

Практическая гастроэнтерология

И.В. Маев, Д.Н. Андреев,
Ю.А. Кучерявый, С.В. Черёмушкин,
И.А. Шарина

НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ COVID-19: ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Пособие для врачей

Москва
2022

И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Ю.А. Кучерявый,
С.В. Черёмушкин, И.А. Шарина

**НОВАЯ
КОРОНАВИРУСНАЯ
ИНФЕКЦИЯ COVID-19:
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЕ
ПРОЯВЛЕНИЯ**

Пособие для врачей

Москва
2022

УДК 616.98:578.834.1-06:616.3-008.1
ББК 54.13-155.142.21-7
Но72

Новая коронавирусная инфекция COVID-19: гастроэнтерологические проявления: пособие для врачей / И.В. Маев [и др.]. – Москва: Прима Принт, 2022. – 48 с.: ил. – (Практическая гастроэнтерология). – ISBN 978-5-6048826-0-3.

И. Маев Игорь Вениаминович.

В пособии изложены современные данные о гастроэнтерологических проявлениях новой коронавирусной инфекции COVID-19. Особое внимание уделено алгоритмам ведения пациентов с данной симптоматикой, представленным в последних клинических рекомендациях и консенсусах специалистов.

Пособие рекомендовано для врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов, студентов медицинских высших учебных заведений и врачей, обучающихся на циклах постдипломного образования.

Сведения об авторах:

Маев Игорь Вениаминович – доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ.

Андреев Дмитрий Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Кучерявый Юрий Александрович – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий гастроэнтерологическим отделением АО «Ильинская больница».

Черёмушкин Сергей Викторович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Шарина Ирина Александровна – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Рецензенты:

Трухманов Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Заборовский Андрей Владимирович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

УДК 616.98:578.834.1-06:616.3-008.1
ББК 54.13-155.142.21-7

ISBN 978-5-6048826-0-3

© Коллектив авторов, 2022 г.

Оглавление

Список сокращений.....	4
Введение.....	5
Эпидемиология COVID-19	5
Гастроэнтерологические проявления COVID-19.....	7
Поражение ЖКТ.....	8
Поражение печени.....	10
Поражение поджелудочной железы.....	12
Патогенез гастроэнтерологических проявлений	13
Прогностическое значение	16
Собственные данные Университетской клиники «Кусково».....	17
Коррекция гастроэнтерологических проявлений... ..	20
Симптоматическая терапия	20
Энтеросорбционная терапия.....	22
Гепатопротекторная терапия	25
Восстановление кишечной микрофлоры.....	31
Литература	38
Для заметок	47

Список сокращений

АЛТ	– аланин-аминотрансфераза
АПФ 2	– ангиотензинпревращающий фермент 2
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
ГГТП	– гамма-глутамилтранспептидаза
ДИ	– доверительный интервал
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ИПП	– ингибитор протонной помпы
ЛИПП	– лекарственно-индуцированные поражения печени
НАЖБП	– неалкогольная жировая болезнь печени
НАСГ	– неалкогольный стеатогепатит
ОР	– относительный риск
ОРДС	– острый респираторный дистресс-синдром
ОШ	– отношение шансов
УДХК	– урсодезоксихолевая кислота
ЩФ	– щелочная фосфатаза

Введение

В начале декабря 2019 года в 11-миллионном городе Ухань (Китайская Народная Республика) произошла вспышка новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной одноцепочечным (+)РНК-вирусом – SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2). Большинство случаев инфицирования являются асимптомными и легкими, однако в 5% случаев новая коронавирусная инфекция COVID-19 приводит к развитию жизнеугрожающих состояний и осложнений. Основными факторами риска, детерминирующими критические осложнения COVID-19, являются мужской пол (отношение шансов [ОШ] 1,76; 95% доверительный интервал [ДИ]: 1,41-2,18), возраст старше 65 лет (ОШ 6,06; 95% ДИ: 3,98-9,22), курение (ОШ 2,51; 95% ДИ: 1,39-3,32), сахарный диабет (3,68; 95% ДИ: 2,68-5,03), сердечно-сосудистые заболевания (ОШ 5,19; 95% ДИ: 3,25-8,29), а также заболевания дыхательной системы (ОШ 5,15; 95% ДИ: 2,51-10,57).

В системе международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) ВОЗ диагноз «Коронавирусная инфекция COVID-19» кодируется следующим образом:

- U07.1 – Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован (подтвержден лабораторным тестированием независимо от тяжести клинических признаков или симптомов)
- U07.2 – Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус не идентифицирован (COVID-19 диагностируется клинически или эпидемиологически).

Эпидемиология COVID-19

11 марта 2020 года Всемирная организация здравоохранения охарактеризовала принявшее миро-

вой масштаб распространение новой коронавирусной инфекции COVID-19 как пандемию.

SARS-CoV-2 способен передаваться от человека к человеку воздушно-капельным (при кашле, чихании, разговоре, поцелуях), воздушно-пылевым и контактными путями. РНК SARS-CoV-2 обнаруживалась в образцах фекалий больных COVID-19, однако риск инфицирования посредством фекально-орального механизма передачи является низким.

Согласно крупным выборкам, медиана инкубационного периода заболевания составляет 4-5 дней. Новая коронавирусная инфекция COVID-19, вызванная вариантом Омикрон, характеризуется более коротким инкубационным периодом (в среднем 3-4 дня).

По состоянию на начало августа 2022 года во всем мире зарегистрировано более 576 миллионов случаев данного инфекционного заболевания (рис. 1), тогда как общее количество летальных исходов превышает 6,4 миллиона человек (рис. 2). В России кумулятивное количество случаев COVID-19 составляет около 18,3 миллионов человек, а ассоциированных смертей более 375 тысяч (рис. 3).

Рисунок 1.
Кумулятивное количество случаев COVID-19 в мире

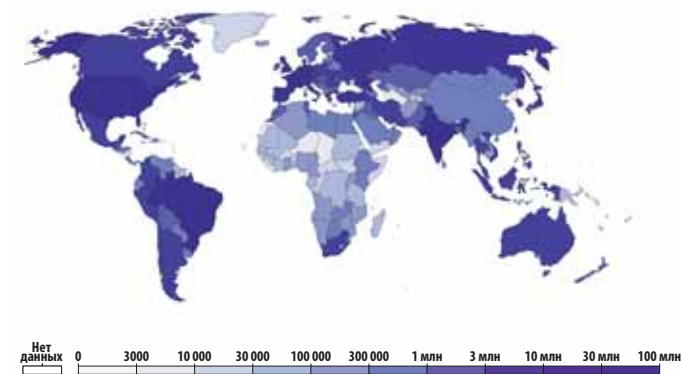


Рисунок 2.
Кумулятивное количество летальных исходов от COVID-19 в мире

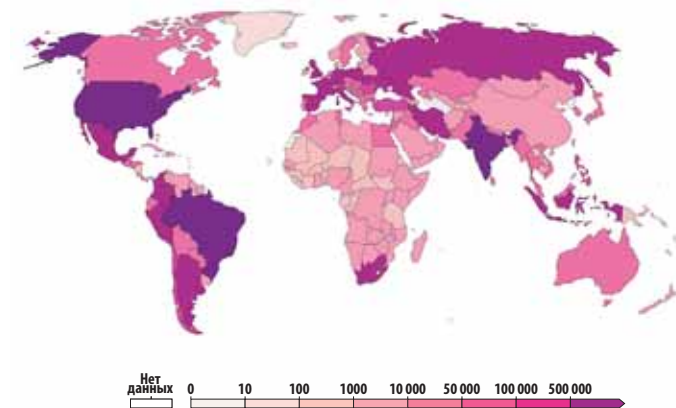
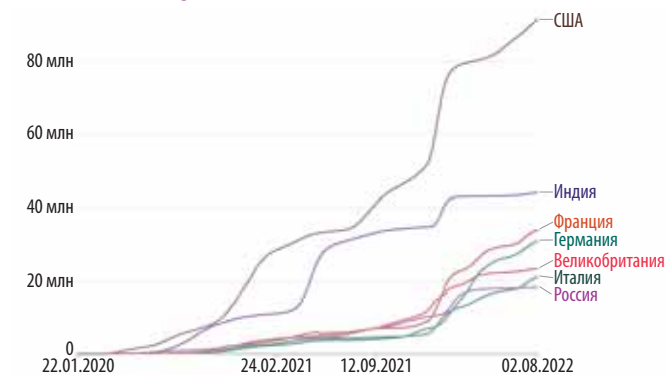


Рисунок 3.
Динамика кумулятивного количества случаев COVID-19 в отдельных странах с начала пандемии



Гастроэнтерологические проявления COVID-19

В случае клинической манифестации инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, клинические проявления носят преимущественно респираторный

характер, вызывая в наиболее тяжелых случаях интерстициальную пневмонию, которая может осложниться развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и/или полиорганной дисфункцией. Тем не менее необычной чертой клинического COVID-19 является выраженная системность процесса, проявляющаяся в способности поражать не только респираторный тракт, но и другие органы и системы и вызывать иммунопатологические реакции и нарушения гемостаза, ведущие к вторичным осложнениям. Так, на сегодняшний день многочисленными сообщениями было показано, что у ряда пациентов с COVID-19 могут наблюдаться гастроэнтерологические проявления.

