

ПОРАЖЕНИЯ КИШЕЧНИКА ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ



**Т.Б. Топчий, М.Д. Ардатская,
Л.И. Буторова, Л.В. Масловский,
О.Н. Минушкин**

**ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ
КИШЕЧНИКА НА ФОНЕ НОВОЙ
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

В.А. Ахмедов

**КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ
МИКРОБНОГО СОСТАВА
КИШЕЧНИКА КАК
ПОТЕНЦИАЛЬНОЕ ЗВЕНО
В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ
ПАЦИЕНТОВ С COVID-19**

**МОСКВА
2022**

Т.Б. Топчий¹, М.Д. Ардатская¹, Л.И. Буторова²,
Л.В. Масловский¹, О.Н. Минушкин¹

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;

²Филиал ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия
им. С.М. Кирова» Минобороны России, Москва, Россия

ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ КИШЕЧНИКА НА ФОНЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Инфекция COVID-19 может проявляться поражениями органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые встречаются примерно у 25% пациентов [1]. Гастроинтестинальные симптомы могут возникать одновременно с респираторными или предшествовать их появлению, занимать лидирующее положение в клинической картине заболевания, а в ряде случаев ассоциироваться с неблагоприятным прогнозом.

Частота выявления и возможные механизмы развития гастроинтестинальных симптомов при инфекции COVID-19 представлены в **табл. 1**.

Важно отметить, что РНК вируса в стуле обнаруживается дольше, чем в образцах из дыхательных путей, и определяется даже после стихания респираторных симптомов. Так, при анализе данных гонконгской когорты пациентов с инфекцией COVID-19 вирусная РНК была обнаружена в образцах стула у 48,1% пациентов, из них у 70,3% вирус в кале выявлялся после того, как образцы из дыхательных путей дали отрицательный результат [4].

По нашим данным, развитие желудочно-кишечных симптомов при инфицировании SARS-CoV-2 достоверно чаще (67,0%) выявлялось у пациентов с отягощенным преморбидным фоном [5]. Поражение органов пищеварения более чем в половине (66%) случаев ассоциировалось в дебюте заболевания с респираторными симптомами, из них достоверно чаще – с гипогевзией (97,4%) и дизосмией (93,4%).

Частота симптома поражения ЖКТ при инфекции COVID-19	Возможные механизмы
Диарея – 2-50%	Репликация вируса в эпителиоцитах кишечника, ускорение перистальтики, дисбиоз, побочные эффекты лекарственной терапии, инфекция <i>Clostridioides difficile</i>
Тошнота и рвота – 7,1-8,5%	Воспалительный ответ и нарушение оси «кишечник–мозг» через n. vagus, возможно, центральный механизм
Потеря аппетита – 12-50,2%, в среднем 26,8%	Не ясны, возможно, связаны с тошнотой и рвотой
Агевзия/дисгевзия – 49,8%	Не ясны
Боль/дискомфорт в животе – 3,9-6,8%	Не ясны
Изменения биохимических маркеров печени – 16%	Прямое поражение вирусом, опосредованное воспалительное и медикаментозное
Гастроинтестинальные кровотечения – 1%	Прямое поражение слизистой оболочки вирусом, лекарственно-индуцированные эрозивно-язвенные изменения, микротромбоз и гиперкоагуляция с развитием ишемии

Таблица 1. Частота гастроинтестинальных симптомов при инфекции COVID-19 и возможные механизмы их развития [2, 3].

Наличие желудочно-кишечной симптоматики у пациентов с COVID-19 связано с задержкой диагностики коронавирусной инфекции и сопряжено с большей потенциальной вероятностью возникновения расстройств, подобных синдрому раздраженного кишечника (СРК), и обострений хронических заболеваний ЖКТ в постинфекционном периоде. Через 6 месяцев после перенесенного заболевания частота «гастроэнтерологических» жалоб уменьшается, но у части пациентов они остаются, наряду с сохраняющейся слабостью, аносмией и агевзией, неврологическими нарушениями. Диарея может сохраняться более чем у 40%, а боль в животе – у 26% пациентов в постковидном периоде [6].

Эпидемиология поражения кишечника при остром COVID-19 и постковидном синдроме на данный момент недостаточно изучена вследствие отсутствия точного определения и критериев диагностики. До настоящего времени нет однозначного представления о механизмах повреждения кишечника при COVID-19. По-видимому,

патогенез заболевания обусловлен несколькими звеньями, которые определяют развитие клинических симптомов (рис. 1).



Рисунок 1. Возможные патогенетические механизмы повреждения кишечника при COVID-19

Вирус SARS-CoV-2 может повреждать эпителий кишечника, взаимодействуя с рецепторами к ангиотензинпревращающему ферменту 2 (АПФ-2). Высокая экспрессия рецепторов АПФ-2 при COVID-19 обнаружена в эпителии тонкой кишки и в меньшей степени – толстой и прямой кишки. Было продемонстрировано, что АПФ-2 регулирует транспорт аминокислот, экспрессию антимикробных пептидов, микробную экологию и воспаление в кишечнике [7]. По-видимому, SARS-CoV2 может нарушать регуляцию функций, опосредованных АПФ-2, вследствие конкурентного механизма за этот рецептор или подавления его противовоспалительной активности. Кроме того, желудочно-кишечные проявления могут возникать из-за прямого цитопатического воздействия вируса на слизистую, а также нарушения всасывания, вторичного по отношению к инвазии энтероцитов, или из-за вызванной воспалительной реакции с инфильтрацией плазматических клеток и лимфоцитов в собственной пластинке кишечника [8]. Соответственно, инфекция SARS-CoV-2 может быть связана как с микроскопическим воспале-

нием кишечника с инфильтрирующими плазматическими клетками и лимфоцитами и с интерстициальным отеком в собственной пластинке, так и с явным острым геморрагическим колитом с эндоскопически подтвержденным повреждением слизистой оболочки [8, 9]. Гипотеза о воспалении кишечника подтверждается обнаружением значительно повышенных уровней фекальных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ)-8, у пациентов с COVID-19 по сравнению с неинфицированной контрольной группой [10]. Кроме того, примерно у 30-75% пациентов, чаще имеющих желудочно-кишечные проявления, регистрируется повышение фекального кальпротектина [11]. Наличие вирусспецифического иммуноглобулина А (IgA) в образцах фекалий позволяет предположить, что ЖКТ может быть иммунологически активен во время инфекции SARS-CoV-2 [10]. Вполне вероятно, что гомеостаз кишечника и кишечный иммунитет играют важную роль в патогенезе COVID-19 и усилении системного воспаления, вызванного инфекцией SARS-CoV-2, которая характеризуется значительно более высоким уровнем сывороточных ИЛ-6, 8, 10 и фактора некроза опухоли α в тяжелых случаях [10]. Показано, что более высокие уровни фекального ИЛ-23 коррелируют с более тяжелым заболеванием COVID-19, а также обнаружением специфических для кишечного вируса IgA-ответов [10]. Таким образом, иммуноопосредованные реакции организма в ответ на инфекцию в свою очередь также могут индуцировать воспаление, изменяют проницаемость слизистых оболочек, вызывают развитие микробного дисбаланса в пристеночном слое слизи. Инфекция COVID-19 оказывает наибольшее влияние на микробиом кишечника, даже более значимое, чем классические факторы, такие как гиперлипидемия, бактериальная пневмония и применение антибиотиков, возраст и др. [12]. Эти изменения носят достаточно разнообразный характер и существенно ухудшаются при применении антибиотиков. После выздоровления от COVID-19 микробиом не восстанавливается до значимых, типичных для здоровых лиц. Исследования последних 2 лет убедительно показывают важнейшую роль бутиратпродуцирующих бактерий (БПБ) при инфекции COVID-19. Некоторые виды БПБ (*Bacteroides dorei*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides massiliensis*, *Bacteroides ovatus*) способны подавлять экспрессию АПФ2, потенци-

ально препятствуют проникновению коронавируса через кишечник и снижают вирусную нагрузку. Бутират, короткоцепочечная жирная кислота, может усиливать иммунные ответы для защиты хозяев от инфицирования SARS-CoV-2, оказывает прямое противовирусное действие благодаря повышенной секреции муцинов и антимикробных пептидных дефензинов [13]. Кроме того, бутират как естественный микробный метаболит является физиологическим регулятором нормальной кишечной проницаемости и способствует восстановлению целостности кишечного барьера. Благодаря своим хорошо известным противовоспалительным свойствам бутират уменьшает воспаление кишечника за счет активации регуляторных Т-лимфоцитов и снижает системные воспалительные реакции путем укрепления кишечного барьера и тем самым предотвращает транслокации эндотоксинов и бактерий в другие органы. Бутират также подавляет множественные провоспалительные сигнальные пути, уменьшая характерный для COVID-19 цитокиновый шторм [13]. **При этом снижение численности БПБ у пациентов с COVID-19 и соответствующее уменьшение продукции бутирата могут усугубить воспалительный ответ при вирусной пневмонии, способствуя развитию более тяжелых форм заболевания [14]. Дефицит бутирата сохраняется во время течения заболевания COVID-19 даже после выздоровления, что вносит существенный вклад в развитие постковидного кишечного синдрома.**

Как указывалось выше, **диарея** является одним из наиболее частых проявлений поражения кишечника при коронавирусной инфекции как в острой фазе, так и в постковидный период. Клиническая характеристика пациентов с COVID-ассоциированной диареей представлена по результатам метаанализа международных данных, опубликованных Институтом Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA Institute) в 2020 г. [15]:

- как правило, диарея носит легкий или умеренный характер;
- средняя продолжительность диареи $4,1 \pm 2,5$ дня (описаны случаи от 1 до 14 дней в острую фазу заболевания), наблюдается до и после диагностики COVID-19;
- частота стула в среднем составляет 5-8 раз в сутки, описаны случаи до 30 раз в сутки;

- диарея, как правило, водная, без слизи и крови, не приводит к дегидратации;
- отсутствие лейкоцитов в копрограмме, токсины *Clostridioides difficile* не обнаруживаются;
- у 92% диарея и другие симптомы поражения ЖКТ развились одновременно с респираторными;
- у части пациентов отмечается купирование диареи на фоне противовирусной терапии (лопинавир и ритонавир).

