; $p < 0,001$).

Повышение уровня ферментов ПЖ было обычным явлением у пациентов с COVID-19 и было связано с неблагоприятными клиническими исходами. В систематическом обзоре и метаанализе [57] исследований сообщается о распространенности и влиянии повышенных ферментов поджелудочной железы (определяемых как повышение уровней амилазы и [или] липазы выше верхнего предела нормального значения [ВПН]) при COVID-19. В метаанализ было включено 36496 пациентов из 21 исследования. Общая распространенность и смертность от повышенных ферментов поджелудочной железы ($>$ ВПН) при COVID-19 составляли 25,4 % (95 % ДИ: 15,8–36,2 %) для амилазы и 34,6 % (95 % ДИ: 25,5–44,4 %) – для липазы. Общая распространенность и смертность при гиперферментемии поджелудочной железы ($>$ 3 $\times$ ВПН) составляли 6,1 % (95 % ДИ: 3,6–9,2 %) и 39,2 % (95 % ДИ: 18,7–61,6 %) соответственно. Пациенты с гиперферментемией имели худшие клинические исходы, включая потребность в госпитализации ОРИТ, ИВЛ и смертность.

В американском исследовании методом «случай – контроль» [58] в двух крупных третичных системах здравоохранения исследовались пациенты с болезнью COVID-19, у которых были зарегистрированы уровни липазы. Данные проанализированы для изучения первичных исходов смертности, продолжительности пребывания и использования интенсивной терапии у пациентов с гиперлипаземией, а также корреляции с D-димером и исходами. Авторами отмечены высокая распространенность гиперлипаземии (43 %) без клинического панкреатита. При этом гиперлипаземия была связана с более высокой смертностью и использованием ОРИТ и коррелировала с повышенным уровнем D-димера.

Взаимосвязи между повышенным уровнем ферментов ПЖ и прогнозом у пациентов с COVID-19 рассматривались и в рамках систематического обзора и метаанализа китайских ученых [59], в который было включено 13 исследований (24353 участника). Совокупная распространенность повышения уровней ферментов ПЖ у пациентов с COVID-19 составила 24 % (18–31 %), ОШ смертности составило 2,5 (95 % ДИ: 1,7–3,6), объединенное ОШ госпитализации в ОРИТ составило 4,4 (95 % ДИ: 2,8–3,6), а объединенное ОШ повреждения почек, дыхательной недостаточности и повреждения печени составило 3,5 (95 % ДИ: 1,6–7,4), 2,0 (95 % ДИ: 0,5–8,7) и 2,3 (95 % ДИ: 1,4–3,9) соответственно. Кроме того, анализ в подгруппах показал, что, хотя повышение уровней ферментов ПЖ более трех раз выше верхней границы нормы (ВПН) было в значительной степени связано со смертностью (ОШ = 4,4; 95 % ДИ: 2,1–9,4), казалось, что легкое повышение ферментов ПЖ до 1–3 ВПН также имело значительный риск смертности (ОШ = 2,3; 95 % ДИ: 1,5–3,5).

Гиперлипаземия при COVID-19, не соответствующая определению панкреатита, вероятно, вызвана критическим состоянием. Американские исследователи [60] выделяют три группы пациентов с COVID-19, у которых может быть повышенный уровень липазы: 1) пациенты

в критическом состоянии, у которых уровень липазы ниже трех ВПН; 2) пациенты в критическом состоянии, у которых уровень липазы выше трех ВПН, но не соответствует Атлантским критериям панкреатита; 3) пациенты с панкреатитом, соответствующие Атлантским критериям (с известной этиологией панкреатита, а также идиопатическим панкреатитом, который может быть вызван инфекцией COVID-19).

Пост-COVID синдром

Отмечается, что поражение поджелудочной железы может быть одним из проявлений пост-COVID – синдрома [61]. В последние годы гипертриглицеридемия рассматривается в качестве одной из основных причин острого панкреатита, а гиперлипидемия часто встречается у пациентов с COVID-19, достигая 33 %. Китайские исследователи предполагают, что гиперлипидемия может играть роль в развитии острого панкреатита у пациентов с COVID-19 и пост-COVID-19 [62].

Таким образом, оценка функции поджелудочной железы должна быть усилена у пациентов, перенесших COVID-19, – как у взрослых, так и детей [11].

