

С.М. Захаренко

*Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова
Кафедра инфекционных болезней*



Постковидные поражения кишечника: механизмы формирования и подходы к терапии

Санкт-Петербург, 2021

Статья 8. Основные биологические угрозы (опасности)

К основным биологическим угрозам (опасностям) относятся:

- 2) возможность преодоления патогенами межвидовых барьеров в сочетании с возникающими под воздействием окружающей среды изменениями генотипа и фенотипа;
- 3) возникновение и распространение новых инфекций, занос и распространение редких и (или) ранее не встречавшихся на территории Российской Федерации инфекционных и паразитарных болезней, возникновение и распространение природно-очаговых, возвращающихся и спонтанных инфекций;
- 5) **нарушение нормальной микробиоты человека, сельскохозяйственных животных и растений, приводящее к возникновению и распространению связанных с этим заболеваний.**

Федеральный закон от 20.12.2020 г. № 492-ФЗ «О биологической безопасности в Российской Федерации»

Нормальная микробиота человека и с медицинской, и с государственной точек зрения является важнейшей составляющей здоровья человека и в соответствии с Федеральным законом от 30.12.2020 г. № 492-ФЗ «О биологической безопасности в Российской Федерации» подлежит сохранению, защите и восстановлению в случаях нарушений.



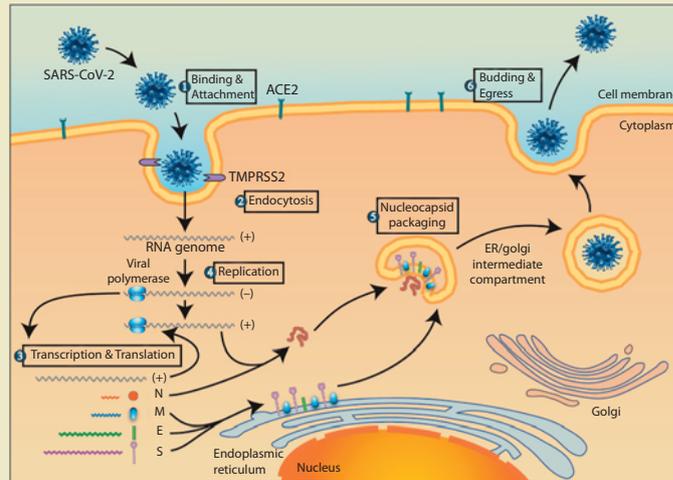
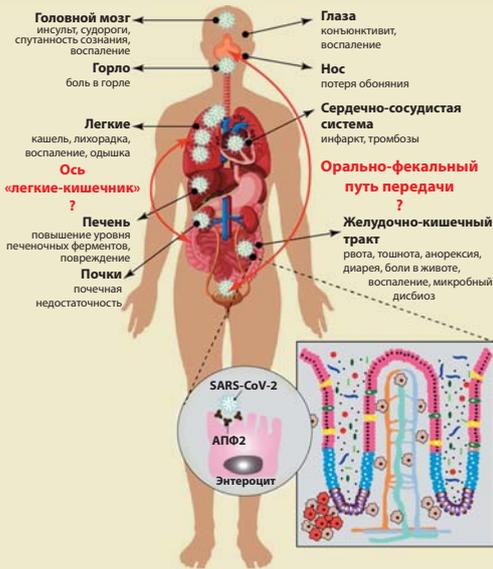
Статья 10. Борьба с распространением инфекционных и паразитарных болезней

5. В целях профилактики и лечения болезней, связанных с нарушениями нормальной микробиоты человека, сельскохозяйственных животных и растений, осуществляются **меры по сохранению или восстановлению нормальной микробиоты**.
6. Диагностика состояния микробиоты, меры по сохранению или восстановлению нормальной микробиоты человека, сельскохозяйственных животных и растений осуществляются в порядке, утвержденном федеральным органом исполнительной власти, осуществляющим функции по выработке и реализации государственной политики и нормативно-правовому регулированию в сфере здравоохранения, и федеральным органом исполнительной власти, осуществляющим функции по выработке государственной политики и нормативно-правовому регулированию в сфере агропромышленного комплекса, включая ветеринарию и карантин растений (вступает в силу с 01.07.2022).
7. **Биологическое разнообразие микробиоты подлежит сохранению в целях:**
 - 1) обеспечения научных исследований микробиоты и ее влияния на состояние здоровья человека, сельскохозяйственных животных и растений;
 - 2) разработки средств и методов профилактики, диагностики и лечения заболеваний, связанных с нарушениями нормальной микробиоты человека, сельскохозяйственных животных и растений, а также средств и методов охраны окружающей среды;
 - 3) использования генетического и биохимического потенциалов микробиоты человека, животных и растений при разработке новых средств и биологических технологий, в том числе персонифицированных продуктов питания и лекарственных препаратов, целевых для каждого вида растений удобрений, технологий сохранения редких видов диких животных и растений, а также микробиологических средств разрушения и удаления загрязнителей для очистки и восстановления почв и водоемов.
8. В порядке, установленном Правительством Российской Федерации, осуществляются **формирование, сохранение и развитие государственной коллекции представителей нормальной микрофлоры человека**, сельскохозяйственных животных и растений, а также криогенных банков образцов природных нормальных микробиоценозов (биоматериалов) (вступает в силу с 01.07.2022).

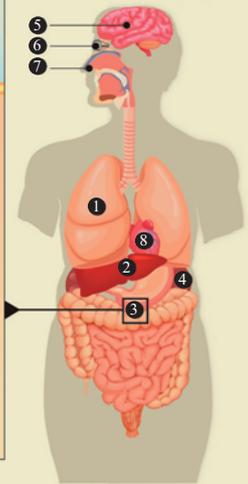
Федеральный закон от 20.12.2020 г. № 492-ФЗ «О биологической безопасности в Российской Федерации»

С условиями стремительно изменяющихся факторов окружающей среды, условий жизни и питания человека, с одной стороны, а также продолжающейся эволюции микроорганизмов, с другой – чрезвычайно важно собрать, изучить и сохранить нормальную микробиоту современного человека, чтобы иметь возможность прогнозировать тенденции ее изменения в различных эпитопах нашего организма, разрабатывать эффективные стратегии и технологии влияния на нее и использование в интересах здоровья человека.





- 1 Легкие 2 Печень 3 Желудочно-кишечный тракт 4 Почки
5 Мозг 6 Глаза 7 Нос 8 Сердце и кровеносные сосуды



Zhang J. et al. Genes & Diseases 2021; 8(4): 385-400.

Xiang Meng et al. European Journal of Pharmacology, 2021; 890: 173659.

SARS-CoV-2: органы-мишени

Новая коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2, оказалась существенно опаснее и патогенетически сложнее, чем представлялось на первом этапе развития пандемии в 2019 году. На сегодняшний день не вызывает сомнений тот факт, что органами-мишенями для этого вируса являются не только слизистая оболочка носоглотки и легкие, но и многие органы и системы организма человека, в том числе желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Как показали исследования, не только сам факт размножения вируса в эпителии кишечника оказывает существенное влияние на морфо-функциональную активность ЖКТ, но и развивающиеся системные проявления инфекции и ответ самого макроорганизма на нее.



- Повышение температуры тела (>90%)
- Кашель (сухой или с небольшим количеством мокроты) в 80%
- Одышка (30%)
- Утомляемость (40%)
- Ощущение заложенности в грудной клетке (>20%)

Менее распространенные симптомы:

- утрата обоняния или вкусовых ощущений
- заложенность носа
- конъюнктивит (или покраснение глаз)
- боль в горле
- головная боль
- боль в мышцах или суставах
- различные виды высыпаний на коже
- тошнота или рвота
- диарея
- боли в животе
- озноб или головокружение

Симптомы COVID-19

Основными симптомами новой коронавирусной инфекции COVID-19 наряду с лихорадкой по-прежнему являются кашель, затруднение дыхания, утомляемость и ощущение заложенности в грудной клетке. Однако в последние месяцы все чаще стали выявляться ранее встречавшиеся реже симптомы поражения ЖКТ.



Инкубационный период составляет от 2 до 14 суток (до 5 при инфицировании вариантом «Дельта»), в среднем 3-5 дней.

В начальном периоде (1-8-е сутки, но при варианте «Дельта» может сокращаться до 3-5 суток) наиболее частыми симптомами и синдромами являются:

- выраженная слабость и ломота в теле, при варианте «Дельта» – артралгии (60-90%);
- разлитая головная боль (до 60%), в случае инфицирования при варианте «Дельта» – до 90%;
- конъюнктивит в случае инфицирования вариантом «Дельта»;
- фарингит и/или ринит отмечаются почти у всех пациентов в случае инфицирования вариантом «Дельта»;
- гастроэнтерит (до 15%), в случае инфицирования вариантом «Дельта» – до 50-60%;
- аносмия и дисгевзия (до 25%, редко в случае инфицирования вариантом «Дельта»);
- субфебрильная лихорадка (до 50%);
- фебрильная лихорадка (до 60% при варианте «Дельта»).

В период разгара (8-15-е сутки, в случае инфицирования вариантом «Дельта», как правило, у не вакцинированных пациентов период разгара может начинаться с 3-5-го дня болезни) характерно нали-

чие клинических симптомов острой респираторной вирусной инфекции верхних и/или нижних дыхательных путей:

- повышение температуры тела более 38,5 °С (20-90%);
- кашель (сухой) – 53-80%;
- одышка (10-55%);
- повышенная утомляемость, ломота в теле и суставах (44-50%).

В случае инфицирования вариантом «Дельта» сохраняются катаральные, гастроинтестинальные явления, конъюнктивит.

В случае инфицирования вариантом «Дельта» возможно развитие клинически значимых системных тромбозов нижних конечностей, частота неизвестна. Наиболее тяжелые нарушения функций дыхания и коагулопатии, как правило, отмечаются после 16-го дня от момента начала заболевания (ОРДС, тромбозы ветвей легочной артерии).

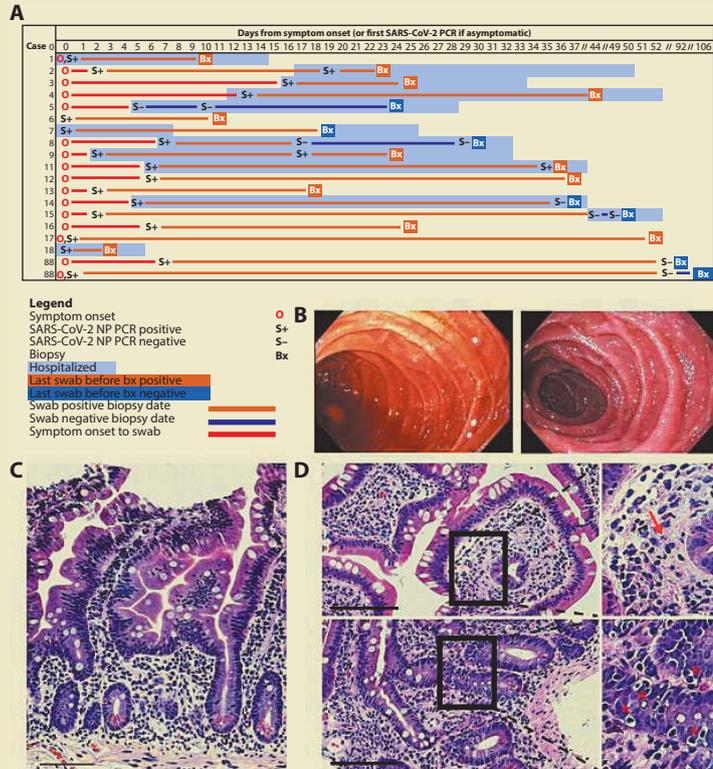
Первыми признаками начала коронавирусной инфекции могут быть поражения кожи, в случае инфицирования Индийским вариантом SARS-CoV-2 как в начальном, так и в периоде разгара отмечаются элементы экзантемы (преимущественно на лице, чаще пятнистой или петехиальной) и энантемы (афтозный вулит), частота неизвестна.

Особенности клинических проявлений COVID-19

С появлением т.н. «Индийского штамма» SARS-CoV-2 (вариант «Дельта», B.1.617.2) отмечено изменение клинической картины заболевания. Особое внимание специалистов привлечено именно к увеличению частоты поражения ЖКТ.



- (A) Время оценки ЖКТ в отношении течения заболевания COVID-19.
- (B) Репрезентативные эндоскопические изображения двенадцатиперстной кишки у пациентов с COVID-19 (слева) и контрольных лиц (справа).
- (C) Гистологически нормальная ткань двенадцатиперстной кишки у пациента с COVID-19.
- (D) Гистологические признаки воспаления, обнаруженные в образцах биопсии двенадцатиперстной кишки пациентов с COVID-19, включая нейтрофилы (стрелка) и увеличение интраэпителиальных лимфоцитов (*). Шкала 100 мкм.



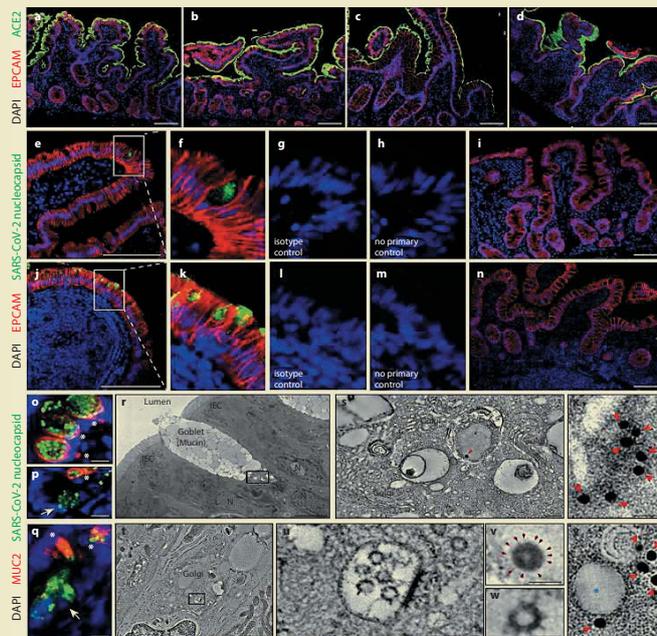
Livanos A.E. et al. Intestinal Host Response to SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Outcomes in Patients With Gastrointestinal Symptoms. *Gastroenterology* 2021; 160(7): 2435-2450.e34, <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.02.056>.

SARS-CoV-2 и кишечник

Несмотря на то, что эндоскопические признаки поражения двенадцатиперстной кишки в относительно небольшом исследовании не обнаружены ни у одного из обследованных пациентов, гистологические изменения отсутствовали только у 7 из 17 обследованных, а у остальных (n=10) пациентов наблюдалось умеренное увеличение числа интраэпителиальных лимфоцитов (IEL) и/или скудная нейтрофильная инфильтрация (рис. С и D). CD3 + CD8 + IEL и CD3 + CD8 – IELs существенно не различались у пациентов (n=12: 10 – двенадцатиперстной кишки, 2 – подвздошной кишки) по сравнению с контролем.

(J-N) образцы биопсии подвздошной кишки от (E-H, J-M) пациентов и (I, N) контрольных лиц с нуклеокапсидом SARS-CoV-2 (зеленый), EPCAM (красный) и DAPI (синий), включая (G, L) изотип и (H, M) без первичных контролей.

(O-Q) IF-окрашивание образцов биопсии (O, P) двенадцатиперстной и (Q) подвздошной кишки пациентов с нуклеокапсидом SARS-CoV-2 (зеленый), MUC2 (красный) и DAPI (синий), показывающий нуклеокапсид SARS-CoV-2 в бокаловидных клетках (*MUC2+) и небокаловидных клетках (стрелки, MUC2-).



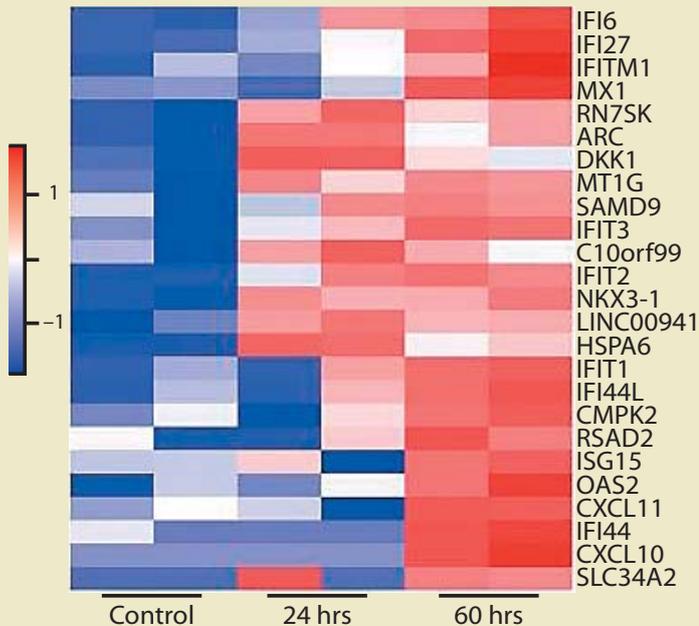
Livanos A.E. et al. Intestinal Host Response to SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Outcomes in Patients With Gastrointestinal Symptoms. *Gastroenterology*. 2021; 160(7): 2435-2450.e34, <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.02.056>.

SARS-CoV-2 в тканях кишечника пациентов с COVID-19

Не вызывает сомнения размножение вируса SARS-CoV-2 в слизистой ЖКТ. Эпителиальные клетки тонкой кишки обладают устойчивой экспрессией ангиотензин-превращающего фермента 2 и содержат антигены SARS-CoV-2. Отмечено увеличение числа вирусных частиц в тонкой кишке по сравнению с двенадцатиперстной. Наличие вирусных антигенов при иммунофлуоресценции (IF) не коррелировало с наличием гистологических аномалий, но вирусный нуклеокапсид в основном был локализован в MUC2-инфицированных бокаловидных клетках (O-Q).

A

SARS-CoV2 upregulated genes

**B**

	ID	Name	P value
1	GO:0051607	defense response to virus	3,56SE-24
2	GO:0009615	response to virus	2,325E-23
3	GO:0071357	cellular response to type I interferon	2,687E-18
4	GO:0060337	type I interferon signaling pathway	2,687E-18
5	GO:0034340	response to type I interferon	4,515E-18

Lamers M.M. et al. SCIENCE 03 JUL 2020: 50-54.

SARS-CoV-2 меняет экспрессию генов энтероцитов

Уже через 24 часа после инфицирования SARS-CoV-2 меняет экспрессию генов в клетках эпителия кишечника, а через 60 часов эти изменения становятся еще более значимыми. Как видно из представленных данных, была обнаружена низкая экспрессия интерферонов типа I и III.



- В собственной пластинке обнаружено уменьшение числа CD206⁺ CD1c⁺ cDC2 (обычные дендритные клетки [DC]) ($P=0,01$) и плазмоцитоидные DC (pDC) клетки ($P=0,07$), аналогично изменениям, описанным в крови
- Выявлено увеличение числа эффекторных (PD-1⁺ CD38⁺) CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток и CD8⁺ CD103⁺ Т-клеток (резидентная память ткани) по сравнению с контролем (1,7-кратное увеличение; $P=0,06$)
- В эпителиальном слое обнаружено снижение в CD206⁺ Cdc2 ($P=0,05$) и увеличение CD4⁻ CD8⁻ IELS (1,6-кратное увеличение; $P=0,03$) у пациентов по сравнению с контролем
- Установлено подавление ключевых воспалительных генов, включая IFNG, CXCL8, CXCL2 и IL1B, и снижение числа провоспалительных дендритных клеток по сравнению с контролем

Livanos A.E. et al. Intestinal Host Response to SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Outcomes in Patients With Gastrointestinal Symptoms. *Gastroenterology*. 2021; 160(7): 2435-2450.e34, <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.02.056>.

Иммунный ответ в кишечнике

В более позднем исследовании также выявлены изменения состава иммунокомпетентных клеток в кишечнике и тенденция к индукции генов противовирусного ответа в энтерохромофинных клетках легких и кишечника, где уровни экспрессии канонических противовирусных генов, таких как *IFI44L*, *IFIT1*, *IFITM3*, *IFI44*, *IFI6* и *OAS3*, были увеличены. Вместе с тем этот противовирусный ответ макроорганизма оказывается малоэффективным.



КТ брюшной полости и таза с внутривенным контрастированием у 47-летнего мужчины с болезненностью в животе – типичные признаки ишемии брыжейки и инфаркта, включая кишечный пневматоз (стрелка).

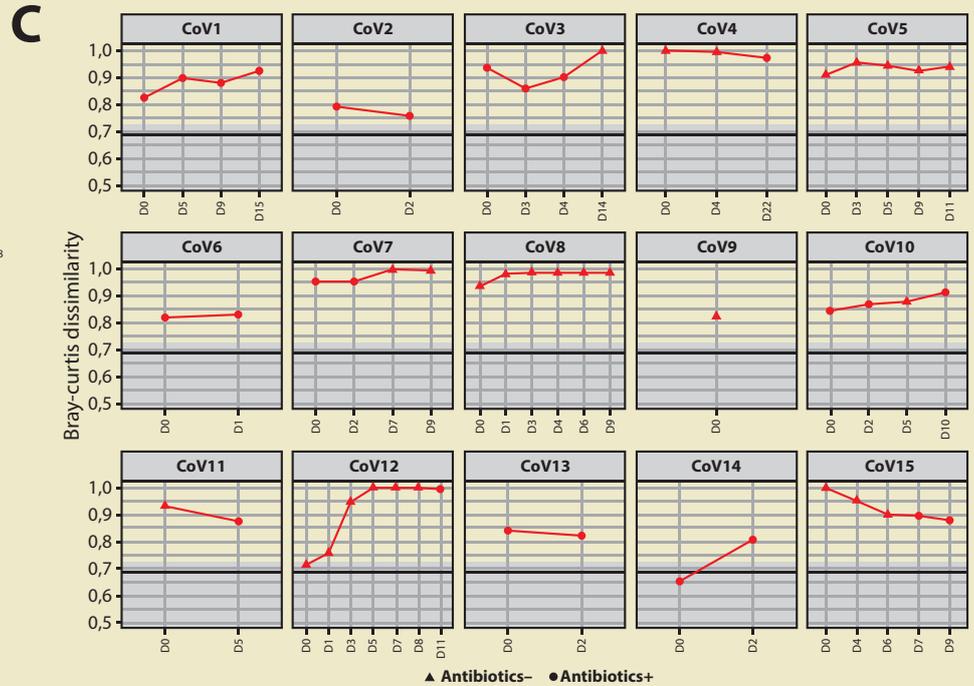
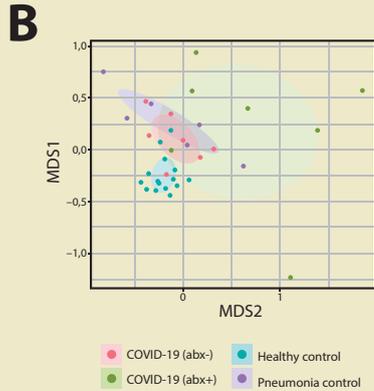
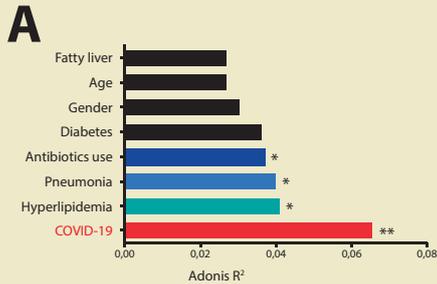
Разрыв утолщенной петли тонкой кишки в тазу (тонкая стрелка) соответствует перфорации. Эти данные были подтверждены при лапаротомии (В) с дополнительным наблюдением атипичного желтого изменения цвета кишечника.



Keshavarz P. et al. Ischemic gastrointestinal complications of COVID-19: a systematic review on imaging presentation. *Clinical Imaging*. 2021; 73: 86-95.

SARS-CoV-2: нарушения гемодинамики и ишемия

Кроме собственно репликации вируса в эпителии кишечника, микрoэкологических нарушений и других звеньев «локального патогенеза» при COVID-19, необходимо учитывать формирование в органах-мишенях клинико-морфологических проявлений системных нарушений, типичных для этой инфекции – связанных с нарушением гемостаза и повышенным тромбообразованием, нарушением гемодинамики, развивающейся гипоксией и т.д. Одним из таких проявлений в данном клиническом примере стал инфаркт кишки на фоне типичных признаков ишемии.



Zuo T. et al. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology*. 2020; 159(3): 944-955.e8.

Изменения микробиома кишечника при COVID-19

Анализ влияния различных факторов на микробиом показал, что инфекция COVID-19 оказывает наибольшее влияние на микробиом кишечника (тест PERMANOVA, $R^2=0,066$, $P=0,002$), даже более значимое, чем классические гиперлипидемия, бактериальная пневмония и применение антибиотиков, возраст и др. (рис. А). Эти изменения носят достаточно разнообразный характер (рис. В) и существенно ухудшаются при применении антибиотиков. После выздоровления от COVID-19 микробиом не восстанавливается до значений, типичных для здоровых лиц (рис. С).

Изменения микробиома кишечника при COVID-19

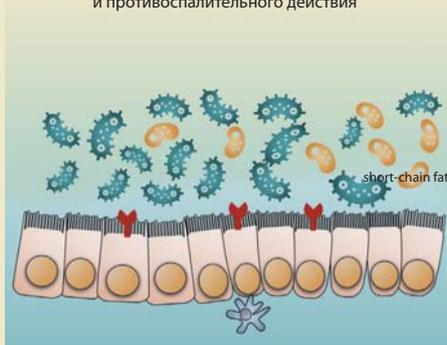
Health

Преобладают комменсальные бактерии:

Eubacterium, *Faecalibacterium prausnitzii*,
Roseburia, *Lachnospiraceae* taxa



Синтез КЦЖК (особенно бутирата)
для поддержания иммунитета
и противовоспалительного действия

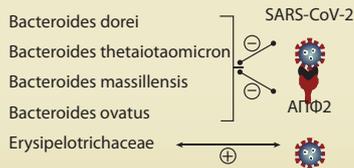


↓ бутират-продуцирующих бактерий

Eubacterium ventriosum, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia*, *Lachnospiraceae* taxa

↑ рост условно-патогенных бактерий

Clostridium hathewayi, *Actinomyces viscosus*, *Bacteroides nordii*

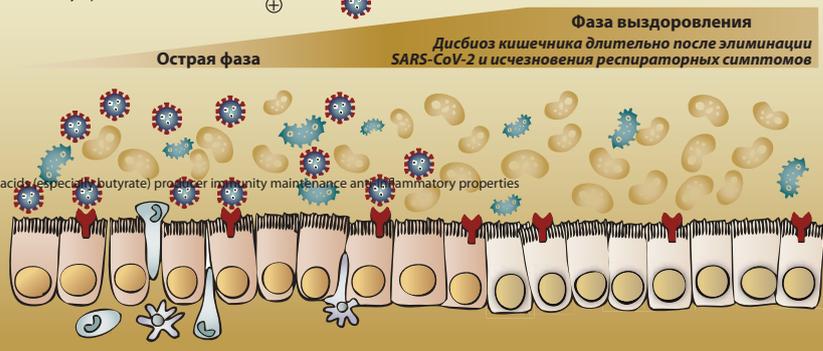


<i>Alistipe onderdonkii</i>	← ⊖	Бутират-продуценты снижают тяжесть COVID-19
<i>Bacteroides ovatus</i>	← ⊖	
<i>Clostridium ramosum</i>	← ⊕	Условно-патогенные повышают тяжесть COVID-19
<i>Clostridium hathewayi</i>	← ⊕	
<i>Coprobacillus</i>	← ⊕	

Острая фаза

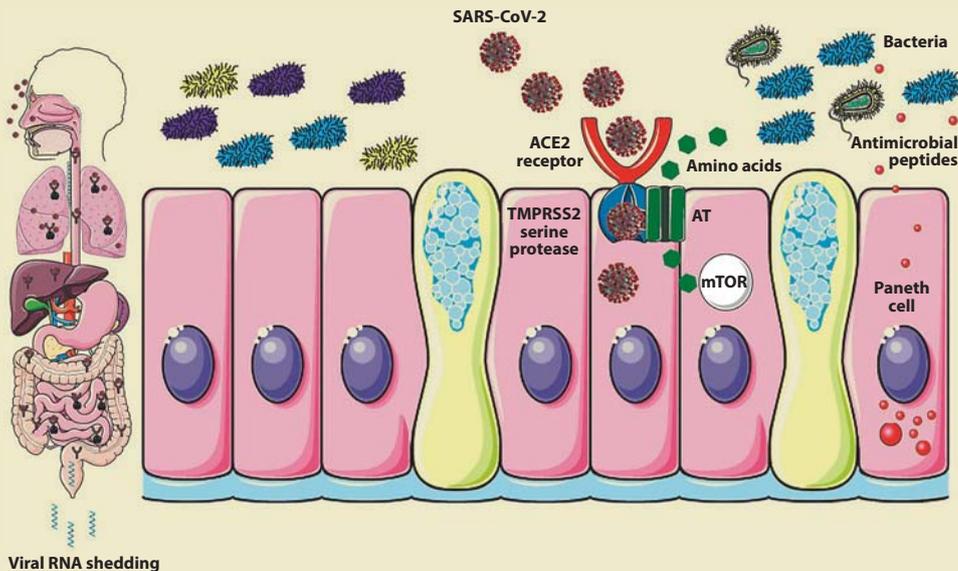
Фаза выздоровления

Дисбиоз кишечника длительно после элиминации
SARS-CoV-2 и исчезновения респираторных симптомов



Zuo T. et al. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology*. 2020; 159(3): 944-955.e8.