Лекарственно-индуцированный генез диареи следует заподозрить на фоне терапии инфекции COVID-19. Так, частота диареи при применении ритонавира и лопинавира достигает 24% [16]. Описано возникновение диареи как побочного эффекта применения хлорохина и гидроксихлорохина (как в виде монотерапии, так и в комбинации с азитромицином) [17, 18]. Прием антибиотиков после установления диагноза инфекции COVID-19 играет важную роль в возможном развитии идиопатической антибиотикоассоциированной диареи. Было показано, что у госпитализированных пациентов с COVID-19, получавших антибиотики, диарея наблюдалась в 18,9%, у не получавших антибиотики – в 1,1% случаев [19].

При установлении причины диареи следует помнить о возникновении идиопатической антибиотикоассоциированной диареи или **инфекции *Clostridioides difficile*** у пациентов с COVID-19, если присутствуют:

- связь с антибиотикотерапией;
- появление диареи уже после госпитализации в стационар;
- появление в стуле слизи, крови;
- длительная, необъяснимая другими причинами диарея у амбулаторных пациентов с наличием факторов риска;
- тяжелое течение COVID-19.

Помимо приема антибиотиков широкого спектра действия в качестве возможных факторов риска инфекции *Clostridioides difficile* рассматриваются пожилой возраст, полиморбидность, прием нестероидных противовоспалительных препаратов и наличие инфекции COVID-19 (т.е. ко-инфекция) [20]. Частота инфекции *Clostridioides difficile* у пациентов с SARS-CoV-2 оценивается противоречиво. В ретроспективном исследовании, проведенном в Польше, было

показано, что во время пандемии COVID-19 произошло значительное увеличение инфекции *Clostridioides difficile* (10,9%) по сравнению с предыдущим периодом (2,6%) [21]. С другой стороны, целый ряд работ демонстрирует отсутствие существенной разницы в частоте возникновения инфекции *Clostridioides difficile* в стационарах в период пандемии COVID-19 по сравнению с доковидным периодом [22, 23]. В исследовании, проведенном в Испании, было показано, что частота нозокомиальной инфекции *Clostridioides difficile* ниже на 70% в период пандемии COVID-19, несмотря на увеличение частоты приема антибиотиков, по сравнению с предыдущими годами [24]. По мнению ряда авторов, усиленные меры противоинфекционного контроля в стационарах в период пандемии снижают заболеваемость внутрибольничными инфекциями, в том числе и *Clostridioides difficile*, а смертность обусловлена, по-видимому, возрастом пациентов и сопутствующими заболеваниями, а не ко-инфекцией SARS-CoV-2 и *Clostridioides difficile* [24, 25].

Инфекция *Clostridioides difficile* может возникать у пациентов через 2-4 недели (описано даже через 40 дней) после приема антимикробной терапии. В этом случае необходимо выполнение тестов на *Clostridioides difficile* для исключения данной причины диареи. При диарее, выраженной интоксикации, дискомфорте в животе, тошноте и/или рвоте у пациентов с новой коронавирусной инфекцией показаны энтеросорбенты [26].

Препараты для энтеросорбции должны отвечать следующим требованиям:

- иметь хорошие сорбционные свойства;
- хорошо эвакуироваться из кишечника;
- не обладать токсическими свойствами и вызывать дисбиоз (**в идеале восстанавливать микрофлору кишки**);
- быть нетравматичными для слизистой оболочки (**в идеале обладать мукоцитопротективным действием**);
- обладать хорошими органолептическими свойствами (особенно важно в детской практике);
- иметь удобную лекарственную форму.

Этим требованиям наиболее соответствует натуральный энтеросорбент псиллиум (Мукофальк®), обладающий комплекс-

ным механизмом действия на кишечник и весь организм. Мукофальк® – лекарственный препарат растительного происхождения, состоящий из оболочки семян *Plantago ovata* (подорожник овальный, подорожник индийский). В отличие от грубых и полностью растворимых пищевых волокон эффекты псиллиума (Мукофальк) реализуются как через стимуляцию собственной полезной микробиоты кишечника, что выражается в повышении синтеза короткоцепочечных жирных кислот, в первую очередь бутирата, так и благодаря уникальному содержанию различных фракций пищевых волокон, каждая из которых обеспечивает лечебный эффект при различных видах нарушений функций кишечника. Особый интерес представляют энтеросорбционные, цитопротективные и противовоспалительные свойства псиллиума у пациентов с диареей, развивающейся при COVID-инфекции, связанной с вирусным поражением кишечника. В ряде исследований показано, что Мукофальк® по адсорбционной способности не уступает смектиту, но при этом снижает pH в просвете кишечника до уровня 3,6, необходимого для торможения роста патогенных микроорганизмов (рис. 2).

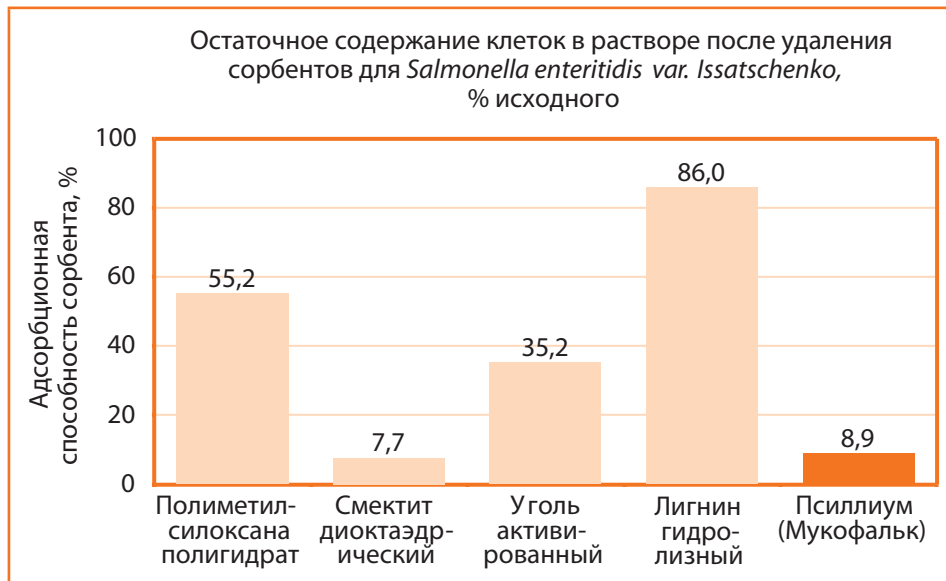
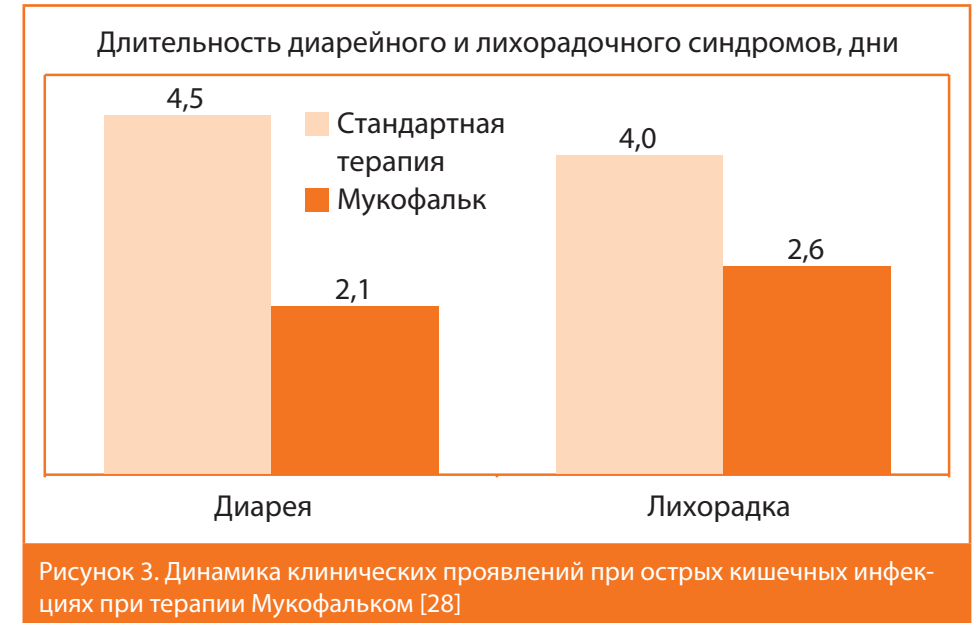


Рисунок 2. Адсорбционная способность различных энтеросорбентов [27]

Применение Мукофалька при острых кишечных инфекциях приводило к сокращению сроков диарейного (уже на 2-й день) и лихорадочного синдромов (рис. 3).



Таким образом, эффекты псиллиума в острую фазу COVID-инфекции у пациентов с диареей предположительно могут реализовываться путем [29]:

- 1) противоинфекционного действия – энтеросорбции вирусных частиц, уменьшения вирусной нагрузки и дальнейшей передачи вируса фекально-оральным путем;
- 2) антидиарейного действия – купирования секреторной диареи на уровне тонкой кишки;
- 3) противовоспалительного действия – цитопротективного и обволакивающего воздействия на слизистую оболочку тонкой и толстой кишки, снижающего вирусное повреждение кишечного эпителия.

Мукофальк® при диарее применяется в дозе 1-3 пакетика в день до нормализации стула, затем по 1 пакетик в день в качестве пребиотика. Важно отметить, что Мукофальк® является лекарственным препаратом, и сырье псиллиума, которое используется для его производства, проходит именно фармацевтический контроль качества.

Часто сырье, используемое в производстве биологически активных добавок, содержащих псиллиум, не отвечает стандартам качества фармацевтической продукции и не может быть использовано для изготовления Мукофалька. Статус лекарственного препарата гарантирует, что в составе Мукофалька используется качественное сырье псиллиума, отвечающее строгим требованиям фармацевтического контроля качества Евросоюза. Это особенно важно, поскольку псиллиум является растительным сырьем, которое необходимо контролировать в плане зараженности вредителями, микробиологической чистоты, содержания тяжелых металлов и радионуклидов.