Необходимо отметить, что в литературе описаны случаи развития острого панкреатита, связанные с вакцинацией против *SARS-CoV-2*. Так, при использовании мРНК-вакцины Pfizer-BioNTech развитие острого панкреатита было отмечено после введения первой дозы вакцины [63–65], так и при повторном введении [66].

Заключение

Проведенный обзор литературы позволяет предполагать, что *SARS-CoV-2* является новым этиологическим инфекционным фактором ОП.

Существуют достаточно убедительные доказательства связи между ОП и COVID-19, но диагностика ОП, связанного с COVID-19, является сложной задачей, поскольку необходимо исключить другие потенциальные этиологические факторы [67].

Важно обратить внимание на связь между инфекцией COVID-19 и ОП [30], однако данные о патогенетических механизмах развития ОП на фоне инфекции *SARS-CoV-2* еще ограничены и предполагают проведение дальнейших исследований, включающих эксперименты на животных моделях и многоцентровые когортные исследования с участием большого числа пациентов.

Список литературы / References

- Гриневич ВБ, Губонина ИВ, Дошечин ВЛ и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный консенсус 2020. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19 (4): 2630. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2630. Grinevich V.B., Gubonina I.V., Doshchitsin V.L., et al. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National Consensus Statement 2020. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020; 19 (4): 2630. (In Russ.) DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2630.
- Временные методические рекомендации Минздрава РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (15-я версия от 22.02.2022). Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_347896/ Temporary guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation 'Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19)' (15th version of 02/22/2022). Access mode: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_347896/