У здоровых людей в микробиоме кишечника преобладают таксоны *Eubacterium*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia* и *Lachnospiraceae*. Однако микробиом кишечника пациентов с COVID-19 характеризуется обогащением условно-патогенными микроорганизмами и истощением нормофлоры кишечника. Такой дисбактериоз кишечника сохраняется во время течения заболевания COVID-19 даже после выздоровления. Исходное содержание в фекалиях бактерий *Coprobacillus*, *Clostridium ramosum* и *Clostridium hathewayi* показало значительную корреляцию с тяжестью COVID-19, тогда как противовоспалительные бактерии *Faecalibacterium prausnitzii* показали обратную корреляцию. Четыре представителя *Bacteroidetes*, включая *Bacteroides dorei*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides massiliensis* и *Bacteroides ovatus*, которые, как известно, подавляют экспрессию ACE2 в кишечнике мышей, показали значительную обратную корреляцию с фекальной вирусной нагрузкой SARS-CoV-2 у пациентов с COVID-19. Угнетение бутират-продуцентов при COVID-19 позволяет рассматривать включение бутирата в комплексные схемы терапии как патогенетически обоснованное.



Связывание вируса с рецептором АПФ2 и проникновение его в энтероцит

Нарушение утилизации пищевых аминокислот (триптофана) → ↓ выработки клетками Панета антимикробных пептидов → микробный дисбаланс пристеночного слоя слизистой

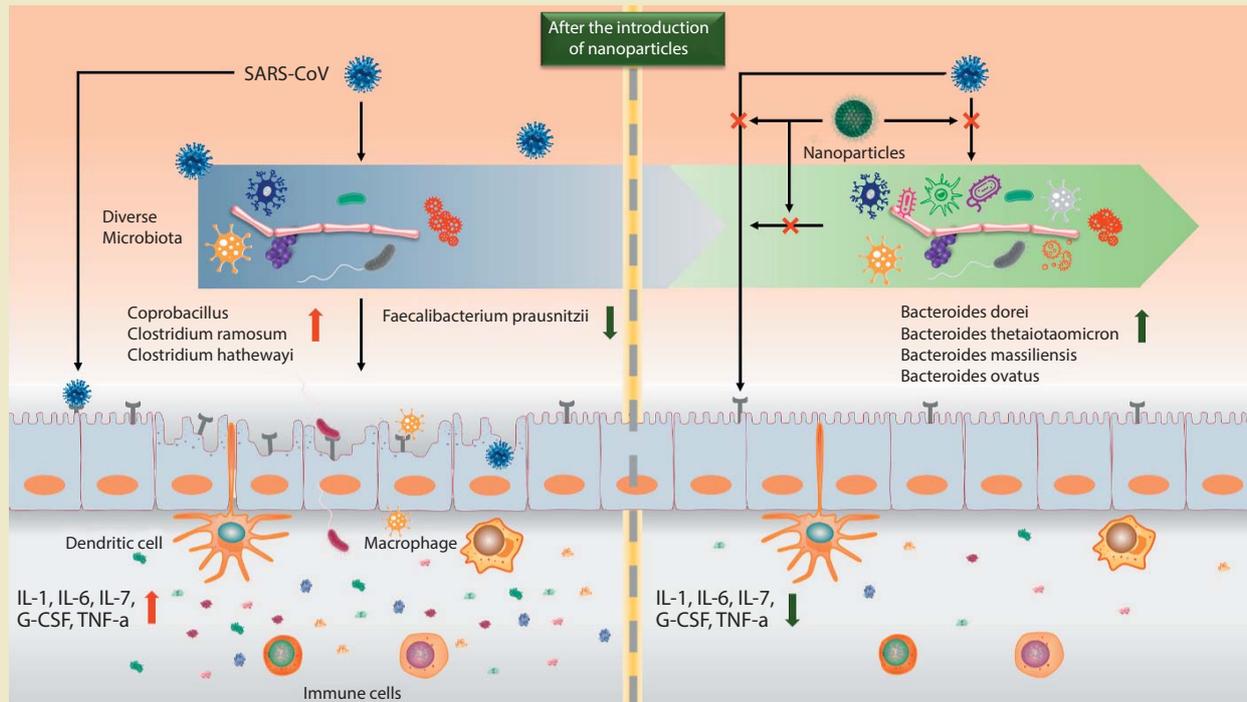
Нарушение кишечной проницаемости и развитие воспаления с появлением диарейного синдрома

D'Amico F, Baumgart D.C., Danese S., Peyrin-Biroulet L. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2020; 18: 1663-1672.

Патогенез диареи, ассоциированной с SARS-CoV-2

Развивающиеся дисбиотические нарушения затрагивают и другие «критические» для макроорганизма метаболические процессы. Нарушение утилизации пищевых аминокислот (триптофана) приводит к снижению продукции клетками Панета антимикробных пептидов, следствием чего является усиление микробного дисбаланса в пристеночном слое. Каждое из описанных звеньев вносит свой вклад в формирование диарейного синдрома.

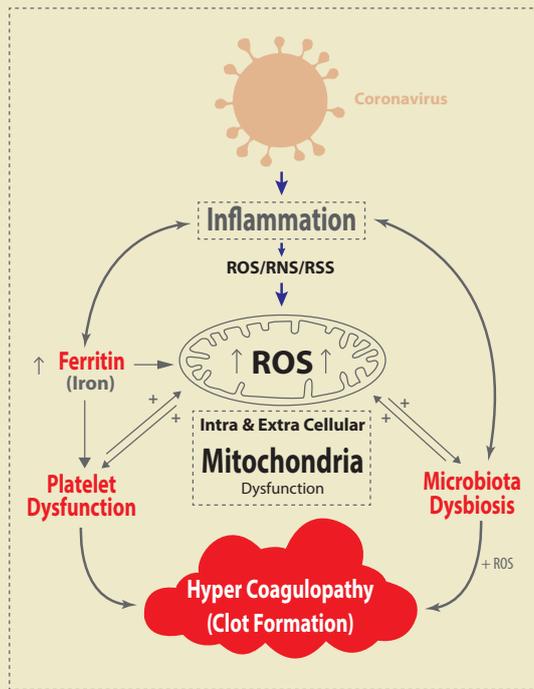




Xiang Meng et al. European Journal of Pharmacology. 2021; 890: 173-659.

SARS-CoV-2: эффекты дисбиоза

SARS-CoV-2 может взаимодействовать с кишечным микробиомом, что приводит к снижению микробного разнообразия. В то же время кишечный микробиом способен регулировать уровень экспрессии АПФ2 и влиять на способность вируса проникать в клетки. Следствием вирусной репликации является увеличение уровня экспрессии генов, отвечающих за синтез воспалительных цитокинов. Применение наночастиц-мишеней в экспериментальных исследованиях показали возможность блокирования этих путей и последующего восстановления разнообразия кишечного микробиома, снижения уровня воспаления и улучшения барьерных свойств кишечника.



Взаимодействие между микробиотой и митохондриями реализуется посредством передачи сигналов от микробиоты кишечника к митохондриям и от митохондрий к микробиоте кишечника через эндокринные, иммунные и гуморальные связи.

- *Fusobacterium*, *Veillonella* и *Atopobium parvulum* контролируют митохондриальную активность «в пользу» инфекции и воспаления за счет продукции сероводорода (H_2S) и оксида азота (NO). Эти газы токсичны и вызывают дисфункцию митохондрий
- КЖК (бутират) комменсальной микробиоты кишечника снижают окислительный стресс и последующее производство активных форм кислорода (ROS)
- В стрессовых условиях, таких как условия бактериальной или вирусной инфекции, митохондрии могут модулировать иммунные ответы, приводящие к усилению воспаления

Saleh J., Peyssonnaud C., Singh K.K., Edeas M. Mitochondrion. September. 2020; 54: 1-7.

SARS-CoV-2, митохондриальная дисфункция и микробиота

Формирующиеся нарушения состава и метаболической активности кишечной микробиоты вносят свой дополнительный негативный вклад в возникающую митохондриальную дисфункцию, обусловленную не только воспалением и избыточной продукцией активных форм кислорода, но и за счет продукции кишечной микробиотой сероводорода и оксида азота.

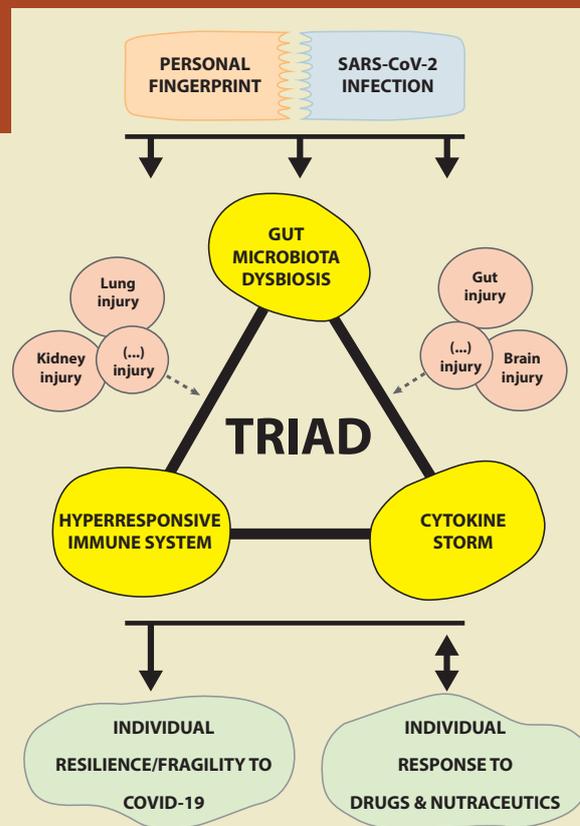


SARS-CoV-2

- Повреждает эпителиальный барьер
- Формирует дисбиотическую реакцию
- Нарушает энергообеспечение как микробиоценоза, так и эпителия
- Приводит к неадекватному иммунному ответу

Функциональность эпителиальных клеток толстой кишки в значительной степени зависит от присутствия в просвете бутирата как источника энергии, а основные бактерии, продуцирующие бутират в кишечнике, относятся к типу *Firmicutes*.

Li N. et al. Front. Immunol. 2019, 10, 1551.10.3389.



Ferreira C. et al. Microorganisms. 2020 Oct 1; 8(10): 1514.

SARS-CoV-2 и микробиота

Многофакторное влияние SARS-CoV-2 приводит к повреждению эпителиального барьера, дисбиотической реакции, нарушает энергообеспечение как микробиоценоза, так и эпителия кишечника, вызывает неадекватный иммунный ответ. Формируется патологическая триада, включающая дисбиоз, цитокиновый шторм и гиперэргический ответ иммунной системы. **Одним из компонентов этого патологического каскада является дефицит бутирата, не только как источника энергии, но и важнейшей регуляторной молекулы.**

«Когда у клинициста нет всей необходимой информации, чтобы по-настоящему понять, что происходит с пациентом, это приводит к увеличению использования антибиотиков».

*David Hyun, senior officer of the antibiotic resistance project at the
Pew Charitable Trusts in Washington, DC*

«Мы не могли однозначно сказать, что у пациентов не было сопутствующих бактериальных инфекций».

«Мы не столкнулись с нехваткой антибиотиков, но не могли контролировать использование антибиотиков так же хорошо, как это было бы в период до пандемии».

*Priya Nori, New York City, Medical director of the antimicrobial stewardship programme and
outpatient parenteral antibiotic therapy programme at Montefiore Health System*

Jeremy Hsu, freelance journalist. How COVID-19 is accelerating the threat of antimicrobial resistance. *BMJ*. 2020; 369: m1983.

Антибиотики и COVID-19 (1)

С первых месяцев развития пандемии, вызванной SARS-CoV-2, внимание экспертов было обращено на чрезмерно активное и нерациональное применение антибиотиков у пациентов, находившихся как на стационарном, так и амбулаторном лечении. Анализ причин этой ситуации был опубликован уже во второй половине 2020 года. Основными факторами оказались недостаток информации о болезни на начальных этапах эпидемии, сложности с диагностикой, недостатки контроля за назначением антибиотиков, особенно на амбулаторном этапе.

«В результате увеличения роли медицинских учреждений и инвазивных процедур, наряду с более широким использованием антибиотиков, увеличиваются возможности для появления и распространения устойчивых патогенов».

Dawn Sievert, senior science advisor for antibiotic resistance at the US Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

«Огромный сдвиг в сторону телемедицинских консультаций во время пандемии также может усугубить чрезмерное назначение антибиотиков».

Calton B. et al., J. Pain Symptom Manage. 2020; S0885-3924(20): 30170-6

«Если у нас будет больше заявлений об антибиотиках, которые могут помочь, таких как азитромицин, то у нас появятся пациенты, которые будут требовать его, как только узнают, что у них есть COVID-19».

Rita Mangione-Smith, vice president for research and healthcare innovation at Kaiser Permanente Washington

Jeremy Hsu, freelance journalist. How COVID-19 is accelerating the threat of antimicrobial resistance. BMJ. 2020; 369: m1983.

Антибиотики и COVID-19 (2)

Еще одна группа факторов, повлиявших на частоту назначения антибиотиков, была связана с увеличением числа медицинских организаций, оказывавших медицинскую помощь этой категории больных, – в том числе перепрофилирование отделений и клиник, которые не имели достаточного опыта такой работы ранее; существенное увеличение числа телемедицинских консультаций, имеющих свои нюансы и ограничения; а также неоправданно широкое освещение средствами массовой информации непроверенных сведений о самых разных, в том числе антибактериальных, препаратах.

Национальная служба здравоохранения (NHS) Англии ежемесячно публикует данные о количестве назначений врачами общей практики в стране (1 апреля – 31 августа 2020 г.)

- Количество очных визитов уменьшилось на 51,50% по сравнению с соответствующим периодом 2019 г. (95 975 048/46 550 551)
- Количество телефонных звонков увеличилось на 270,45% (16 333 705/44 174 700)
- Абсолютное количество назначений уменьшилось на 20,80% (120 693 985/95 594 911)
- Количество рецептов на антибиотики уменьшилось на 15,48% (12 058 979/10 191 805). Однако, учитывая уменьшение абсолютного количества назначений за это время, **это количество рецептов на 6,71% больше ожидаемого** (9 551 238) – статистически значимое увеличение ($p < 0,0001$)

Armitage R., Nellums L.B. Antibiotic prescribing in general practice during COVID-19 The Lancet Infectious Diseases. 2020, December 1.

Антибиотики при COVID-19: Реальность (1)

Анализ показал, что в связи с введенными ограничениями, в 2 раза уменьшилось число очных визитов пациентов на прием к врачу, но количество консультаций по телефону увеличилось в 2,7 раз. На этом фоне, несмотря на снижение абсолютного числа назначений на 20,8%, количество рецептов на антибиотики оказалось на 6,7% больше ожидаемого.



- В случаях, не связанных с COVID-19, бактериальная/грибковая коинфекция была зарегистрирована у 89/815 (11%) пациентов
- Что касается COVID-19, 62/806 (8%) пациентов имели бактериальную/грибковую коинфекцию во время госпитализации
- При вторичном анализе 1450/2010 (72%) пациентов сообщили, что получали антимикробную терапию
- Никаких вмешательств по контролю над противомикробными препаратами описано не было

Антибиотики при COVID-19: Реальность (2)

Реальная практика диагностики бактериальных инфекций у пациентов с COVID-19 показала, что лишь 8% из них имели подтвержденную бактериальную (или грибковую) инфекцию, в то время как среди пациентов без COVID-19 этот показатель составлял 11%. В то же время 72% пациентов сообщили, что получали антимикробную терапию.



Acute Bacterial Co-Infection in COVID-19

A Rapid Living Review and Meta-analysis



24 Studies
included



3338 COVID-19
Patients



December 2019
to March 2020

3,5%
Co-Infection
On presentation

14,3%
Secondary
Infection
After presentation

71,8% Antibiotic
Prescribing

Langford B.J., So M., Raybardhan S., Leung V., Westwood D., MacFadden D.R., Soucy J.P.R., Daneman N.
Clinical Microbiology and Infection. 2020.

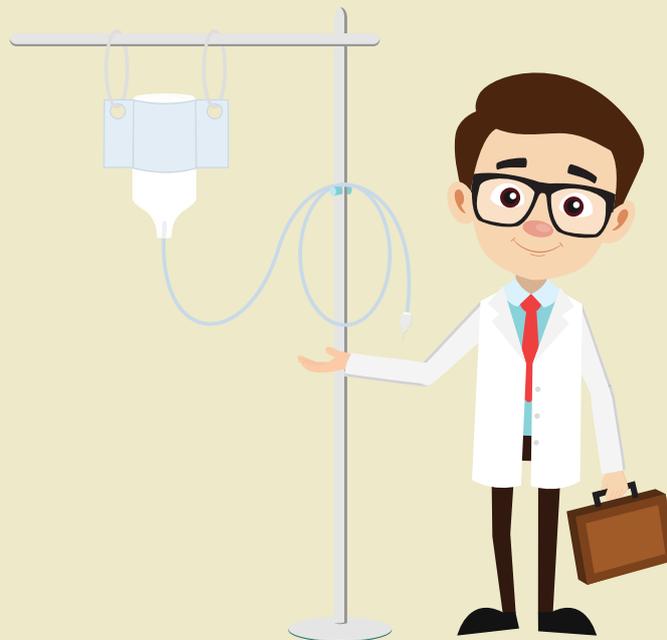


TARRN
www.tarrn.org/covid

Данные из Китая, Испании и США показывают, что 6,9% диагнозов COVID-19 связаны с бактериальными инфекциями (3,5% диагностированы одновременно и 14,3% – после COVID-19), причем чаще у пациентов, нуждающихся в интенсивной терапии.

Антибиотики при COVID-19

Анализ историй болезни пациентов из разных стран показал, что только 6,9% из них имели бактериальные инфекции (3,5% диагностированы одновременно с COVID-19 и 14,3% – после). Реальное назначение антибиотиков же достигало 72%.



Основные мишени:

- Атипичные патогены
- *Staphylococcus aureus*
- *Pseudomonas aeruginosae*

Вторичные мишени:

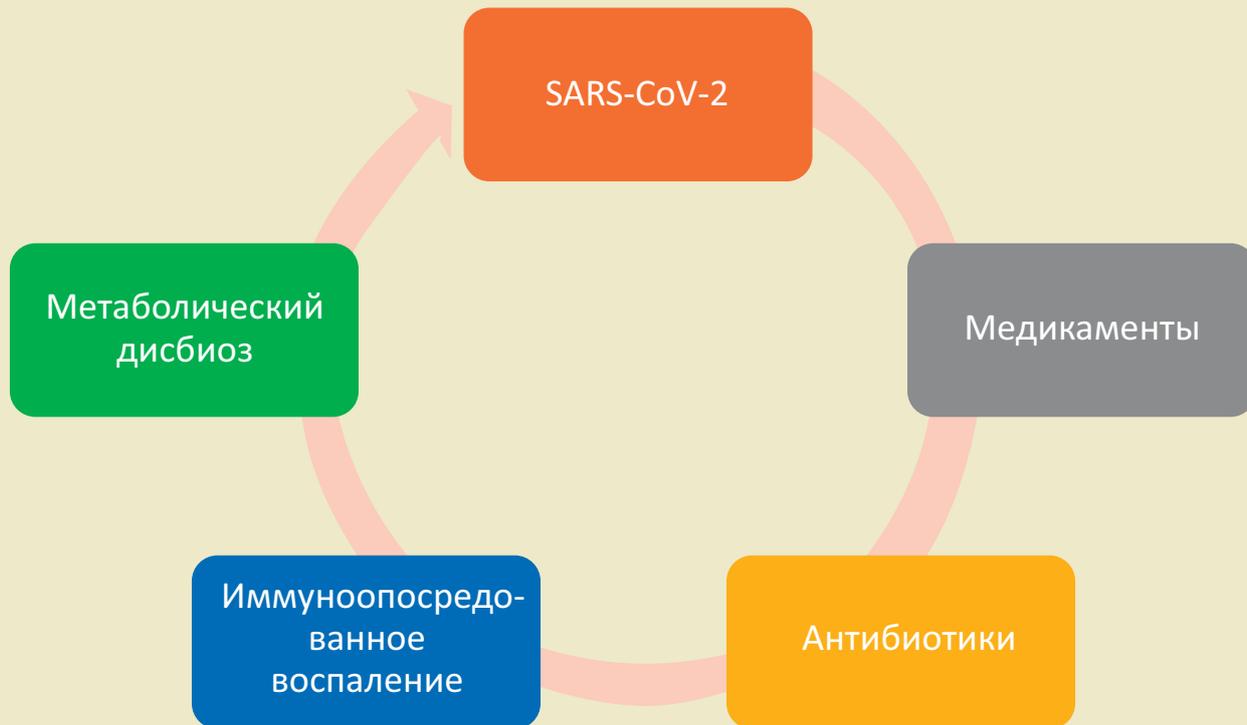
- MRSA
- *Candida spp.*
- *Aspergillus spp.*

	Country								
	Turkey n=46 27,7%	Portugal n=25 15,1%	Slovenia n=23 13,9%	Spain n=22 13,3%	Other n=19 11,4%	Italy n=11 6,6%	North America* n=11 6,6%	UK n=9 5%	Total n=166 100%
Anti-staphylococcal penicillin+fluoroquinolony	2,2	0	0	0	0	0	0	0	0,6
Ceftriaxone or cefotaxime	10,9	47,6	14,3	47,6	23,5	10,0	40,0	11,1	24,5
Anti-pseudomonal cephalosporin	4,3	0	28,6	4,8	0	10,0	30,0	0	8,4
Ceftaroline	0	0	0	4,8	0	0	0	0	0,6
Piperacillin/tazobactam	63,0	47,6	81,0	23,8	35,3	50,0	1,0	55,6	50,3
Carbapenem	17,4	4,8	9,5	19,0	17,6	30,0	10,0	0	14,2
Fluoroquinolon	4,3	0	0	0	0	0	0	0	1,3
β -Lactam+aminoglycoside	0	4,8	4,8	0	5,9	0	0	11,1	2,6
β -Lactam+fluoroquinolone	0	0	0	14,3	24,5	40,0	0	0	21,3
β -Lactam+colistin	2,2	0	0	0	11,8	0	0	0	1,9
Other	2,2	28,5	19,0	28,6	11,8	20,0	70,0**	33,3	20,0

Beović B. et al. J Antimicrob Chemother, November. 2020; 75(11): 3386-3390.

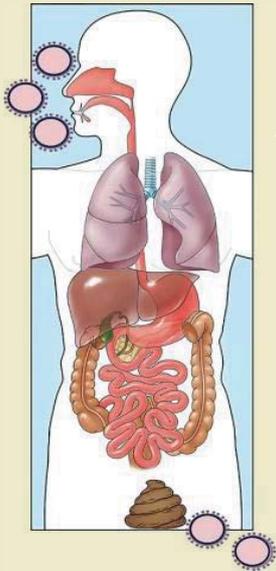
Выбор антибактериального препарата в отделении реанимации и интенсивной терапии

Анализ структуры используемых в отделениях реанимации антибиотиков показал, что практически все классы антимикробных препаратов используются при лечении пациентов с COVID-19. При этом основными агентами, против которых проводится такая терапия, считаются атипичные патогены: *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosae*. С учетом предельной загрузки отделений ОРИТ, возрастания потребности в антибактериальных препаратах, ограничении возможности анализа чувствительности штаммов к антибиотикам рациональность антибиотикотерапии на первых этапах пандемии вызывала большую тревогу у специалистов.

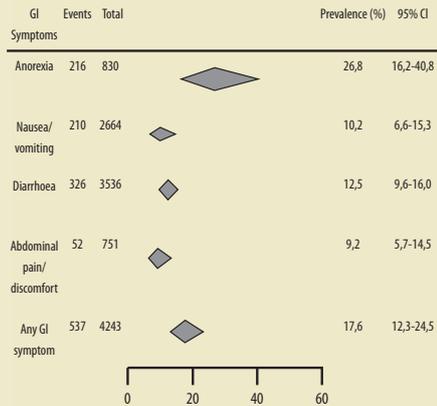


COVID-19: симптомы поражения ЖКТ

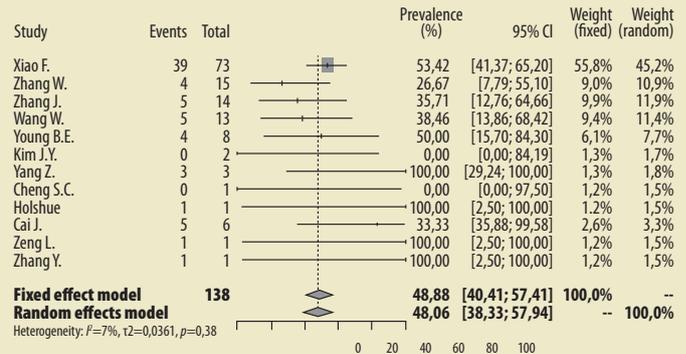
Патогенез поражений ЖКТ при COVID-19 обусловлен несколькими звеньями. Помимо собственно репликации вируса, приводящей к нарушению функции пораженных клеток, свой негативный вклад вносят применяющиеся медикаменты (антибиотики в том числе), развивающиеся нарушения состава и функциональной активности микрофлоры ЖКТ, а затем и регуляторные нарушения за счет «выпадения» части функциональной активности микробиоты, а также местные и системные проявления иммуноопосредованного воспаления.



Gastrointestinal Symptoms & stool viral RNA positivity rate in COVID-19



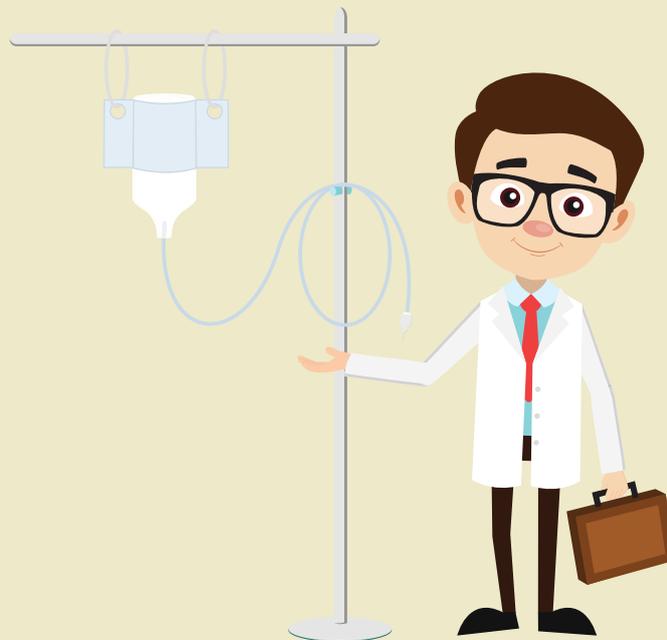
Stool viral RNA positivity rate



Cheung K.S. et al. Gastroenterology. 2020; 159(1): 81-95.