Актуализация изучения гастроэнтерологических проявлений новой коронавирусной инфекции COVID-19 произошла после детекции РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР в кале у 35-летнего пациента с этим заболеванием в США. Важно отметить, что у данного пациента отмечались симптомы со стороны ЖКТ (тошнота, рвота и диарея). Во время вспышки тяжелого острого респираторного синдрома (атипичная пневмония) в 2002-2003 гг. приблизительно у трети пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-1, регистрировалась диарея. Анализируя текущие многочисленные данные о частоте различных клинических проявлений COVID-19, можно сделать заключение, что у ряда больных отмечаются гастроэнтерологические проявления, включая диарею, тошноту/рвоту, а также абдоминальную боль. Помимо этого, у части больных наблюдаются лабораторные признаки поражения печени (повышение сывороточных трансаминаз).

Поражение ЖКТ

В крупном исследовании, проведенном в Китае, которое обобщило клинические данные о проявлениях новой коронавирусной инфекции COVID-19 из 552 лечебных учреждений (более 1000 пациентов),

было показано, что тошнота и рвота наблюдались у 5% пациентов, а диарея у 3,8% больных. В когорте из 140 пациентов с COVID-19, проживающих в Ухане, где произошла вспышка инфекции, переросшая в пандемию, симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта были зарегистрированы у 39,6% лиц, включая тошноту (17,3%), диарею (12,9%) и рвоту (5,0%). В других когортах первой волны пандемии было продемонстрировано, что частота диареи у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 варьирует от 2,0 до 10,1%, а тошноты и рвоты – от 1,0 до 10,1%. В педиатрической популяции больных диарея и рвота наблюдаются в 8,8% и 6,4% случаев соответственно.

Метаанализ, обобщивший результаты 10 исследований (1994 пациента), показал, что диарея выявляется у 4,8% инфицированных лиц, тогда как тошнота и рвота – у 3,9%. В более позднем метаанализе, обобщившем результаты 29 исследований (более 6000 пациентов), общая частота гастроэнтерологических жалоб у инфицированных SARS-CoV-2 лиц составила 15% (95% ДИ: 10-21%). Однако стоит отметить, что в этой работе, помимо тошноты/рвоты, диареи и абдоминальной боли, в качестве жалоб учитывалась потеря аппетита. Так, частота диареи составила 9% (95% ДИ: 6-12%), тошноты/рвоты – 7% (95% ДИ: 5-9%), потери аппетита – 21% (95% ДИ: 9-44%), а абдоминальной боли – 3% (95% ДИ: 2-5%). У 10% (95% ДИ: 4-19%) пациентов инфекция COVID-19 манифестировала исключительно гастроэнтерологической симптоматикой без клинических признаков вовлечения легких. В последнем метаанализе, систематизировавшем результаты 125 исследований (более 25 000 пациентов), было показано, что обобщенная частота гастроэнтерологических проявлений у пациентов с COVID-19 составляет 20,3% (95% ДИ: 16,6-23,9%).

Таким образом, в целом диарея является наиболее распространенным гастроэнтерологическим проявлением новой коронавирусной инфекции COVID-19 как у взрослых, так и у детей. Метаана-

лиз, резюмирующий результаты 26 исследований (n=7860), продемонстрировал, что средняя продолжительность диареи составляет – 4,2 дня (95% ДИ: 3,6-4,9), тогда как среднее количество актов дефекаций – 4,6 (95% ДИ: 3,8-5,3). Рвота несколько чаще наблюдается у детей. Абдоминальная боль и/или дискомфорт реже описываются в опубликованных работах как гастроэнтерологические проявления новой коронавирусной инфекции COVID-19, однако в двух когортах частота выявления этих жалоб составила 2,2-5,8%.

Поражение печени

Помимо классических гастроэнтерологических симптомов, описанных выше, у ряда пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, наблюдаются лабораторные признаки поражения печени. Стоит отметить, что повреждение печени являлось типичным проявлением у пациентов, инфицированных двумя другими высокопатогенными коронавирусами – SARS-CoV-1 и MERS-CoV. При новой коронавирусной инфекции COVID-19 преимущественно поражение печени проявляется повышением уровня ферментов печени в сыворотке крови. Так, у 14,8-53,1% в течение заболевания отмечается повышение АЛТ, АСТ и общего билирубина. В некоторых выборках у пациентов с COVID-19 также регистрировалось повышение маркеров холестаза (ГТПП и ЩФ) и снижение общего альбумина. Как правило, повреждение печени в легких случаях COVID-19 часто является транзентным и регрессирует без какого-либо специфического лечения. При этом отмечена корреляция между общей тяжестью состояния пациента и частотой выявления лабораторных признаков повреждения печени. В крупнейшем метаанализе было показано, что обобщенная распространенность нарушений функции печени у пациентов с COVID-19 составила 19% (95% ДИ: 9-32%). Так, повышение уровня АЛТ наблюдалось у 18% (95% ДИ: 13-25%) пациентов, АСТ – у 21% (95% ДИ: 14-29%), а билирубина – у 6% (95% ДИ: 3-13%).

Важно отметить, что у около 10% пациентов инфекция COVID-19 протекает на фоне существующего хронического заболевания печени, что утяжеляет прогноз и детерминирует риск развития неблагоприятных исходов. Такие данные неоднократно были получены у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). В ретроспективных наблюдениях показано, что пациенты с НАЖБП могут иметь более высокий риск прогрессирования заболевания COVID-19. Так, в китайском ретроспективном наблюдении за 202 пациентами с подтвержденным COVID-19 и верифицированным диагнозом НАЖБП у пациентов отмечались:

- более высокий риск прогрессирования заболевания (44,7% (34/76) против 4,0% (5/126); $p < 0,0001$);
- более высокая вероятность нарушения функции печени от поступления до выписки (70% (53/76) против 11,1% (14/126); $p < 0,0001$);
- более длительное время выделения вируса ($17,5 \pm 5,2$ дня против $12,1 \pm 4,4$ дня; $p < 0,0001$) по сравнению с исходно здоровыми пациентами с COVID-19.

Действительно, частота тяжелых форм COVID-19 значительно выше у пациентов с НАЖБП, у которых на основании компьютерной томографии был диагностирован стеатоз печени (ОШ 4,32; 95% ДИ: 1,94-9,59) со средним или высоким фиброзом-4 (Индекс FIB-4) (ОШ 5,73; 95% ДВ: 1,84-17,9), независимо от сопутствующих метаболических заболеваний.

В целом стоит отметить, что у пациентов с хроническими заболеваниями печени в анамнезе существует двойной риск повреждения печени при COVID-19: в результате самой вирусной инфекции и в результате лекарственного поражения печени на фоне терапии (противовирусные препараты, антибактериальная терапия и пр.) (рис. 4).

Рисунок 4.

Сочетание различных факторов в поражении печени при COVID-19



Поражение поджелудочной железы

В одной из первых опубликованных когорт из 52 пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией у 17% больных отмечались повышенные сывороточные уровни амилазы и липазы, что было расценено авторами как невыраженное субклиническое поражение поджелудочной железы. У данных лиц средний уровень амилазы составил 115 ± 25 Ед/л (верхний предел нормы – 90 Ед/л), а липазы – 71 ± 34 Ед/л (верхний предел нормы – 70 Ед/л). Последний метаанализ Zhou Y. et al. (2022 г.), обобщивший результаты 13 исследований, показал, что повышение панкреатических ферментов наблюдается у 24% (95% ДИ: 18-31) пациентов с COVID-19. Скорее всего эти находки не являются релевантными для связи инфекции COVID-19 с поражением поджелудочной железы, учитывая, что повышение уровня ферментов этого органа может наблюдаться при ацидозе, почечной недостаточности, а также являться следствием лекарственной терапии (например, при применении нестероидных противовоспалительных и антиретровирусных препаратов, последние из

которых применялись в начале пандемии). Вместе с тем в литературе существует еще одно наблюдение о 3 случаях развития тяжелого острого панкреатита в одной семье, инфицированной SARS-CoV-2, при этом другие этиологические причины острого панкреатита у этих пациентов были исключены, включая употребление алкоголя, билиарную обструкцию, гипертриглицеридемию, гиперкальциемию и гипотензию.