- Liu F, Long X, Zhang B, Zhang W, Chen X, Zhang Z et al. ACE2 expression in pancreas may cause pancreatic damage after SARS-CoV-2 infection. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020 Aug; 18 (9): 2128–2130.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.04.040.
- Zhang H, Kang Z, Gong H, Xu D, Wang J, Li Z et al. Digestive system is a potential route of COVID-19: an analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process. Gut 2020; 69: 1010–1018. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320953>
- Samanta J, Gupta R, Singh MP, Patnaik I, Kumar A, Kochhar R. Coronavirus disease 2019 and the pancreas. 2020 Dec; 20 (8): 1567–1575. DOI: 10.1016/j.pan.2020.10.035.
- Müller JA, Groß R, Conzelmann C, Krüger J, Merle U, Steinhart J et al. SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas. Nat Metab 2021 Feb; 3 (2): 149–165. DOI: 10.1038/s42255-021-00347-1
- Shaharuddin H, Wang V, Santos RS, Gross A, Wang Y, Jawanda H et al. Deleterious effects of SARS-CoV-2 infection on human pancreatic cells. Front Cell Infect Microbiol. 2021 Jun 23; 11: 678482. DOI: 10.3389/fcimb.2021.678482.
- Steenblock C, Richter S, Berger I, Barovic M, Schmid J, Schubert U, Jarzebska N, von Mässenhausen A, Linkermann A, Schürmann A, Pablik J, Dienemann T, Evert K, Rodionov RN, Semanova NY, Zinslerling VA, Gainetdinov RR, Baretton G, Lindemann D, Solimena M, Ludwig B, Bornstein SR. Viral infiltration of pancreatic islets in patients with COVID-19. Nat Commun. 2021 Jun 10; 12 (1): 3534. DOI: 10.1038/s41467-021-23886-3.
- Pandanaboyana S. Exploring Koch's postulate for SARS-CoV-2-induced acute pancreatitis: is it all about the ACE? Br J Surg. 2021 Aug 19; 108 (8): 879–881. DOI: 10.1093/bjs/zna178.
- Jabłońska B, Olakowski M, Mrowiec S. Association between acute pancreatitis and COVID-19 infection: What do we know? World J Gastrointest Surg. 2021 Jun 27; 13 (6): 548–562. DOI: 10.4240/wjgs.v13.i6.548.
- Abramczyk U, Nowaczynski M, Stomczyński A, Wojnicz P, Zatyka P, Kuzan A. Consequences of COVID-19 for the Pancreas. Int J Mol Sci. 2022 Jan 13; 23 (2): 864. DOI: 10.3390/ijms23020864.
- Onoyama T, Koda H, Hamamoto W, Kawahara S, Sakamoto Y, Yamashita T, Kurumi H, Kawata S, Takeda Y, Matsumoto K, Isomoto H. Review on acute pancreatitis attributed to COVID-19 infection. World J Gastroenterol. 2022 May 21; 28 (19): 2034–2056. DOI: 10.3748/wjg.v28.i19.2034.
- Schepis T, Larghi A, Papa A, Miele L, Panzuto F, De Biase L, Annibale B, Cattani P, Rapaccini GL. SARS-CoV2 RNA detection in a pancreatic pseudocyst sample. Pancreatol. 2020 Jul; 20 (5): 1011–1012. DOI: 10.1016/j.pan.2020.05.016.
- Geravandi S, Mahmoudi-Aznavah A, Azizi Z, Maedler K, Ardestani A. SARS-CoV-2 and pancreas: a potential pathological interaction? Trends Endocrinol Metab. 2021 Nov; 32 (11): 842–845. DOI: 10.1016/j.tem.2021.07.004.
- Wang F, Wang H, Fan J, Zhang Y, Zhao Q. Pancreatic Injury Patterns in Patients with Coronavirus Disease 19 Pneumonia. Gastroenterology. 2020 Jul; 159 (1): 367–370. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.03.055.
- Ruiz Rebollo ML, Tafur Sánchez C, Martín Asenjo M, Udaondo Cascante MA, González Hernández JM. Drug-induced acute pancreatitis. Gastroenterol Hepatol. 2016 Jun-Jul; 39 (6): 424–5. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2015.11.008.
- Simons-Linares CR, Elkhoully MA, Salazar MJ. Drug-Induced Acute Pancreatitis in Adults: An Update. Pancreas. 2019 Nov/Dec; 48 (10): 1263–1273. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001428.
- Zheng J, Yang QJ, Dang FT, Yang J. Drug-induced pancreatitis: An update. Arab J Gastroenterol. 2019 Dec; 20 (4): 183–188. DOI: 10.1016/j.ajg.2019.11.005.
- Medhasi S, Chantaratita N. Human Leukocyte Antigen (HLA) System: Genetics and Association with Bacterial and Viral Infections. J Immunol Res. 2022 May 26; 2022: 9710376. DOI: 10.1155/2022/9710376.
- Augusto DG, Hollenbach JA. HLA variation and antigen presentation in COVID-19 and SARS-CoV-2 infection. Curr Opin Immunol. 2022 Jun; 76: 102178. DOI: 10.1016/j.coi.2022.102178.
- Hinojosa SS, Romero V. Risk HLA alleles in South America and potential new epitopes for SARS-CoV2. Hum Immunol. 2021 Aug; 82 (8): 561–567. DOI: 10.1016/j.humimm.2021.04.005.
- Migliorini F, Torsello E, Spiezia F, Oliva F, Tingart M, Maffulli N. Association between HLA genotypes and COVID-19 susceptibility, severity and progression: a comprehensive review of the literature. Eur J Med Res. 2021 Aug 3; 26 (1): 84. DOI: 10.1186/s40001-021-00563-1.
- Bouayad A. Features of HLA class I expression and its clinical relevance in SARS-CoV-2: What do we know so far? Rev Med Virol. 2021 Nov; 31 (6): e2236. DOI: 10.1002/rmv.2236. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rmv.2236>
- Deb P, Zannat KE, Talukder S, Bhuiyan AH, Jilani MSA, Saif-Ur-Rahman KM. Association of HLA gene polymorphism with susceptibility, severity, and mortality of COVID-19: A systematic review. HLA. 2022 Apr; 99 (4): 281–312. DOI: 10.1111/han.14560.
- Трухан Д.И., Соколова Т.Ф. Гуморальный иммунитет и антигены системы HLA при заболеваниях поджелудочной железы. Топ-медицина. 1999; 2: 11–14. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26047434>
- Трухан Д.И., Соколова Т.Ф. Гуморальный иммунитет и антигены системы HLA при заболеваниях поджелудочной железы. Топ-медицина. 1999; 2: 11–14. Access mode: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26047434>
- Трухан Д.И. Иммуногенетические аспекты патогенеза острого панкреатита. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2000; 1: 8–10. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26003038>
- Трухан Д.И. Иммуногенетические аспекты патогенеза острого панкреатита. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2000; 1: 8–10. Access mode: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26003038>
- Трухан Д.И. Изменения гуморального иммунитета и антигены HLA системы при остром панкреатите. European Journal of Natural History. 2016; 4: 43–46. Access mode: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26533127>
- Inamdar S, Benias PC, Liu Y, Sejal DV, Satapathy SK, Trindade AJ; Northwell COVID-19 Research Consortium. Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 Presenting as Acute Pancreatitis. Gastroenterology. 2020 Dec; 159 (6): 2226–2228.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.08.044.