SARS-CoV-2: Основные симптомы поражения ЖКТ

Самыми частыми симптомами поражения ЖКТ являются анорексия, тошнота и рвота, диарея, боль и дискомфорт в животе. РНК вируса в стуле обнаруживалась дольше, чем в образцах из дыхательных путей.



Диарея

- Распространенность – от 2% до 50% случаев, чаще 5-10%
- Вероятные механизмы: репликация вируса в эпителии, ускорение перистальтики, дисбиоз, воспаление

Тошнота и рвота

- Распространенность – от 7,1-8,5%
- Вероятные механизмы: воспалительный ответ и нарушение по оси «кишечник - мозг» через *n.vagus*. Возможно, центральный механизм

Потеря аппетита

- Распространенность – от 12-50,2%, в среднем 26,8%
- Вероятные механизмы: не ясны, возможно связаны с тошнотой и рвотой

Боли в животе

- Распространенность – от 3,9-8,6%
- Вероятные механизмы: не ясны

Агевзия/дисгевзия

- Распространенность – до 49,8%
- Вероятные механизмы: не ясны

Печеночные проявления (преимущественно биохимические маркеры)

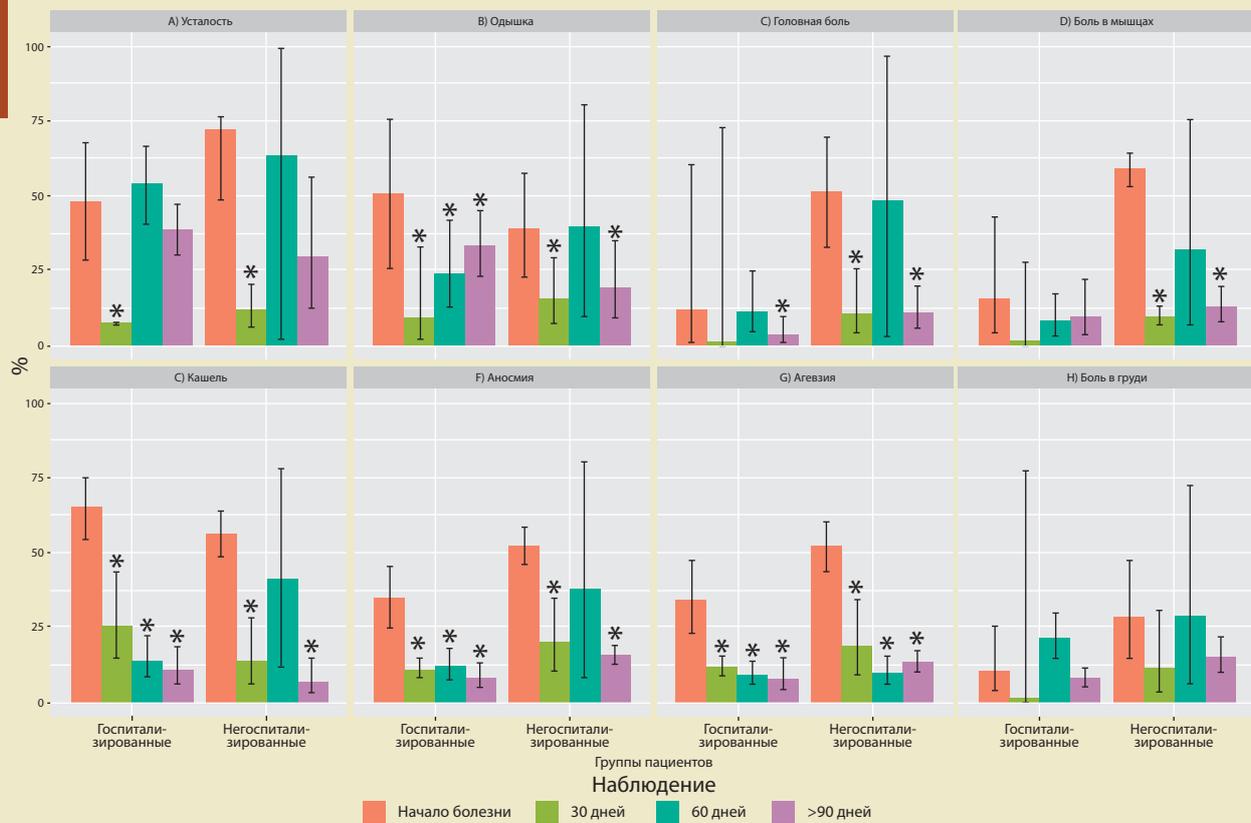
- Распространенность – до 16%
- Вероятные механизмы: прямое поражение вирусом, опосредованное воспалительное и медикаментозное

Perisetti A. et al. Disease-a-Month. 2020; 66(9): 101064.

SARS-CoV-2 и гастроинтестинальные симптомы

До настоящего времени нет однозначного представления о механизмах возникновения гастроинтестинальных симптомов при COVID-19. Однако ряд патогенетических звеньев уже установлен. Среди них репликация вируса в клетках кишечного эпителия, нарушения состава и функциональной активности кишечной микробиоты и нарушения по оси «кишечник – мозг», известные по ряду других заболеваний ЖКТ.

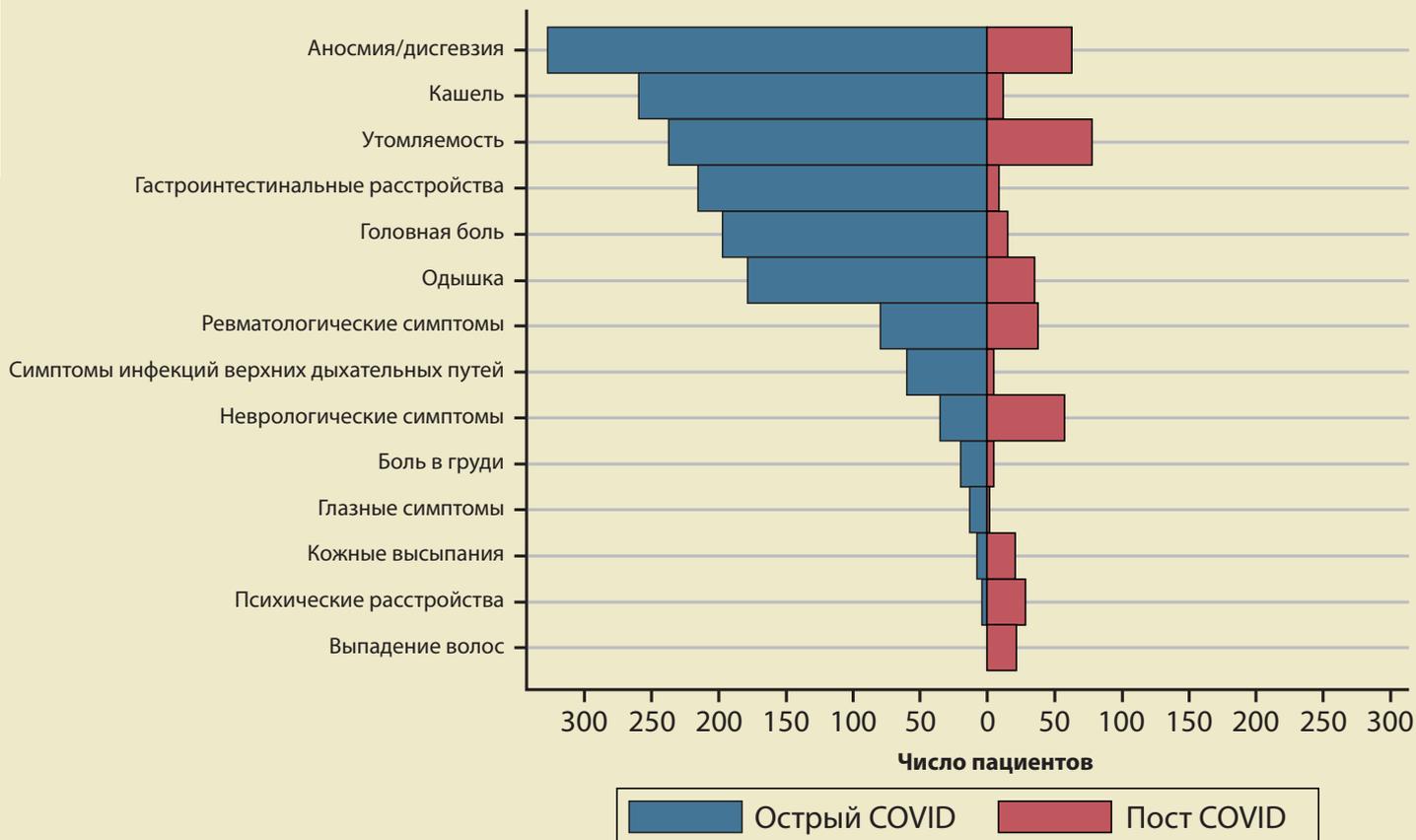




Fernández-de-las-Peñas C. et al. European Journal of Internal Medicine, 2021, Available online 16 June 2021.

8 ОСНОВНЫХ СИМПТОМОВ COVID-19

Наблюдение за пациентами в течение более чем 3-х месяцев после клинического выздоровления от COVID-19 показало, что у более чем 60% людей, инфицированных SARS-CoV-2, сохранялся по крайней мере один пост-COVID-19 симптом после амбулаторного лечения или госпитализации. Чаще всего жаловались на усталость и одышку, особенно через 60 и ≥ 90 дней после начала болезни/госпитализации. Распространенность других симптомов после COVID-19, включая головную боль, anosmia, ageusia, боль в груди, боль в суставах или сердцебиение, была ниже и более вариабельна.



Peghin M. et al. Clinical Microbiology and Infection, 2021; Available online, 7 June 2021.

Симптомы COVID-19 в остром периоде и через 6 месяцев (1)

Вместе с тем 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 и рядом других жалоб.

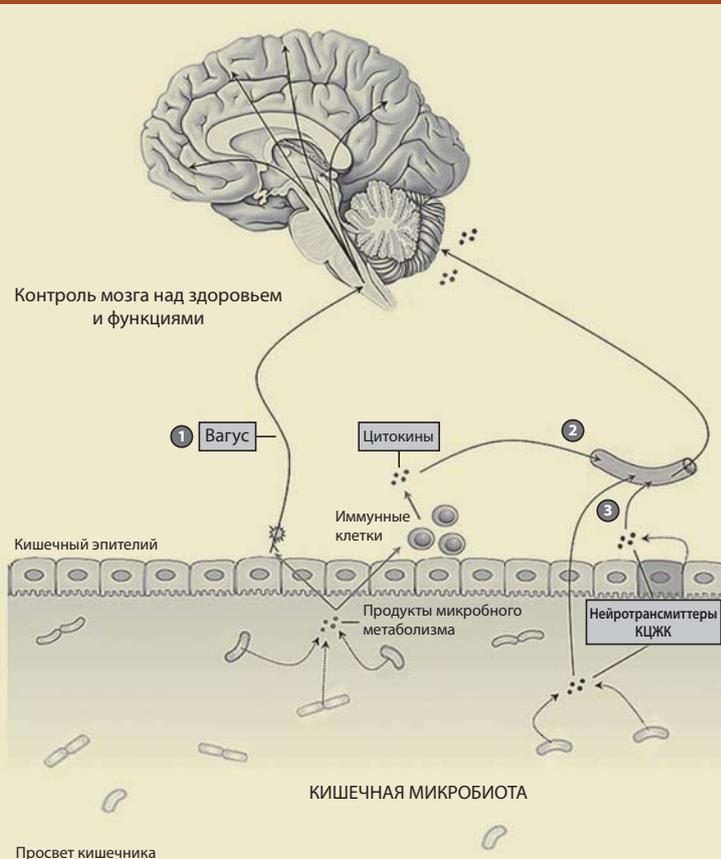


- **Прямое повреждение печени:** Гепатоциты и холангиоциты могут быть потенциальными мишенями во время вирусной инфекции (цитопатический эффект): АПФ-2 имеет более высокие уровни экспрессии в холангиоцитах, за которыми следуют перивенулярные гепатоциты в здоровой печени, а дисфункция холангиоцитов может вызывать повреждение печени.
- **Повреждение, вторичное** по отношению к системной воспалительной реакции и стрессу: в физиологических условиях печень является органом, который фильтрует токсичные вещества и поддерживает иммунологическую толерантность, на которую может повлиять гипериммунный ответ и цитокиновый шторм, возникающий в этом процессе. На сегодняшний день у пациентов с циррозом печени, у которых наблюдается дисфункция ретикулоэндотелиальной системы, макрофагов и адаптивного иммунного ответа, значение этих нарушений в развитии более тяжелой формы заболевания печени неизвестно.
- **Гипоксическая ишемия/реперфузия** была описана как наиболее частая причина серьезного повреждения печени.
- **Непрямое поражение печени токсико-лекарственного происхождения:** в нескольких аутопсиях, проведенных на сегодняшний день у пациентов, умерших от COVID-19, был подтвержден микровезикулярный стеатоз с легким лобулярным и портальным воспалительным поражением.

Sanz Segura P. et al. Involvement of the digestive system in COVID-19. A review. Gastroenterol Hepatol. 2020 Oct; 43(8): 464-471.

SARS-CoV-2 и печень

В значительной степени длительно сохраняющиеся симптомы поражения ЖКТ могут быть объяснены патогенезом поражения отдельных органов и систем. Так поражение печени в остром периоде заболевания носит сложный характер, обусловленный как собственно вирусной инфекцией с развитием цитопатического эффекта в отношении гепатоцитов и холангиоцитов, так и вторичными причинами – иммунообусловленным воспалением, гипоксией, токсическим медикаментозным поражением и др. Полное разрешение всех этих факторов и последствий их воздействия занимает пока неустановленное время.



- Кишечник – один из сайтов репликации вируса
- Имеются клинические проявления кишечной дисфункции в остром периоде
- Развивается дисбиоз кишечника с метаболическими нарушениями
- + Стресс

Chaves Andrade M., Souza de Faria R., Avelino Mota Nobre S. COVID-19: Can the symptomatic SARS-CoV-2 infection affect the homeostasis of the gut-brain-microbiota axis? Med Hypotheses. 2020 Nov; 144: 110206.

Ось «кишечник – головной мозг» × SARS-CoV-2

Еще одной важной особенностью патогенеза новой коронавирусной инфекции является формирование «СРК-подобного» механизма, определяющего возникновение пост-COVID-19 состояний – это нарушения по оси «кишечник – головной мозг», обусловленные изменениями состава и метаболической активности кишечной микробиоты, высоким уровнем стресса и медленно разрешающимися последствиями вирусного поражения ЖКТ.



MetaHit + Human Microbiome

- Определены **2172** вида
- Классифицированы на **12** различных фил
- **93,5%** принадлежат к *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* и *Bacteroidetes*
- **3** из 12 идентифицированных филы содержат только 1 вид, выделенный от человека:
 - *Akkermansia muciniphila* (*Verrucomicrobia phyla*)
 - *Victivallis vadensis* (*Lentisphaerae phylum*)
 - *Deinococcus aquaticus* (*Deinococcus-Thermus*)
- У людей **386** идентифицированных видов являются строго анаэробными

Hugon P. et al. Lancet Infect Dis. 2015 Oct; 15(10).

Human Microbiome

- 147 добровольцев, 317 проб в течение 1 года
- Идентифицированы 701 образец, 247 родов
- Основные филы – *Ascomycota* и *Basidiomycota phyla*
- Большинство из 701 образца относилось к 15 родам
- Основные рода – ***Saccharomyces***, затем ***Malassezia*** и ***Candida***

Nash A.K. et al. Microbiome. 2017 Nov 25; 5(1): 153.

Микробиота человека

Сопоставление результатов исследования микробиома человека, полученных в ходе выполнения двух крупнейших проектов (MetaHit и Human Microbiome), позволило идентифицировать более 2100 видов, представляющих наиболее типичную микробиоту человека. Как видно из представленных данных, 93,5% из них принадлежат к 4 (из 12) филам – *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* и *Bacteroidetes*. Достаточно неожиданным заключением этих исследований явилось признание того, что строго анаэробными были всего 386 идентифицированных видов – т.е. почти 18%! 3 из 12 идентифицированных филы содержат только 1 вид, выделенный от человека. Идентифицированы и представители грибов в составе кишечного микобиома.

Микробиота человека

How to define an EUBIOTIC enterotype?

EU = good

BIOS = life

- **Composition: *Diversity***
Richness
Relative Abundance

Our gut is a sophisticated ecosystem that is regulated by the logic of RELATIONAL HARMONY

Microbiota and Host live in a COOPERATIVE SYSTEMIC AGGREGATION MODEL

Функции

- полифункциональность
- избыточная функциональность
- стереотипность функций

Состояние

- стабильность
- сопротивление
- устойчивость
- пластичность

Gasbarrini A. Roma, 24 marzo 2017.

Захаренко С.М., 2017.

Микробиота человека представляет собой сложнейший микробный консорциум, функционирующий в тесной кооперации с макроорганизмом. Состояние, когда это взаимодействие является гармоничным, взаимно выгодным и эффективным, называют эубиотическим или эубиозом.

Множество функций, выполняемых микробиотой, тесная их взаимосвязь и многократное дублирование позволяют выделить три принципиально важных особенности существования микробиоты: полифункциональность, избыточная функциональность и стереотипность функций. Микробиота как «виртуальный орган» находится в устойчивом состоянии, определяющемся количественными и качественными характеристиками собственно самого микробного консорциума и внешними условиями (средой обитания) – состоянием макроорганизма (ЖКТ в частности). В определенном диапазоне изменений микробиота способна подстраиваться под конкретные условия обитания, питания и т.п. Но при превышении порога пластичности микробиота переходит в новое стабильное состояние, которое в большинстве случаев оказывается вредным для макроорганизма (дисбиоз).

«Микробиота представляется сложным симбиотическим ферментером углеводов, производящим короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), преимущественно ацетат, пропионат и бутират, которые в свою очередь являются основными энергетическими эквивалентами, получаемым из пищи.»

*Gibson Glenn R. Fibre and effects on probiotics (the prebiotic concept).
Clinical Nutrition Supplements. 2004; 1(2).*

«Микробиота ЖКТ фактически функционирует как виртуальный метаболический орган, обеспечивая для макроорганизма реализацию отсутствующих метаболических возможностей для деградации растительных полисахаридов.»

Flint H.J. et al. Nat. Rev. Microbiol. 2008; 6.

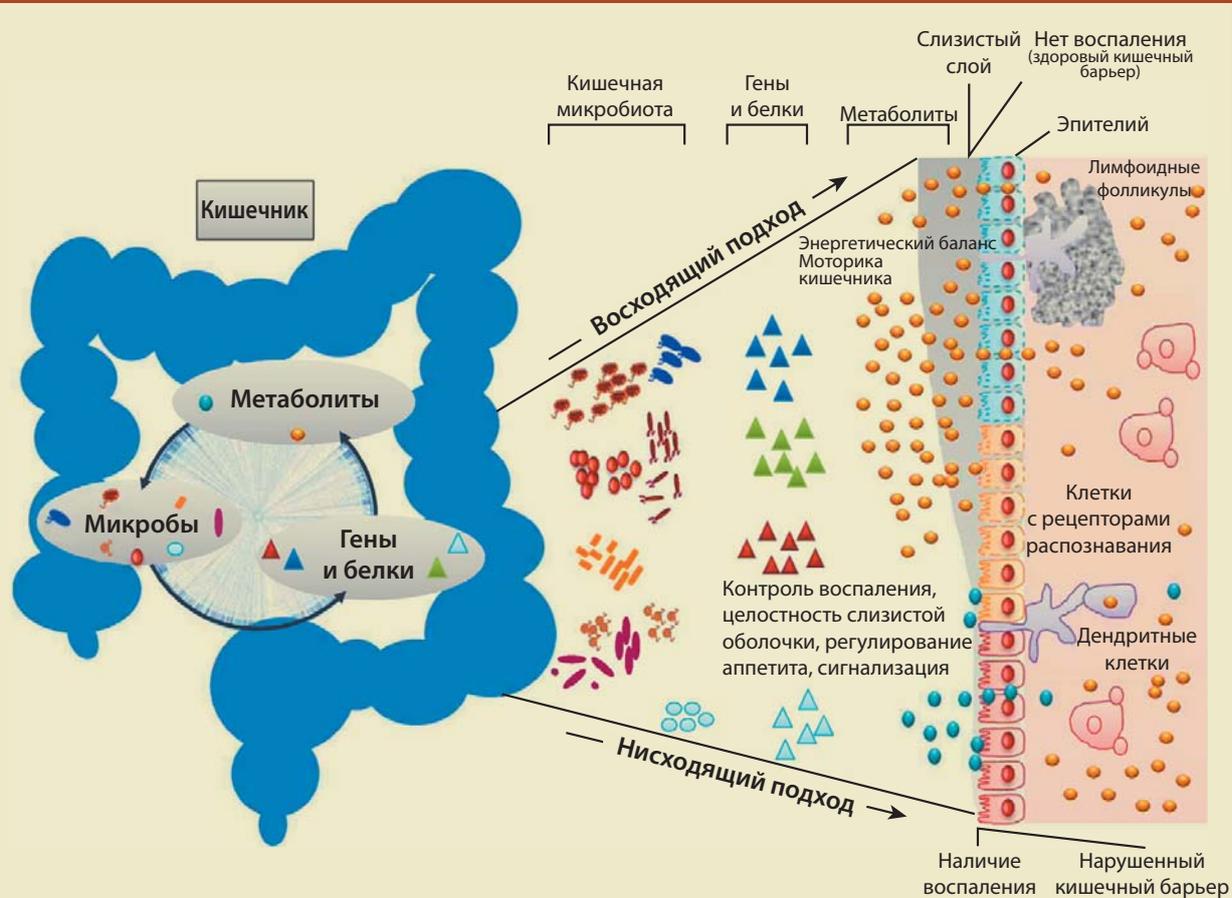
«Метаболом является бóльшим предиктором дисбиоза, нежели таксономический состав микробиома.»

Larsen P.E., Dai Y. Gigascience. 2015; 4.

Микробиота, как метаболический орган

Отражением суммирующей функциональной активности микробиоты является метаболическая мощность (потенциал) микробного консорциума. Микробиота ЖКТ фактически функционирует как виртуальный метаболический орган. Образующиеся в результате низкомолекулярные метаболиты выполняют важнейшую роль в поддержании и реализации множества процессов в макроорганизме. По своей значимости метаболом является бóльшим предиктором дисбиоза, нежели таксономический состав микробиома.

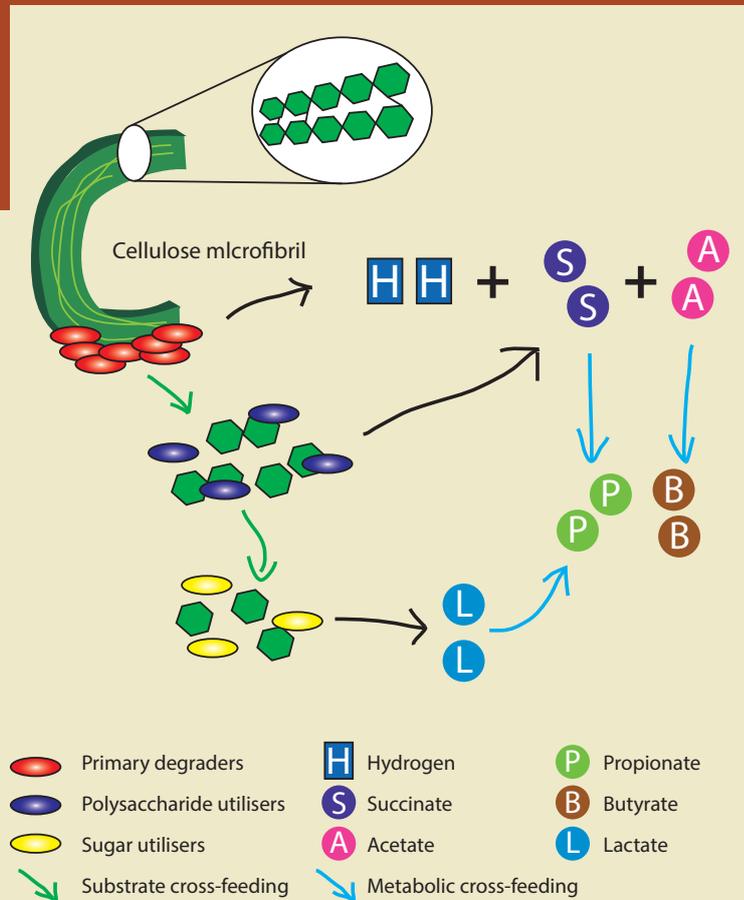




Moya A., Ferrer M. Trends Microbiol. 2016 May; 24(5).

Микробиота: «избыточность»; ключевые метаболиты

Микробиоценоз кишечника человека включает более 2170 видов бактерий, сотни тысяч генов и белков. Однако все это разнообразие функционально избыточно, так как само взаимодействие микробиоты и макроорганизма осуществляется посредством относительно небольшого количества ключевых молекул. Поливидовой микробиоценоз кишечника обеспечивает гарантированно стабильную экспрессию генов, отвечающих за биосинтез ключевых регуляторных молекул, поддержания физиологической стимуляции иммунной системы и реализации других функций.



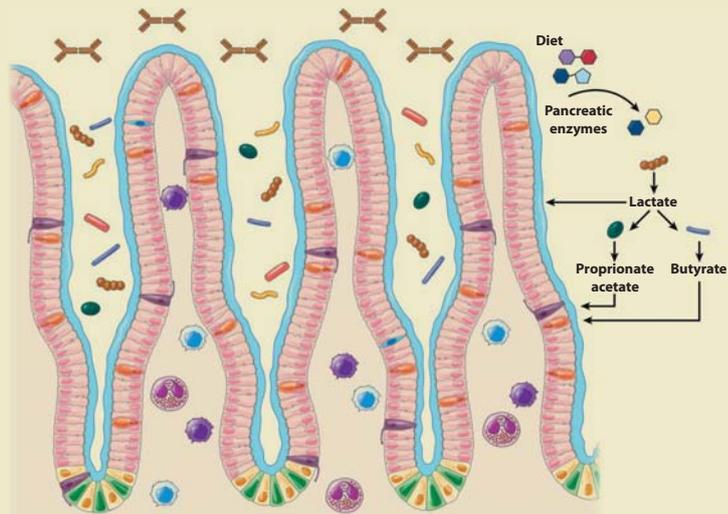
- ***Ruminococcus bromii*** (*Firmicute*) является ключевым видом – первичным деградатором нерастворимой клетчатки в толстой кишке человека
- В настоящее время не выявлено никаких ключевых видов в отношении расщепления растворимых углеводов

Payling L. et al. Trends in Food Science & Technology. March 2020; 97: 233-248.

Особенности метаболизма углеводов

Несмотря на многократное резервирование функций в составе микробиоты в ключевых начальных точках метаболических цепочек, существуют важнейшие группы микроорганизмов, отвечающих за инициацию тех или иных вариантов ферментативных процессов. Одним из таких примеров является *Ruminococcus bromii* – первичный деградатор нерастворимой клетчатки в толстой кишке человека. Примеры других ключевых микроорганизмов будут приведены далее.