Патогенез гастроэнтерологических проявлений

Данные исследований вирулентности и патогенеза коронавирусов SARS-CoV-1 и MERS-CoV показали, что они обладают определенным тропизмом к ЖКТ. В частности, SARS-CoV-1 обнаруживается в образцах кала пациентов, а электронная микроскопия образцов биопсии продемонстрировала активную репликацию вируса в различных отделах кишечника. Данный тропизм объясняет высокую частоту диареи при инфекционных заболеваниях, вызванных вышеупомянутыми вирусными агентами. На сегодняшний день известно, что геномная последовательность SARS-CoV-2, вызывающего инфекцию COVID-19, на 82% обладает сходством с SARS-CoV-1 и на 50% – с MERS-CoV.

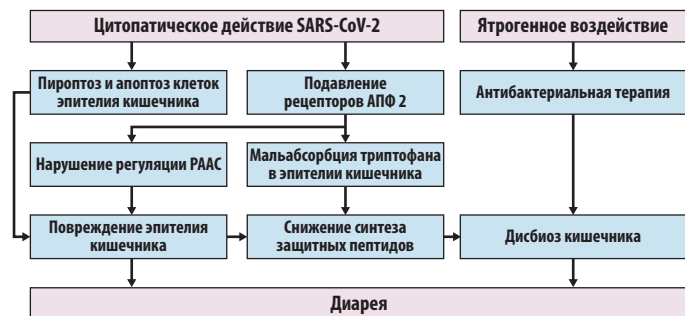
По всей видимости, как и в случае легочных и сердечно-сосудистых проявлений COVID-19, универсальным патогенетическим элементом инфекции, индуцирующим развитие гастроэнтерологических проявлений, является способность SARS-CoV-2 взаимодействовать с клетками, экспрессирующими ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ 2), для последующей инвазии. Этот механизм вовлечения ЖКТ в патологический процесс описан на моделях SARS-CoV-1. Важно отметить, что существуют данные, что аффинность SARS-CoV-2 АПФ 2 в 10-20 раз выше, чем у SARS-CoV-1. Таким образом, SARS-CoV-2 при взаимодействии с АПФ 2 попадает в цитоплазму клеток макроорганизма, после чего происходит трансляция полипротеинов и процессинг реплика-

тивного комплекса с последующей репликацией и транскрипцией вируса. АПФ 2 редко экспрессируется в эпителии слизистой оболочки пищевода, но широко представлен в эпителии желудка и различных отделов кишечника. Более того, нуклеокапсидный белок SARS-CoV-2 был обнаружен методом иммунофлуоресцентной окраски в цитоплазме эпителиальных клеток желудка, двенадцатиперстной кишки и прямой кишки. В целом эти данные могут свидетельствовать о потенциальном вкладе фекально-орального пути трансмиссии инфекции COVID-19.

Патогенез диареи в рамках COVID-19 носит комплексный характер и обусловлен как цитопатическим воздействием вируса, так и ятрогенным влиянием (рис. 5). Поражение ЖКТ, индуцированное SARS-CoV-2, реализуется за счет прямого цитотоксического эффекта вируса, нарушения регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), мальабсорбции триптофана в эпителии кишечника, а также нарушения микробиоты кишечника. Ятрогенный генез развития диареи у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 обусловлен применением антибактериальной терапии, используемой для лечения вторичных инфекций. Известно, что применение антибактериальных препаратов приводит к качественным и количественным негативным изменениям микробиома кишечника,

Рисунок 5.

Механизмы генеза диареи у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19



снижая бактериальное разнообразие, уменьшая абсолютное количество отдельных таксонов, а также нарушая колонизационную резистентность (защита от колонизации потенциально патогенными, например, *Enterobacteriaceae*, или условно-патогенными, например, *C. difficile*, *Candida spp.*, организмами). Клиническими отражениями таких нарушений являются побочные явления антибактериальной терапии со стороны ЖКТ, включая диарею, частота развития которой может достигать 35%.

Точный механизм повреждения печени в рамках инфекции COVID-19 остается неизвестным. Данный феномен может быть индуцирован прямым вирусным действием на гепатоциты и холангиоциты, иммуноопосредованным воспалением (цитокиновый шторм), а также гипоксией на фоне тяжелой пневмонии или полиорганной недостаточности. Chai X. et al. (2020 г.) продемонстрировали, что гепатоциты и холангиоциты экспрессируют АПФ 2, который вирус SARS-CoV-2 использует в качестве входных ворот в клетку макроорганизма. Вместе с тем экспрессия АПФ 2 в клетках желчных протоков намного выше, чем у клеток печени. На сегодняшний день известно, что эпителиальные клетки желчных протоков играют важную роль в регенерации печеночной ткани и иммунном ответе. Эти результаты позволяют предположить, что повреждение печени у пациентов с COVID-19, может быть, в первую очередь связано с альтерацией клеток желчных протоков вследствие прямой вирусной инвазии. Помимо этого, в генезе повреждения печени при COVID-19 нельзя исключать факт гепатотоксичности применяемых для лечения данной инфекции препаратов (антибактериальные и противовирусные средства, глюкокортикостероиды и пр.). Существуют патоморфологические данные, полученные при анализе биоптатов печени у лиц, умерших от COVID-19, свидетельствующие, что у пациентов отмечался микровезикулярный стеатоз с признаками невыраженного лобулярного воспаления, характерными для лекарственно-индуцированного поражения печени.

Механизмы, связанные с поражением поджелудочной железы, не совсем ясны. Более того, учитывая лишь ограниченное количество клинических наблюдений, остается неясным существует ли такой паттерн поражения вообще. Вместе с тем продемонстрировано, что клетки поджелудочной железы экспрессируют АПФ 2, необходимый для инвазии вируса SARS-CoV-2. В настоящий момент большинство авторов считают, что поражение поджелудочной железы в рамках инфекции COVID-19 является вторичным и не связано с прямым цитопатическим действием вируса, редкие случаи острого панкреатита на фоне новой коронавирусной инфекции среди кровных родственников могут объясняться не верифицированными генетическими факторами, причины реализации которых остаются не ясными.

Прогностическое значение

Релевантность раннего выявления гастроэнтерологической симптоматики инфекции COVID-19 подчеркивается сообщениями, свидетельствующими, что у лиц с данными проявлениями отмечается худший прогноз заболевания. В одном из исследований было показано, что частота тяжелых и критических осложнений инфекции значительно выше у пациентов с гастроэнтерологическими проявлениями заболевания. Так, у лиц с такими симптомами отмечается повышенный риск жизнеугрожающих осложнений. Эти данные подтверждаются результатами метаанализа, показавшего, что у пациентов с гастроэнтерологическими проявлениями частота развития ОРДС значительно увеличена (ОШ 2,96; 95% ДИ: 1,17-7,48). В другой метааналитической работе было показано, что в когорте лиц с гастроэнтерологическими симптомами отмечен более высокий риск госпитализации в ОРИТ (ОШ 2,56; 95% ДИ: 1,62-1,04), развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) (ОШ 8,16; 95% ДИ: 4,77-13,9) и смерти (ОШ 2,01; 95% ДИ: 1,18-3,43). Механизмы ассоциации между наличием гастроэнтерологической симптоматики и риском неблагоприятных исходов не до

конца ясны. Учитывая, что диарея является преобладающим симптомом со стороны ЖКТ, о чем свидетельствует целый ряд работ, можно предположить, что какая-то часть из них непосредственно связана с водно-электролитными нарушениями, что особенно релевантно для пациентов пожилого и старческого возраста.

Собственные данные Университетской клиники «Кусково»

В Клиническом центре COVID-19 ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России было проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование, целью которого явилась оценка распространенности и прогностического значения гастроэнтерологических проявлений у пациентов с COVID-19.