29. Aloysius MM, Thattai A, Gupta A, Sharma N, Bansal P, Goyal H. COVID-19 presenting as acute pancreatitis. *Pancreatol.* 2020 Jul; 20 (5): 1026–1027. DOI: 10.1016/j.pan.2020.05.003.
30. Gupta R, Patnaik I, Kumar A. Letter to the editor in response to COVID-19 presenting as acute pancreatitis. *Pancreatol.* 2020 Jul; 20 (5): 1021–1022. DOI: 10.1016/j.pan.2020.06.017.
31. Karimzadeh S, Manzuri A, Ebrahimi M, Huy NT. COVID-19 presenting as acute pancreatitis: Lessons from a patient in Iran. *Pancreatol.* 2020 Jul; 20 (5): 1024–1025. DOI: 10.1016/j.pan.2020.06.003.
32. Annunziata A, Coppola A, Andreozzi P, Lanza M, Simioli F, Carannante N, Di Somma C, Di Micco P, Fiorentino G. Acute Pancreatitis and COVID-19: A Single-Center Experience. *J Multidiscip Healthc.* 2021 Oct 9; 14: 2857–2861. DOI: 10.2147/jmdh.s334835.
33. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatol.* 2013 Jul-Aug; 13 (4 Suppl 2): e1–15. DOI: 10.1016/j.pan.2013.07.063.
34. Babajide OI, Ogbon EO, Adelodun A, Agbalajobi O, Ogunseun Y. COVID-19 and acute pancreatitis: A systematic review. *JGH Open.* 2022 Apr 14; 6 (4): 231–235. DOI: 10.1002/jgh3.12729.
35. Mutneja HR, Bhurwal A, Arora S, Goel A, Vohra I, Attar BM. Acute pancreatitis in patients with COVID-19 is more severe and lethal: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Gastroenterol.* 2021 Dec; 56 (12): 1467–1472. DOI: 10.1080/00365521.2021.1971757.
36. Dirweesh A, Li Y, Trukhan D, Mallery JS, Freeman ML, Amateau SK. Clinical Outcomes of Acute Pancreatitis in Patients with Coronavirus Disease 2019. *Gastroenterology.* 2020 Nov; 159 (5): 1972–1974. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.07.038.
37. Varghese C, Nayar M, Pandanaboyana S; COVIDPAN Collaborative. SARS-CoV-2 pandemic has impacted on patterns of aetiology for acute pancreatitis and management of gallstone pancreatitis in the UK. *Gut.* 2022 Jan 17; *gutjnl-2021-326845*. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-326845.
38. Miró O, Llorens P, Jiménez S, Piñera P, Burillo-Putze G, et al; Spanish Investigators on Emergency Situations TeAm (SIESTA) network. A case-control emergency department-based analysis of acute pancreatitis in Covid-19: Results of the UMC-19-S6. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2021 Nov; 28 (11): 953–966. DOI: 10.1002/jhbp.873.
39. Ramsingh AI. Cocksackieviruses and pancreatitis. *Front Biosci.* 1997 Aug 15; 2: e53–62. DOI: 10.2741/a227.
40. Трухан Д. И. Состояние гуморального иммунитета к вирусам Коксаки В при заболеваниях поджелудочной железы. *Вопросы вирусологии.* 2001; 2: 33–36. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26003133>
41. Трухан Д. И., Петренко Т. М. Особенности иммуновирологического статуса у больных хроническим панкреатитом. *Российский гастроэнтерологический журнал.* 2001; 2: 154. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26096036>
42. Трухан Д. И., Петренко Т. М. Features of the immunovirological status in patients with chronic pancreatitis. *Russian Gastroenterological Journal.* 2001; 2: 154. Access mode: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26096036>
43. Huber S, Ramsingh AI. Cocksackievirus-induced pancreatitis. *Viral Immunol.* 2004; 17 (3): 358–69. DOI: 10.1089/vim.2004.17.358.
44. Ramsingh AI. CVB-induced pancreatitis and alterations in gene expression. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2008; 323: 241–58. DOI: 10.1007/978-3-540-75546-3_11.