Lactobacillus	IgA
Streptococcus	B-cell
Baeteroides	CD4/CD8
Veillonella	Myeloid cell
Clostridiales	

Small intestinal properties
• Microbial mutualism
• Dynamic communities
• Temporal variation
• Strain-level richness
• Rapid macronutrient processing

Особые метаболические взаимосвязи между *Streptococcus*, *Veillonella* и *Clostridiales*

- Меньшее разнообразие, но большая динамичность
- Зависимость от диеты
- Преимущественная работа с легкими углеводами
- Относительно малый объем внутрикишечного просвета

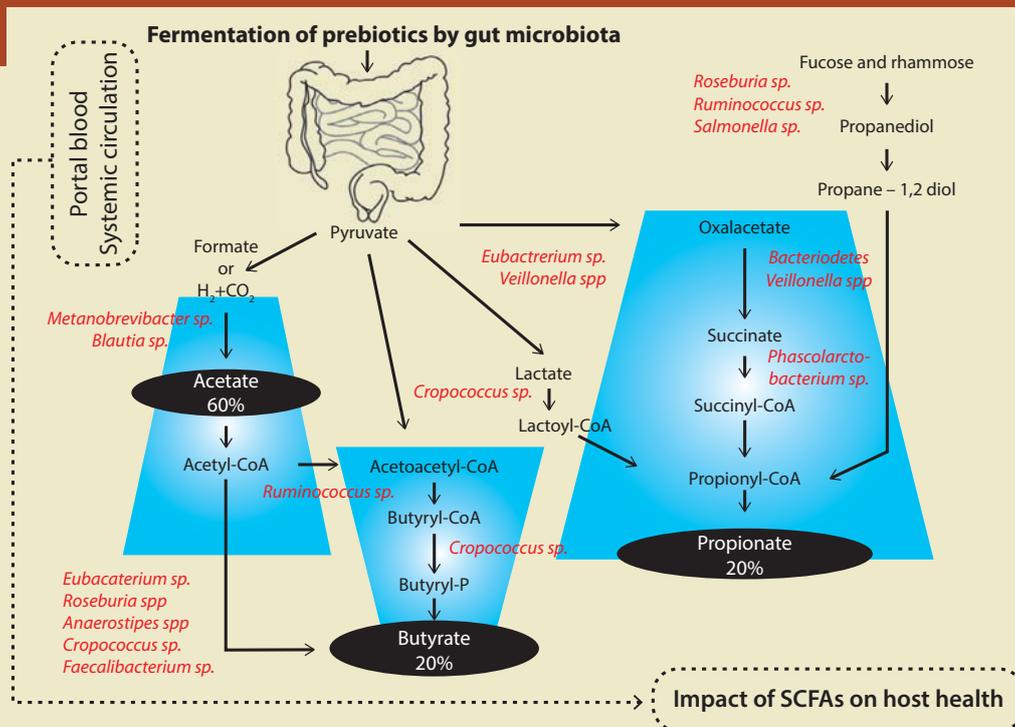
Kastl Jr. A.J. et al. Cellular and Molecular Gastroenterol & Hepatol. 2020; 9(1): 33-45.

Распределение микрофлоры в кишечник и влияющие на нее факторы (тонкая кишка)

Функциональные взаимосвязи между различными видами (группами) микроорганизмов и механизмы взаимодействия их с макроорганизмом диктуют и логику распределения микробиоты на протяжении ЖКТ. К особенностям тонкой кишки относят меньшее разнообразие, но большую динамичность состава микробиоты, выраженную зависимость от поступающих извне нутриентов, преимущественную работу с легкими углеводами и др.



Пребиотики регулируют микробиоту кишечника и способствуют синтезу КЦЖК



Neri-Numa I.A., Pastore G.M. Novel insights into prebiotic properties on human health: A review. Food Research International. May 2020; 131: Article 108973.

Пребиотики ферментируются кишечной микробиотой, генерируя различные метаболиты (в основном КЦЖК, такие как ацетат, бутират и пропионат), CO_2 и H_2 , которые образуются в кишечной среде и связаны с увеличением численности ряда бактерий. *Blautia hydrogenotrophica* способен биосинтезировать ацетат как путем восстановительного ацетогенеза, так и путем пирувата ацетил-КоА. Этот процесс дает около 60% от общего количества КЦЖК, поскольку эта часть образовавшегося ацетата также требуется во время синтеза бутирата. Принимая во внимание, что бутират образуется из двух молекул ацетил-КоА различными *Firmicutes*, где ацетил-КоА превращается через промежуточные соединения в бутирил-КоА, который, в свою очередь, может продуцировать бутират путями как бутираткиназы, так и бутирил-КоА: ацетат-КоА трансферазы. Наконец, пропионат можно получить разными способами. По сукцинатному пути и *Bacteroidetes*, и *Firmicutes* образуют пропионат в результате декарбоксилирования сукцината, который сначала образуется пируваткарбоксилазой из пирувата, а затем сукцината в пропионат посредством декарбоксилирования метилмалонил-СоА и превращается в пропионил-КоА за счет активности мутазы метилманлонил-КоА. В акрилатном пути *Firmicutes* восстанавливает пируват до лактата, что приводит к синтезу пропионата за счет активности лактоил-КоА-дегидратазы. При использовании пропандиола КоА-зависимая пропиональдегиддегидрогеназа превращает фукозу и рамнозу из пропиональдегида в пропионил-КоА. Что касается воздействия КЦЖК на здоровье хозяина, эти метаболиты способны регулировать трансэпителиальный транспорт жидкости, улучшать воспаление слизистой оболочки, укреплять защитный барьер эпителия, улучшать состояние хронических заболеваний, а также выступать в качестве ключевого момента, регулирующего эпигенетическое репрограммирование через ингибирование DNMTs и HDAC или увеличение/подавление NAT.

Bacteroides thetaiotamicron и *Eubacterium rectale*

- *B. thetaiotamicron* расщепляет полисахариды пищи и организма хозяина до моносахаридов, продуцирует пропионат и ацетат
- *E. rectale* потребляет ацетат с последующим синтезом бутирата

Mahowald M.A. et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2009; 106(14).

Eubacterium hallii и *Anaerostipes coli SS2/1*

- утилизируют лактат и синтезируют бутират

Muñoz-Tamayo R. et al. FEMS Microbiol Ecol. 2011; 76(3).

Bifidobacterium adolescentis и *Faecalibacterium prausnitzii*

- *B. adolescentis* продуцируют лактат, а *F. prausnitzii* из него синтезируют бутират

El-Semman I.E. BMC Syst Biol. 2014; 8: p. 41.

Межклеточная кооперация

Примеры микробной кооперации приведены на слайде. Для обеспечения физиологической потребности в бутирате в кишечном микробиоценозе источником для синтеза бутирата может быть ацетат, образующийся в результате метаболизма полисахаридов пищи *B. thetaiotamicron*, либо лактат. В первом случае завершение метаболической цепочки обеспечивают *Eubacterium rectale*, а во втором – *Eubacterium hallii* и *Anaerostipes coli SS2/1*. Благодаря распределению бутират-продуцентов по кишечнику мы в обычных условиях получаем необходимый нам бутират из разных субстратов, обеспечивая потребность не только самой микрофлоры, но и нашего организма.

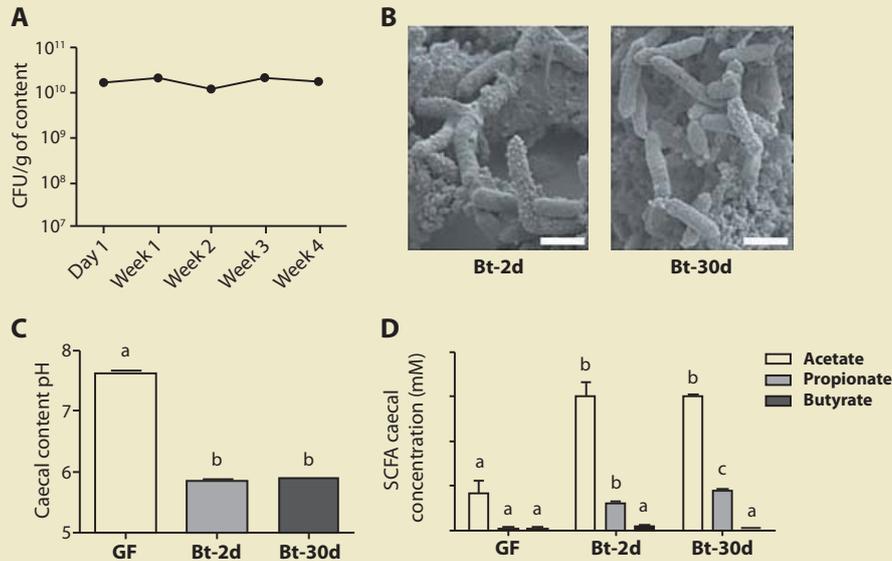


Figure 1 Time course analysis of GIT in *B. thetaiotaomicron* mono-associated rats. Germfree (GF) rats were inoculated with *B. thetaiotaomicron* (10^7 CFU) and euthanized 2 days (Bt-2d) or 30 days (Bt-30d) after inoculation. **(A)** Establishment of *B. thetaiotaomicron* in the gastrointestinal tract (GIT) of Bt-30d rats ($n = 13$) was monitored weekly by enumeration of the bacterial counts in the feces. **(B)** Scanning electron microscopy images of *B. thetaiotaomicron* in the cecum of Bt-2d and Bt-30d rats; scale bars, 1 μm . **(C)** Measurement of caecal pH in GF ($n = 12$), Bt-2d ($n = 13$) and Bt-30d rats ($n = 19$). **(D)** Cecal concentration of short-chain fatty acids (SCFA) in GF ($n = 16$), Bt-2d ($n = 13$) and Bt-30d rats ($n = 19$); only results for acetate, propionate and butyrate are shown, other SCFA were not detected; results are expressed in mM. Means with different letters are significantly different (P -value < 0.05).

Влияние *Bacteroides thetaiotaomicron* на толстую кишку

Важность такой метаболической кооперации можно проиллюстрировать еще на одном примере взаимодействия *Bacteroides thetaiotaomicron* и *Faecalibacterium prausnitzii*. *B. thetaiotaomicron* в течение короткого срока создают постоянной плотности популяцию в кишечнике безмикробных животных в условиях эксперимента. Уже через две недели отмечается достоверное изменение pH в слепой кишке и меняется продукция КЦЖК. В большей степени возрастает количество ацетата и гораздо меньше пропионата. Продукция бутирата меняется незначительно. НО!

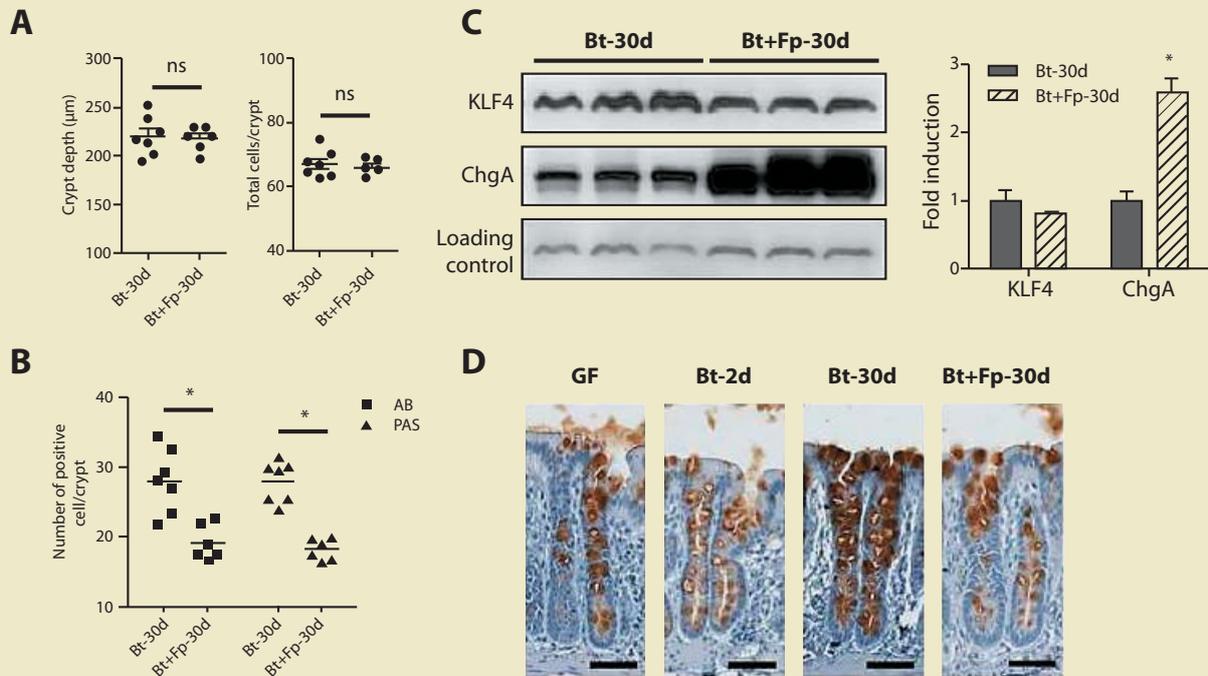
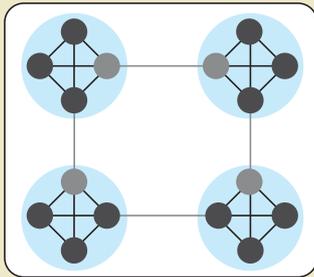


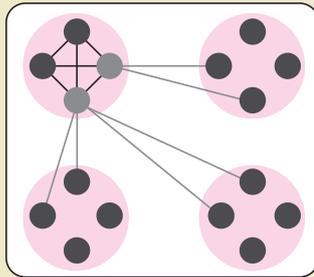
Figure 5 Characterization of the colonic epithelial response in *B. thetaiotaomicron* and *F. prausnitzii* disassociated rats. (A) Measurement of colonic crypt depth, total number of cells per colonic crypt and counts of (B) alcian blue- (indicated as AB) and periodic acid Schiff- (indicated as PAS) positive cells per crypt in colonic sections of Bt-30d (n = 7) and Bt + Fp-30d rats (n = 6), (C) Representative Western blot and densitometric analyses of proteins involved in the differentiation pathway of the secretory lineage. KLF4 and Chromogranin A (ChgA) in Bt-30d (n = 5) and Bt + Fp-30d rats (n = 4); protein fold induction in Bt-30d rats was used as a reference and arbitrarily defined as 1. (D) Immunostaining for MUC2 in germfree (GF) (n = 3), Bt-2d (n = 6), Bt-30d (n = 7) and Bt+ Fp-30d rats (n = 6); scale bars, 50 μm . The asterisk indicates a statistical difference compared to Bt-30d rats (P -value <0.05); n.s., not significant.

Регуляторная кооперация *B. thetaiotaomicron* и *Faecalibacterium prausnitzii* in vivo

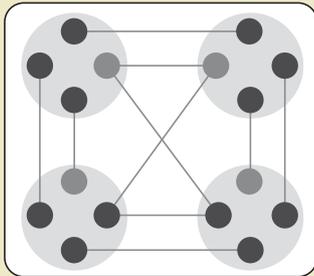
Для обеспечения собственной метаболической потребности *B. thetaiotaomicron* активируют продукцию муцина бокаловидными клетками крипт. Как видно из данных эксперимента, для обеспечения продукции необходимого количества муцина бокаловидные клетки переходят в режим «усиленной» активности. Однако при введении в состав экспериментального кишечного микробиоценоза бутират-продуцирующего микроорганизма – *Faecalibacterium prausnitzii* – избыточное количество свободного ацетата используется для синтеза бутирата и последующего энергообеспечения бокаловидных клеток крипт, а также регуляции их дифференцировки. На рисунке D видно уменьшение интенсивности окрашивания бокаловидных клеток, свидетельствующее о снижении интенсивности экспрессии гена MUC2 при обеспечении физиологической потребности биоценоза в таком сырье, как муцин. Таким образом решается несколько важных задач – обеспечивается потребность микробиоценоза, синтезируется необходимый для макроорганизма источник энергии эпителия, контролируется дифференцировка клеток крипт, натриевый и водный обмен, а также обеспечиваются противовоспалительные эффекты.



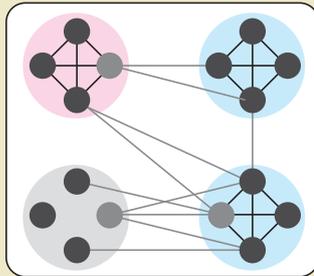
Assortative



Core-periphery

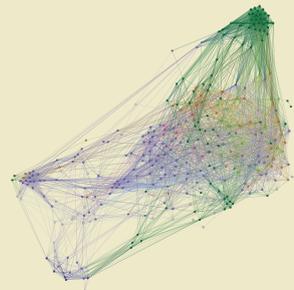
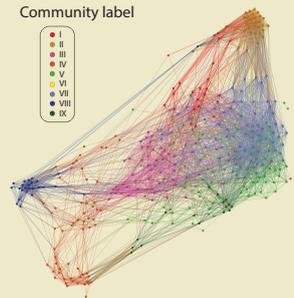
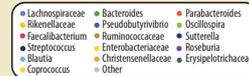
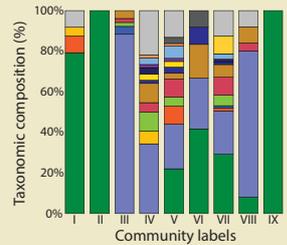
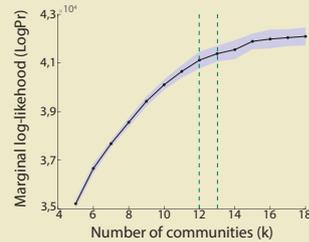


Disassortative



Mixed

Operational taxonomic unit (OTU)



Сетевая архитектура микробиома

Микробиом кишечника человека представляет собой сложную биологическую систему, функции и метаболические процессы которой являются результатом множественных взаимодействий между микробными операционными таксономическими единицами (OTU). Внутри OTU и между ними формируются специфические взаимосвязи, позволяющие дублировать и резервировать отдельные функции, системно управлять их реализацией и в целом, обеспечивать надежное функционирование всего микробиома, в том числе в интересах макроорганизма.



Таксономия ключевых групп организмов

Взаимодействие между различными микробными группами осуществляется через своеобразные «узлы связи» (хабы), в составе которых находятся определенные («ключевые» группы микроорганизмов). К примеру, доминирующие центры различных микробных сообществ включают *Faecalibacterium*, *Bacteroides* и *Lachnospiraceae*, известные нам по своей важности для обеспечения ключевых функций макроорганизма.



- *Firmicutes / Bacteroidetes*¹ (извлечение энергии, ожирение)
- *Prevotella copri*^{2,3} (инсулинорезистентность)
- *Akkermansia muciniphila*⁴ (деградация муцина)
- *Christensenella minuta*⁵ (ожирение, защита)
- *Ralstonia pickettii, Enterobacter cloacae*^{6,7} (ожирение, провокация)
- *Faecalibacterium prausnitzii* (бутиратпродуцент)

¹Turnbaugh P.J. et al. Nature. 2006; 444.

²De Vadder F. et al. Cell Metab. 2016; 24.

³Pedersen H.K. et al. Nature. 2016; 535.

⁴Cani P.D. Gut. 2018 Sep; 67(9).

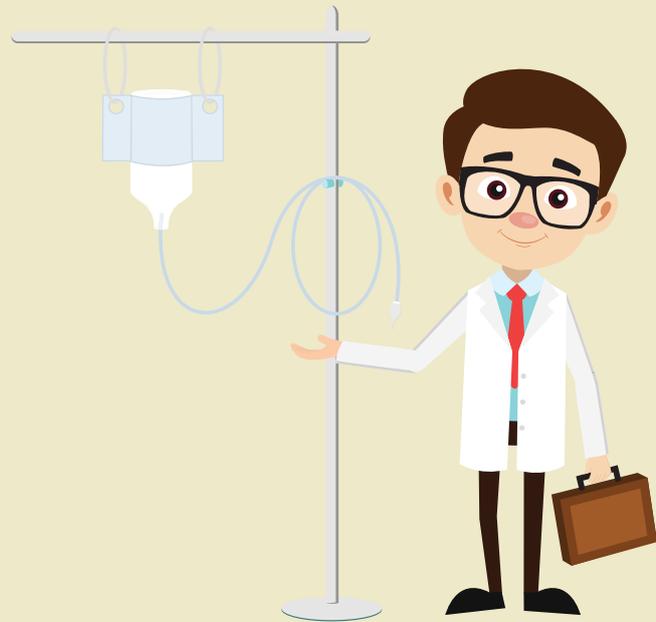
⁵Goodrich J.K. et al. Cell. 2014; 159: 789-799.

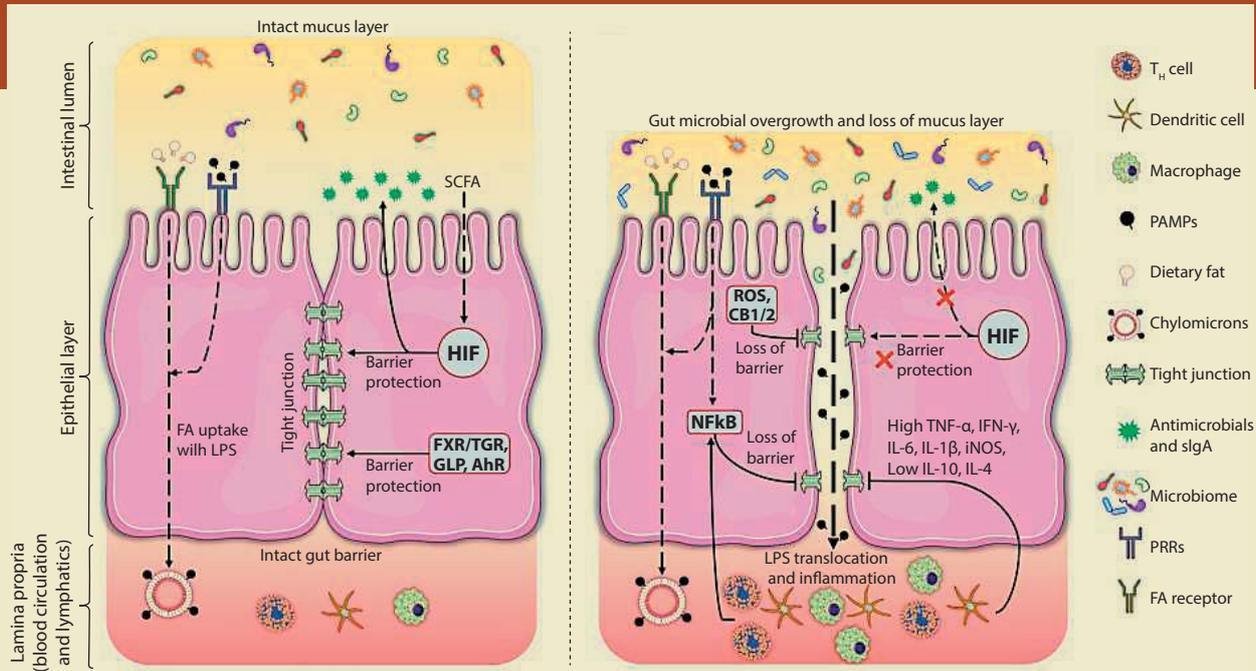
⁶Udayappan S.D. et al. PLoS One. 2017; 12.

⁷Fei N., Zhao L. Isme J. 2013; 7.

Ключевые группы, виды микроорганизмов

Таким образом, постепенно формируется достаточно стройная и аргументированная концепция участия некоторых видов, родов и групп микроорганизмов как в обеспечении нормального (здорового) функционирования макроорганизма, так и развитии патологических состояний. Некоторые примеры приведены на слайде.





Кишечный барьер – не железный занавес, а сложно регулируемое сито, функционирование которого зависит как от макроорганизм-обусловленных модулирующих факторов, так и от микробиоценоз-опосредованных сигналов.

Кишечный эпителиальный барьер

Клетки кишечного эпителия непрерывно обновляются каждые 4-5 дней в процессе деления, созревания и миграции. При этом образуемый ими непрерывный эпителиальный барьер, толщиной менее 1 мм, отделяет весь микробный массив интракишечного пространства от внутренней среды макроорганизма. Кишечный барьер, представленный преэпителиальным, собственно эпителием и подэпителиальными слоями, является сложной системой, фактически представляющей собой своеобразное сито, функционирование которого зависит как от макроорганизм-обусловленных модулирующих факторов, так и от микробиоценоз-опосредованных сигналов.

- Снижение метаболической мощности ЖКТ
- Энергодефицит
- Нарушение барьерной функции кишечной стенки
- Нарушение иммуногенеза
- Благоприятные условия для УПФ (патобионтов)
- Усиление провоспалительного потенциала кишечного содержимого
- Рост внекишечной «токсиновой» нагрузки
- Бактериальная транслокация

COVID-19 будет еще одним фактором увеличения числа пациентов с функциональными заболеваниями, в том числе и ЖКТ

Значение микробиологических нарушений после COVID-19

Таким образом, патогенез COVID-19 связан с многофакторным воздействием на органы ЖКТ, следствием которого являются морфо-функциональные нарушения собственно в органах ЖКТ и нарушения на функциональных осях «кишечник – головной мозг», «кишечник – печень», что на фоне выраженного стресса способствует формированию пост-COVID-19 состояний.



The current epidemic situation of coronavirus disease 2019 (COVID-19) still remained severe. As the National Clinical Research Center for Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine is the primary medical care center for COVID-19 in Zhejiang province. Based on the present expert consensus carried out by National Health Commission and National Administration of Traditional Chinese Medicine, our team summarized and established an effective treatment strategy centered on «Four-Anti and Two-Balance» for clinical practice. **The «Four-Anti and Two-Balance» strategy included antiviral, anti-shock, anti-hypoxemia, anti-secondary infection, and maintaining of water, electrolyte and acid base balance and microecological balance.** Meanwhile, integrated multidisciplinary personalized treatment was recommended to improve therapeutic effect. The importance of early virological detection, dynamic monitoring of inflammatory indexes and chest radiograph was emphasized in clinical decision-making. Sputum was observed with the highest positive rate of RT-PCR results. Viral nucleic acids could be detected in 10% patients' blood samples at acute period and 50% of patients had positive RT-PCR results in their feces. We also isolated alive viral strains from feces, indicating potential infectiousness of feces. Dynamic cytokine detection was necessary to timely identifying cytokine storms and application of artificial liver blood purification system. **The «Four-Anti and Two-Balance» strategy effectively increased cure rate and reduced mortality.**

K. Xu, H. Cai, Y. Shen, Q. Ni, Y. Chen, S. Hu et al. Management of corona virus disease-19 (COVID-19): the Zhejiang experience Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 49 (2020), pp. 147-157.

Управление COVID-19: опыт провинции Чжэцзян

По мере накопления опыта лечения больных COVID-19 сформулированы основные принципы терапии этого нового заболевания. Китайскими специалистами они представлены как «Four-Anti and Two-Balance»: противовирусная, противошоковая, антигипоксическая терапия и предупреждение вторичных инфекций в сочетании с поддержанием кислотно-основного баланса и микробиологического равновесия. Такая стратегия положительно влияет на эффективность лечения и снижает смертность.