Гиперкоагуляция и микроваскулярный тромбоз кишечника являются причинами ишемического колита. Ишемия кишечника представляет собой редкое проявление COVID-19 и может варьировать от легкой до тяжелой степени. Так, описано 2 клинических случая коронавирусной инфекции и саморазрешившейся гематохезии у пожилых пациентов, у которых при эндоскопическом и гистологическом исследовании были выявлены признаки ишемии кишечника [30]. По данным ретроспективного когортного исследования 190 пациентов с тяжелым течением COVID-19, 20 (10,5%) больным потребовалась колэктомия вследствие тромбоза/тромбоэмболии сосудов кишечника. Критерием прогноза развития тяжелого ишемического поражения кишечника явилось значительное повышение уровня D-димера [31]. В многоцентровом итальянском ретроспективном исследовании у 2929 пациентов с COVID-19 продемонстрировано развитие ишемического поражения кишечника у 21 (0,7%) пациента [32]. Компьютерная томография брюшной полости позволяет своевременно распознать ишемию в дополнение к эндоскопическому исследованию, что дало возможность начать лечение и снизить смертность. Тромбоз магистральных брюшных вен был выявлен у 3 пациентов, резекция кишечника потребовалась 4 пациентам. Особенностью гистологических признаков ишемии явилось наличие выраженного эндотелиита, вероятно, связанного с тромбоцитарными микроангиопатиями.

Еще одной важной клинической ситуацией является **изменение состояния кишечника у пациентов с хроническими заболеваниями (воспалительными заболеваниями кишечника – ВЗК, СРК)**

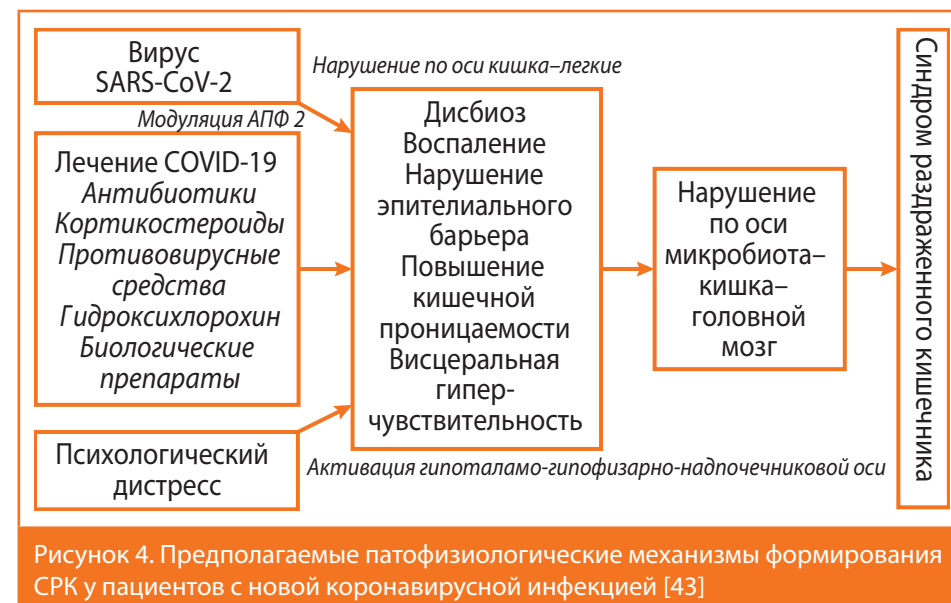
или их дебют после перенесенной инфекции COVID-19. В настоящее время описано 2 случая впервые возникшего язвенного проктосигмоидита [33] и случай распространенного язвенного колита (ЯК) [34], связанные с перенесенной инфекцией COVID-19, которая проявлялась только респираторными симптомами. Дебют болезни Крона илеоцекальной локализации описан у молодой пациентки после перенесенной коронавирусной инфекции, у которой в острую фазу отсутствовали гастроинтестинальные симптомы [35]. Предполагается, что SARS-CoV-2, как и другая кишечная инфекция, может явиться триггером развития ВЗК *de novo*, вследствие иммунного дисбаланса, воспаления и изменений кишечной микробиоты у генетически восприимчивых людей. Высказывалось предположение, что инфекция COVID-19 повышает риск обострения у пациентов в ремиссии ВЗК, в свою очередь активное воспаление слизистой кишки при ВЗК повышает риск заражения коронавирусом вследствие снижения активности защитных механизмов слизистого барьера. По данным анализа международного регистра пациентов ВЗК (SECURE-IBD), проведенного в 2022 г., пациенты с ВЗК и коронавирусной инфекцией чаще испытывали жалобы со стороны ЖКТ, чем пациенты без ВЗК. Диарея и боль в животе были наиболее частыми жалобами как у пациентов с ЯК, так и болезнью Крона, возникали как в обострении, так и в ремиссии ВЗК (29,4% vs 23,3%, $p < 0,01$), чаще требовали госпитализации, но не повышали риск тяжелого течения COVID-19 и смертности [36]. Постковидный синдром выявляется у 40% пациентов с ВЗК, хотя и не влияет на их течение [37]. Согласно международным (ECCO, AGA, IOIBD, BSG) и российским рекомендациям [38], пациентам с ремиссией ВЗК не рекомендовано прерывание поддерживающего лечения в условиях опасности инфицирования SARS-CoV-2, а пероральные и ректальные препараты месалазина являются наиболее безопасными и назначаются по стандартным схемам. По нашему опыту ведения пациентов с ЯК в ремиссии на поддерживающей дозе месалазина, в случае развития у них COVID-инфекции, возможно, следует увеличить дозу месалазина до индукционной с целью снижения риска обострения в период острой фазы коронавирусной инфекции, а также после выздоровления еще на 6 мес. Применение месалазина также целесообразно при выявлении

неспецифических изменений слизистой толстой кишки при колоноскопии при исключении всех возможных причин данных изменений (инфекции, ишемические нарушения, *Clostridiodes difficile* и др.). Причины таких изменений слизистой оболочки в постковидном периоде неясны и, возможно, являются следствием воздействия на кишку различных агрессивных факторов – собственно действие вируса, лекарственных препаратов (антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты и др.), нарушение микробиоты кишечника, микроциркуляции и др. В данной ситуации применение месалазина оправдано как с точки зрения безопасности, так и его плейотропных эффектов в отношении слизистой толстой кишки [39]:

- противовоспалительное действие: ингибирование липоксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты, торможение синтеза и освобождения простагландинов и лейкотриенов, ингибирование провоспалительных цитокинов;
- антибактериальное действие: ингибирует бактериальный метаболизм, подавляя инвазивность патогенов;
- нормализация кишечной проницаемости и восстановление слизистого барьера: восстановление экспрессии белков плотных контактов клаудина-4 и окклюдина.

Оптимальным современным препаратом месалазина являются гранулы Салофалька с уникальной двойной системой постепенного высвобождения месалазина на всем протяжении толстой кишки, включая прямую, подстроенную под изменения кишечного pH, что позволяет избежать потерь активного вещества даже при диарее и создать высокую концентрацию в слизистой оболочке кишки. Гранулы Салофальк в отличие от таблетированных форм месалазина создают большую площадь покрытия пораженной слизистой кишечника. Эти фармакокинетические особенности гранул Салофалька обеспечивают быстрое наступление клинического эффекта (прекращение ректального кровотечения и диареи) уже на 11-й день терапии [40], а также стойкую клинико-эндоскопическую ремиссию ЯК в минимальной дозе 1,5 г/сут, сохраняющуюся, по данным исследования G. Lichtenstein и соавт., у 77,1% пациентов в течение 2,5 года [41]. Гранулы Салофалька применяются 1 раз в день, независимо от приема пищи.

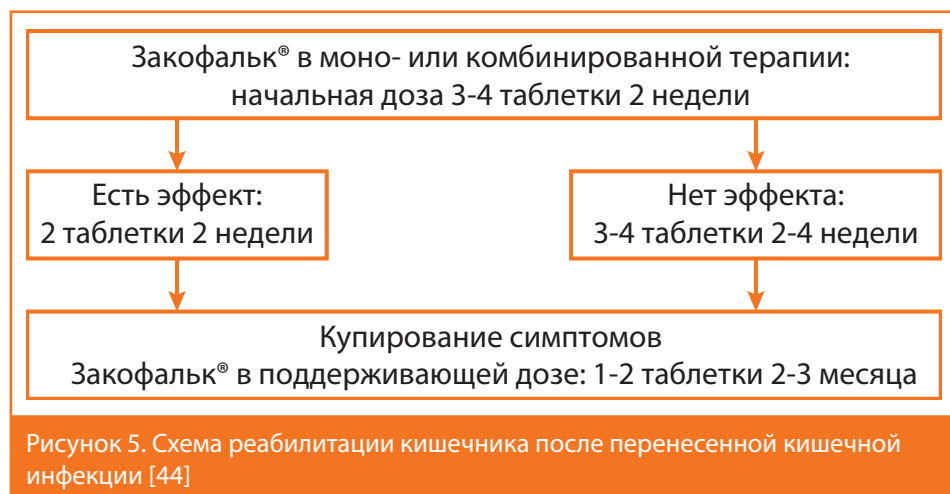
Особенностью патогенеза новой коронавирусной инфекции является **формирование СРК-подобного состояния** в постковидный период. Так, было показано, что у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, существенно выше частота развития функциональных нарушений кишечника, функциональной диспепсии и их перекреста через 3 мес и СРК (преимущественно с диареей), функциональной диспепсии и их перекреста через 6 месяцев по сравнению со здоровой группой контроля [42]. По нашим данным, у пациентов с гастроинтестинальными проявлениями COVID-19 в постинфекционном периоде через 6 месяцев СРК-подобная симптоматика сформировалась у 50% пациентов [5]. По-видимому, вирус SARS-CoV-2 может являться триггером развития функциональных гастроинтестинальных расстройств (рис. 4).