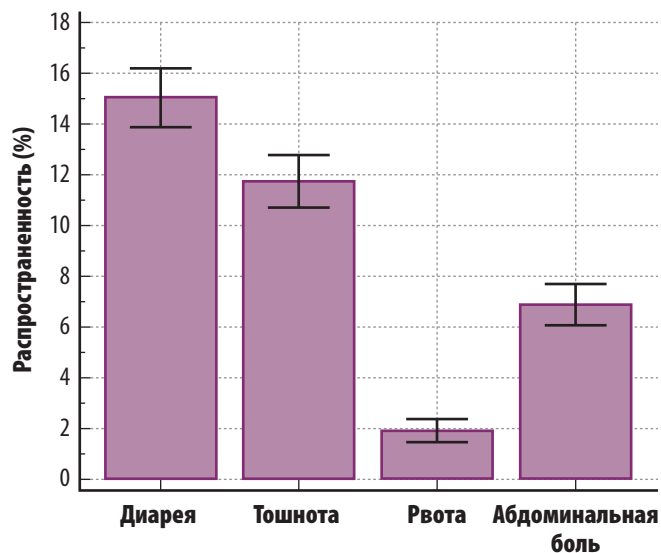
На первом этапе исследования проведен анализ данных пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19, которые были госпитализированы в период с 01.11.2020 по 15.05.2021 гг. в Клинический центр COVID-19 ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. Анализу подлежали только случаи с лабораторно подтвержденной детекцией РНК вируса SARS-CoV-2 с помощью ПЦР в образцах оро-/назофарингеального мазка. На втором этапе исследования из общего реестра ретроспективных данных были исключены пациенты с документированной (по анамнестическим данным и/или по данным обследования в период госпитализации) органической патологией со стороны ЖКТ и/или гепатобилиарной системы, злокачественными новообразованиями любой локализации, а также беременные пациентки. Итоговая когорта была разделена на две группы в зависимости от наличия гастроэнтерологической симптоматики: COVID-19 с симптомами со стороны ЖКТ (случаи) и COVID-19 без симптомов со стороны ЖКТ (контроль).

Итоговую выборку составили 3764 пациента, включая 2108 женщин (56%) и 1656 мужчин (44%). Средний возраст включенных в анализ субъектов

составил 58,0 лет (95% ДИ: 48,6-63,0). В исследуемой когорте гастроэнтерологические проявления (изолированно или в сочетании) были зарегистрированы у 885 пациентов (23,51%). Наиболее частым симптомом со стороны ЖКТ была диарея (15,0412%; 95% ДИ: 13,8985-16,1839), затем расположилась тошнота (11,7459%; 95% ДИ: 10,7168-12,7751), абдоминальная боль (6,8828%; 95% ДИ: 6,0736-7,6920) и рвота (1,9134%; 95% ДИ: 1,4755-2,3513) (рис. 6). Сочетание нескольких из анализируемых гастроэнтерологических проявлений у одного пациента в общей когорте наблюдалось в 443 случаях (11,76%). Средний период госпитализации пациентов с гастроэнтерологическими проявлениями оказался достоверно более длительным (19,5306 дней; 95% ДИ: 18,3534-20,7078), чем у больных, которые не предъявляли жалобы со стороны ЖКТ (14,1429 дней; 95% ДИ: 13,0342-

Рисунок 6.

Распространенность гастроэнтерологических проявлений у пациентов с COVID-19 (Янушевич О.О. и соавт., 2021)



15,2515) (рис. 7). Расчет ОШ неблагоприятных и летальных исходов между анализируемыми группами продемонстрировал, что наличие гастроэнтерологической симптоматики достоверно не влияет на частоту смертей в общей выборке (ОШ 1,2180; 95% ДИ: 0,9383-1,5811, $p=0,1385$), однако значимо повышает шансы летального исхода в когорте пациентов пожилого и старческого возраста (ОШ 1,6817; 95% ДИ: 1,0335-2,7364, $p=0,0364$). Помимо этого, наличие симптоматики со стороны ЖКТ детерминирует более высокий риск госпитализации или перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОШ 1,2959; 95% ДИ: 1,0547-1,5922, $p=0,0136$), развития ОРДС (ОШ 1,5952; 95% ДИ: 1,3164-1,9329, $p<0,0001$), а также необходимости в проведении искусственной вентиляции легких (ОШ 1,2849; 95% ДИ: 1,077-1,5329, $p=0,0054$) (рис. 8).

Рисунок 7.

Средняя длительность госпитализации в зависимости от наличия гастроэнтерологической симптоматики COVID-19 (Янушевич О.О. и соавт., 2021)

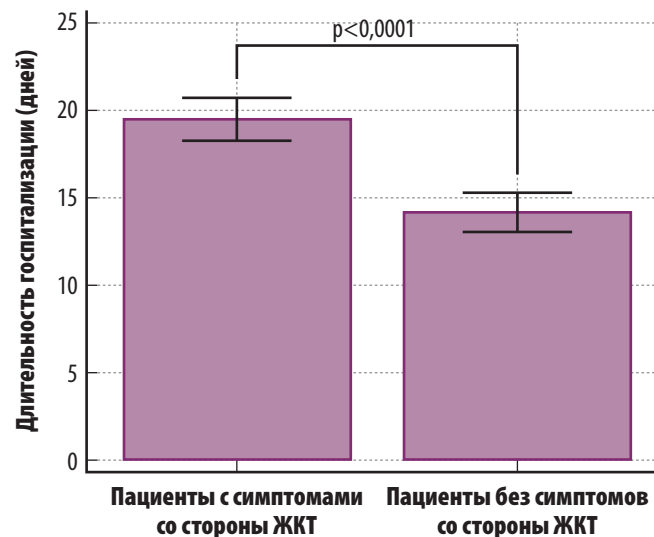
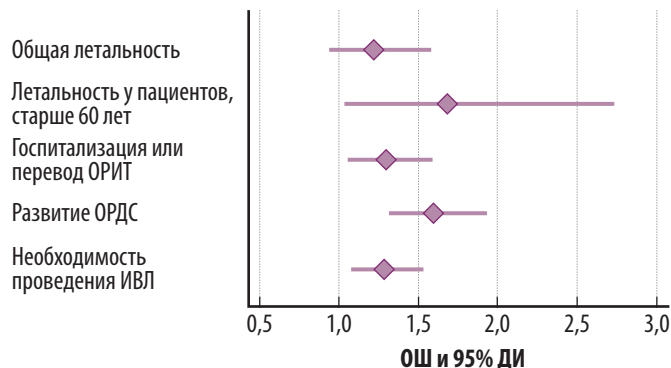


Рисунок 8.

Риск развития неблагоприятных и летальных исходов у пациентов с гастроэнтерологическими проявлениями COVID-19 (Янушевич О.О. и соавт., 2021)



Коррекция гастроэнтерологических проявлений

Симптоматическая терапия

Согласно временным методическим рекомендациям «Болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 2» (2021 г.) пациентам с гастроэнтерологическими проявлениями новой коронавирусной инфекции COVID-19 может быть показана симптоматическая терапия. Вместе с тем стоит отметить, что данный подход не полностью отвечает строгим критериям доказательной медицины, процесс накопления эмпирических данных продолжается. Нельзя исключить, что, в дальнейшем, ряд предлагаемых лечебных подходов будет уточняться или пересматриваться.

В терапии синдрома диспепсии при новой коронавирусной инфекции COVID-19, особенно при таком его варианте, как синдром эпигастральной боли, используются ингибиторы протонной помпы (ИПП), такие как омепразол, лансопризол, пантопризол, рабепразол и эзомепразол. Описаны межле-

карственные взаимодействия между клопидогрелом и омепразолом, в меньшей степени – с эзомепразолом. При необходимости подавлять кислотопродукцию у пациентов, принимающих клопидогрел, целесообразно выбрать пантопризол или рабепразол с учетом особенностей метаболизма данных ИПП в печени. Таким образом, назначение ИПП пациентам с новой коронавирусной инфекцией должно быть обосновано профилактикой и/или лечением эрозивно-язвенных поражений верхних отделов ЖКТ как на фоне хронических заболеваний ЖКТ, так и пациентам с факторами риска кровотечений и поражений ЖКТ.

При наличии у пациента тошноты и рвоты целесообразно использовать антиэметики. Наиболее безопасным антиэметиком, в плане межлекарственных взаимодействий, при COVID-19 является метоклопрамид. Выбор метоклопрамида для лечения рвоты связан с тем, что у этого препарата есть инъекционная лекарственная форма. Одна ампула (2 мл раствора) содержит действующего вещества: метоклопрамида гидрохлорида – 10 мг. Препарат может вводиться внутримышечно и внутривенно. Максимальная суточная доза не должна превышать 30 мг. Рекомендуемая длительность применения метоклопрамида ограничена пятью днями. После прекращения рвоты и при сохранении тошноты необходимо перейти на таблетированные лекарственные средства с прокинетиической активностью, такие как домперидон или итоприд.