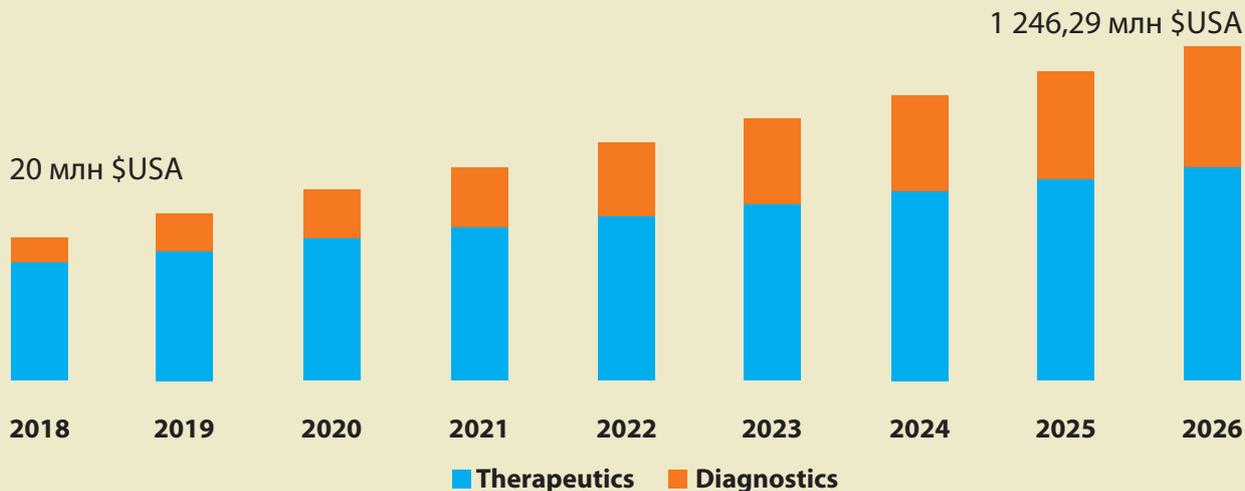




Микробиоценоз-ориентированная терапия

При любом заболевании выбор средств микробиоценоз-ориентированной терапии, направленной на минимизацию новых нарушений микробиоценоза при продолжающемся патологическом процессе, с одной стороны, и скорейшее восстановление нормальных соотношений в составе микробиоты и ее функциональной активности, с другой, проводится исходя из патогенеза развивающихся микробиоценологических нарушений. Цели терапии на каждом этапе дисбиотической ситуации различаются, но достичь их в абсолютном большинстве случаев позволяет рациональное применение про-, пре- и метабиотиков в сочетании с рациональной противомикробной терапией.

Global Human Microbiome Market, By Applications



СИЭТЛ, 3 июня 2021 г.

Согласно Coherent Market Insights, мировой рынок микробиома человека оценивается в **\$91 075,4 млн** в 2021 году и, как ожидается, **покажет среднегодовой темп роста 18,9%** в течение прогнозируемого периода (2021-2028).

<https://www.maximizemarketresearch.com/market-report/global-human-microbiome-market/33879/>

Мировой рынок микробиома человека к 2028 году превысит \$306 351,2 млн долларов США, сообщает Coherent Market Insights (CMI) – пробиотики – 24.73%

<https://www.globenewswire.com/news-release/2021/06/03/2241395/0/en/Global-Human-Microbiome-Market-to-Surpass-US-306-351-2-Million-by-2028-Says-Coherent-Market-Insights-CMI.html>

Global Human Microbiome Market: Industry Analysis and Forecast (2019-2028)

Мировой рынок диагностических и терапевтических микробиом-ориентированных технологий, систем и препаратов стремительно растет в новом тысячелетии. Иллюстрация темпов этого роста представлена на слайде. Собственно пробиотики в финансовом выражении занимают лишь $\frac{1}{4}$ этого рынка. Классические (пре- и метабиотики) по-прежнему составляют значимую часть терапевтических возможностей по влиянию на микробиом.



Западный тип питания



Дисбиоз
Провоспаление
Ослабленный кишечный барьер против патогенов

Овощи и фрукты



Листовые овощи, бобовые, грибы и фрукты

Цельнозерновые



Цельная пшеница, ячмень, коричневый рис

Растительный белок



Фасоль, тофу, нут, чечевица, орехи

Кисло-молочные



Йогурт, кефир, пахта, сыр

Стимуляция роста полезных бактерий
↑ Bacteroides
↑ Bifidobacterium
↑ Lactobacilli

Синтез бутирата, который поддерживает клетки кишечника в здоровом состоянии
↑ Lactic acid
↑ Acetic acid
↑ Propionic acid

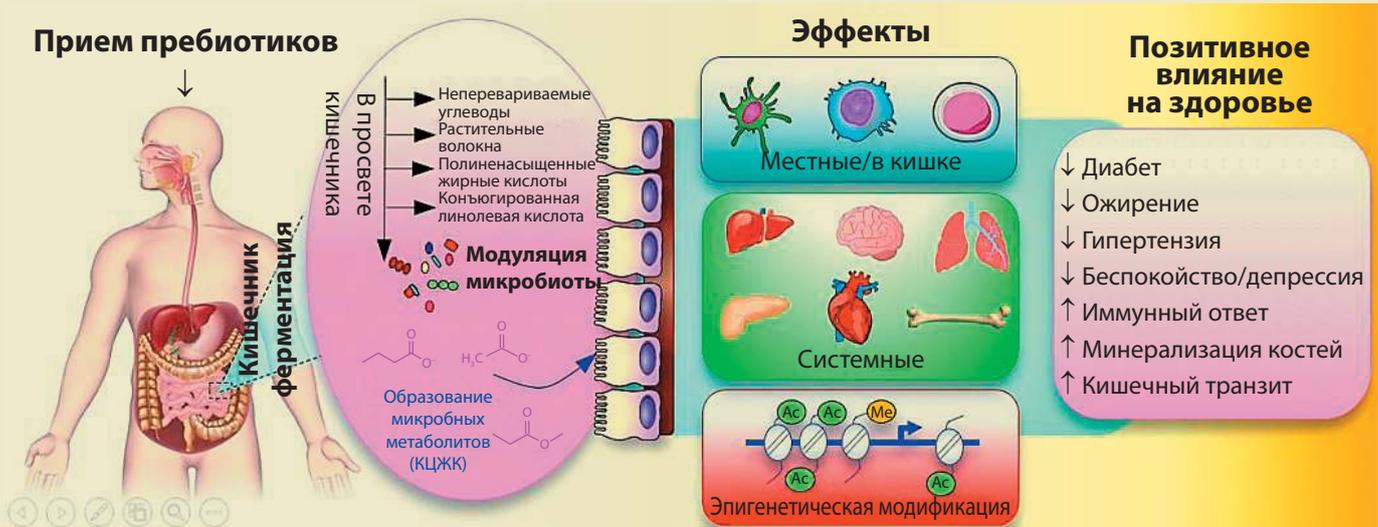
Противовоспалительный эффект

- Особое значение имеет увеличение производства бутирата кишечника за счет стимулирования микробных взаимодействий с использованием диетических подходов

Hu J. et al. Trends in Food Science & Technology. 2021; 108: 187-196.

Рекомендации по диете и питанию во время COVID-19

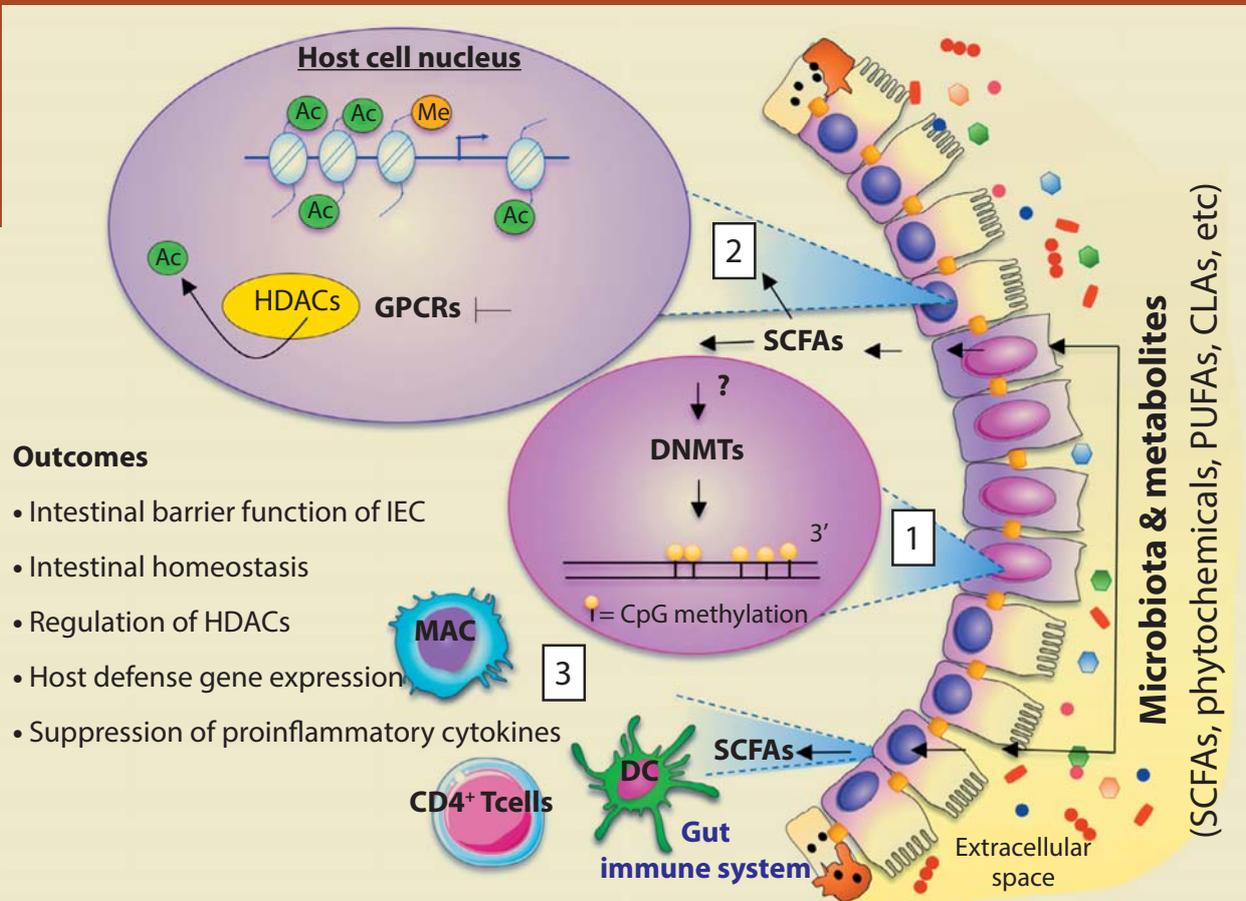
Продолжающиеся исследования позволили доказать, что изменяя питание человека, мы можем влиять на состав и функциональную активность кишечной микробиоты. С учетом нового понимания структурных взаимосвязей и механизмов функционирования микробиоценоза ЖКТ появляются перспективы целенаправленного воздействия на ключевые группы (виды) микроорганизмов, поскольку продукты питания являются не только источниками основных питательных веществ, но также содержат различные вещества, которые связаны с положительным влиянием на здоровье человека.



Neri-Numa I.A., Pastore G.M. Novel insights into prebiotic properties on human health: A review. Food Research International. May 2020; 131: Article 108973.

Новый взгляд на роль пребиотиков: нутри-эпигенетика

Серия недавних исследований доказывает, что как кишечная микробиота, так и кишечные микробные метаболиты могут быть важными медиаторами взаимодействия диеты и эпигенома. Пребиотики в составе продуктов питания, а также их микробные метаболиты напрямую нацелены на ферментативную активность или модулируют экспрессию ферментов, участвующих в эпигенетической регуляции генов, с потенциальными последствиями для состояния здоровья и восприимчивости к заболеваниям, а также для эпигенетических модификаций DNMT и HDAC [гистоновые деацетилазы].



Outcomes

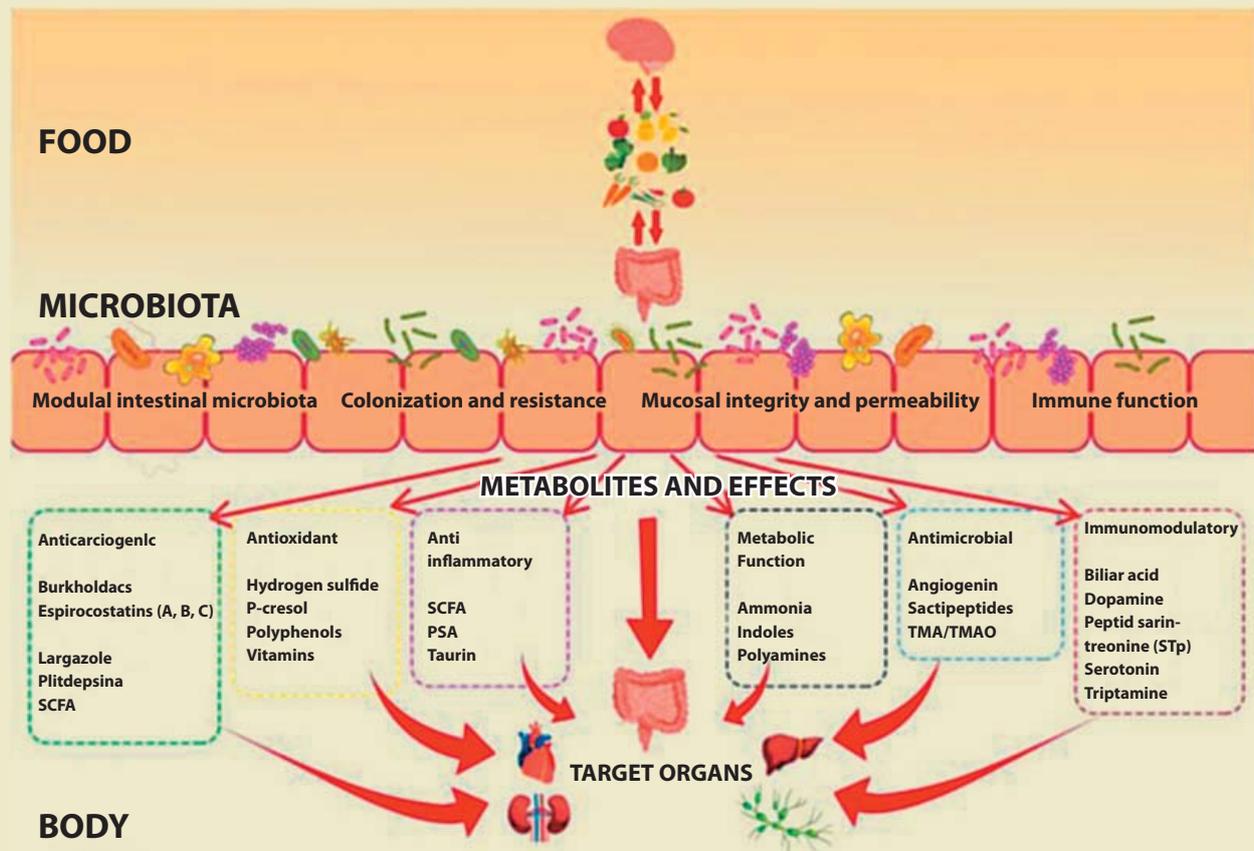
- Intestinal barrier function of IEC
- Intestinal homeostasis
- Regulation of HDACs
- Host defense gene expression
- Suppression of proinflammatory cytokines

Neri-Numa I.A., Pastore G.M. Novel insights into prebiotic properties on human health: A review. Food Research International. May 2020; 131: Article 108973.

Новый взгляд на роль пребиотиков: нутри-эпигенетика

- (1) Воздействие материнской микробиоты при рождении отвечает за паттерны метилирования CpG, отражающие обновление стволовых клеток кишечника и дифференцировку IEC.
- (2) При транспортировке в IEC бутират и пропионат модифицируют гистоны путем ингибирования активности HDAC, влияя на экспрессию генов и барьерную функцию.
- (3) Кишечная микробиота может регулировать иммунный гомеостаз посредством эпигеномных модификаций.



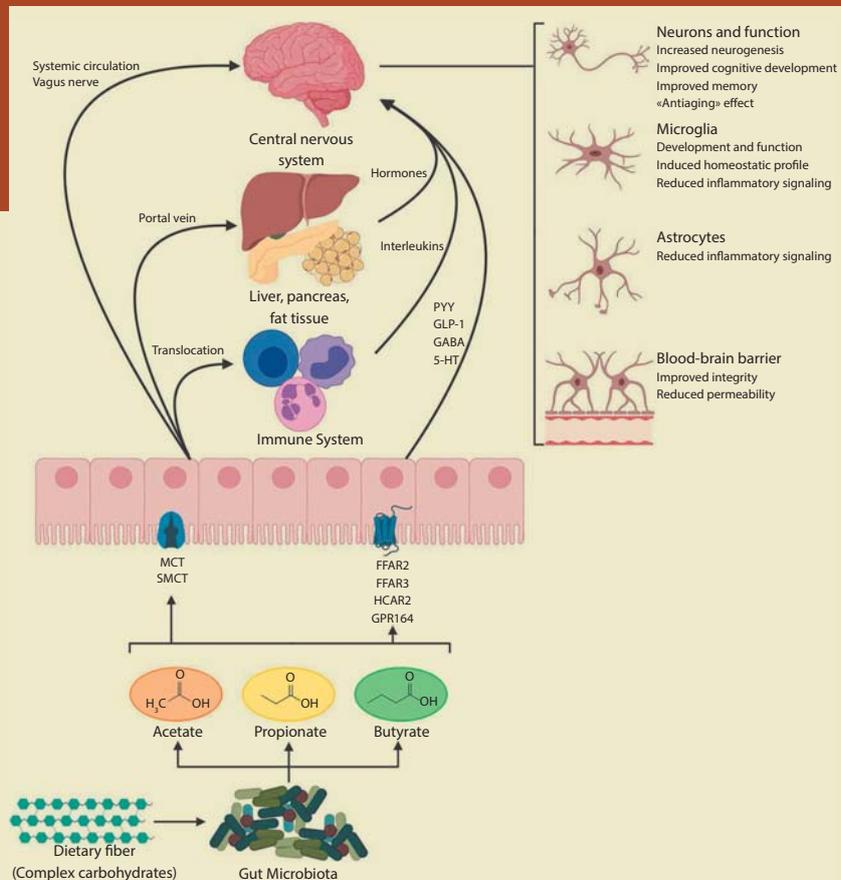


Peluzio M.C.G. et al. Trends in Food Science & Technology. 108 (2021) 11-26.

Роль метаболитов нормофлоры

Сегодня активно обсуждается ось взаимосвязи кишечника и головного мозга, но, как мы видим на слайде, эти взаимосвязи существенно сложнее и существуют между микробиотой кишечника и разными органами организма человека, реализуя свои специфические особенности. Каждый цветной прямоугольник представляет основные функции метаболитов: зеленый – противораковая активность, желтый – антиоксидантная активность, розовый – противовоспалительная активность, черный – действие на метаболизм человека, синий – антимикробная активность, красный – иммуномодулирующая активность. Стрелки указывают на взаимосвязь метаболитов кишечника с различными органами и системами человека. SCFA = КЖК; PSA = полисахариды А; TMA = триметиламин; TMAO = N-оксид триметиламина.

MCT – H⁺-зависимые переносчики монокарбоксилата
 SMCT – натрий-зависимые переносчики монокарбоксилата
 GPCR – рецепторы, связанными с G-белком, такие как рецепторы свободных жирных кислот 2 и 3 (FFAR2 и FFAR3), а также GPR109a / HCAR2 (рецепторы углеводородных кислот) и GPR164



Silva Y.P., Bernardi A., Frozza R.L. The Role of Short-Chain Fatty Acids From Gut Microbiota in Gut-Brain Communication. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Jan 31; 11: 25.

Роль КЦЖК кишечной микробиоты в коммуникации между кишечником и мозгом

Короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК, SCFAs) могут прямо или косвенно влиять на коммуникацию между кишечником и мозгом и работу мозга. КЦЖК абсорбируются колоноцитами в основном через H⁺-зависимые переносчики монокарбоксилата (MCT) или натрий-зависимые переносчики монокарбоксилата (SMCT). КЦЖК посредством связывания с рецепторами GPCR, такими как рецепторы свободных жирных кислот 2 и 3 (FFAR2 и FFAR3), а также GPR109a / HCAR2 (рецепторы углеводородных кислот) и GPR164, или путем ингибирования гистондеацетилаз, влияют на иммунитет слизистой оболочки кишечника, а также целостность и функцию эпителиального барьера. Взаимодействие КЦЖК с их рецепторами на энтероэндокринных клетках способствует не прямой передаче сигналов в мозг через системный кровоток или блуждающие нервы, индуцируя секрецию кишечных гормонов, таких как глюкагоноподобный пептид 1 (GLP1) и пептид YY (PYY), а также γ -аминомасляная кислота (ГАМК) и серотонин (5-HT). КЦЖК, полученные из толстой кишки, достигают системного кровообращения и других тканей, что приводит к активации бурой жировой ткани, регулированию функции митохондрий печени, секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы и энергетического гомеостаза всего тела. Периферические КЦЖК влияют на системное воспаление, главным образом, индуцируя дифференцировку регуляторных T-клеток (Treg) и регулируя секрецию интерлейкинов. КЦЖК проходят через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) посредством монокарбоксилатных транспортеров, расположенных на эндотелиальных клетках, и влияют на целостность ГЭБ, повышая экспрессию белков плотных контактов. В ЦНС они регулируют выраженность нейровоспалительного ответа, влияя на морфологию и функцию глиальных клеток, а также модулируя уровни нейротрофических факторов, увеличивая нейрогенез, внося вклад в биосинтез серотонина и улучшая гомеостаз и функцию нейронов. Вместе, взаимодействие КЦЖК с этими проводящими путями кишечник – мозг может прямо или косвенно влиять на эмоции, познание и патофизиологию нарушений мозга.

- Энергетический субстрат для колоноцитов
- Защитный барьер и проницаемость слизистой оболочки толстой кишки
- Окислительный стресс
- Воспаление
- Субстрат для синтеза липидов мембран колоноцитов
- Уровень насыщения
- Усиливает выработку слизи
- Стимулирует синтез антимикробных белков (кателицидин, дефензины)
- Ускоряет клеточную миграцию и созревание колоноцитов
- Восстанавливает содержание трансклутаминазы
- Подавляет выработку модуляторов воспаления

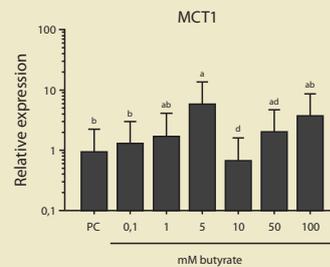
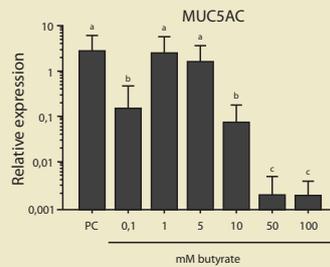
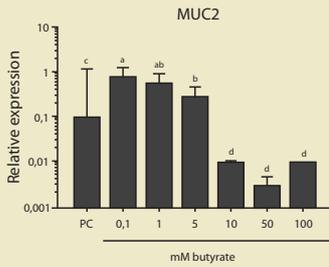
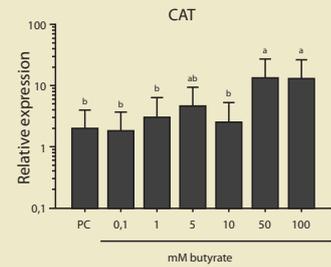
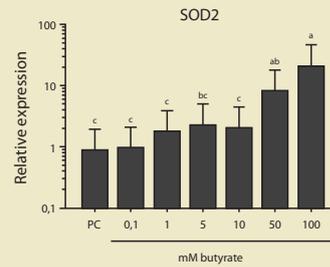
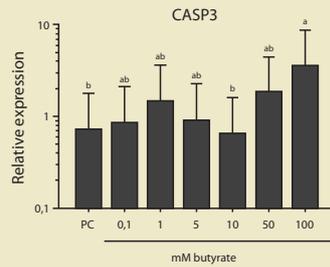
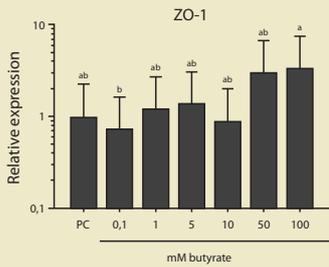
Hamer H.M. et al. Review article: the role of butyrate on colonic function. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 27.

Идеально «вписывается» в концепцию терапии ПИ-СРК т.к. ее эффекты прямые и не зависят от функциональной активности микробиоценоза

Полифункциональность бутирата

Одной из важнейших КЦЖК является бутират. Установленный список, выполняемых этой молекулой функций, поражает. Именно полифункциональность этой КЦЖК, с одной стороны, и чрезвычайная важность этих функций для обеспечения оптимального функционирования ЖКТ и макроорганизма в целом, позволяет использовать препараты на основе бутирата как универсальные метаболические средства при широком спектре функциональных и органических заболеваний человека.





Эффекты бутирата в отношении генов колоноцитов

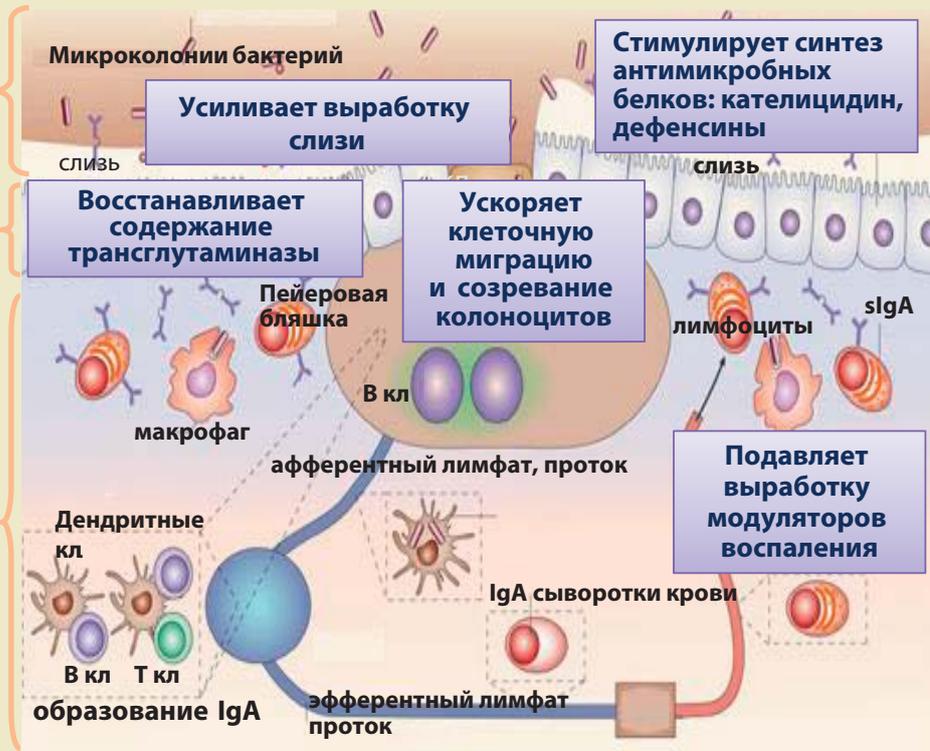
Бутират оказывает дозозависимое влияние на транскрипцию ключевых молекул, обеспечивающих стабильность, проницаемость и защитные механизмы кишечного эпителиального барьера: зонула оклюдина 1 (ZO-1), муцина 2 (MUC2), муцина 5AC (MUC5AC), каспазы 3 (CASP3), супероксиддисмутаза 2 (SOD2), каталазы (CAT) и изоформы 1 переносчика монокарбоксилата (MCT1) в клетках HT29-MTX-E12 в эксперименте.



внеэпителиальный барьер

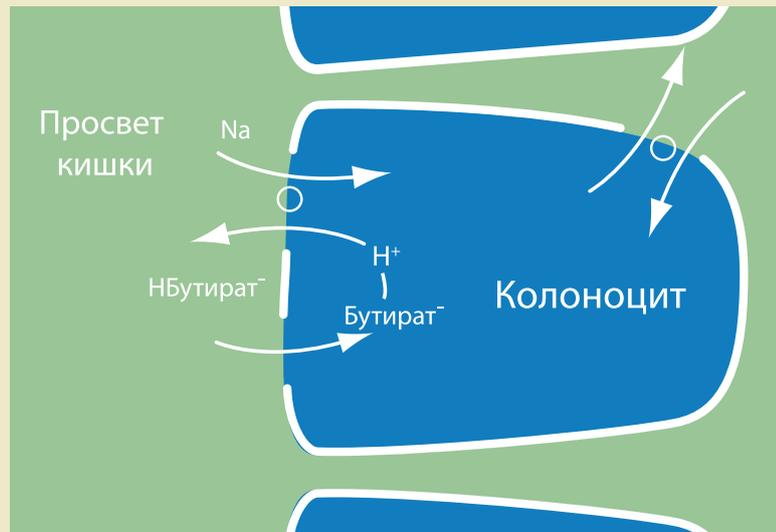
эпителиальный барьер

иммунные механизмы защиты



Масляная кислота – основной регулятор барьерной функции кишечной стенки

Эффекты масляной кислоты, которые могут быть использованы в практической медицине, весьма разнообразны. Приведенный ранее пример роли бутирата в регуляции работы бокаловидных клеток толстой кишки – лишь один из компонентов его влияния на функцию эпителиального барьера кишечника. Позитивное влияние на дифференцировку клеток, оптимизация синтеза муцина, увеличение активности трансаминазы и «защитных» молекул (дефензины и другие белки), снижение активности провоспалительного ответа – все эти эффекты могут быть использованы в профилактике онкозаболеваний кишечника, профилактике и лечении воспалительных заболеваний кишечника и СРК, пищевой аллергии, антибиотико-ассоциированных диарей и инфекционных диарей, особенно в период ранней реконвалесценции и т.д.