Таким образом, многофакторное влияние SARS-CoV-2 приводит к повреждению эпителиального барьера, дисбиотической реакции, нарушает энергообеспечение как микробиоценоза, так и эпителия кишечника, вызывает неадекватный иммунный ответ. Одним из компонентов этого патологического каскада является дефицит бутирата не только как источника энергии, но и важнейшей регуляторной молекулы. Поскольку бутират-опосредованные нарушения

функции кишечника остаются даже после элиминации SARS-CoV-2 и исчезновения респираторных симптомов, назначение препаратов бутирата в постковидный период с целью реабилитации кишечника совершенно оправдано. Согласно клиническим рекомендациям Научного общества гастроэнтерологов России «Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19», бутират кальция (Закофальк®) в стандартной дозе (1 таблетка 3 раза в день) может быть использован в качестве адъювантного терапевтического средства с целью коррекции дисбиотических изменений микробиоты, предотвращения вторичной бактериальной инфекции и снижения тяжести вирусного поражения дыхательных путей [38].

Схема реабилитационной терапии толстой кишки после перенесенной кишечной инфекции с применением Закофалька представлена на **рис. 5**.



У пациентов с легким течением COVID-инфекции с наличием респираторных и интестинальных симптомов назначение Закофалька в дозировке 3 таблетки в день в течение 30 дней привело к достоверно более быстрой нормализации стула (к 7-му дню), стойкой нормализации частоты и консистенции стула (к 21-му дню) и более выраженному регрессу вздутия и боли в животе. Частота формирования СРК-подобных симптомов после выздоровления от инфекции COVID-19 у пациентов, принимавших Закофальк®, через

1, 3 и 6 месяцев была достоверно меньше (в 2,6 раза), чем в группе принимавших кишечные адсорбенты [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящее время патогенез повреждения кишечника при новой коронавирусной инфекции остается неясным и требует дальнейшего глубокого изучения. Воздействие множества агрессивных факторов на кишечник может как формировать длительные функциональные расстройства, так и являться причиной дебюта органических заболеваний. При выборе терапии постковидных нарушений кишечника следует отдавать предпочтение препаратам с плейотропным действием с целью воздействия на различные возможные патогенетические механизмы.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АПФ-2** – ангиотензинпревращающий фермент 2
- БПБ** – бутиратпродуцирующие бактерии
- ВЗК** – воспалительные заболевания кишечника
- ЖКТ** – желудочно-кишечный тракт
- ИЛ** – интерлейкин
- СРК** – синдром раздраженного кишечника
- ЯК** – язвенный колит
- IgA** – иммуноглобулин А

Для цитирования: Топчий Т.Б., Ардатская М.Д., Буторова Л.И., Масловский Л.В., Минушкин О.Н. Особенности состояния кишечника на фоне новой коронавирусной инфекции. Терапевтический архив. 2022;92(7): DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201768.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Зольникова О.Ю., и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020; 30(2): 7-13. [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Zolnikova O.Yu. et al. New Coronavirus Infection (COVID-19) and Digestive System. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020; 30(2): 7-13 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2020-30-3-7.

2. Perisetti A., Gajendran M., Mann R. et al. COVID-19 extrapulmonary illness – special gastrointestinal and hepatic considerations. *Dis Mon.* 2020; 66(9): 101064. DOI:10.1016/j.disamonth.2020.101064
3. Marasco G., Maida M., Morreale G.C. et al. Gastrointestinal Bleeding in COVID-19 Patients: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2021; 2021: 1-9. DOI:10.1155/2021/2534975.
4. Cheung K.S., Hung I.F.N., Chan P.P.Y. et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2020; 159(1): 81-95. DOI:10.1053/j.gastro.2020.03.065
5. Ардатская М.Д., Буторова Л.И., Калашникова М.А. и др. Гастроэнтерологические симптомы у пациентов с COVID-19 легкой тяжести: возможности оптимизации антидиарейной терапии. *Терапевтический архив.* 2021; 93(8): 923-931 [Ardatskaya M.D., Butorova L.I., Kalashnikova M.A. et al. Gastroenterological symptoms in COVID-19 patients with mild severity of the disease: opportunities to optimize anti-diarrheal therapy. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021; 93(8): 923-931 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.08.201020.
6. Anaya JM, Rojas M, Salinas ML, et al.; Post-COVID study group. PostCOVID syndrome. A case series and comprehensive review. *Autoimmun Rev.* 2021;20(11):102947. DOI:10.1016/j.autrev.2021.102947.
7. Hashimoto T., Perlot T., Rehman A. et al. ACE2 Links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature.* 2012; 487(7408): 477-481. DOI:10.1038/nature11228.
8. Zhang H., Li H.-B., Lyu J.-R. et al. Specific ACE2 expression in small intestinal enterocytes may cause gastrointestinal symptoms and injury after 2019-nCoV infection. *Int J Infect Dis.* 2020; 96(7408): 19-24. DOI:10.1016/j.ijid.2020.04.027.
9. 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. DOI:10.14309/ajg.0000000000000667.
10. Britton G.J., Chen-Liaw A., Cossarini F. et al. Limited intestinal inflammation despite diarrhea, fecal viral RNA and SARS-CoV-2-specific IgA in patients with acute COVID-19. *medRxiv.* 2020. DOI:10.1101/2020.09.03.20183947.
11. Jena A., Kumar-M.P., Singh A.K., Sharma V. Fecal calprotectin levels in COVID-19: Lessons from a systematic review on its use in inflammatory bowel disease during the pandemic. *Dig Liver Dis.* 2021; 53(3): 295-297. DOI:10.1016/j.dld.2020.10.021.
12. Saleh J., Peyssonnaud C., Singh K.K., Edeas M. Mitochondria and microbiota dysfunction in COVID-19 pathogenesis. *Mitochondrion.* 2020; 54: 1-7. DOI:10.1016/j.mito.2020.06.008.
13. Chen J., Hall S., Vitetta L. Altered gut microbial metabolites could mediate the effects of risk factors in Covid-19. *Rev Med Virol.* 2021; 31(5): 1-13. DOI:10.1002/rmv.2211.
14. Tang L., Gu S., Gong Y., et al. Clinical significance of the correlation between changes in the major intestinal bacteria species and COVID-19 severity. *Engineering.* 2020; 6(10): 1178-1184. DOI:10.1016/j.eng.2020.05.013.

15. Sultan S., Altayar O., Siddique S.M. et al. AGA Institute. Electronic address: ewilson@gastro.org. AGA Institute Rapid Review of the Gastrointestinal 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(1): 320-334.e27. DOI:10.1053/j.gastro.2020.05.001.
16. Barlow A., Landolf K.M., Barlow B. et al. Review of emerging pharmacotherapy for the treatment of coronavirus disease 2019. *Pharmacotherapy.* 2020; 40(5): 416-437. DOI:10.1002/phar.2398.
17. Tang W., Cao Z., Han M., et al. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. *medRxiv.* 2020. DOI:10.1101/2020.04.10.20060558.
18. Million M., Lagier J.-C., Gautret P. et al. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Med Infect Dis.* 2020; 35(10): 101738. DOI:10.1016/j.tmaid.2020.101738.
19. Lin L., Jiang X., Zhang Z. et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut.* 2020; 69(6): 997-1001. DOI:10.1136/gutjnl-2020-321013.
20. Azimirad M., Noori M., Raeisi H. et al. How Does COVID-19 Pandemic Impact on Incidence of Clostridioides difficile Infection and Exacerbation of Its Gastrointestinal Symptoms? *Front Med.* 2021; 8(6): 997-1001. DOI:10.3389/fmed.2021.775063.
21. Lewandowski K., Rosołowski M., Kaniewska M. et al. Clostridioides difficile infection in coronavirus disease 2019 (COVID-19): an underestimated problem? *Pol Arch Intern Med.* 2021; 131(2): 121-127. DOI:10.20452/pamw.15715.
22. Yadlapati S., Jarrett S.A., Lo K.B. et al. Examining the Rate of Clostridioides (Formerly Clostridium) Difficile Infection Pre- and Post-COVID-19 Pandemic: An Institutional Review. *Cureus.* 2021; 8(6): 997-1001. DOI:10.7759/cureus.20397.
23. Luo Y., Grinspan L.T., Fu Y. et al. Hospital-onset Clostridioides difficile infections during the COVID-19 pandemic. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2021; 42(9): 1165-1166. DOI:10.1017/ice.2020.1223.
24. Ponce-Alonso M., Sáez de la Fuente J., Rincón-Carlavilla A. et al. Impact of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic on nosocomial Clostridioides difficile infection. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2021; 42(4): 406-410. DOI:10.1017/ice.2020.454.
25. Sandhu A., Tillotson G., Polistico J. et al. Clostridioides difficile in COVID-19 Patients, Detroit, Michigan, USA, March–April 2020. *Emerg Infect Dis.* 2020; 26(9): 2272-2274. DOI:10.3201/eid2609.202126.
26. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 (22.02.2022). Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf. Ссылка активна на 11.07.2022 [Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Versiia 15 (22.02.2022). Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf. Accessed: 05.05.2022 (in Russian)].