В рамках лечения диарейного синдрома стоит использовать регидратационную терапию, лоперамид, диосмектит, псиллиум и пробиотики. В литературе имеются лишь общие указания о необходимости проведения регидратационной терапии и контроля электролитного баланса у пациентов с новой коронавирусной инфекцией и диарейным синдромом. При острой диарее в дебюте новой коронавирусной инфекции COVID-19 взрослым и пациентам пожилого возраста лоперамид назначают в начальной дозе 4 мг (2 капсулы); в дальнейшем – по 2 мг (1 капсула)

после каждого акта дефекации в случае жидкого стула. Максимальная суточная доза – 16 мг. Длительность применения лоперамида в такой дозе не должна превышать 2-3 дней. Диосмектит обладает селективными сорбционными свойствами, которые объясняются его дискоидно-кристаллической структурой; адсорбирует находящиеся в просвете ЖКТ бактерии, вирусы. Препарат используется в виде суспензии, суточная доза может достигать 6 пакетиков. Курсовая терапия диосмектитом при наличии гастроинтестинальных проявлений COVID-19 может продолжаться до 2 недель.

Энтеросорбционная терапия

Энтеросорбция – метод лечения различных заболеваний, основанный на способности энтеросорбентов связывать и выводить из организма различные экзогенные вещества, микроорганизмы и их токсины, эндогенные промежуточные и конечные продукты обмена, способные накапливаться или проникать в полость ЖКТ в ходе течения различных заболеваний. При диарее, выраженной интоксикации, дискомфорте в животе, тошноте и/или рвоте у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 показаны энтеросорбенты. Препараты для энтеросорбции должны отвечать следующим требованиям:

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

Этим требованиям наиболее соответствует натуральное средство с мультитаргетными эффектами и яркими энтеросорбирующими свойствами – псил-

лиум (Мукофальк®). Мукофальк® – единственный лекарственный препарат растительного происхождения, состоящий из оболочки семян *Plantago ovata* (подорожник овальный, подорожник индийский). В отличие от грубых и полностью растворимых пищевых волокон эффекты псиллиума (Мукофальк®) реализуются как через стимуляцию собственной полезной микробиоты кишечника, что выражается в повышении синтеза короткоцепочечных жирных кислот, в первую очередь бутирата, так и благодаря уникальному содержанию различных фракций пищевых волокон, каждая из которых обеспечивает лечебный эффект при различных видах нарушений функций кишечника. Особый интерес представляют энтеросорбционные, цитопротективные и противовоспалительные свойства псиллиума у пациентов с диареей, развивающейся при COVID-инфекции, связанной с вирусным поражением кишечника. В ряде исследований показано, что Мукофальк® по адсорбционной способности не уступает смектиту, но при этом снижает pH в просвете кишечника до уровня 3,6, необходимого для торможения роста патогенных микроорганизмов (рис. 9). Применение Мукофалька при острых кишечных инфекциях приводило к сокращению сроков диарейного (уже на 2-й день) и лихорадочного синдромов (рис. 10).

Рисунок 9.

Адсорбционная способность различных энтеросорбентов (Полевая Е.В. и соавт., 2011)

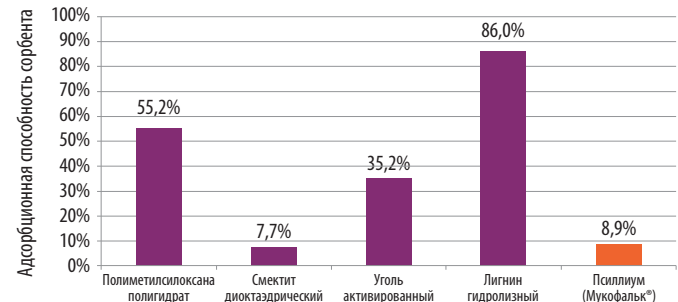
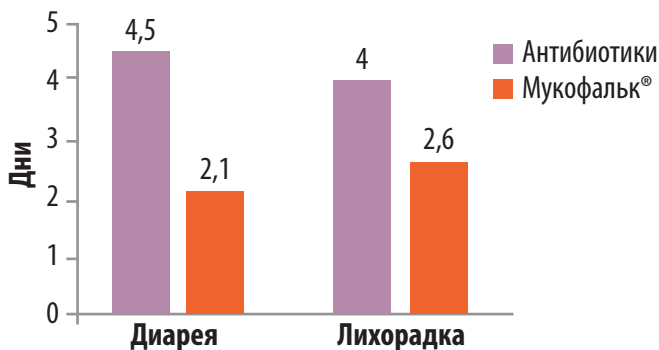


Рисунок 10.

Динамика клинических проявлений при острых кишечных инфекциях при терапии Мукофальком (Тихонова Е.П. и соавт., 2011)

Длительность диарейного и лихорадочного синдромов, дни



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

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

Мукофальк® при диарее применяется в дозе 1-3 пакетика в день до нормализации стула, затем по 1 пакетика в день в качестве пребиотика. Количество жидкости при разведении одной дозы должно быть уменьшено до 150-200 мл, что обеспечивает реализацию цитомукопротективных свойств и возможность сорбции внутрипросветной жидкости с реализацией антидиарейного эффекта. Важно отметить, что Мукофальк® является лекарственным препаратом, и сырье псиллиума, которое используется для

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

Гепатопротекторная терапия

Терапия COVID-19 противовирусными и антибактериальными препаратами мультиплицирует риски лекарственно-индуцированных поражений печени (ЛИПП) у пациентов. В частности известно, что пенициллины и макролиды реализуют свой гепатотоксичный потенциал преимущественно через холестатический механизм. Так, недавнее экспериментальное исследование показало, что в основе гепатотоксического действия кларитромицина лежит индукция митохондриальной дисфункции, а также ингибирование транспортеров желчных кислот. Учитывая этот факт, представляется целесообразным применение урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в рамках профилактики и лечения ЛИПП у пациентов с COVID-19. Основным механизмом действия УДХК является способность замещать эндогенные токсичные гидрофобные желчные кислоты на нетоксичные гидрофильные. Это особенно актуально при ЛИПП, когда на фоне внутripеченочного холестаза сохранение токсичных фракций желчных кислот индуцирует поражение клеток с развитием воспалительных изменений в паренхиме печени. Стоит отметить, что эффективность УДХК в рамках профилактики и лечения ЛИПП была неоднократно продемонстриро-

вана на популяциях пациентов, принимавших противотуберкулезные антибактериальные препараты, метотрексат, а также статины.

Многими авторами подчеркивается важное место УДХК в лечении НАСГ как фактора риска тяжелого течения COVID-19. Учитывая, что поражение печени любого генеза ассоциировано с более высоким риском смертности при новой коронавирусной инфекции COVID-19, терапия пациентов с НАСГ, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, должна рассматриваться уже на этапе госпитализации больного, для улучшения прогноза. Согласно клиническим рекомендациям Научного общества гастроэнтерологов России «Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19», терапия пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени, в том числе НАЖБП, в условиях пандемии COVID-19 должна включать использование гепатопротективных плейотропных препаратов – УДХК – с высоким профилем безопасности и минимальным риском (отсутствием) лекарственных взаимодействий.

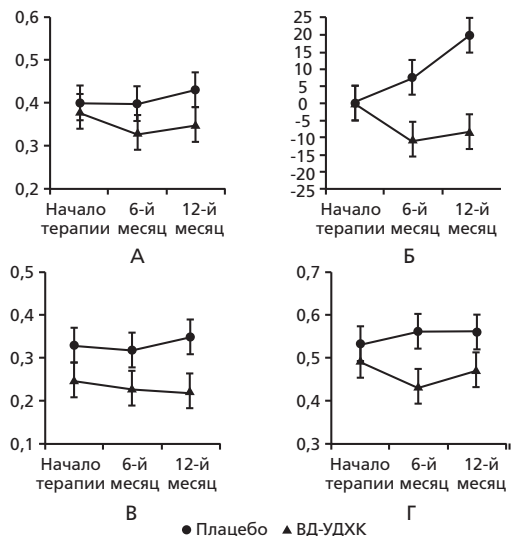
Действительно, на текущий момент УДХК обладает самой широкой доказательной базой при терапии НАЖБП среди других гепатопротекторных препаратов. Систематический обзор 12 РКИ (7 исследований – монотерапия УДХК, 5 – комбинация с другими препаратами; всего 1160 пациентов) продемонстрировал, что монотерапия УДХК вела к улучшению функции печени в 5 исследованиях и уменьшала выраженность стеатоза и фиброза в двух. В свою очередь все 5 исследований, в которых оценивалась эффективность комбинации УДХК с другими препаратами, продемонстрировали существенное улучшение функциональных печеночных показателей, при этом в двух из них констатировано уменьшение стеатоза и некровоспаления, по данным гистологии. Важно отметить, что применение высоких доз УДХК (28-30 мг/кг) при НАЖБП способствует уменьшению прогрессирования фиброза печени в динамике (рис. 11). Таким образом, назначение гепатопротек-