- Масляная кислота является основным регулятором кишечной абсорбции воды и электролитов*
- Сниженный синтез масляной кислоты играет важную роль в вызванной антибиотиками диарее**

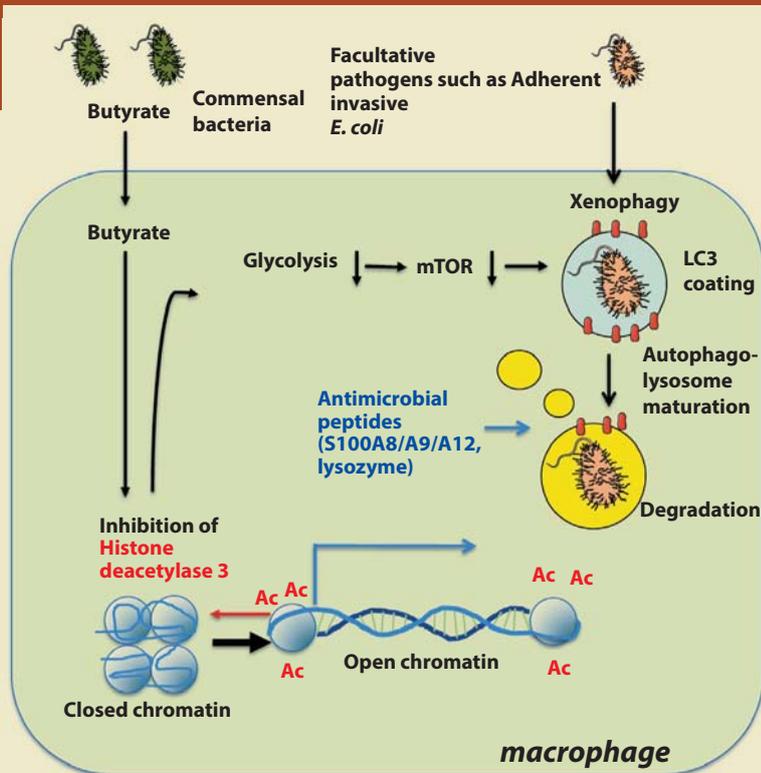
* Canani R.B. et al. Butyrate as an effective treatment of congenital chloride diarrhea. Gastroenterology. 2004; 127: 630-634.

** Krishnan S. et al. The ability of enteric diarrhoeal pathogens to ferment starch to short-chain fatty acids in vitro. Scand J Gastroenterol. 1998; 33: 242-246.

Масляная кислота – основной регулятор водно-электролитного баланса в толстой кишке

Влияние на обмен воды и натрия рассмотрены в контексте антидиарейного действия бутирата при ААД. Но эти же эффекты могут быть использованы при лечении диарей с аналогичным патогенетическим механизмом любой этиологии. Принципиально важно, чтобы скорость кишечного транзита позволила активному веществу в таблетке оказать заложенный в нее эффект.





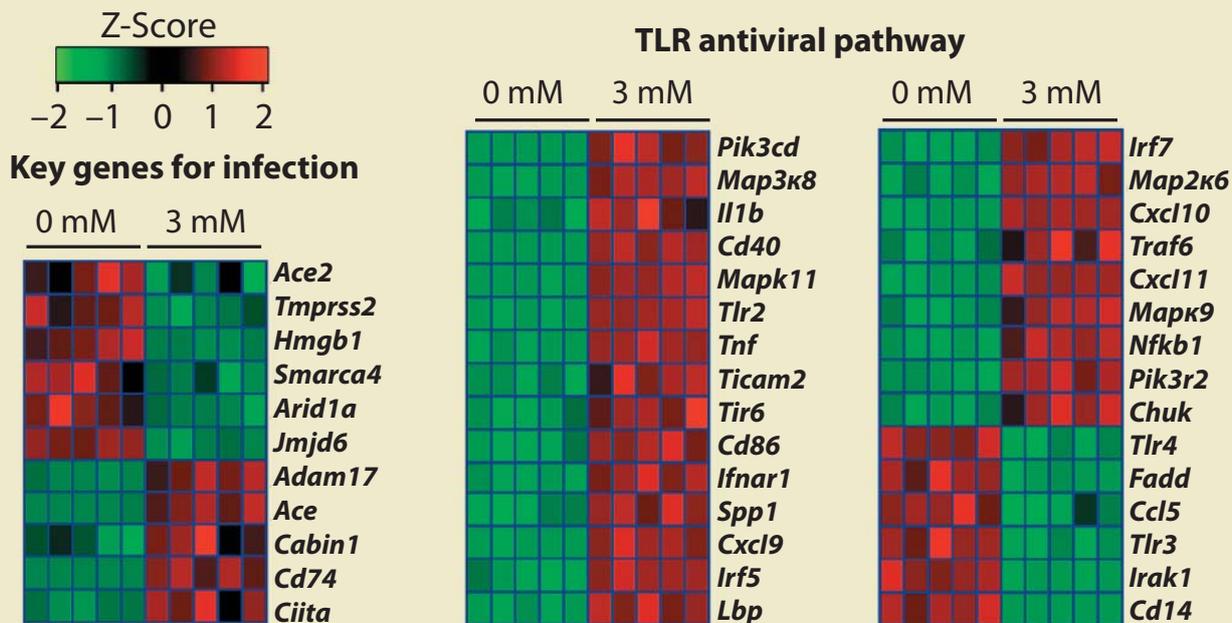
- Бутират индуцирует дифференцировку макрофагов с мощной антимикробной функцией
- Усиление антимикробной функции является следствием гликолиза и ингибирования mTOR (серин/треонинкиназа)
- РНК-секвенирование одной клетки идентифицирует индуцированные бутиратом антимикробные пептиды
- Бутират ингибирует гистондеацетилазу 3 (HDAC3), чтобы управлять метаболическими изменениями и микробицидной функцией

Schulthess J. et al. Immunity. 2019 Feb 19; 50(2): 432-445.e7.

Бутират активирует макрофаги

Макрофаги, проходящие дифференцировку в присутствии бактериального метаболита бутирата, проявляют повышенную антимикробную активность. Антимикробная активность, индуцированная бутиратом, связана со сдвигом метаболизма макрофагов, снижением активности киназы mTOR, усилением LC3-ассоциированной защиты хозяина и продукцией антимикробных пептидов при отсутствии активации воспалительного цитокинового ответа. **Таким образом, повышение уровня бутирата в кишечнике представляет собой стратегию усиления защиты хозяина без повреждения тканей воспалением, а фармакологическое ингибирование HDAC3 может управлять селективными функциями макрофагов, усиливая противомикробную защиту.**

- Бутират может предотвращать гибель кишечного эпителия, вызванную SARS-CoV-2, за счет подавления генов активации вируса.
- Бутират активирует Toll-подобные рецепторы сигнальных путей противовирусного иммунитета, нарушенного у пациентов с COVID-19, и, по-видимому, повышает выработку интерферонов I и III типа в кишечнике.



Li J., Richards E.M., Handberg E.M., Pepine C.J., Raizada M.K. Hypertension. 2021 Feb; 77(2): e13-e16.

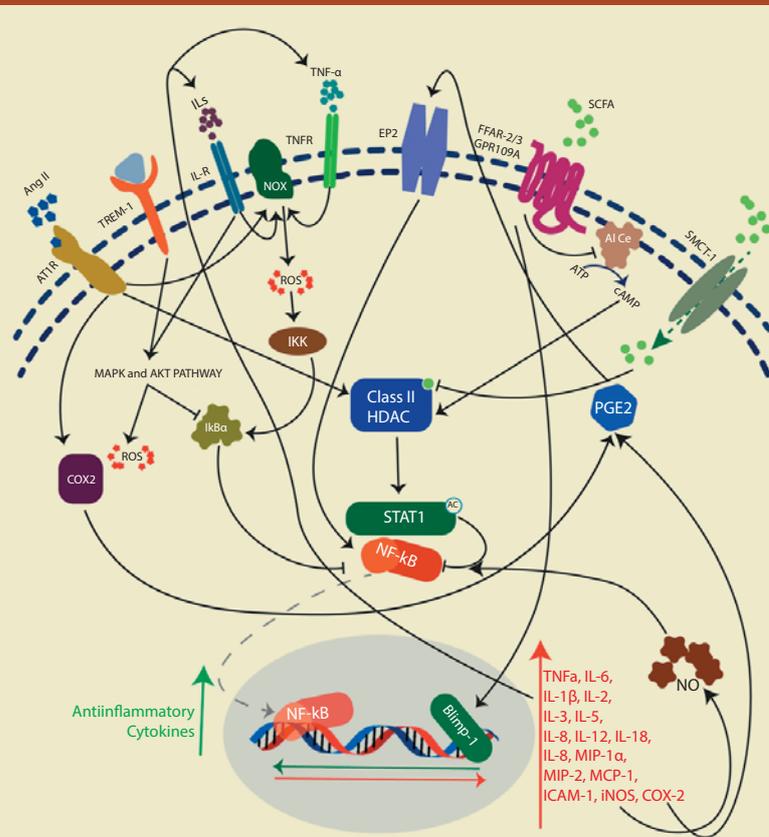
Бутират активирует пути противовирусной защиты в кишечнике при COVID-19

В исследованиях, проведенных в последние годы, показано влияние бутирата на ключевые Toll-подобные рецепторы, что способно привести к активации механизмов противовирусной защиты клеток ЖКТ. Еще одним потенциально полезным в терапии COVID-19 механизмом активности бутирата является возможность его влияния на активацию некоторых генов SARS-CoV-2.



Ингибирование активности NF-κB бутиратом ослабляет воспаление и окислительный стресс, связанные с различными патологиями, включая COVID-19.

Бутират активирует транскрипционный фактор В-лимфоцит-индуцированного белка созревания-1 (BLIMP-1) и усиливает выработку противовоспалительных цитокинов.



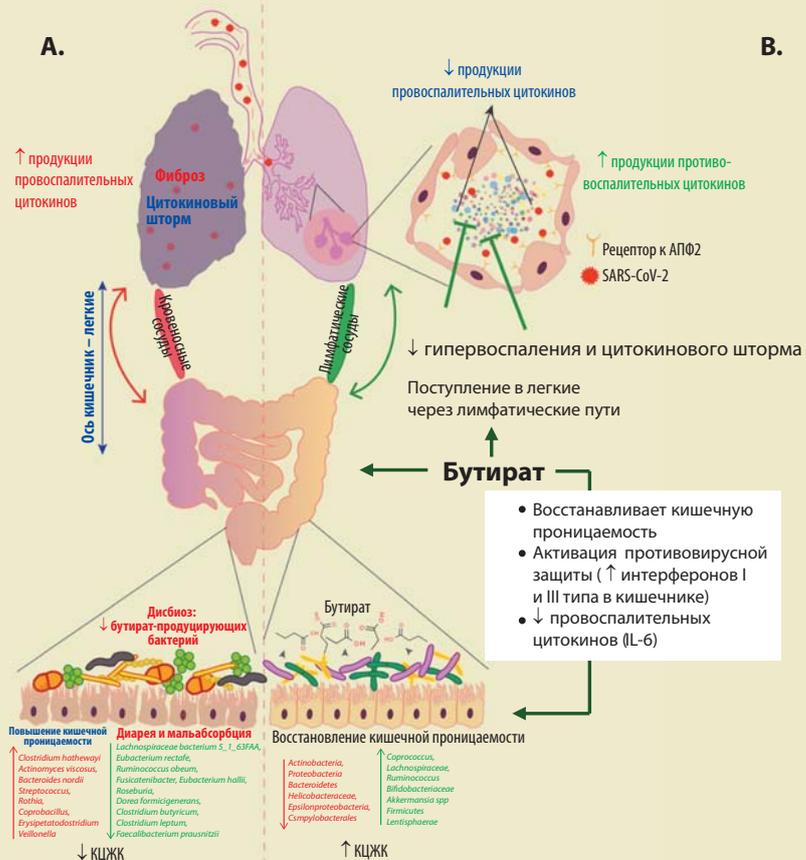
K N.K., Patil P, Bhandary S.K. et al. Is butyrate a natural alternative to dexamethasone in the management of COVID-19? [version 1]. F1000Research 2021, 10: 273 (doi: 10.12688/f1000research.51786.1).

Противовоспалительные механизмы действия бутирата

Провоспалительные ангиотензин II, интерлейкины, фактор некроза опухоли- α и триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках 1 (TREM-1), опосредуют активацию внутриклеточных сигнальных путей митоген-активированной протеинкиназы (MAPK), внеклеточной сигнал-регулируемой киназы (ERK1/2) и фосфатидилинозитол 3-киназы (PI3K)/протеинкиназы B (AKT). Активаторы этих путей вызывают генерацию активного кислорода (ROS) и экспрессию провоспалительных молекул под действием транскрипционного фактора NF- κ B. HDACs, которые деацетируют сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции 1 (STAT1) и способствуют ядерной транслокации и последующей активности NF- κ B. Целевые гены NF- κ B, индуцибельная синтаза оксида азота (iNOS) и циклооксигеназа-2 увеличивают активность NF- κ B через петлю положительной обратной связи. Ингибитор деацетилазы гистонов (HDAC) – бутират – опосредует свои эффекты через GPCRs: рецепторы свободных жирных кислот 2/3 и GPCR 109A или путем прямого связывания с активными сайтами HDAC. Ингибирование активности NF- κ B бутиратом ослабляет воспаление и окислительный стресс, связанные с различными патологиями, включая COVID-19. Бутират также активирует транскрипционный фактор B-лимфоцит-индуцированного белка созревания-1 (BLIMP-1) и усиливает выработку противовоспалительных цитокинов.

A. SARS-CoV-2 посредством системного воспалительного ответа и цитокинового шторма вызывает провоспалительный ответ в кишечнике, что приводит к нарушению проницаемости эпителиального барьера и дисбиозу, в результате чего развивается диарея и мальабсорбция, а также снижается выработка КЦЖК.

B. Дексаметазон, применяемый в терапии COVID-19, способен подавить цитокиновый шторм. В качестве альтернативы пероральный прием пробиотиков или метаболитов микробиома кишечника (бутирата) может уменьшить активность воспаления кишечника, восстановить его целостность и микробиом. Усиление выработки эндогенных КЦЖК через системный кровоток может снижать гиперовоспаление и цитокиновый шторм наряду с подавлением выработки противовоспалительных цитокинов.



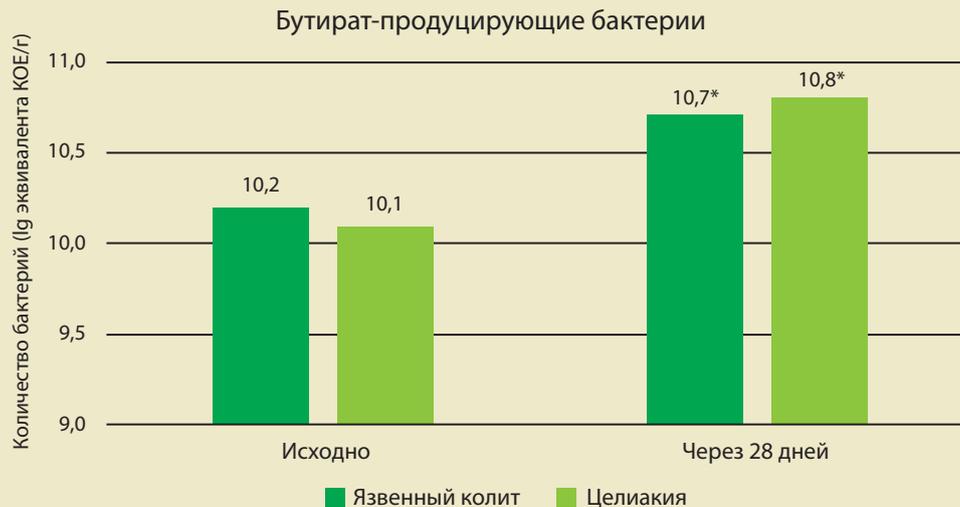
K N.K., Patil P, Bhandary S.K. et al. Is butyrate a natural alternative to dexamethasone in the management of COVID-19? [version 1]. F1000Research 2021, 10: 273 (doi: 10.12688/f1000research.51786.1).

Дексаметазоно-подобный эффект бутирата

А. SARS-CoV-2, передаваемый через аэрозоли, попадает в легкие через дыхательные пути и проникает в клетку хозяина, связываясь со своим рецептором АПФ2, присутствующим на поверхности пневмоцитов. После опосредованной эндосомами интернализации SARS-CoV-2 вызывает повреждение клеток и последующее гипервоспаление и цитокиновый шторм, что приводит к фиброзу легких. Эти цитокины достигают кишечника через кровеносные и лимфатические сосуды, вызывая местное воспаление в кишечнике, что приводит к нарушению проницаемости эпителиального барьера кишечника и дисбиозу, в результате чего развивается диарея и мальабсорбция, а также снижается выработка короткоцепочечных жирных кислот.

В. Дексаметазон – синтетический иммунодепрессант широкого спектра действия – может подавить цитокиновый шторм, связанный с COVID-19. В качестве альтернативы пероральный прием пробиотиков или метаболитов микробиома кишечника, КЦЖК, может ослабить воспаление кишечника, восстановить целостность кишечника и микробиом кишечника. Это усиливает выработку эндогенных КЦЖК, которые достигают легких через кровеносные и лимфатические сосуды и может подавить гиперинфламацию и цитокиновый шторм наряду с индукцией выработки противовоспалительных цитокинов, которые восстанавливают легкие после повреждения и острого респираторного дистресса, связанного с COVID-19.

Динамика уровня бутират-продуцирующих бактерий у пациентов с язвенным колитом и целиакией на фоне дополнительного применения Закофалька

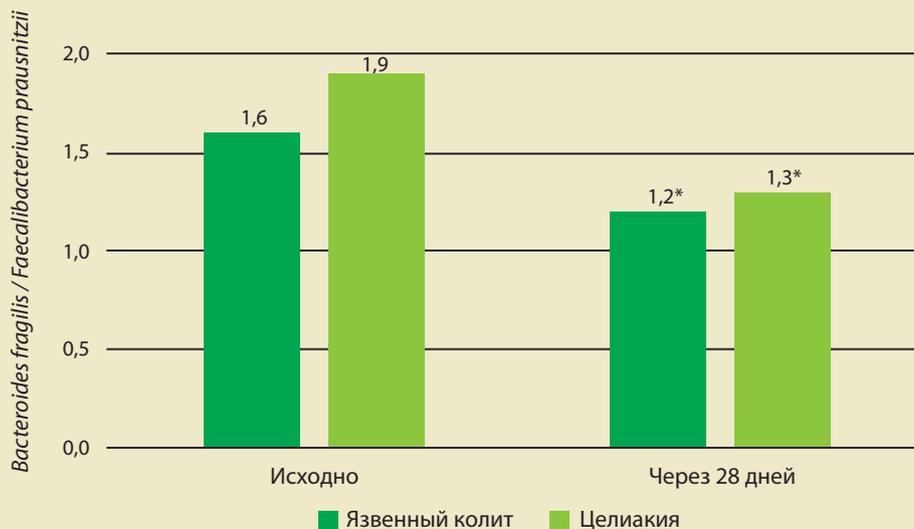


Ситкин С.И., Вахитов Т.Я., Ткаченко Е.И., Орешко Л.С., Жигалова Т.Н., Радченко В.Г., Селиверстов П.В., Авалуева Е.Б., Суворова М.А., Утсаль В.А. Дисбиоз кишечника при язвенном колите и целиакии и его терапевтическая коррекция с помощью масляной кислоты в комбинации с инулином. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; 142 (6): 77-98.

Закофальк® значительно увеличивает численность всего пула бутират-продуцирующих бактерий

По мимо восполнения масляной кислоты в просвете толстой кишки, Закофальк® также значительно увеличивает численность всего пула бутират-продуцирующих бактерий. Механизм, по которому масляная кислота стимулирует рост бутират-продуцирующих бактерий, пока не вполне ясен. Во-первых, возможно, это связано с иммуномодулирующим действием масляной кислоты, которое приводит к уменьшению продукции макрофагами кишечника провоспалительных медиаторов, что обеспечивает пониженную чувствительность макрофагов собственной пластинки к комменсальным бактериям кишечника. При этом макрофаги сохраняют способность к полноценному иммунному ответу на патогенные микроорганизмы, включая фагоцитарную активность и бактерицидное действие. Во-вторых, масляная кислота обладает антибактериальным эффектом в отношении возможных патогенов и патобионтов за счет усиления антибактериального действия макрофагов и улучшения прикрепления пробиотических бактерий к колоректальным клеткам человека (с сопутствующим снижением адгезивных свойств *E. coli*).

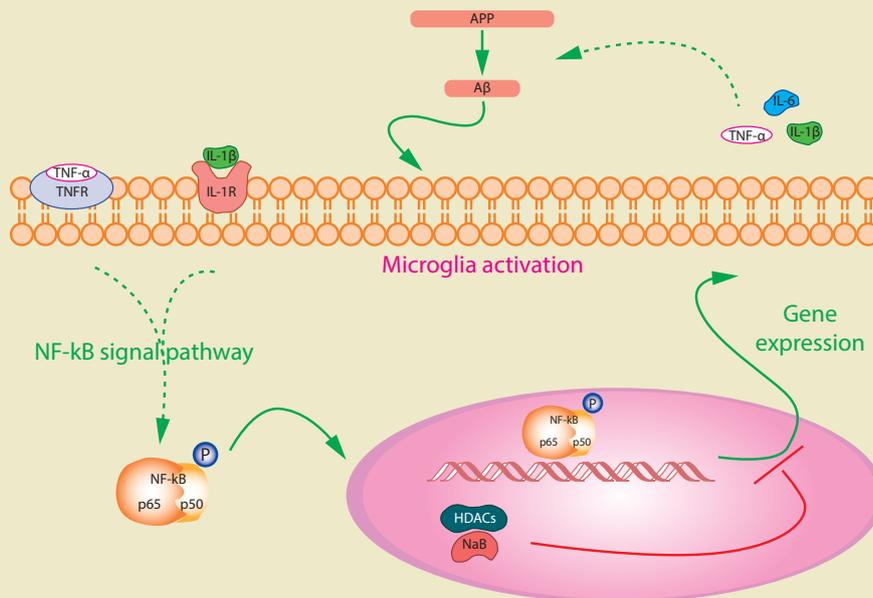
Динамика отношения *Bacteroides fragilis* spp. к *Faecalibacterium prausnitzii* у пациентов с язвенным колитом и целиакией на фоне дополнительного применения Закофалька



Ситкин С.И., Вахитов Т.Я., Ткаченко Е.И., Орешко Л.С., Жигалова Т.Н., Радченко В.Г., Селиверстов П.В., Авалуева Е.Б., Суворова М.А., Утсаль В.А. Дисбиоз кишечника при язвенном колите и целиакии и его терапевтическая коррекция с помощью масляной кислоты в комбинации с инулином. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; 142 (6): 77-98.

Закофальк® снижает количество бактерий с провоспалительной активностью

В-третьих, не стоит недооценивать и влияние масляной кислоты на уровень внутрипросветного pH, сдвиг которого также может способствовать росту бутират-продуцентов. Косвенным подтверждением этого является значимое уменьшение отношения *Bacteroides fragilis* к *Faecalibacterium prausnitzii* на фоне применения Закофалька. Значимое снижение отношения *Bacteroides fragilis* к *Faecalibacterium prausnitzii*, потенциального биомаркера воспаления, на фоне дополнительного применения Закофалька свидетельствует о купировании таксономического дисбиоза кишечника провоспалительного типа.

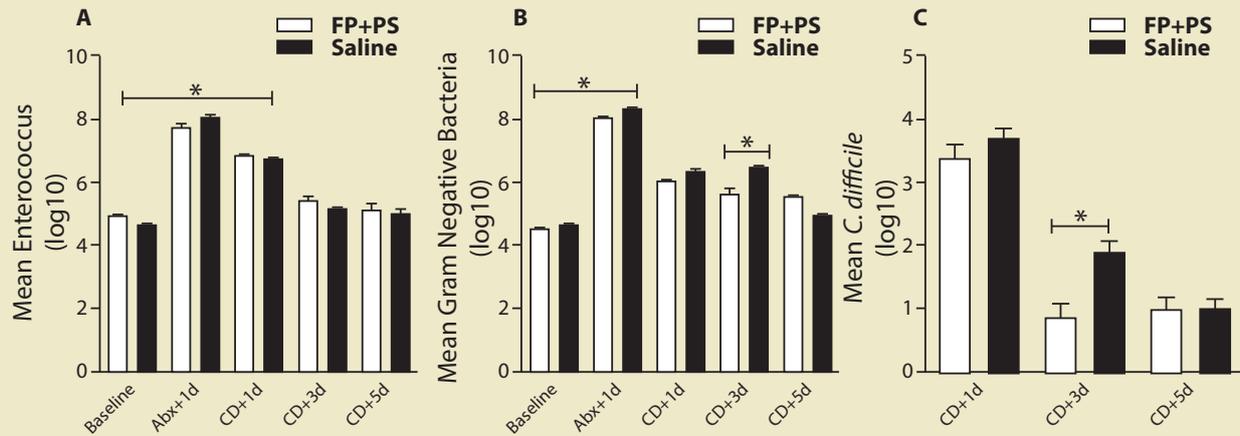


- NaB улучшал синаптическую пластичность у мышей 5XFAD
 - NaB уменьшал нейровоспаление у мышей 5XFAD
 - NaB ингибировал активацию микроглии и уменьшал накопление Aβ (бета-амилоиды)
 - NaB играл эффективную роль на ранней стадии болезни Альцгеймера
- NaB = 1,2 г/кг NaB
(0,1 мл/10 г) в течение 2 недель

Jiang Yu et al. Sodium butyrate ameliorates the impairment of synaptic plasticity by inhibiting the neuroinflammation in 5XFAD mice. *Chemico-Biological Interactions*. May 2021; 341, 109452.

Бутират натрия (NaB) подавляет нейровоспаление

Микроглия может активироваться β -амилоидом ($A\beta$), а затем секретировать провоспалительные медиаторы, включая TNF- α , IL-1 β и IL-6. Секретируемые цитокины могут связываться с рецепторами микроглии, активируя сигнальный путь NF- κ B. Активированный ингибитор NF- κ B-киназы (IKK) фосфорилирует IKK α , который впоследствии разрушается. Затем NF- κ B фосфорилируется и перемещается в ядро, чтобы активировать транскрипцию генов провоспалительных медиаторов. Кроме того, воспалительные цитокины ускоряют накопление $A\beta$ за счет увеличения обработки белка-предшественника амилоида (APP). И прежде всего после взаимодействия между NaB и HDAC активируются гены противовоспалительного ответа и подавляются провоспалительные гены. Следовательно, NaB может уменьшать выраженность нейровоспаления путем ингибирования экспрессии TNF- α , IL-1 β и IL-6.