27. Полевая Е.В., Вахитов Т.Я., Ситкин С.И. Энтеросорбционные свойства псиллиума (Мукофалька®) и возможные механизмы его действия при кишечных инфекциях. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2011; 2: 35-39 [Polevaya Ye.V., Vakhitov T.Y., Sitkin S.I. Enterosorbition properties of psyllium (Mucofalk®) and its probable mechanisms at intestinal infections. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2011; 2: 35-39 (in Russian)].
28. Тихонова Е.П., Кузьмина Т.Ю., Миноранская Е.И., Миноранская Н.С. Опыт применения Мукофалька® в лечении сальмонеллеза. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2011; 4: 36-39 [Tikhonova Ye.P., Kuzmina T.Yu., Minoranskaya Ye.I., Minoranskaya N.S. The practical issues of application of Mucofalk® in Salmonella infection. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2011; 4: 36-39 (in Russian)].
29. Ахмедов В.А. Коррекция нарушений микробного состава кишечника как потенциальное звено в комплексной терапии пациентов с COVID-19. Терапевтический архив. 2022; 94(2): 277-282. [Akhmedov V.A. Correction of intestinal microbial composition disturbances as a potential link in complex therapy of patients with COVID-19. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022; 94(2): 277-282. (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.02.201388.
30. Cho M., Liu W., Balzora S., Suarez Y. et al. Clinical and Intestinal Histopathological Findings in SARS-CoV-2/COVID-19 Patients with Hematochezia. *Case Rep Gastroenterol*. 2021; 15(1): 408-417. DOI:10.1159/000513375.
31. Yang C., Hakenberg P., Weiß C. et al. Colon ischemia in patients with severe COVID-19: a single-center retrospective cohort study of 20 patients. *Int J Colorectal Dis*. 2021; 36(12): 2769-2773. DOI:10.1007/s00384-021-03999-3.
32. Norsa L., Bonaffini P.A., Caldato M. et al. Intestinal ischemic manifestations of SARS-CoV-2: Results from the ABDOCOVID multicentre study. *World J Gastroenterol*. 2021; 27(32): 5448-5459. DOI:10.3748/wjg.v27.i32.5448.
33. Elbadry M., Medhat M.A., Zaky S., El Kassas M. Ulcerative colitis as a possible sequela of COVID-19 Infection: The endless story. *Arab J Gastroenterol*. 2022; 23(2): 134-137. DOI:10.1016/j.ajg.2022.01.006.
34. Imperatore N., Bennato R., D'Avino A. et al. SARS-CoV-2 as a Trigger for De Novo Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2021; 27(7): e87-8. DOI:10.1093/ibd/izab040.
35. Senthamizhselvan K., Ramalingam R., Mohan P. et al. De Novo Crohn's Disease Triggered After COVID-19: Is COVID-19 More Than an Infectious Disease? *ACG Case Rep J*. 2021; 8(8): e00652. DOI:10.14309/crj.0000000000000652.
36. Ungaro R.C., Agrawal M., Brenner E.J. et al. New Gastrointestinal Symptoms Are Common in Inflammatory Bowel Disease Patients With COVID-19: Data From an International Registry. *Inflamm Bowel Dis*. 2022; 28(2): 314-317. DOI:10.1093/ibd/izab184.
37. Salvatori S., Baldassarre F., Mossa M., Monteleone G. Long COVID in Inflammatory Bowel Diseases. *J Clin Med*. 2021; 10(23): 5575. DOI:10.3390/jcm10235575.
38. Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Педь В.И., и др. Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19. Клинические рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России. Экспериментальная

- и клиническая гастроэнтерология. 2020; 94(7): 4-51 [Grinevich V.B., Kravchuk Y.A., Ped V.I. et al. Management of patients with digestive diseases during the COVID-19 pandemic: Clinical Practice Guidelines by the Gastroenterological Scientific Society of Russia. *Exp Clin Gastroenterol*. 2020; 94(7): 4-51 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-179-7-4-51.
39. Li R., Huang X., Yang L. et al. Integrated Analysis Reveals the Targets and Mechanisms in Immunosuppressive Effect of Mesalazine on Ulcerative Colitis. *Front Nutr*. 2022; 9(7): 4-51. DOI:10.3389/fnut.2022.867692.
40. Gross V., Bunganic I., Belousova E.A. et al. International BUC-57 Study Group. 3g mesalazine granules are superior to 9mg budesonide for achieving remission in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomised trial. *J Crohns Colitis*. 2011; 5(2): 129-138. DOI:10.1016/j.crohns.2010.11.006.
41. Lichtenstein G.R., Gordon G.L., Zakko S. et al. Long-Term Benefit of Mesalamine Granules for Patients Who Achieved Corticosteroid-Induced Ulcerative Colitis Remission. *Dig Dis Sci*. 2016; 61(1): 221-229. DOI:10.1007/s10620-015-3866-7.
42. Ghoshal U.C., Ghoshal U., Rahman M.M. et al. Post-infection functional gastrointestinal disorders following coronavirus disease-19: A case-control study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022; 37(3): 489-498. DOI:10.1111/jgh.15717.
43. Settanni C.R., Ianiro G., Ponziani F.R. et al. COVID-19 as a trigger of irritable bowel syndrome: A review of potential mechanisms. *World J Gastroenterol*. 2021; 27(43): 7433-7445. DOI:10.3748/wjg.v27.i43.7433.
44. Захаренко С.М. Постковидные поражения кишечника: механизмы формирования и подходы к терапии. СПб.: Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, 2021 [Zakharenko S.M. Postkovidnye porazheniia kishchnika: mekhanizmy formirovaniia i podkhody k terapii. Saint Petersburg: Voenno-meditsinskaia akademiia im. SM. Kirova, 2021 (in Russian)].

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ МИКРОБНОГО СОСТАВА КИШЕЧНИКА КАК ПОТЕНЦИАЛЬ- НОЕ ЗВЕНО В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

С конца 2019 года в мире появился новый коронавирус (коронавирус 2, связанный с формированием тяжелого острого респираторного синдрома, SARS-CoV-2), и отмечено, что заболеваемость вирусом COVID-19 способствует формированию клинических симптомов, варьирующих от легких респираторных симптомов до тяжелого повреждения легких, полиорганной недостаточности и смерти [1]. SARS-CoV-2 впервые обнаружен и зарегистрирован в Ухане, Китай, и вскоре распространился по всему миру, вызвав глобальную пандемию. У пациентов с COVID-19 отмечается избыточная продукция провоспалительных цитокинов, так называемый цитокиновый шторм, который патогенетически связан с развитием острого респираторного дистресс-синдрома, интенсивных повреждений, полиорганной недостаточности и, в конечном итоге, смертью [2].

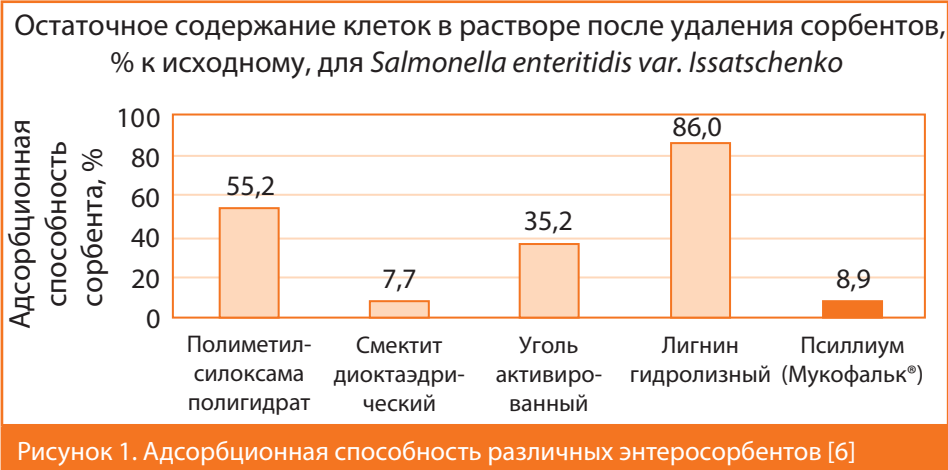
Коррекция пищевого рациона и состояния кишечной микробиоты является перспективным и безопасным способом уменьшить риск заболеваемости SARS-CoV-2, а в случае возникновения заболевания – снизить степень тяжести его течения. Включение в рацион питания пищевых волокон способствует защите от нарушения целостности кишечного барьера и может ограничивать бактериальную транслокацию в системный кровоток, в то время как рацион питания с высоким содержанием жиров и белков коррелирует с нарушением функции слизистого барьера [3]. Потребление пищевых волокон сопровождается изменением состава микрофлоры кишечника и увеличивает относительную долю короткоцепочечных

жирных кислот (КЦЖК), которые проявляют противовоспалительные свойства через рецепторы жирных кислот, такие как рецептор, связанный с G-белком (GPCR) 41 и 43 [4].

Оптимальным пищевым волокном, обладающим комплексным механизмом действия на кишечник и весь организм, является псиллиум (Мукофальк®). Мукофальк® – лекарственный препарат растительного происхождения, состоящий из оболочки семян *Plantago ovata* (подорожник овальный, подорожник индийский). В отличие от грубых и полностью растворимых пищевых волокон эффекты псиллиума (Мукофальк®) реализуются как через стимуляцию собственной полезной микробиоты кишечника, что выражается в повышении синтеза КЦЖК, в первую очередь бутирата, так и благодаря уникальному содержанию различных фракций пищевых волокон, каждая из которых обеспечивает лечебный эффект при различных видах нарушений функций кишечника. Фракция А (30%) – фракция, растворимая в щелочной среде, неферментируемая бактериями (выступает как наполнитель, создающий объем), обеспечивает нормализующее моторику действие. Гель-формирующая фракция В (55%) – высоковетвистый арабиноксилан, состоящий из остова, образованного ксилозой, с арабинозо- и ксилозосодержащими боковыми цепями, представляет собой частично ферментируемую фракцию, которая связывает воду и желчные кислоты (уровня холестерина), обеспечивает «смазывание» стула при запоре, а при диарее способствует закрепляющему действию за счет связывания излишков воды и энтеротоксинов. Фракция С (15%) – вязкая и быстроферментируемая кишечными бактериями фракция – обеспечивает пребиотическое действие (эта фракция является субстратом роста нормальной микрофлоры кишечника и распадается до КЦЖК). Особый интерес представляют энтеросорбционные, цитопротективные и противовоспалительные свойства псиллиума у пациентов с диареей, развивающейся при COVID-инфекции, связанной с вирусным поражением кишечника. В ряде исследований показано, что Мукофальк® по адсорбционной способности не уступает смектиту, но при этом снижает pH в просвете кишечника до уровня pH 3,6, необходимого для торможения роста патогенных микроорганизмов (рис. 1) [5]. Применение Мукофалька при острых кишечных инфекциях приводило

к сокращению сроков диарейного (уже на 2-й день) и лихорадочного синдромов [7]. Таким образом, эффекты псиллиума в острую фазу COVID-инфекции у пациентов с диареей предположительно могут реализовываться через:

- 1) противоинфекционное действие – энтеросорбция вирусных частиц, уменьшение вирусной нагрузки и дальнейшей передачи вируса фекально-оральным путем;
- 2) антидиарейное действие – купирование секреторной диареи на уровне тонкой кишки;
- 3) противовоспалительное действие за счет цитопротективного и обволакивающего действия на слизистую тонкой и толстой кишки, снижающего вирусное повреждение кишечного эпителия.



Мукофальк® при диарее применяется в дозе 1-3 пакетика в день до нормализации стула, затем по 1 пакетик в день в качестве пребиотика.