тивной терапии с применением УДХК у пациентов с НАЖБП целесообразно в рамках нормализации печеночных ферментов и в целях регресса фиброза. Помимо этого, последние метаанализы Sánchez-García A. et al. (2018 г.), а также Simental-Mendía L.E. et al. (2019 г.) свидетельствуют, что использование УДХК достоверно способствует нормализации маркеров гликемического статуса (глюкоза, гликированный гемоглобин и инсулин) и снижению общего холестерина, что важно в рамках оптимальной модели лечения НАЖБП. Длительность терапии УДХК должна определяться изначальной степенью воспалительно-некротических и фиброзных изменений в печени (рис. 12). При этом в ряде клинических случаев применение УДХК оправдано и у пациентов на стадии стеатоза печени без цитолитического синдрома. В частности такая тактика обоснована при наличии сопутствующей билиарной дисфункции, билиарном сладже, а также для профилактики ЖКБ на этапе снижения веса (когда риск камнеобразования возрастает) (табл. 1), что особенно актуально при тяжелом течении COVID-19 с регрессом веса и при парентеральном питании.

К настоящему времени на фармацевтическом рынке УДХК представлена большим разнообразием коммерческих препаратов. Важно отметить, что оптимальным препаратом УДХК, представленным в России, является референтный для Евросоюза и Российской Федерации препарат Урсофальк® (Германия). Такой статус препарата базируется на качестве субстанции, обширной доказательной базе, а также скорости достижения максимального эффекта в оптимальные сроки. По данным исследований, применение Урсофалька обеспечивает более высокую концентрацию УДХК в желчи и в печени, чем некоторые аналоги, произведенные в ЕС и Японии (рис. 13). Чем выше концентрация УДХК в печени и желчи, тем выше эффективность терапии: возможно применение меньших доз препарата, а также отмечается более быстрое наступление клинического эффекта. Преимущество в эффективности Урсофалька пе-

Рисунок 11.

Уменьшение прогрессирования фиброза печени по данным FibroTest у пациентов с НАЖБП в динамике на фоне применения УДХК (Ratziu V. et al., 2011)



Изменения значений FibroTest во время терапии:

- А – абсолютное среднее изменение; Б – относительное среднее изменение;
- В – абсолютное среднее изменение у пациентов с фиброзом на этапе отбора;
- Г – абсолютное среднее изменение у пациентов без фиброза на этапе отбора.

Рисунок 12.

В каких случаях требуется назначить гепатопротективный препарат у пациентов с НАЖБП: общий подход

СТЕПЕНЬ ВОСПАЛЕНИЯ И НЕКРОЗА	ВЫСОКАЯ	<ul style="list-style-type: none"> Терапия до нормализации печеночных ферментов – от 1 до 3 мес. Для профилактики фиброза при наличии мет. синдрома – 6-12 мес. и более 	<ul style="list-style-type: none"> Терапия до нормализации печеночных ферментов и регресса фиброза, длительно – 6-12 мес. и более
	НИЗКАЯ	<ul style="list-style-type: none"> Наблюдение при отсутствии мет. синдрома УДХК при сопутствующей билиарной патологии Возможно для профилактики фиброза при наличии мет. синдрома 	<ul style="list-style-type: none"> Терапия с оценкой регресса фиброза, длительно – 6-12 мес. и более
		F0-2	F3-4
		СТЕПЕНЬ ФИБРОЗА	

Таблица 1.

Тактика применения УДХК при НАЖБП

Клиническая ситуация	Биомаркеры	Режим УДХК, комментарии
НАЖБП без цитолиза		
Простой стеатоз, нет мет. синдрома, нет фиброза, нет холестаза	Исключение иных этиологических факторов, стеатоз печени при УЗИ	Требуются только при сопутствующей билиарной дисфункции, билиарном сладже или для профилактики ЖКБ на этапе снижения веса Нет точек приложения препарата при жировой дистрофии без воспаления и фиброза УДХК улучшает реологию желчи, курсовое лечение 10 мг/кг на ночь – лечение сладжа 5 мг/кг на ночь – профилактика ЖКБ
Простой стеатоз на фоне мет. синдрома, нет фиброза, нет холестаза	Исключение иных этиологических факторов, стеатоз печени при УЗИ, СД ± АГ ± гиперхолестеринемия	Потенциальный антифибротический эффект Гипохолестеринемическое действие Лечение сладжа и профилактика ЖКБ при снижении веса 10-15 мг/кг дробно в течение дня – профилактика фиброза 10 мг/кг на ночь – лечение сладжа 5 мг/кг на ночь – профилактика ЖКБ
НАЖБП с цитолизом/фиброзом		
НАСГ + мет. синдром, нет фиброза, нет холестаза	Исключение иных этиологических факторов, стеатоз печени при УЗИ, цитолиз, фиброз F0; СД ± АГ ± гиперхолестеринемия	Контроль цитолиза в составе комплексной терапии Потенциальный антифибротический эффект Гипохолестеринемическое действие Лечение сладжа и профилактика ЖКБ при снижении веса 10-15 мг/кг дробно в течение дня – цитолиз + профилактика фиброза 10 мг/кг на ночь – лечение сладжа 5 мг/кг на ночь – профилактика ЖКБ
НАЖБП / НАСГ с любым фиброзом, особенно F3-F4 по METAVIR	-/- ± холестаза + фиброз печени F1-F4 (эластография, фибротест, APRI и т.п.)	Контроль цитолиза/холестаза Доказанный антифибротический эффект Гипохолестеринемическое действие Лечение сладжа и профилактика ЖКБ при снижении веса 10-15 мг/кг дробно в течение дня – контроль/регресс фиброза – длительный прием: при сопутствующем сладже 2/3 суточной дозы принимать на ночь

ред другими препаратами УДХК, представленными в Российской Федерации, было продемонстрировано в недавнем исследовании, оценивающем динамику растворения билиарного сладжа. Так, спустя

Рисунок 13.

Концентрация УДХК в желчи при использовании биоэквивалентных препаратов различных производителей в дозе 15 мг/кг/сут (Лоранская И.Д., 2013)

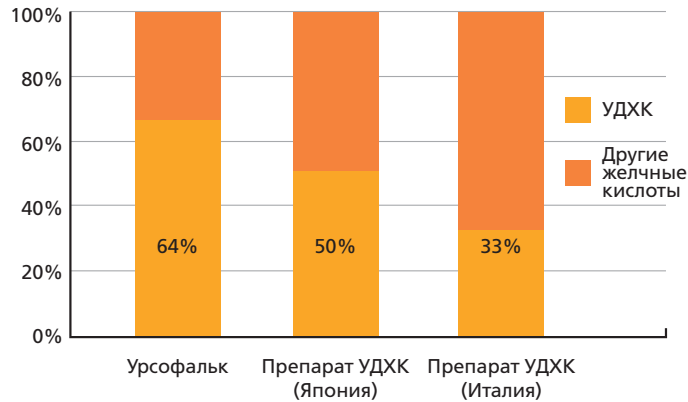
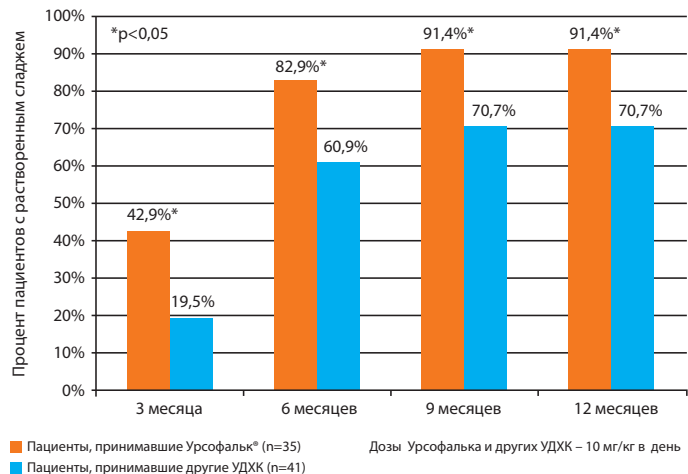


Рисунок 14.