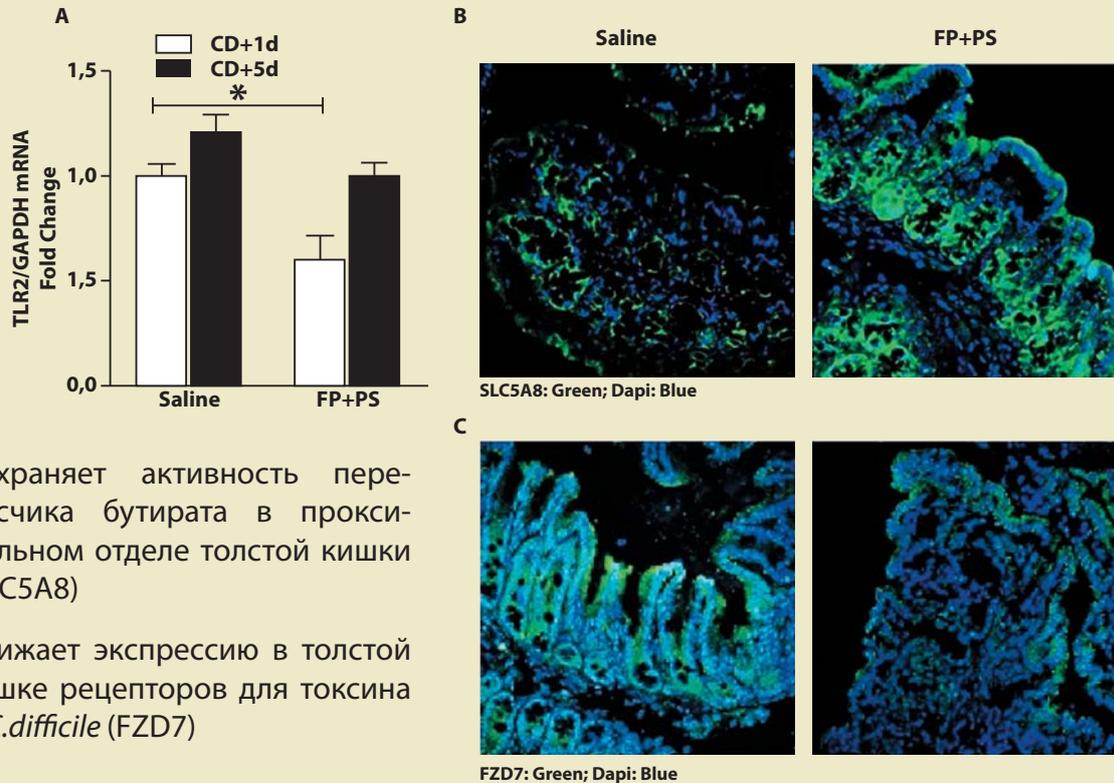


Roychowdhury S. et al. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2018 Jan 31. [Epub ahead of print].

Эффективность комбинированной терапии *Faecalibacterium prausnitzii* + бутират

Применение *Faecalibacterium prausnitzii* и бутирата в экспериментальной модели колонизации кишечника мышей токсигенными *C.difficile* позволило существенно снизить плотность популяции *C.difficile* в кишечнике уже к 3-му дню эксперимента. При этом не отмечено выраженных изменений в составе другой микрофлоры кишечника. Кроме того, такая терапия позволила сохранить активность Na^+/H^+ помпы и продукцию белков плотных межклеточных контактов (zona occludin-1, ZO-1 и claudin-3), что свидетельствовало о сохранении целостности эпителия и его барьерной функции.

К 5-м суткам после заражения снижается выраженность активируемой *C.difficile* экспрессии TLR2, отвечающих за распознавание грамположительной патогенной микрофлоры



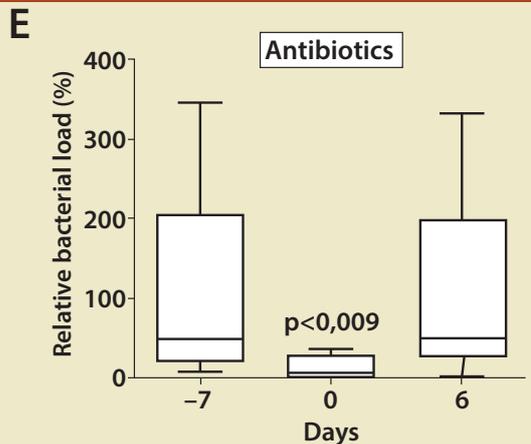
Сохраняет активность переносчика бутирата в проксимальном отделе толстой кишки (SLC5A8)

Снижает экспрессию в толстой кишке рецепторов для токсина В *C.difficile* (FZD7)

Roychowdhury S. et al. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2018 Jan 31.

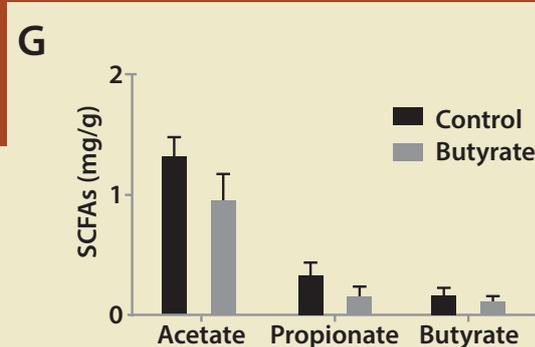
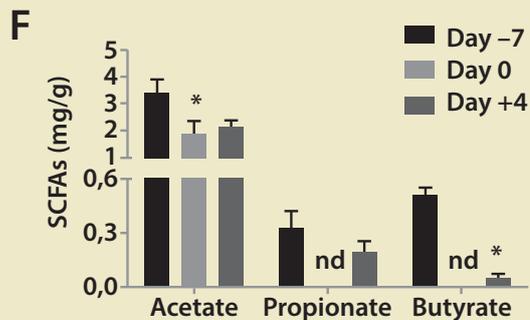
Эффективность комбинированной терапии *Faecalibacterium prausnitzii* + бутират

Применение *Faecalibacterium prausnitzii* и бутирата (FP+PS) в экспериментальной модели колонизации кишечника мышей токсигенными *C.difficile* позволяет к 5-м суткам после заражения снизить выраженность активируемой *C.difficile* экспрессии TLR2 (рис. А), отвечающих за распознавание грамположительной патогенной микрофлоры, сохранить активность переносчика бутирата в проксимальном отделе толстой кишки (SLC5A8) (рис. В), а также снизить экспрессию в толстой кишке рецепторов для токсина В *C.difficile* (FZD7, рис. С).



(E) Относительная бактериальная нагрузка по данным количественного определения 16S DNA (n= 5-6)

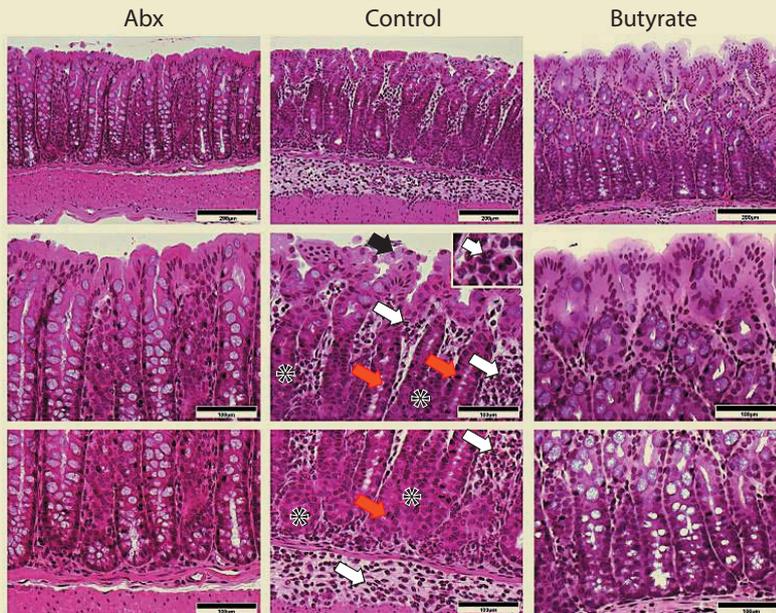
(F) Концентрация КЦЖК в пробах фекалий; mean \pm SEM (n= 3-4). Nd: not detected * $p < 0,05$, compared to day -7 condition



(G) Измерение концентрации SCFAs (КЦЖК) в содержимом толстой кишки у мышей, получавших или не получавших бутират. Результаты представлены как среднее \pm SEM (n=4)

Бутират при *C.difficile*-инфекции: продукция КЦЖК

Взрослых мышей C57BL/6 (n=5-6) лечили смесью антибиотиков, добавляемых в питьевую воду в течение 4 дней, а затем животные получали однократную дозу клиндамицина внутривенно. Через один день эти мыши были восприимчивы к *C.difficile* (день 0). Образцы были собраны до лечения смесью антибиотиков (день -7), после лечения антибиотиками (день 0) и через 6 дней, когда мыши снова были устойчивы к инфекции (день 6+). Относительная бактериальная нагрузка путем количественного определения 16S ДНК (n=5-6) на фоне антибиотикотерапии достоверно снижалась (рис. E). В эти же сроки наблюдения обнаружено достоверное снижение концентрации трех КЦЖК в образцах фекалий мышей. При назначении экспериментальным животным бутирата в дозе 150 мМ уровни КЦЖК были достоверно выше в сравнении с контрольными животными (рис. G).

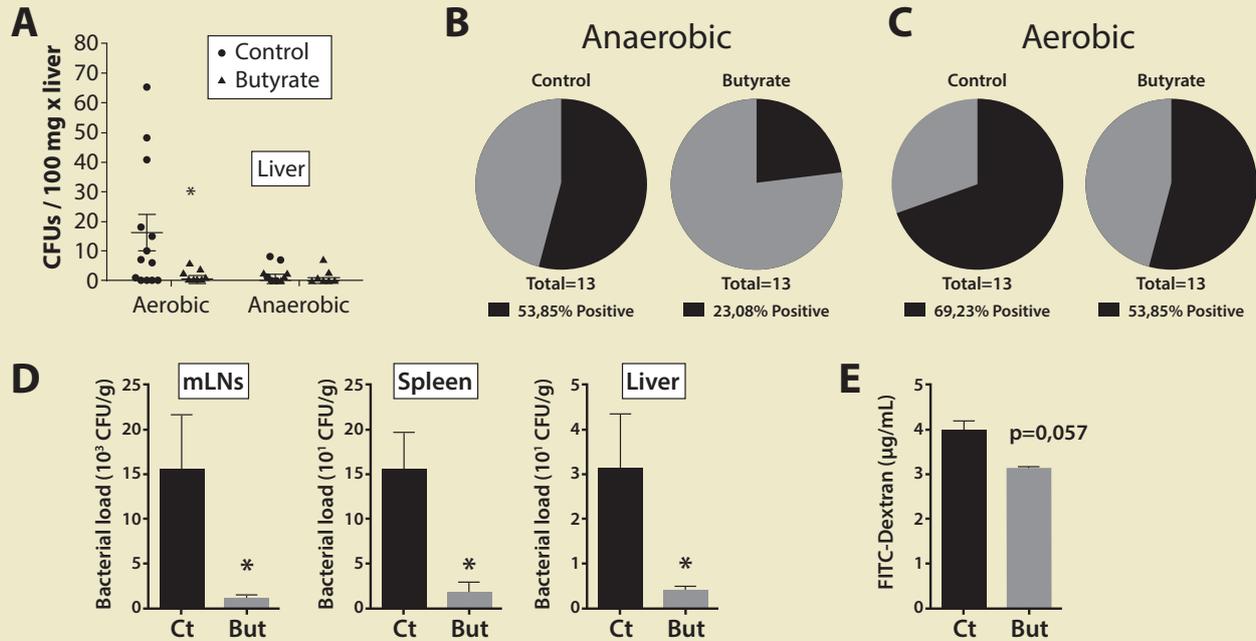


Гистологические срезы толстой кишки мышей, получавших антибиотик (Abx), и мышей, зараженных *C. difficile*, на 2-й день после лечения бутиратом. Полиморфноядерная инфильтрация собственной пластинки и подслизистой оболочки (белые стрелки), повреждение эпителия (черная стрелка), уменьшение бокаловидных клеток (звездочки) и гиперплазия (красные стрелки).

Fachi J.L. et al. Cell Rep. 2019 Apr 16; 27(3): 750-761.e7.

Бутират при *C.difficile*-инфекции: гистологическая АКТИВНОСТЬ

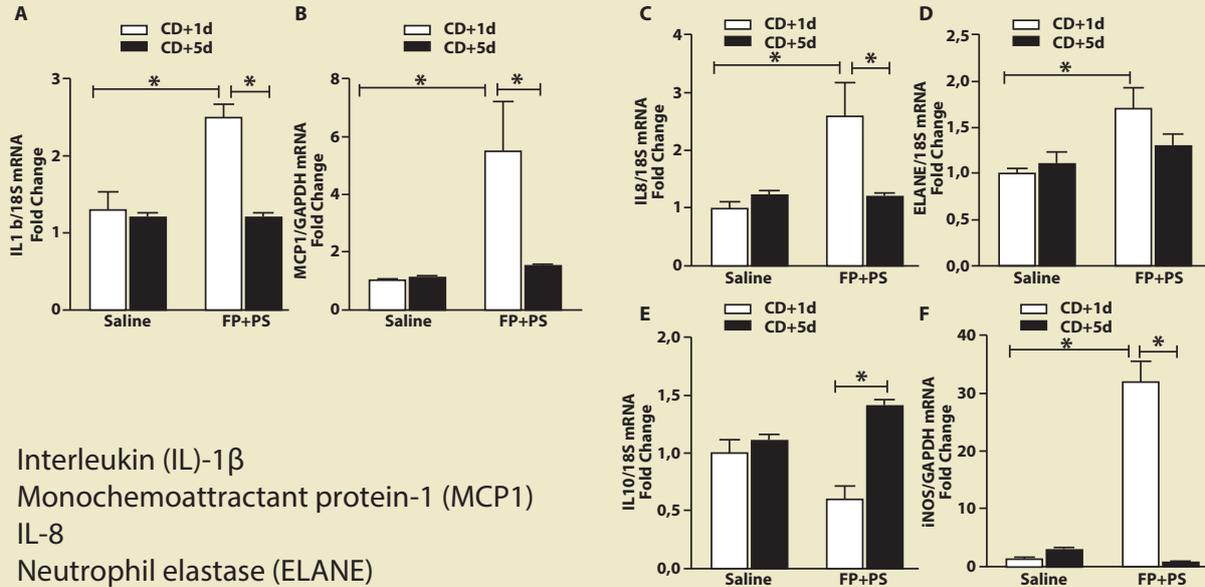
Добавление 150 мМ бутирата в питьевую воду мышей привело к защитному эффекту против *C.difficile*. Улучшение клинических и гистологических показателей толстой кишки наблюдалось у мышей, получавших бутират. Гистологическое исследование толстой кишки на пике инфекции (день 2) выявило повреждение эпителия, умеренное истощение бокаловидных клеток и явный митоз в криптах кишечника. Обширная инфильтрация воспалительных клеток (в основном нейтрофильных гранулоцитов) наблюдалась в собственной пластинке (LP) и подслизистом слое толстой кишки у инфицированных мышей по сравнению с неинфицированными мышами (см. рис.), на 4-й день изменения были менее выражены. У мышей, получавших бутират, выявлены лучшие параметры, особенно эпителиальные изъязвления и накопление клеток в области LP и в подслизистом слое (Рис. 1D) на пике инфекции, что проявилось снижением индекса клинической выраженности клостридиальной инфекции, меньшим снижением и более быстрым восстановлением веса, а также более высокими концентрациями КЦЖК в фекалиях.



Fachi J.L. et al. Cell Rep. 2019 Apr 16; 27(3): 750-761.e7.

Бутират при *C.difficile*-инфекции: снижение активности бактериальной транслокации

Еще одним документально подтвержденным эффектом терапии бутиратом в экспериментальном исследовании явилось снижение проницаемости кишечного эпителиального барьера (Рис. E – концентрация FITC-декстрана на 2-й день инфекции у контрольных животных (Ct) и получавших бутират (But)) и транслокации бактерий во внутренние органы. На рисунках представлены концентрации аэробных и анаэробных микроорганизмов (рис. D и C) в печени (Liver, рис. A, D), мезентериальных лимфоузлах (mLNs, рис. D), селезенке (Spleen, рис. D).



Interleukin (IL)-1 β
 Monochemoattractant protein-1 (MCP1)
 IL-8
 Neutrophil elastase (ELANE)
 IL-10
 Inducible nitric oxide synthase (iNOS)
 Mean fold-change \pm SEM. *P < .05.

Эффективность комбинированной терапии *Faecalibacterium prausnitzii* + бутират

Одной из особенностей при *C.difficile*-инфекции является неадекватный иммунный ответ, не позволяющий на ранних сроках инфекционного процесса обеспечить эффективную защиту как от токсинов этого микроорганизма, так и контролировать степень провоспалительного защитного ответа. Применение комбинации *Faecalibacterium prausnitzii* + бутират уже в самом начале колонизации кишечника возбудителем активировало сбалансированный провоспалительный ответ с последующей активацией противовоспалительного механизма за счет активации экспрессии таких цитокинов, как IL-1 β , IL-8 и IL-10, хемокинов – Monochemoattractant protein-1 (MCP1), Neutrophil elastase (ELANE) и синтазы оксида азота (Inducible nitric oxide synthase (iNOS)).

Таким образом, комбинированная терапия пробиотиком, являющимся активным бутират-продуцентом, с дополнительным готовым к быстрому усвоению бутиратом приводит к снижению численности *C.difficile* в кишечнике, сохраняет работоспособность переносчиков ионов в эпителии, защищает от разрушения плотные межклеточные контакты и обеспечивает адекватный эффективный защитный ответ, обусловленный естественными иммунологическими механизмами.

Оценивался терапевтический потенциал бутирата натрия (БН) на мышиную модель СС и фибробластов кожи человека (HDF), вызванной блеомицином.

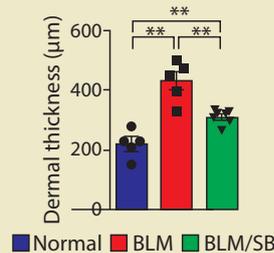
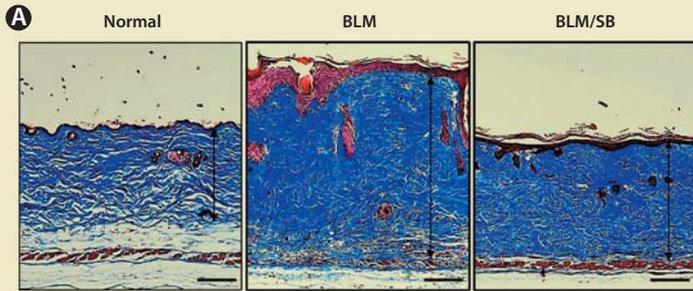
- БН ослаблял индуцированный блеомицином фиброз кожи и легких у мышей
- БН влиял на состав фекальной микробиоты (*Actinobacteria* и *Bacteroidetes*, роды *Bifidobacterium* и *Ruminococcus_g2*)
- БН контролировал дифференцировку макрофагов в мезентериальных лимфатических узлах, селезенке и клетках бронхоальвеолярного лаважа мышей с фиброзом кожи, индуцированным блеомицином
- БН при введении в кожу подавлял экспрессию профибротических и провоспалительных генов
- БН подавлял провоспалительную экспрессию трансформирующего фактора роста $\beta 1$ с повышенным ацетилированием гистона 3 в HDF
- Подкожное введение БН оказывало антифиброгенное действие на кожу
- БН улучшил фиброз кожи и легких за счет улучшения противовоспалительной активности на мышиную модели СС
- БН может проявлять не прямое и прямое антифиброгенное действие на фибробласты, регулируя дифференцировку макрофагов и ингибируя гистондеацетилазу 3

Park H.J. et al. International Journal of Molecular Sciences. 2021; 22:5 (1-21) Article Number 2765.

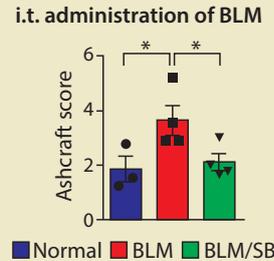
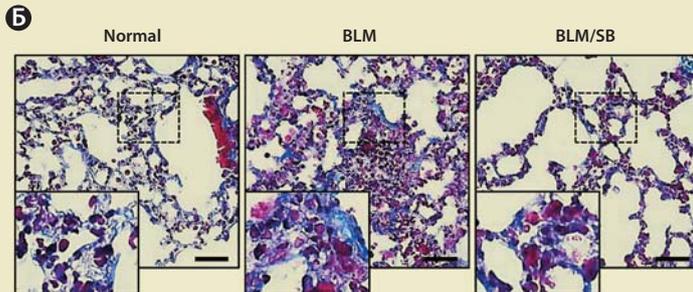
Системный склероз

Антифиброгенная активность бутирата

Опыт применения бутирата в составе комплексных схем терапии различных заболеваний и достоверно документированные эффекты бутирата явились предпосылкой включения бутирата в экспериментальную терапию системного склероза на мышинной модели (SSc) и фибробластах кожи человека (HDF). Бутират назначали перорально за 2 недели до начала эксперимента. Основные результаты представлены на слайде. В связи с распространением COVID-19 и типичным для этой инфекции формированием фиброза в легочной ткани, одним из важнейших эффектов, обнаруженных в данном исследовании, явилась антифиброгенная активность бутирата.



(A) Репрезентативные трихромные пятна Массона и толщины дермы (длина стрелки) в тканях кожи. (n = 5–7 в группе)



(Б) Репрезентативные изображения трихромного окрашивания по Массону и гистологической оценке (оценка Эшкрофта) в тканях легких

Системный склероз (экспериментальное исследование)

Подкожное введение бутирата натрия оказывало антифиброгенное действие на кожу. Бутират уменьшал фиброз кожи и легких за счет усиления противовоспалительной активности на мышинной модели SSc. Бутират может проявлять не прямое и прямое антифиброгенное действие в отношении фибробластов, регулируя дифференцировку макрофагов и ингибируя гистондеацетилазу 3.





Захаренко С.М. Повышение эффективности антибиотикотерапии. – М.: Прима Принт, 2018. – 130 с.: ил. – ISBN 978-5-9500691-6-1.

Патогенетический механизм действия Закофалька при идиопатической диарее

Суммируя описанные в литературе и доказанные в клинических исследованиях эффекты бутирата, опыт применения оригинального комбинированного препарата масляной кислоты и инулина (Закофальк® NMX) можно утверждать, что патогенетические эффекты Закофалька NMX являются основой патогенетической терапии антибиотико-ассоциированной диареи при любом триггерном антимикробном препарате. Иллюстрация данного тезиса приведена на слайде. Абсолютное большинство звеньев патогенеза ААД оказывается в «сфере влияния» бутирата и инулина. Восстановление полноценного функционального состояния кишечного микробиоценоза, снижение активности локального низкоактивного воспаления в кишечнике, восстановление процессов пищеварения, моторики и защитных функций эпителиального барьера ведут в ускоренному регрессу антибиотико-ассоциированных симптомов.

Метаанализ 9 контролируемых исследований, 1409 пациентов, получавших антибиотики
Оценка влияния Закофалька на профиль безопасности пероральной антибиотикотерапии

Анализ	Включенные в анализ исследования, n	ОШ (95% ДИ)	p	Гетерогенность, I ² , %
Общая частота ПЯ со стороны ЖКТ	4	0,424 (0,218–0,824)	0,011	65,35
Диарея (1-я неделя)	6	0,228 (0,103–0,507)	< 0,001	0
Диарея (2-я неделя)	7	0,141 (0,0732–0,271)	< 0,001	0
Вздутие живота (1-я неделя)	7	0,392 (0,180–0,854)	0,018	79,72
Вздутие живота (2-я неделя)	6	0,136 (0,0480–0,384)	< 0,001	80,92
Горечь во рту (1-я неделя)	4	0,519 (0,240–1,125)	0,097 (ns)	69,72
Горечь во рту (2-я неделя)	4	0,284 (0,115–0,700)	0,006	71,51

Добавление Закофалька в схемы антибиотикотерапии приводит к достоверному регрессу:

- ↓ общей частоты побочных эффектов со стороны ЖКТ в 2,5 раза;
- ↓ диареи в 7 раз;
- ↓ вздутия в 7 раз;
- ↓ горечи во рту к концу 2-й недели в 3,5 раза.

Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Казюлин А.Н., Маев И.В. Влияние адьювантной терапии с применением масляной кислоты на профиль безопасности пероральной антибактериальной терапии: метаанализ контролируемых исследований. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (5): 402-406. DOI: 10.26442/20751753.2021.5.200883.

Закофальк® в 2,5 раза снижает общую частоту побочных эффектов антибиотикотерапии со стороны ЖКТ

Эффективность Закофалька в предотвращении побочных эффектов антибиотикотерапии со стороны ЖКТ подтверждена в метаанализе 9 контролируемых исследований, включавшем в анализ 1409 пациентов, получавших антибиотики. Метаанализ продемонстрировал, что включение Закофалька в схемы АБТ способствует значимому снижению частоты побочных явлений (диарея, вздутие живота, горечь во рту).



Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19. Клинические рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России

Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Педь В.И., Сас Е.И., Саликова С.П., Губонина И.В.,
Ткаченко Е.И., Ситкин С.И., Лазебник Л.Б., Голованова Е.В.

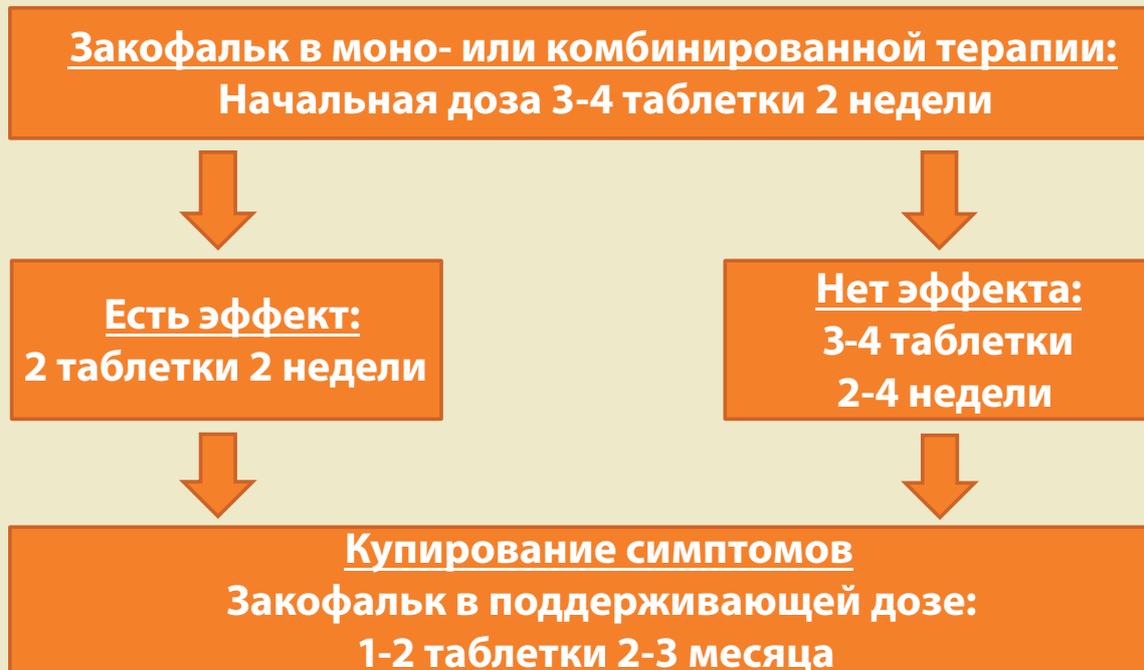
«У пациентов с COVID-19 бутират кальция (Закофальк®) в стандартных дозах может быть использован в качестве адъювантного терапевтического средства с целью коррекции дисбиотических изменений микробиоты, предотвращения вторичной бактериальной инфекции и снижения тяжести вирусного поражения дыхательных путей (УУР-С, УДД-5)»

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; 179(7): 4-51.