ПРЕБИОТИКИ

Пребиотики представляют собой диетические компоненты, содержащие пищевые волокна, включая фруктаны и галактаны, которые могут перевариваться только кишечными микроорганизмами, для последующей стимуляции накопления пробиотиков. В частности, клетчатка на растительной основе может способствовать росту пробиотиков *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* и умень-

шению размножения условно-патогенных бактерий (например, *Clostridium*) [8]. Эти пребиотические волокна разлагаются кишечными микробами с образованием КЦЖК (ацетат, пропионат и бутират) в качестве конечных продуктов. КЦЖК представляют собой иммуномодулирующие метаболиты, которые способны усиливать эффекторную активность В-клеток и CD8+ Т-клеток [9], продуцирующие противовоспалительные цитокины [10]. Диетические пребиотики служат эффективным средством для стимуляции синтеза КЦЖК посредством активации роста бактерий, продуцирующих жирные кислоты.

Faecalibacterium prausnitzii является основным продуцентом КЦЖК, однако у пациентов с COVID-19 их количество постоянно истощается [11]. Для того чтобы добиться восстановления синтеза *F. prausnitzii*, необходимо увеличить содержание в рационе различных питательных веществ, полученных из растительной клетчатки, которые могут стимулировать рост *F. prausnitzii* [12], тем самым восстанавливая баланс кишечной микробиоты и уменьшая нарушения регуляции синтеза метаболитов в кишечнике.

ПРОБИОТИКИ

В настоящее время все больший интерес вызывает разработка терапевтических стратегий борьбы с COVID-19 путем регулирования микробиоты кишечника. В частности, давно известно, что прием пробиотиков *Lactobacillus* или *Bifidobacterium* ассоциируется с такими преимуществами для здоровья, как повышение иммунитета и восстановление микробного баланса. В экспериментальном исследовании показано, что применение пробиотиков *L. rhamnosus* усиливало опосредованный Т-клетками иммунный ответ у мышей, инфицированных пневмококком [13]. В клиническом исследовании отмечено, что применение пробиотиков *L. rhamnosus* сопровождалось облегчением симптомов острой респираторной инфекции у детей [14]. Аналогичные результаты получены и относительно вируса гриппа, назначение на фоне которого *Lactococcus lactis* JCM 5805 сульфат магния, сульфат марганца и калий хлористый. Эффективность Omni-Biotic® 10 AAD ранее продемонстрирована в комплексном лечении сепсиса [40]. Применение данного симбиотика

сопровождалось улучшением разнообразия кишечной микробиоты, укреплением кишечного барьера и уменьшением воспаления. Аналогичный синбиотик (Omni-Biotic® для снятия стресса) показал хороший противовоспалительный эффект при воспалительном заболевании кишечника [41] с увеличением выработки бутирата, снижением количества CD4+ Т-лимфоцитов и повышением прочности кишечного барьера. Противовоспалительный эффект синбиотика может быть опосредован регуляторными Т-клетками, которые активируются бутиратом, что открывает его перспективы в комплексном лечении пациентов с COVID-19 [42].

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ

Кишечные бактерии могут продуцировать различные метаболиты, влияющие на здоровье хозяина. Метаболиты включают в себя КЦЖК, производные желчных кислот и аминокислоты [42]. КЦЖК, особенно бутират, широко изучены. При COVID-19 может наблюдаться дефицит этих полезных метаболитов из-за дисбактериоза. В нескольких исследованиях предлагалось использовать бутират для уменьшения тяжести течения COVID-19 [43]. Показано, что бутират можно активно назначать в случаях тяжелых кишечных проявлений SARS-CoV-2, а также при широком использовании антибиотиков или других терапевтических средств, влияющих на микробиоту кишечника, таких как ингибиторы протонной помпы, антидепрессанты, слабительные и статины [44], когда прием пробиотиков не рационален. Бутират может усиливать иммунные ответы для защиты хозяев от инфицирования SARS-CoV-2. Бутират оказывает прямое противовирусное действие за счет повышенной секреции муцинов и антимикробных пептидных дефенсинов [45]. Результаты проведенного исследования показали, что введение КЦЖК экспериментальным животным может увеличивать экспрессию ИФН- γ и гранзима В в лимфоцитах посредством ингибирования гистондеацетилаз (HDAC) [46]. Все 3 КЦЖК обладают этим эффектом, однако бутират оказывает наиболее выраженный эффект, пропионат – менее выраженный, а ацетат – самый слабый. В другом исследовании показано, что ингибиторы гистондеацетилаз бутират и панобиностат могут подавлять экспрессию и активность рецепторов ACE2 [47]. В экспе-

риментальной модели органоида кишечника обработка бутиратом снижала экспрессию как ACE2, так и генов Tmprss2 [48].

Таким образом, применение препаратов, содержащих бутират, может способствовать снижению степени тяжести COVID-19. Благодаря своим хорошо известным противовоспалительным свойствам он уменьшает воспаление кишечника за счет активации регуляторных Т-лимфоцитов и снижает системные воспалительные реакции за счет укрепления кишечного барьера и тем самым – предотвращения транслокации эндотоксинов и бактерий в другие органы [45]. Бутират также подавляет множественные провоспалительные сигнальные пути, уменьшая характерный для COVID-19 цитокиновый шторм [45] (рис. 2).

Благодаря разработке новых лекарственных форм с доставкой активного вещества непосредственно в толстую кишку появились пероральные препараты, содержащие «чистый» бутират в эффективной дозе. Такие лекарственные формы позволяют избежать всасывания бутирата в верхних отделах желудочно-кишечного тракта и обеспечить высвобождение активного вещества в толстой кишке. Таким препаратом является Закофальк®, содержащий 250 мг готового бутирата, 250 мг пищевого волокна инулина, которые находятся в лекарственной форме с применением полимерной матричной системы высвобождения активных веществ в толстой кишке. В отличие от обычных пребиотиков и быстрорастворимых пищевых волокон, при расщеплении которых образуется бутират, доза которого не контролируется и зависит от вариации микрофлоры, Закофальк® имеет стандартизованную дозу бутирата и инулина, что обеспечивает предсказуемость эффекта. Прием Закофалька приводит к существенному росту собственной бутират-продуцирующей микробиоты (*F. prausnitzii*) и подавлению роста условно-патогенной флоры с провоспалительной активностью. Согласно клиническим рекомендациям Научного общества гастроэнтерологов России «Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19» бутират кальция (Закофальк®) в стандартной дозе (1 таблетка 3 раза в день) может быть использован в качестве адъювантного терапевтического средства с целью коррекции дисбиотических изменений микробиоты, предотвращения

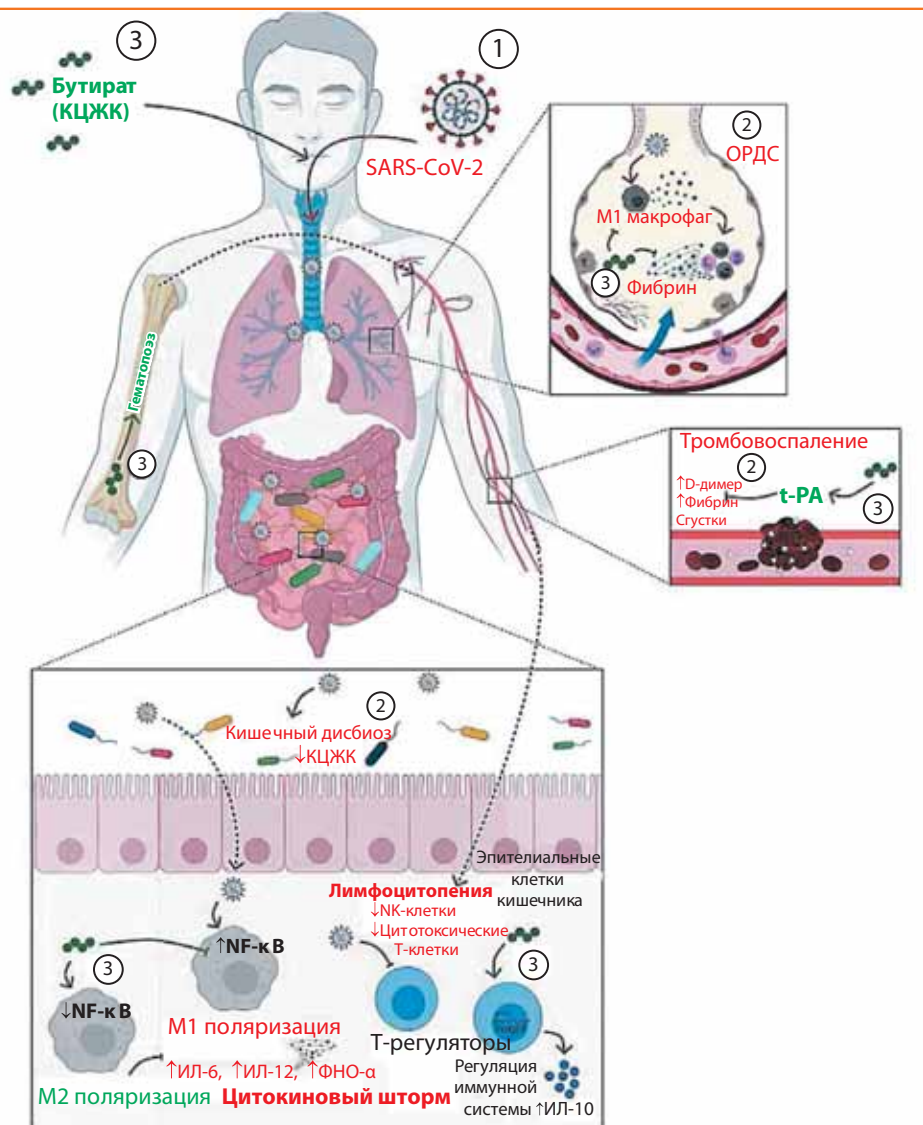


Рисунок 2. Потенциальная роль бутирата при лечении COVID-19.

Примечание. ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром, NF-κB – транскрипционный фактор, ИЛ – интерлейкин, ФНО-α – фактор некроза опухоли α.