Эффективность референтного препарата Урсофальк® в растворении билиарного сладжа (Хлынов И.Б. и соавт., 2019)



3 месяца наблюдения эффективность элиминации сладжа при применении Урсофалька составила 43%, что было в два раза выше, чем при использовании других препаратов УДХК со статистической значимостью. При этом достоверная разница в эффективности между препаратами сохранялась на протяжении всего времени наблюдения (до 12 месяцев включительно) (рис. 14).

Восстановление кишечной микрофлоры

Метагеномные исследования, проведенные к настоящему времени, показывают, что состав кишечного микробиома значительно изменен у пациентов с COVID-19 по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,01$). Некоторые кишечные комменсалы с известным иммуномодулирующим потенциалом, такие как *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale* и бифидобактерии, снижены у пациентов с COVID-19. Более того, установлена корреляционная связь между составом кишечной микробиоты пациентов с COVID-19 и концентрацией провоспалительных цитокинов и маркеров воспаления, стратифицируемая по тяжести течения болезни.

Кишечный дисбиоз в исходе COVID-19 может детерминировать развитие повышенной кишечной проницаемости и ассоциированных заболеваний, проявляющихся СРК-подобной симптоматикой. Действительно, особенностью патогенеза новой коронавирусной инфекции является формирование СРК-подобного состояния в постковидный период. Так, было показано, что у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, существенно выше частота развития функциональных нарушений кишечника, функциональной диспепсии и их перекреста через 3 месяца и СРК (преимущественно с диареей), функциональной диспепсии и их перекреста через 6 мес по сравнению со здоровой группой контроля. По данным Ардатской М.Д. и соавт. (2021 г.), у пациентов с гастроинтестинальными проявлениями COVID-19 в постинфекционном периоде через 6 месяцев СРК-подобная симптоматика сформировалась у 50% пациентов.

Одним из компонентов этого патологического каскада при новой коронавирусной инфекции COVID-19 является дефицит масляной кислоты (бутирата) не только как источника энергии, но и важнейшей регуляторной молекулы. Поскольку бутиратопосредованные нарушения функции кишечника остаются даже после элиминации SARS-CoV-2 и исчезновения респираторных симптомов, назначение препаратов бутирата в постковидный период с целью реабилитации кишечника совершенно оправдано. Согласно клиническим рекомендациям Научного общества гастроэнтерологов России «Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19», бутират кальция (Закофальк®) в стандартной дозе (1 таблетка 3 раза в день) может быть использован в качестве адьювантного терапевтического средства с целью коррекции дисбиотических изменений микробиоты, предотвращения вторичной бактериальной инфекции и снижения тяжести вирусного поражения дыхательных путей. Недавнее исследование продемонстрировало, что у пациентов с легким течением COVID-19 с наличием респираторных и интестинальных симптомов назначение Закофалька в дозировке 3 таблетки в день в течение 30 дней приводило к достоверно более быстрой нормализации стула (к 7-му дню), стойкой нормализации частоты и консистенции стула (к 21-му дню) и более выраженному регрессу вздутия и боли в животе. Частота формирования СРК-подобных симптомов после выздоровления от инфекции COVID-19 у пациентов, принимавших Закофальк®, через 1, 3 и 6 месяцев была достоверно меньше (в 2,6 раза), чем в группе принимавших кишечные адсорбенты.

Масляная кислота играет роль основного источника энергии и метаболического регулятора колоноцитов, обладает плеiotропным действием (табл. 2). При абсорбции колоноциты слизистой оболочки кишечника быстро окисляют 95% масляной кислоты в кетоновые тела, необходимые для синтеза АТФ. Бутират обладает комплексным противовоспалительным

действием, реализующимся через ряд механизмов. Его применение приводит к редукции провоспалительных цитокинов (IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8), индукции экспрессии IL-10 и TGF- β . Помимо этого, бутират способствует регрессу пролиферации и активации лимфоцитов. Однако наиболее изученным механизмом противовоспалительного действия масляной кислоты является ингибирование NF- κ B, контролирующего экспрессию генов, кодирующих провоспалительные цитокины, адгезионные молекулы, факторы роста, белки теплового шока и иммунные рецепторы. Вместе с тем бутират модулирует межклеточные взаимодействия иммунокомпетентных клеток с эндотелиальными клетками путем снижения экспрессии адгезионных молекул, регулируя процессы хемотаксиса. Кроме того, немаловажно в рамках купирования СРК и подобной симптоматики, бутират ингибирует провоспалительные медиаторы, высвобождаемые тучными клетками и нейтрофилами, что было продемонстрировано в ряде исследований.

Таблица 2.

Функции масляной кислоты в поддержании кишечного защитного барьера

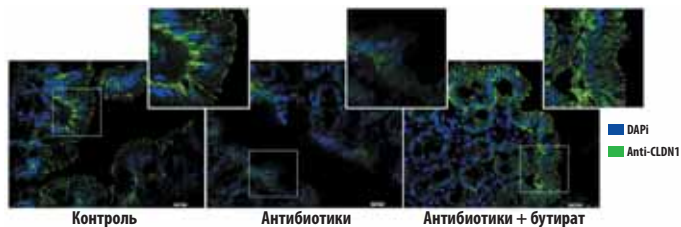
Элемент кишечного барьера	Физиологические эффекты масляной кислоты
Муцин, слой слизи	Стимулирует синтез муцина и секрецию слизи (усиливает экспрессию гена MUC2)
Антимикробные пептиды	Индуктирует продукцию фагоцитами защитных пептидов LL-37 и CAP-18, которые блокируют инвазию патогенных микробов
Плотные контакты клеток	Активирует АМФК в колоноцитах, которая усиливает связь и плотные контакты между клетками
Репарация поврежденных колоноцитов	Нормализует уровень трансглутаминазы, которая усиливает процессы репарации поврежденных клеток
Колоноциты	Обеспечение энергией, регуляция пролиферации и дифференцировки

Масляная кислота играет важнейшую роль в поддержании кишечного защитного барьера как на уровне слизистой, так и эпителиального компартмента. Слизистый барьер является важным фактором презепителиальной защиты кишечного эпителия

и в основном состоит из муцинов, интестинального трефойлового фактора (TFF3) и секреторного иммуноглобулина А. В экспериментальных исследованиях было показано, что бутират стимулирует продукцию защитного муцина (MUC2) и увеличивает экспрессию TFF3, обладающего способностью стабилизировать слизистый барьер и повышающим репаративный потенциал слизистой. Помимо этого, было показано, что масляная кислота способствует восстановлению плотных контактов клеток и снижает бактериальную транслокацию в подслизистую на животных моделях. Так, использование бутирата на модели *Clostridium difficile*-индуцированного колита у мышей увеличивало экспрессию генов, связанных с белками межклеточных контактов, включая клаудин-1 и окклюдин. Полученные данные были верифицированы путем анализа биоптатов кишечника с иммуноокрашиванием клаудина-1 (рис. 15).

Рисунок 15.

Репарация плотных контактов клеток при применении бутирата (Fachi J.L. et al., 2019)

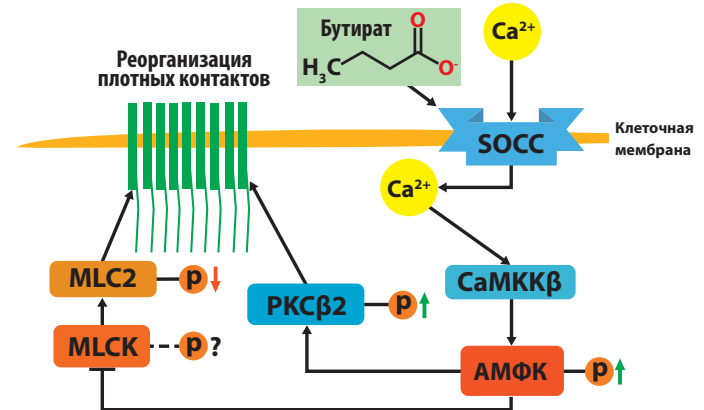


Недавний систематический обзор Pohl K. et al. (2022 г.), обобщивший результаты 17 исследований, продемонстрировал, что применение короткоцепочечных жирных кислот, главным образом бутирата и его метаболитических предшественников (бутират-продуцирующих пробиотиков и пищевых волокон), на моделях хронических заболеваний печени способствовало снижению кишечной проницаемости в 13 включенных работах, а также регрессу маркеров повреждения печени во всех наблюдениях.