45. Fusilli G, De Mitri B. Acute pancreatitis associated with the measles virus: case report and review of literature data. *Pancreas.* 2009 May; 38 (4): 478–80. DOI: 10.1097/MPA.0b013e31818a3947.
46. Konstantinou GN, Liatos CN, Patelaros EG, Karagiannis SS, Karnesis LI, Mavrogianis CC. Acute pancreatitis associated with herpes simplex virus infection: report of a case and review of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009 Jan; 21 (1): 114–6. DOI: 10.1097/meg.0b013e3283005890.
47. Wang Z, Ye J, Han YH. Acute pancreatitis associated with herpes zoster: case report and literature review. *World J Gastroenterol.* 2014 Dec 21; 20 (47): 18053–6. DOI: 10.3748/wjg.v20.i47.18053.
48. Panic N, Mihajlovic S, Vujasinovic M, Bulajic M, Löhr JM. Pancreatitis Associated with Viral Hepatitis: Systematic Review. *J Clin Med.* 2020 Oct 15; 9 (10): 3309. DOI: 10.3390/jcm9103309.
49. Simons-Linares CR, Imam Z, Chahal P. Viral-Attributed Acute Pancreatitis: A Systematic Review. *Dig Dis Sci.* 2021 Jul; 66 (7): 2162–2172. DOI: 10.1007/s10620-020-06531-9.
50. de-Madaria E, Capurso G. COVID-19 and acute pancreatitis: examining the causality. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021 Jan; 18 (1): 3–4. DOI: 10.1038/s41575-020-00389-y.
51. Balthazar JA, Chehter EZ. Acute pancreatitis and COVID-19: a new target for infection? *Einstein (Sao Paulo).* 2022 Feb 21; 20: eRW6667. DOI: 10.31744/einstein_journal/2022RW6667.
52. Pandanaboyana S, Moir J, Leeds JS, Oppong K, Kanwar A, et al.; COVID PAN collaborative group. SARS-CoV-2 infection in acute pancreatitis increases disease severity and 30-day mortality: COVID PAN collaborative study. *Gut.* 2021 Jun; 70 (6): 1061–1069. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323364. Epub 2021 Feb 5. PMID: 33547182
53. Samanta J, Mahapatra SJ, Kumar N, Elhence A, Dhar J, Gupta A, Dhooria A, Bhalla A, Prasad M, Das A, Sharma R, Kochhar R, Garg PK; GAIN Study group. Virus related acute pancreatitis and virus superinfection in the 'Dual disease' model of acute pancreatitis and SARS-CoV-2 infection: A multicentre prospective study. *Pancreatol.* 2022 Apr; 22 (3): 339–347. DOI: 10.1016/j.pan.2022.01.008.
54. Annie FH, Chumbe J, Searls L, Amos J, Campbell J, Kemper S, Embrey S, Bashir M. Acute Pancreatitis Due to COVID-19 Active Infection. *Cureus.* 2021 Dec 14; 13 (12): e20410. DOI: 10.7759/cureus.20410.
55. Muzahim YE, Parish DC, Goyal H. Insights into Acute Pancreatitis Associated COVID-19: Literature Review. *J Clin Med.* 2021 Dec 16; 10 (24): 5902. DOI: 10.3390/jcm10245902.
56. Goyal H, Kopel J, Ristić B, Perisetti A, Anastasiou J, Chandan S, Tharian B, Inamdar S. The pancreas and COVID-19: a clinical conundrum. *Am J Transl Res.* 2021 Oct 15; 13 (10): 11004–11013. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34786039/>
57. Bacakisz F, Ebik B, Ekin N, Kilic J. Pancreatic damage in COVID-19: Why? How? *Int J Clin Pract.* 2021 Oct; 75 (10): e14692. DOI: 10.1111/ijcp.14692.
58. Yang F, Xu Y, Dong Y, Huang Y, Fu Y, Li T, Sun C, Pandanaboyana S, Windsor JA, Hu D. Prevalence and prognosis of increased pancreatic enzymes in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatol.* 2022 May; 22 (4): 539–546. DOI: 10.1016/j.pan.2022.03.014.
59. Ahmed A, Fisher JC, Pochapin MB, Freedman SD, Kothari DJ, Shah PC, Sheth SG. Hyperlipasemia in absence of acute pancreatitis is associated with elevated D-dimer and adverse outcomes in COVID 19 disease. *Pancreatol.* 2021 Jun; 21 (4): 698–703. DOI: 10.1016/j.pan.2021.02.021.