вторичной бактериальной инфекции и снижения тяжести вирусного поражения дыхательных путей [49]. В недавно проведенном исследовании изучена эффективность Закофалька в отношении кишечных симптомов новой коронавирусной инфекции (диарея, вздутие,

боль в животе) в сравнении с традиционными энтеросорбентами [6]. У пациентов с легким течением COVID-инфекции с наличием респираторных и кишечных симптомов назначение Закофалька 3 таблетки в день в течение 30 дней приводило к достоверно более быстрой нормализации стула (к 7-му дню), стойкой нормализации частоты и консистенции стула (к 21-му дню) и достоверно более выраженному регрессу вздутия и боли в животе.

Особенностью патогенеза новой коронавирусной инфекции является формирование СРК-подобного (СРК – синдром раздраженного кишечника) состояния в постковидном периоде, связанного, по-видимому, с высоким уровнем стресса, повреждающим действием вируса на слизистую оболочку тонкой кишки благодаря наличию там рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2 энтероцитов [50] и длительно сохраняющимся (не менее 6 месяцев) метаболическим дисбиозом, в первую очередь с дефицитом бутирата. Показано, что Закофальк® в 2,6 раза снижает частоту формирования СРК-подобных симптомов после выздоровления от COVID-инфекции [6].

Таким образом, данные современной литературы указывают, что коррекция кишечного дисбиоза может явиться перспективным направлением в лечении пациентов с COVID-19, способствуя снижению степени тяжести заболевания и количества тяжелых осложнений в постковидном периоде.

Для цитирования: Ахмедов В.А. Коррекция нарушений микробного состава кишечника как потенциальное звено в комплексной терапии пациентов с COVID-19. *Терапевтический архив.* 2022; 94(2): 277-282. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201388.

ЛИТЕРАТУРА

1. Baig AM. Computing the effects of SARS-CoV-2 on respiration regulatory mechanisms in COVID-19. *ACS Chem Neurosci.* 2020; 11: 2416-2421. DOI:10.1021/acscchemneuro.0c00349/
2. Ragab D., Salah Eldin H., Taeimah M. et al. The COVID-19 cytokine storm; what we know so far. *Front Immunol.* 2020; 11: 1446. DOI:10.3389/fimmu.2020.01446.
3. Camilleri M., Lyle B.J., Madsen K.L. et al. Role for diet in normal gut barrier function: developing guidance within the framework of food-labeling regulations. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2019; 317: G17-39. DOI:10.1152/ajpgi.00063.2019.

4. Conte L., Toraldo D.M. Targeting the gut-lung microbiota axis by means of a high-fibre diet and probiotics may have antiinflammatory effects in COVID-19 infection. *Ther Adv Respir Dis.* 2020; 14: 1753466620937170. DOI:10.1177/1753466620937170.
5. Полевая Е.В., Вахитов Т.Я., Ситкин С.И. Энтеросорбционные свойства псиллиума (Мукофалька®) и возможные механизмы его действия при кишечных инфекциях. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2011; 2: 35-39 [Polevaya Ye.V., Vakhitov T.Ya., Sitkin S.I. Enterosorbption properties of psyllium (Mucofalk®) and its probable mechanisms at intestinal infections. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii.* 2011; 2: 35-39 (in Russian)].
6. Ардатская М.Д., Буторова Л.И., Калашникова М.А., и др. Гастроэнтерологические симптомы у пациентов с COVID-19 легкой тяжести: возможности оптимизации антидиарейной терапии. *Терапевтический архив.* 2021; 93(8): 923-931 [Ardatskaya M.D., Butorova L.I., Kalashnikova M.A. et al. Gastroenterological symptoms in COVID-19 patients with mild severity of the disease: opportunities to optimize antidiarrheal therapy. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021; 93(8): 923-931 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.08.201020.
7. Тихонова Е.П., Кузьмина Т.Ю., Миноранская Е.И., Миноранская Н.С. Опыт применения Мукофалька® в лечении сальмонеллеза. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2011; 4: 36-39 [Tikhonova Ye.P., Kuzmina T.Yu., Minoranskaya Ye.I., Minoranskaya N.S. The practical issues of application of Mucofalk® in Salmonella infection. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii.* 2011; 4: 36-39 (in Russian)].
8. Iddir M., Brito A., Dingeo G. et al. Strengthening the Immune System and Reducing Inflammation and Oxidative Stress through Diet and Nutrition: Considerations during the COVID-19 Crisis. *Nutrients.* 2020; 12(6): 1562. DOI:10.3390/nu12061562.
9. Trompette A., Gollwitzer E.S., Pattaroni C. et al. Dietary Fiber Confers Protection against Flu by Shaping Ly6c(-) Patrolling Monocyte Hematopoiesis and CD8(+) T Cell Metabolism. *Immunity.* 2018; 48: 9921005. DOI:10.1016/j.immuni.2018.04.022.
10. Alameddine J., Godefroy E., Papargyris L. et al. Faecalibacterium prausnitzii Skews Human DC to Prime IL10-Producing T Cells Through TLR2/6/JNK Signaling and IL-10, IL-27, CD39, and IDO-1 Induction. *Front Immunol.* 2019; 10: 143. DOI:10.3389/fimmu.2019.00143.
11. Zuo T., Liu Q., Zhang F. et al. Temporal landscape of human gut RNA and DNA virome in SARS-CoV-2 infection and severity. *Microbiome.* 2021; 9(1): 91. DOI:10.1186/s40168-021-01008-x.
12. Benus R.F., van der Werf T.S., Welling G.W. et al. Association between Faecalibacterium prausnitzii and dietary fibre in colonic fermentation in healthy human subjects. *Br J Nutr.* 2010; 104: 693-700. DOI:10.1017/S0007114510001030.
13. Barbieri N., Herrera M., Salva S. et al. Lactobacillus rhamnosus CRL1505 nasal administration improves recovery of T-cell mediated immunity against pneumococcal infection in malnourished mice. *Benef Microbes.* 2017; 8: 393-405. DOI:10.3920/BM2016.0152.
14. Laursen R.P., Hojsak I. Probiotics for respiratory tract infections in children attending day care centers a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2018; 177: 979-994. DOI:10.1007/s00431-018-3167-1.
15. Xia Y., Cao J., Wang M. et al. Effects of Lactococcus lactis subsp. lactis JCM5805 on colonization dynamics of gut microbiota and regulation of immunity in early ontogenetic stages of tilapia. *Fish Shellfish Immunol.* 2019; 86: 53-63. DOI:10.1016/j.fsi.2018.11.022.
16. Yasui H., Kiyoshima J., Hori T. et al. Protection against influenza virus infection of mice fed Bifidobacterium breve YIT4064. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1999; 6: 186-192. DOI:10.1128/CDLI.6.2.186-192.1999.
17. Su M., Jia Y., Li Y. et al. Probiotics for the prevention of ventilator-associated pneumonia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Respir Care.* 2020; 65: 673-685. DOI:10.4187/respcare.07097.
18. Zhang Q., Yue S., Wang W. et al. Potential Role of Gut Microbiota in Traditional Chinese Medicine against COVID-19. *Am J Chin Med.* 2021; 49(4): 785-803. DOI:10.1142/S0192415X21500373.
19. Han S.K., Shin Y.J., Lee D.Y. et al. Lactobacillus rhamnosus HDB1258 modulates gut microbiota-mediated immune response in mice with or without lipopolysaccharide-induced systemic inflammation. *BMC Microbiol.* 2021; 21: 146. DOI:10.1186/s12866-021-02192-4.
20. Al Kassaa I., Hober D., Hamze M. et al. Antiviral potential of lactic acid bacteria and their bacteriocins. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2014; 6: 177-185. DOI:10.1007/s12602-014-9162-6.
21. Baidara P., Chakraborty R., Holliday Z.M. et al. Oral probiotics in coronavirus disease 2019: Connecting the gut-lung axis to viral pathogenesis, inflammation, secondary infection and clinical trials. *New Microbes New Infect.* 2021; 40: 100837.
22. Starosila D., Rybalko S., Varbanetz L. et al. Anti-influenza activity of a Bacillus subtilis probiotic strain. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61: e00539-17. DOI:10.1128/AAC.00539-17.
23. Zeng J., Wang C.T., Zhang F.S. et al. Effect of probiotics on the incidence of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients: A randomized controlled multicenter trial. *Intensive Care Med.* 2016; 42: 1018-1028. DOI:10.1007/s00134-016-4303-x.
24. Morrow L.E., Kollef M.H., Casale T.B. Probiotic prophylaxis of ventilator-associated pneumonia: A blinded, randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 182: 1058-1064. DOI:10.1164/rccm.200912-1853OC.
25. Jung Y.J., Lee Y.T., Ngo V.L. et al. Heat-killed Lactobacillus casei confers broad protection against influenza A virus primary infection and develops heterosubtypic immunity against future secondary infection. *Sci Rep.* 2017; 7: 17360. DOI:10.1038/s41598-017-17487-8.
26. Bidossi A., De Grandi R., Toscano M. et al. Probiotics Streptococcus salivarius 24SMB and Streptococcus oralis 89a interfere with biofilm formation of pathogens of the upper respiratory tract. *BMC Infect Dis.* 2018; 18: 653. DOI:10.1186/s12879-018-3576-9.
27. Di Pierro F. A possible probiotic (S. salivarius K12) approach to improve oral and lung microbiotas and raise defenses against SARS-CoV-2. *Minerva Med.* 2020; 111: 281-283. DOI:10.23736/S0026-4806.20.06570-2.