Закофальк® включен в рекомендации НОГР по ведению пациентов с заболеваниями органов ЖКТ в период пандемии COVID-19

Возможные терапевтические опции применения Закофалька у пациентов с COVID-19:

- при назначении антибиотиков (совместно для повышения эффективности и приверженности) + для снижения тяжести вирусного поражения кишечника и предотвращения развития ААД;
- в легких случаях (амбулаторные), когда антибиотики не назначаются – для снижения тяжести вирусного поражения кишечника, повышения противовирусного кишечного иммунитета и для купирования кишечных симптомов коронавируса;
- для реабилитации кишечника после перенесенной вирусной инфекции (особенно, если у пациентов сохраняется диарея после регресса респираторных симптомов) и предотвращения возможного развития ПИ-СРК.



Закофальк® в реабилитации толстой кишки после перенесенной кишечной (бактериальной и вирусной) инфекции

Реабилитационная терапия с применением Закофалька NMX после эпизода острой кишечной дисфункции (ОКИ или COVID-19) проводится в два этапа. Первый начинается сразу после уменьшения частоты стула до 3-4 раз в день. При большей частоте стула из-за ускоренного транзита по кишке таблетка Закофалька NMX может не успеть полностью раствориться. Но даже в этом случае поступивший в кишечник бутират будет оказывать лечебное действие. Длительность первого этапа – около 2 недель. Ежедневно назначается по 3-4 таблетки Закофалька NMX.

С начала третьей недели начинается второй этап. При хорошем клиническом эффекте доза препарата может быть снижена до 2 таблеток в сутки, прием продолжается еще 2 недели. При необходимости (наличие сопутствующих заболеваний кишечника, невозможность полноценного питания и др.) прием Закофалька NMX может быть продолжен еще на 2 месяца. При сохранении остаточных клинических проявлений колита на 3-й неделе лечения суточную дозу Закофалька NMX не уменьшают, а продолжают лечение еще 2-4 недели. В дальнейшем возможно продолжение приема препарата в уменьшенной дозе.

Гастроэнтерологические симптомы у пациентов с COVID-19 легкой тяжести: возможности оптимизации антидиарейной терапии

М.А. Ардатская¹, Л.И. Буторова², М.А. Калашникова¹, Н.Р. Нугаева², Ю.В. Овчинников¹, О.Ш. Ойоткинова⁴, А.И. Павлов⁵, Р.Г. Плавник⁶, Е.А. Саютина⁴, Т.Б. Топчий¹, О.Н. Трунова³

¹ФГБУ АГО «Национальная государственная медицинская академия «Управлению делами Президента РФ, Москва, Россия; ²Федерал ФГБОУ ВО «Восточная медицинская академия им. С.М. Кирова» Минздрава России, Москва, Россия; ³ФГБУ «Областная больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия; ⁴ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия; ⁵ГМУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинской информатики» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия; ⁶ФГБУ «11 Центральный межотельный конгрессный палатный им. А.А. Вышеславского» Минздрава России, Красноярск, Россия; ⁷ООО «ИЗГМА» Москва, Россия; ⁸ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия; ⁹Клиника «К+31», Москва, Россия

Аннотация
Обсуждается новая вирусологическая инфекция COVID-19 имеет проявления нарушения органов желудочно-кишечного тракта (ОЖКТ). Поражение ЖКТ вирусом SARS-CoV-2 приводит к нарушению микробиоценоза кишечника с последующим обострением воспалительного процесса. Частота гастроэнтерологических проявлений COVID-19 является высоким показателем. Научные исследования особенностей гастроэнтерологической симптоматики и возможности оптимизации терапии диарейного синдрома у пациентов с COVID-19 с легкой формой вирусной инфекции.
Материалы и методы. Группу наблюдения составили 230 больных COVID-19 легкой степени тяжести: в группе (n=115) – респираторные симптомы, в группе (n=115) – с гастроэнтерологическими проявлениями в сочетании и без признаков нарушения микроциркуляции. С целью сравнения эффективности лечения диарейного синдрома назначены 1 группа рандомизированы в 2 группы: 1а (n=58) – лечение препаратом Закофальк[®] и 1б (n=57) – энтеросорбенты.
Результаты. Решение желудочно-кишечных симптомов при инфицировании SARS-CoV-2 достигается чаще применением аморбидов (пациенты 1а/1б). Среди гастроэнтерологических проявлений доминировали диарея (93,9%) и метеоризм (74,3%), у 10 пациентов (около 10%) были выявлены манифестации инфекции. Установлено, что у 98,4% больных 1 группы (группа 1а) в среднем назначены препараты инфузионной терапии, у 100% пациентов 1 группы (группа 1б) назначены препараты инфузионной терапии на 9±1,5 дни, более половины (66%) больных 1 группы (группа 1а) назначены препараты инфузионной терапии, что у пациентов 1 группы регресс когнитивных симптомов, длительность вирусного заболевания, длительная ферментация диетой, прогноз развития расстройства, наличие синдрома раздраженного кишечника (СРК) и госпитализация при этом зависят от продолжительности у пациентов, применения Закофальк для контроля биохимического статуса.
Заключение. В легких случаях для снижения тяжести вирусного поражения кишечника, эффективного купирования когнитивных симптомов, снижения риска формирования СРК наиболее эффективно назначать Закофальк в начальной дозе 3 таблетки в сутки.

Ключевые слова: COVID-19, гастроэнтерологические симптомы, диарея, микробиоценоз, 6-гидрокси Закофальк, СРК, диарейные расстройства. Для цитирования: Ардатская М.А., Буторова Л.И., Калашникова М.А., Нугаева Н.Р., Овчинников Ю.В., Ойоткинова О.Ш., Павлов А.И., Плавник Р.Г., Саютина Е.А., Топчий Т.Б., Трунова О.Н. Гастроэнтерологические симптомы у пациентов с COVID-19 легкой тяжести: возможности оптимизации антидиарейной терапии. *Терапевтический архив*. 2021; 93 (8): 1005-1013. DOI: 10.26424/20403660.2021.08.201020

Gastroenterological symptoms in COVID-19 patients with mild severity of the disease: opportunities to optimize anti-diarrheal therapy

Marina A. Ardatkaya¹, Ludmila I. Butorova², Marina A. Kalashnikova¹, Nell R. Nugaeva², Yuri V. Ovchinnikov¹, Olga Sh. Oiyotkinova⁴, Aleksandr I. Pavlov⁵, Roman G. Plavnik⁶, Elena V. Sayutina⁴, Tatiana B. Topchuy¹, Svetlana N. Trunova³

Информация об авторах / Information about the authors

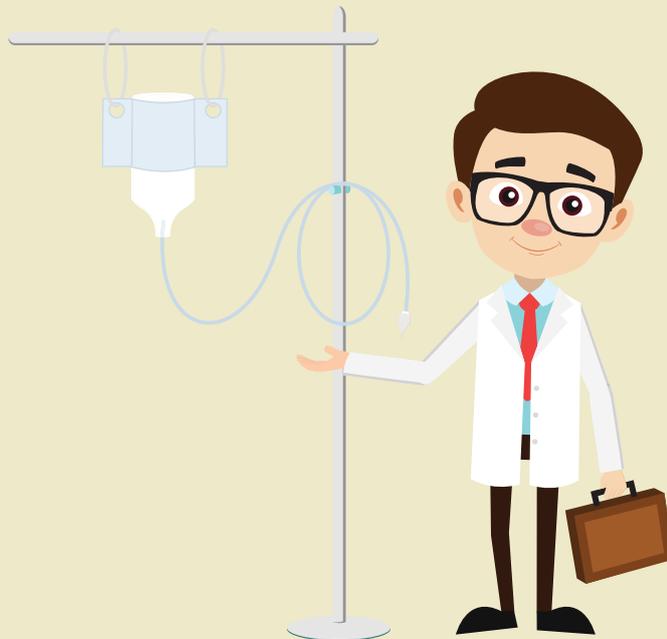
¹Мари́на Алекса́ндровна Арда́тская – канд. мед. наук, преподаватель каф. терапии неинфекционных состояний ФГБОУ ВО «ИЗМА» им. С.М. Кирова. Тел.: +7 (926) 180 36 08. E-mail: ardatkayam@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-4689-2844
²Людмила Ивановна Буторова – д.р.мех. наук, проф. каф. гастроэнтерологии ФГБУ АГО «ИЗМА» Управления делами Президента РФ. ORCID: 0000-0001-8110-307X
³Светлана Николаевна Трунова – канд. мед. наук, преподаватель ФГБУ «СРК» Управления делами Президента РФ. ORCID: 0000-0003-2606-196X
⁴Елена Владимировна Саютина – канд. мед. наук, преподаватель каф. терапии неинфекционных состояний ФГБОУ ВО «ИЗМА» им. С.М. Кирова. ORCID: 0000-0002-1938-7829



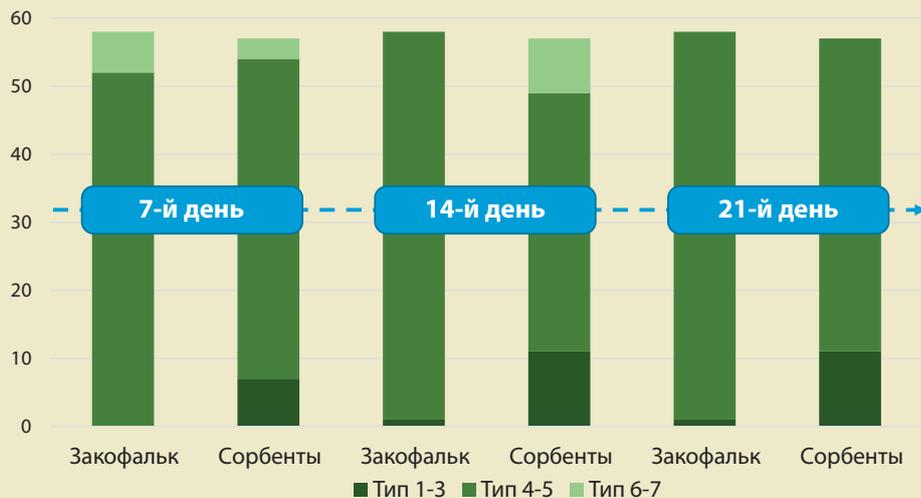
Ардатская М.Д., Буторова Л.И., Калашникова М.А., Нугаева Н.Р., Овчинников Ю.В., Ойоткинова О.Ш., Павлов А.И., Плавник Р.Г., Саютина Е.А., Топчий Т.Б., Трунова О.Н. Гастроэнтерологические симптомы у пациентов с COVID-19 легкой тяжести: возможности оптимизации антидиарейной терапии. *Терапевтический архив*. 2021; 93 (8): 1005-1013.

Гастроэнтерологические симптомы у пациентов с COVID-19 легкой тяжести: возможности оптимизации антидиарейной терапии

В недавнем исследовании была изучена эффективность Закофалька в отношении кишечных симптомов новой коронавирусной инфекции (диарея, вздутие, боль в животе) в сравнении с энтеросорбентами.



- 89,7% пациентов на Закофальке стул нормализовался к 7-му дню
- 98,3% стойкая нормализация частоты и консистенции стула к 21-му дню
- достоверно более выраженный регресс вздутия и боли в животе



ТИП 1	
ТИП 2	
ТИП 3	
ТИП 4	
ТИП 5	
ТИП 6	
ТИП 7	полностью жидкий

Ардатская М.Д., Буторова Л.И., Калашникова М.А., Нугаева Н.Р., Овчинников Ю.В., Ойноткинова О.Ш., Павлов А.И., Плавник Р.Г., Саютина Е.А., Топчий Т.Б., Трунова О.Н. Гастроэнтерологические симптомы у пациентов с COVID-19 легкой тяжести: возможности оптимизации антидиарейной терапии. Терапевтический архив. 2021; 93 (8): 1005-1013.

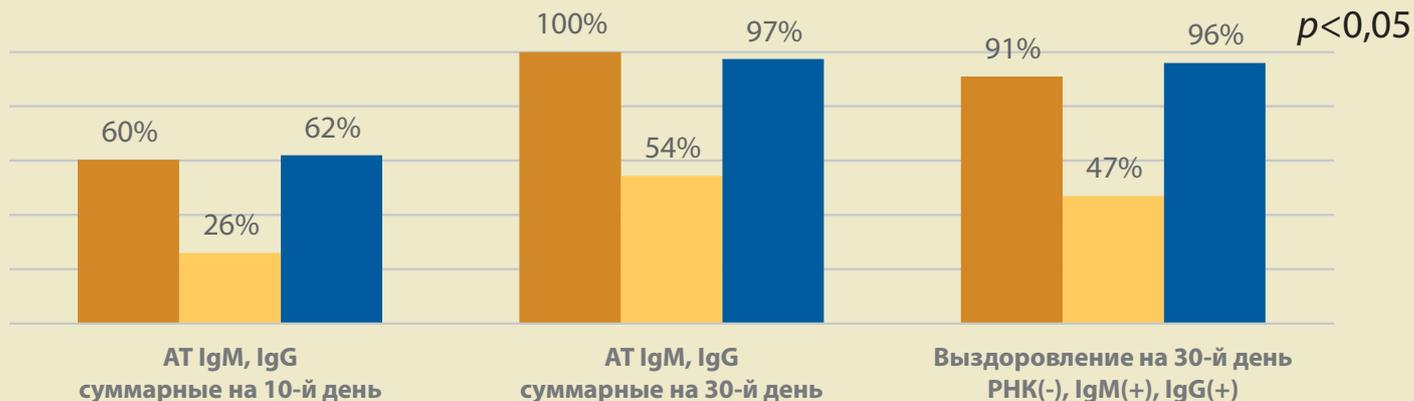
Закофальк® быстро нормализует стул у пациентов COVID-19 с диареей

Диарея является наиболее распространенным гастроэнтерологическим проявлением новой коронавирусной инфекции COVID-19. Закофальк® в дозе 3 таблетки в сутки уже к 7-му дню достоверно купирует диарею, а концу 3-й недели стойко нормализует консистенцию и частоту стула по сравнению с энтеросорбентами. Позитивный эффект отмечался и в отношении боли и вздутия живота.





Динамика гуморального ответа на SARS-CoV-2



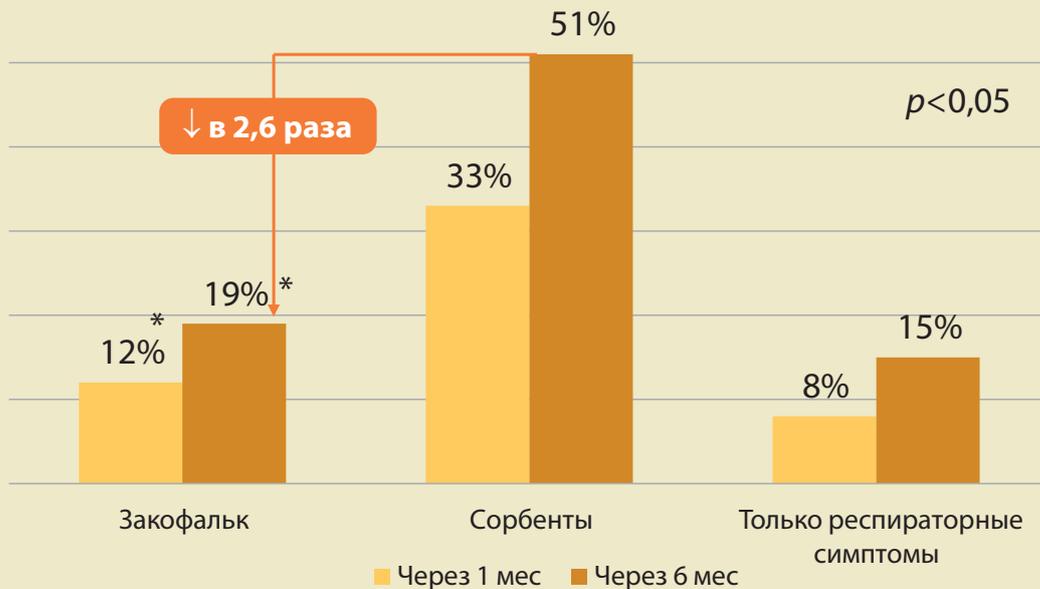
Ардатская М.Д., Буторова Л.И., Калашникова М.А., Нугаева Н.Р., Овчинников Ю.В., Ойноткинова О.Ш., Павлов А.И., Плавник Р.Г., Саятина Е.А., Топчий Т.Б., Трунова О.Н. Гастроэнтерологические симптомы у пациентов с COVID-19 легкой тяжести: возможности оптимизации антидиарейной терапии. Терапевтический архив. 2021; 93 (8): 1005-1013.

Влияние Закофалька на течение COVID-инфекции

Установлено, что у пациентов с гастроинтестинальными симптомами длительность вирусного заболевания зависела от проводимого лечения. У пациентов, принимавших Закофальк[®], она была достоверно меньше (35 против 43 дней). Число пациентов с наличием антител на 10-й и 30-й день среди принимавших Закофальк[®] достоверно больше, чем среди получавших кишечные адсорбенты, и недостоверно отличается от контрольной группы (т.е. одинаково с группой пациентов, имевших только респираторные симптомы).



Частота формирования СРК-подобных симптомов после выздоровления от инфекции COVID-19



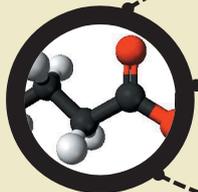
Ардатская М.Д., Буторова Л.И., Калашникова М.А., Нугаева Н.Р., Овчинников Ю.В., Ойноткинова О.Ш., Павлов А.И., Плавник Р.Г., Саютина Е.А., Топчий Т.Б., Трунова О.Н. Гастроэнтерологические симптомы у пациентов с COVID-19 легкой тяжести: возможности оптимизации антидиарейной терапии. Терапевтический архив. 2021; 93 (8): 1005-1013.

Закофальк® снижает риск формирования симптомов СРК после перенесенной COVID-инфекции

Частота формирования СРК-подобных симптомов после выздоровления от инфекции COVID-19 в подгруппе принимавших Закофальк® через 1, 3 и 6 мес достоверно меньше, чем в подгруппе принимавших кишечные адсорбенты, и не отличается от контрольной группы с респираторными симптомами.



Эффекты Закофалька у пациентов с легким течением COVID-19 и наличием гастроинтестинальных симптомов



Быстрый регресс диареи, абдоминальной боли и вздутия живота уже к 7-му дню лечения, стойкая нормализация стула к 21-му дню

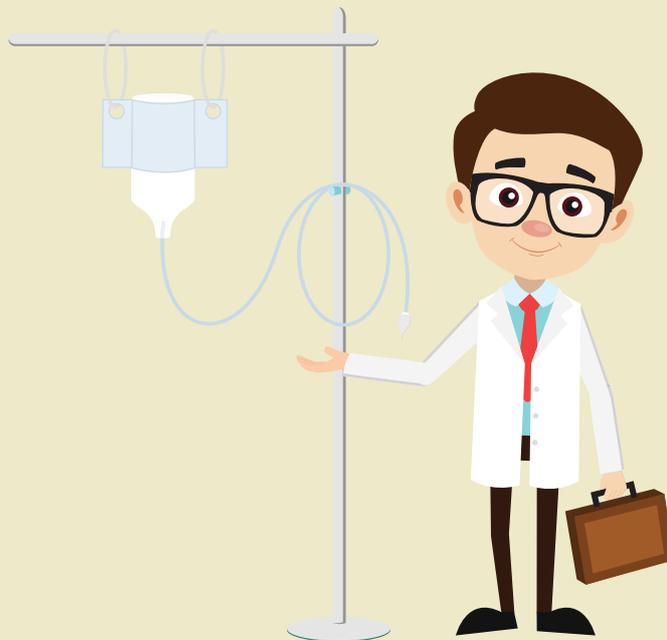
Облегчает тяжесть (длительность) течения вирусной инфекции, повышая кишечный противовирусный ответ

Существенно снижает риск формирования СРК-подобного синдрома, индуцированного коронавирусом (постковидный СРК)

Ардатская М.Д., Буторова Л.И., Калашникова М.А., Нугаева Н.Р., Овчинников Ю.В., Ойноткинова О.Ш., Павлов А.И., Плавник Р.Г., Саютина Е.А., Топчий Т.Б., Трунова О.Н. Гастроэнтерологические симптомы у пациентов с COVID-19 легкой тяжести: возможности оптимизации антидиарейной терапии. Терапевтический архив. 2021; 93 (8): 1005-1013.

Эффективность Закофалька при легком течении COVID-19-инфекции с гастроинтестинальными симптомами

В легких случаях для снижения тяжести вирусного поражения кишечника, эффективного купирования кишечных симптомов, снижения риска формирования СРК-подобных симптомов целесообразно назначение Закофалька в начальной дозе 3 таблетки в сутки.



Цель	Целевой компонент	Стратегия точного применения
Хозяин	Состояние здоровья	<p>Целевые уникальные состояния здоровья хозяина</p> <ul style="list-style-type: none"> • Целенаправленное лечение симптомов и болезненных состояний с использованием определенных клинических испытанных пробиотических штаммов или пробиотических соединений
	Генотип, фенотип, среда	<p>Адаптация к уникальным характеристикам хозяина</p> <ul style="list-style-type: none"> • Соответствие конкретных пробиотиков и пребиотиков определенной диете, образу жизни, демографическим, генетическим факторам
Микробиом	Состав	<p>Заполнение вакантных композиционных ниш («отсутствующие» микробы)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Повторное внедрение связанных со здоровьем бактерий с помощью пробиотиков, полученных из микробиома • Стимулирование роста недостаточно представленных видов с помощью целевых пребиотиков или перекрестного взаимодействия с пробиотиками <p>Уменьшение чрезмерного количества микробов</p> <ul style="list-style-type: none"> • Подавление роста вредных микробов путем создания неблагоприятных условий окружающей среды, например производства противомикробных соединений
	Функция	<p>Заполнение вакантных функциональных ниш («недостающие» функции)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Повышение уровня полезных метаболитов за счет предоставления соответствующих пробиотических субстратов и/или пробиотиков с определенной метаболической емкостью <p>Уменьшает количество вредных микробных метаболитов</p> <ul style="list-style-type: none"> • Подавляет производство или поддерживает катаболизм вредных соединений

Cunningham M. et al. Shaping the Future of Probiotics and Prebiotics. Trends in Microbiology. Доступно онлайн с 4 февраля 2021.

Применение пробиотиков и пребиотиков – возможные стратегии

Поиск индивидуальных и групповых сигнатур микробиома для прогнозирования заболеваемости, прогрессирования болезней и реакции на лечение – ключевая задача исследования микробиома. Уже установлены связи некоторых уникальных таксономических профилей и конкретных родов и видов со здоровьем и статусом болезни, а также с биомаркерами хозяина, особенностями питания и образа жизни. Основываясь на этих данных, появилась возможность сформулировать целевые стратегии модуляции микробиома хозяина на персонализированном уровне или уровне подгруппы населения. Пробиотики и пребиотики являются многообещающими кандидатами на вмешательство с потенциалом «перенаправления» этих сигнатур в сторону здоровья. Некоторые возможные подходы представлены на слайде.

- Меняет экспрессию генов энтероцитов, влияя на состояние эпителиального барьера
- Ведет к микробиологическим изменениям в кишечнике, меняя метаболическую мощь микробиома
- Усиливает провоспалительный ответ, приводит к дисбалансу иммунной системы
- Формирует митохондриальную дисфункцию, усиливающуюся за счет дисбиоза
- Провоцирует гемодинамические нарушения (ишемию) в кишечнике
- Ведет к дисфункции всех органов ЖКТ
- Является «проявителем» фоновых заболеваний/ состояний
- Оставляет после выздоровления «постковидный синдром», связанный с воспалением, фиброзом

- Медикаментозные нежелательные эффекты, в т.ч. антибиотиков
- Метаболический дисбиоз
- Гипоксия
- Нарушение питания

SARS-CoV-2 = СТРЕСС + ...

Таким образом, продолжающаяся пандемия новой коронавирусной инфекции характеризуется сочетанным неблагоприятным влиянием двух важных для прогрессирования функциональных заболеваний, прежде всего ЖКТ, факторов – самого вируса SARS-CoV-2 и стресса, увеличивающих как вероятность их возникновения, так и клинического обострения.



- **Микробиота** – это фактор сопряжения самых разных функций наших органов и систем в единую морфофункциональную структуру
- **SARS-CoV-2** – одновременно запускает несколько патогенетических «ударов», однако у каждого пациента в том или ином варианте в этот процесс включается измененная микробиота кишечника
- **Дополнительными факторами** являются медикаментозное повреждение ЖКТ, неадекватный воспалительный ответ
- Формирование пост-**SARS-CoV-2** функциональных расстройств во многом зависит от адекватности/таргетности терапии в остром периоде
- **Реабилитационные мероприятия** после перенесенного COVID-19 заболевания сегодня, к сожалению, носят несистемный и неселективный характер

Пост-SARS-CoV-2 функциональные расстройства ЖКТ

Обсуждая роль микробиоты человека в формировании функциональных расстройств, следует не забывать важность умелого сочетания адекватной комплексной терапии в остром периоде новой коронавирусной инфекции с мероприятиями ранней реабилитации и систематического диспансерного наблюдения на амбулаторном этапе восстановления после перенесенного заболевания.



Физиологические эффекты	Фармакологическое действие	Применение
Восстановление трофики слизистой оболочки толстой кишки	Антиатрофическое (анаболическое) действие	Атрофические, воспалительные, ишемические, дисциркуляторные процессы в толстой кишке
Прямое противовоспалительное действие и регулирование защитного барьера слизистой оболочки	Противовоспалительное действие Восстановление барьерных функций	Воспалительные процессы в толстой кишке Заболевания печени, пищевая аллергия
Регуляция процессов дифференцировки и пролиферации	Проапоптотическое действие	Воспалительные и неопластические процессы в толстой кишке
Регуляция водно-электролитного баланса в толстой кишке	Антидиарейное действие	Синдром диареи
Создание благоприятной среды для роста собственной полезной микрофлоры	Пребиотическое действие	Синдром дисбиоза

Ардатская М.Д. М.: Форте принт, 2014. – с. 64

Масляная кислота: от теории к практике

Полифункциональность бутирата, достоверно документированные клинические эффекты этой короткоцепочечной жирной кислоты в сочетании с обширным клиническим опытом его применения в разных клинических ситуациях в «доковидную эпоху» позволяют эффективно применять Закофальк® как в качестве средства патогенетической терапии COVID-19-ассоциированных поражений ЖКТ в остром периоде, так и в периоде реабилитации. Сохраняет свою актуальность Закофальк® и как эффективный компонент комплексной терапии самых разных заболеваний ЖКТ в рамках установленных клинических рекомендаций и инструкции к препарату.

Применение Закофалька NMX у пациентов, получающих антибактериальную терапию

Предотвращает развитие симптомов кишечной диспепсии

Повышает приверженность антибиотикотерапии

Позволяет повысить эффективность собственно антибиотикотерапии

Доза/длительность зависит от целей терапии и составляет 2 табл./сут – 14 дней для профилактики и до 4 табл./сут в течение 30 дней при лечении и реабилитации

Закофальк включен в Национальные рекомендации (стандарт) по диагностике и лечению дисбиоза кишечника, принятые Российским национальным обществом терапевтов (РНМОТ) и Научным обществом гастроэнтерологов России (НОГР), 2014

УДК 616.98:578.834.1-06:616.34-085
ББК 55.142.21-7+54.133-5
3-38

Захаренко С.М.

Постковидные поражения кишечника: механизмы формирования и подходы к терапии / С.М. Захаренко, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Кафедра инфекционных болезней. – Санкт-Петербург, б. и., 2021. – 172 с.: цв. ил. – ISBN 978-5-6046640-7-0.

УДК 616.98:578.834.1-06:616.34-085
ББК 55.142.21-7+54.133-5

ISBN 978-5-6046640-7-0

© Захаренко С.М., 2021 г.

Сдано в набор 18.10.2021
Подписано в печать 03.12.2021
Формат 60х90/16. Бумага мелованная, 115 г
Гарнитура Myriad Pro. Печать офсетная
Тираж 5 000 экз. Заказ ДФ417.

Оригинал-макет подготовлен ООО «Прима Принт»