60. Zhou Y, Ge YT, Yang XX, Cai Q, Ding YB, Hu LH, Lu GT. Prevalence and Outcomes of Pancreatic Enzymes Elevation in Patients With COVID-19: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Front Public Health.* 2022 May 12; 10: 865855. DOI: 10.3389/fpubh.2022.865855.
61. Inamdar S, Trindade AJ. SARS-CoV-2-Induced Pancreatitis is a Rare but Real Entity. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021 Oct; 19 (10): 2215–2216. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.05.020.
62. Tang Q, Gao L, Tong Z, Li W. Hyperlipidemia, COVID-19 and Acute Pancreatitis: A Tale of Three Entities. *Am J Med Sci.* 2022 Apr 4; S0002-9629 (22)00132-X. DOI: 10.1016/j.amjms.2022.03.007.
63. Szarpak L, Pruc M, Najeeb F, Jaguszewski MJ. POST-COVID-19 and the pancreas. *Am J Emerg Med.* 2022 Apr 25; S0735-6757 (22) 00253-4. DOI: 10.1016/j.ajem.2022.04.023.
64. Kantar A, Seminara M, Odoni M, Dalla Verde I. Acute Mild Pancreatitis Following COVID-19 mRNA Vaccine in an Adolescent. *Children (Basel).* 2021 Dec 31; 9 (1): 29. DOI: 10.3390/children9010029.
65. Ozaka S, Kadera T, Arikawa S, Kobayashi T, Murakami K. Acute pancreatitis soon after COVID-19 vaccination: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2022 Jan 14; 101 (2): e28471. DOI: 10.1097/MD.00000000000028471.
66. N AM, Saleh AM, Khalid A, Alshaya AK, Alanazi SMM. Systemic lupus erythematosus with acute pancreatitis and vasculitic rash following COVID-19 vaccine: a case report and literature review. *Clin Rheumatol.* 2022 May; 41 (5): 1577–1582. DOI: 10.1007/s10067-022-06097-z.
67. Kalra RK, Jayadeep S, Ball AL. Acute Pancreatitis in an Adolescent Following COVID Vaccination. *Clin Pediatr (Phila).* 2022 Mar; 61 (3): 236–240. DOI: 10.1177/00099228211067678.
68. Alves AM, Yvamoto EY, Marzinotto MAN, Teixeira ACS, Carrilho FJ. SARS-CoV-2 leading to acute pancreatitis: an unusual presentation. *Braz J Infect Dis.* 2020 Nov-Dec; 24 (6): 561–564. DOI: 10.1016/j.bjid.2020.08.011.

Статья поступила / Received 15.07.2022
Получена после рецензирования / Revised 03.08.2022
Принята в печать / Accepted 05.08.2022

Сведения об авторах

Трухан Дмитрий Иванович, д.м.н., доцент, проф. кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1597-1876

Деговцов Евгений Николаевич, д.м.н., зав. кафедрой госпитальной хирургии. E-mail: edego2001@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0385-8232

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск

Автор для переписки: Трухан Дмитрий Иванович. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

About authors

Trukhan Dmitry I., DM Sci (habil.), associated professor at Dept of Polyclinic Therapy and Internal Diseases. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1597-1876

Degovtsov Evgeny N., DM Sci (habil.), head of Dept of Hospital Surgery. E-mail: edego2001@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0385-8232

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Corresponding author: Trukhan Dmitry I. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

Для цитирования: Трухан Д. И., Деговцов Е. Н. Патология экзокринной части поджелудочной железы при новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Медицинский алфавит.* 2022; (18): 29–34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-18-29-34>.

For citation: Trukhan D. I., Degovtsov E. N. Pathology of exocrine part of pancreas in new coronavirus infection COVID-19. *Medical alphabet.* 2022; (18): 29–34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-18-29-34>.