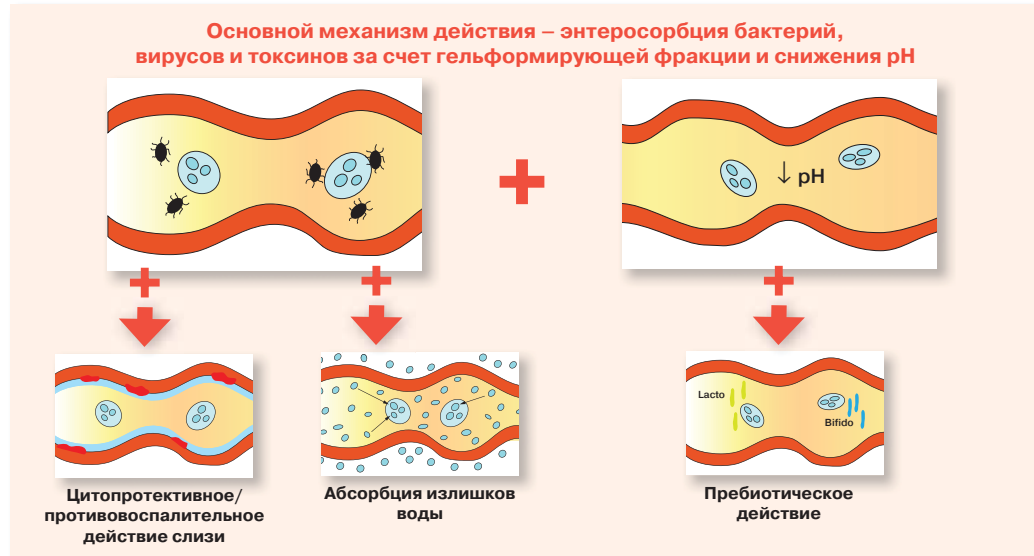
28. Bottari B., Castellone V., Neviani E. Probiotics and COVID-19. *Int J Food Sci Nutr.* 2021; 72: 293-299. DOI:10.1080/09637486.2020.1807475.
29. Kumar R., Seo B.J., Mun M.R. et al. Putative probiotic *Lactobacillus* spp. from porcine gastrointestinal tract inhibit transmissible gastroenteritis coronavirus and enteric bacterial pathogens. *Trop Anim Health Prod.* 2010; 42: 1855-1860. DOI:10.1007/s11250-010-9648-5.
30. Chai W., Burwinkel M., Wang Z. et al. Antiviral effects of a probiotic *Enterococcus faecium* strain against transmissible gastroenteritis coronavirus. *Arch Virol.* 2013; 158: 799-807. DOI:10.1007/s00705-012-1543-0.
31. Liu Y.S., Liu Q., Jiang Y.L. et al. Surface-displayed porcine IFN-lambda3 in *Lactobacillus plantarum* inhibits porcine enteric coronavirus infection of porcine intestinal epithelial cells. *J Microbiol Biotechnol.* 2020; 30: 515-525. DOI:10.4014/jmb.1909.09041.
32. Mak J.W.Y., Chan F.K.L., Ng S.C. Probiotics and COVID-19: one size does not fit all. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5(7): 644-645. DOI:10.1016/S2468-1253(20)30122-9.
33. Esaiassen E., Cavanagh P., Hjerde E. et al. *Bifidobacterium longum* subspecies infantis bacteremia in 3 extremely preterm infants receiving probiotics. *Emerg Infect Dis.* 2016; 22: 1664-1666. DOI:10.3201/eid2209.160033.
34. Alataby H., Atemnkeng F., Bains S.S. et al. A COVID-19 case complicated by *Candida dubliniensis* and *Klebsiella pneumoniae* carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *J Med Cases.* 2020; 1: 403-406. DOI:10.14740/jmc3588.
35. Ceccarelli G., Borrazzo C., Pinacchio C. et al. Oral bacteriotherapy in patients with COVID-19: A retrospective cohort study. *Front Nutr.* 2020; 7: 613928. DOI:10.3389/fnut.2020.613928.
36. d'Ettoire G., Ceccarelli G., Marazzato M. et al. Challenges in the management of SARS-CoV-2 Infection: The role of oral bacteriotherapy as complementary therapeutic strategy to avoid the progression of COVID-19. *Front Med.* 2020; 7: 389. DOI:10.3389/fmed.2020.00389.
37. Son S.J., Koh J.H., Park M.R. et al. Effect of the *Lactobacillus rhamnosus* strain GG and tagatose as a synbiotic combination in a dextran sulfate sodium-induced colitis murine model. *J Dairy Sci.* 2019; 102: 2844-2853. DOI:10.3168/jds.2018-15013.
38. Fuhren J., Schwalbe M., Rösch C. et al. Dietary inulin increases *Lactiplantibacillus plantarum* strain Lp900 persistence in rats depending on the dietary-calcium level. *Appl Environ Microbiol.* 2021; 87: e00122-21. DOI:10.1128/AEM.00122-21.
39. Shinde T., Vemuri R., Shastri S. et al. Modulating the Microbiome and Immune Responses Using Whole Plant Fibre in Synbiotic Combination with Fibre-Digesting Probiotic Attenuates Chronic Colonic Inflammation in Spontaneous Colitic Mice Model of IBD. *Nutrients.* 2020; 12: 2380. DOI:10.3390/nu12082380.
40. Stadlbauer V., Horvath A., Komarova I. et al. Dysbiosis in early sepsis can be modulated by a multispecies probiotic: A randomised controlled pilot trial. *Benef Microbes.* 2019; 10: 265-278. DOI:10.3920/BM2018.0067.
41. Moser A.M., Spindelboeck W., Halwachs B. et al. Effects of an oral synbiotic on the gastrointestinal immune system and microbiota in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Eur J Nutr.* 2019; 58: 2767-2778. DOI:10.1007/s00394-018-1826-7.

42. Chen J., Vitetta L.J. Modulation of Gut Microbiota for the Prevention and Treatment of COVID-19. *Clin Med.* 2021; 10(13): 2903. DOI:10.3390/jcm10132903.
43. Archer D.L., Kramer D.C. The Use of Microbial Accessible and Fermentable Carbohydrates and/or Butyrate as Supportive Treatment for Patients With Coronavirus SARS-CoV-2 Infection. *Front Med.* 2020; 7: 292. DOI:10.3389/fmed.2020.00292.
44. Imhann F., Vich Vila A., Bonder M.J. et al. The influence of proton pump inhibitors and other commonly used medication on the gut microbiota. *Gut Microbes.* 2017; 8: 351-358. DOI:10.1080/19490976.2017.1284732.
45. Chen J., Hall S., Vitetta L. Altered gut microbial metabolites could mediate the effects of risk factors in Covid-19. *Rev Med Virol.* 2021; 31(5): 1-13. DOI:10.1002/rmv.2211.
46. Luu M., Weigand K., Wedi F. et al. Regulation of the effector function of CD8(+) T cells by gut microbiota-derived metabolite butyrate. *Sci Rep.* 2018; 8: 14430. DOI:10.1002/rmv.2211.
47. Takahashi Y., Hayakawa A., Sano R. et al. Histone deacetylase inhibitors suppress ACE2 and ABO simultaneously, suggesting a preventive potential against COVID-19. *Sci Rep.* 2021; 11: 3379. DOI:10.1038/s41598-021-82970-2.
48. Chemudupati M., Kenney A.D., Smith A.C. et al. Butyrate Reprograms Expression of Specific Interferon-Stimulated Genes. *J Virol.* 2020; 94(16): e00326-20. DOI:10.1128/JVI.00326-20.
49. Гриневиц В.Б., Кравчук Ю.А., Педь В.И. и др. Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19. Клинические рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; 179(7): 4-51 [Grinevich V.B., Kravchuk Yu.A., Ped V.I. et al. Management of patients with digestive diseases during the COVID-19 pandemic: Clinical Practice Guidelines by the Gastroenterological Scientific Society of Russia. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2020; 179(7): 4-51 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-179-7-4-51.
50. Бахарев С.Д., Бауло Е.В., Быкова С.В. и др. COVID-19 и тонкая кишка. Терапевтический архив. 2021; 93(3): 343-347 [Bakharev S.D., Baulo E.V., Bykova S.V. et al. COVID-19 and the small intestine. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021; 93(3): 343-347 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.03.20066.



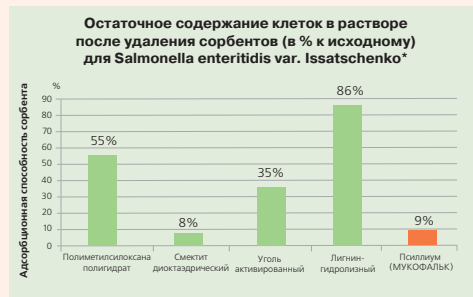
Мукофальк при кишечных инфекциях

МУКОФАЛЬК – эффективный природный энтеросорбент при диарее, максимальное сочетание полезных эффектов



Мукофальк – выраженное противoinфекционное и антидиарейное действия при кишечных инфекциях

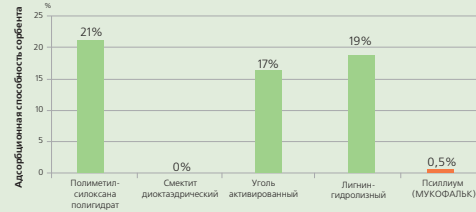
■ Высокоэффективная адсорбция патогенов*



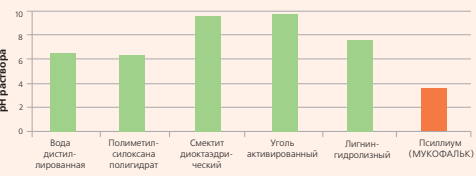
■ Закисление среды в просвете кишечника – торможение роста патогенов*

* Полевая Е.В., Вахитов Т.Я., Ситкин С.И. Энтеросорбционные свойства псиллиума (Мукофалька) и возможные механизмы его действия при кишечных инфекциях. //КПГТ, № 2, 2011

Остаточное содержание клеток в растворе после удаления сорбентов (в % к исходному) для Escherichia coli O75 № 5557*



pH воды и водных растворов различных сорбентов*



Мукофальк при кишечных инфекциях

Мукофальк высокоэффективен в лечении острого сальмонеллеза: сокращение сроков лихорадочного и диарейного синдромов*



Схема терапии кишечных инфекций препаратом Мукофальк



Натуральное действие псиллиума



МУКОФАЛЬК®

Уникальный лекарственный препарат растительного происхождения

- **Препарат мягких пищевых волокон для лечения запора, в том числе при синдроме раздраженного кишечника**
- **Улучшает переносимость диеты при избыточной массе тела и снижает уровень холестерина**
- **Нормализует микрофлору кишечника**



Все о псиллиуме
и его применении
на сайте

www.mukofalk.ru



Представительство компании «Доктор Фальк Фарма ГмбХ», Германия
Москва, ул. Бутырский Вал, д. 68/70, стр. 4, 5
+7 (495) 933-99-04
info@drfalkpharma.net