Экспериментальные данные свидетельствуют, что реорганизация плотных контактов клеток кишечника под действием бутирата реализуется за счет активации АМФ-активируемой протеинкиназы (АМФК) после индукции притока внеклеточных ионов Ca^{2+} из депо-регулируемых кальциевых каналов. АМФК инициирует регресс фосфорилирования легких цепей миозина (MLC2) за счет ингибирования киназы легкой цепи миозина (MLCK) при параллельном увеличении фосфорилирования протеинкиназы $C\beta 2$ (PKC $\beta 2$). Задействование этих сигнальных путей приводит к реорганизации плотных контактов клеток и восстановлению барьерной функции (рис. 16).

Рисунок 16.

Молекулярные механизмы реорганизации плотных контактов клеток под действием бутирата (Miao W. et al., 2016)



Активность масляной кислоты в препарате Закофальк® усиливается присутствием инулина, который обладает способностью стимулировать рост физиологической кишечной флоры и вносит свой вклад в эндогенную продукцию масляной кислоты. Помимо этого, инулин обладает целым комплексом полезных эффектов, характерных для группы пребиотиков. В исследовании, проведенном на здоровых добровольцах, у лиц, принимавших инулин в течение 8 недель, наблюдалось более низкое соотношение

лактоза/маннитол и уровни зонулина в сыворотке крови в сравнении с лицами контрольной группы. Важно отметить, что инулин способствует повышенной экспрессии пептида GLP-2 в слизистой оболочке, который играет трофическую роль в кишечнике, индуцируя клеточную пролиферацию, а также обладая противовоспалительными свойствами.

Экспериментальные и клинические исследования продемонстрировали эффективность масляной кислоты в снижении висцеральной гиперчувствительности, играющей значимую роль в генезе болевых восприятий у пациентов с СРК. Действительно, в современных концепциях патогенеза висцеральной гиперчувствительности при СРК большое внимание уделяется нарушению кишечной проницаемости, опосредованному поступлению различных внутрипросветных факторов в собственную пластинку слизистой, способствующему активации резидентных иммунокомпетентных клеток. Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании Vanhoutvin S.A. et al. (2009 г.) был показан эффект, оказываемый на висцеральную чувствительность у здоровых добровольцев при ректальном введении им масляной кислоты. Результаты исследования показали, что введение масляной кислоты повышало пороги болевой чувствительности и снижало дискомфорт. При этом отмечен дозозависимый эффект бутирата: чем выше доза, тем больше снижалась висцеральная чувствительность (рис. 17). В настоящее время масляная кислота запатентована в странах Евросоюза как «медикаментозное средство для снижения висцеральной гиперчувствительности у пациентов с СРК».

В недавно проведенных многочисленных исследованиях было показано, что комбинированная терапия с добавлением к спазмолитику Закофалька существенно повышает эффективность купирования абдоминальной боли у пациентов с СРК. Недавний метаанализ, обобщивший 8 контролируемых исследований, продемонстрировал, что добавление масляной кислоты к спазмолитической терапии

достоверно повышает эффективность достижения полного регресса абдоминальной боли у пациентов с СРК (ОШ 5,995; 95% ДИ: 4,282-8,395, $p < 0,001$) в сравнении с монотерапией (рис. 18).

Рисунок 17.

Дозозависимый эффект масляной кислоты в отношении висцеральной гиперчувствительности, подтвержденный с помощью балонно-дилатационного теста (Vanhoutvin S.A. et al., 2009)

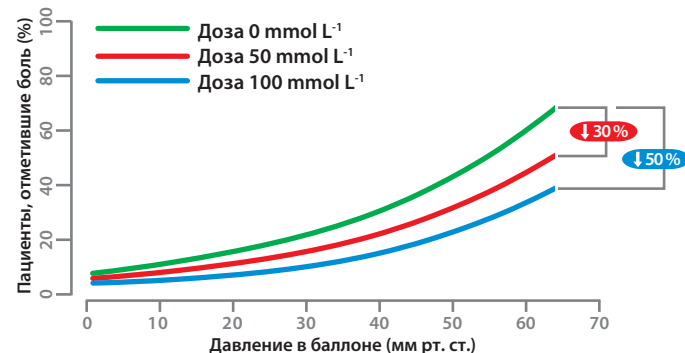
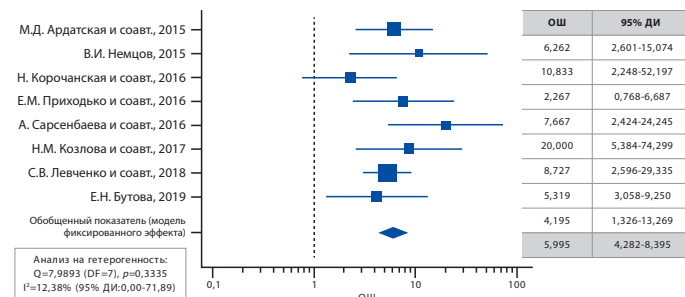


Рисунок 18.

Эффективность включения масляной кислоты в схемы спазмолитической терапии СРК: метаанализ (Андреев Д.Н. и соавт., 2020)



В таблетках Закофалька используется специально разработанная современная технология доставки – полимерная мультиматриксная система NMX, которая позволяет доставить масляную кислоту непосредственно в толстую кишку, избежав ее потерь

в вышележащих отделах ЖКТ. Благодаря системе пролонгированного высвобождения масляная кислота постепенно распределяется по всей длине толстой, вплоть до сигмовидной и прямой кишок, где отмечается наибольший дефицит этого метаболита.

Закофальк® NMX применяется у взрослых по 2-4 таблетки в день до еды. Таблетки рекомендуются принимать не разжевывая. Длительность приема составляет не менее 30 дней. В зависимости от исходного уровня дефицита масляной кислоты и инулина возможно уменьшение количества принимаемых таблеток до 1-2 в день. Кроме того, пролонгированное действие препарата позволяет снизить кратность приема, что повышает приверженность пациентов к лечению.

Литература

1. Андреев Д.Н. Роль нарушения проницаемости слизистой оболочки кишечника в генезе функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Consilium Medicum*. 2019; 21(8): 29-34.
2. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Нарушение проницаемости слизистой оболочки кишечника как фактор этиопатогенеза функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Медицинский Совет*. 2020; (5): 87-95.
3. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Черёмушкин С.В., Маев И.В. Эффективность включения масляной кислоты в схемы спазмолитической терапии синдрома раздраженного кишечника: метаанализ контролируемых исследований. *Consilium Medicum*. 2020; 22(8): 27-31.
4. Ардатская М.Д., Буторова Л.И., Калашникова М.А. и др. Гастроэнтерологические симптомы у пациентов с COVID-19 легкой тяжести: возможности оптимизации антидиарейной терапии. *Терапевтический архив*. 2021; 93(8): 923-931.
5. Ахмедов В.А. Коррекция нарушений микробного состава кишечника как потенциальное звено в комплексной терапии пациентов с COVID-19. *Терапевтический архив*. 2022; 94(2): 277-282.
6. Бордин Д.С., Кирюкова М.А., Шенгелия М.И., Колбасников С.В. Инфекция COVID-19 и органы пищеварения. Эффективная фармако-терапия. 2020; 16(15): 12-16.
7. Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дошцин В.Л. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19(4): 2630.
8. Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Педь В.И. и др. Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов и Научного общества гастроэнтерологов России (2-е издание). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; (3): 5-82.
9. Губергриц Н.Б., Беляева Н.В., Зейналова А.А. и др. Поражение печени и желчных путей при коронавирусной инфекции. М.: Прима Принт, 2021.
10. Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Патогенетическое и клиническое значение оси «микробиота – кишечник – печень». *Медицинский Совет*. 2022; (7): 69-75.
11. Драпкина О.М., Маев И.В., Бакулин И.Г. и др. Временные методические рекомендации: «Болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 2. Профилактическая медицина. 2021; 25(5-2): 4-41.
12. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Зольникова О.Ю. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020; 30(3): 7-13.
13. Лоранская И.Д. Функциональные расстройства билиарного тракта. М., 2013.
14. Маев И.В., Абдурахманов Д.Т., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Алкогольная болезнь печени: современное состояние проблемы. *Тер. архив*. 2014; 4: 108-116.
15. Маев И.В., Андреев Д.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: механизмы развития, клинические формы и медикаментозная коррекция. *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2012; 2: 36-39.
16. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Неалкогольная жировая болезнь печени. М., 2017.
17. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Субботина Ю.С., Яшина А.В. Функциональная диспепсия: современное состояние проблемы. *Медицинский вестник МВД*. 2013; (4): 38-45.
18. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени с позиций современной медицины. М., 2020.
19. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Умярова Р.М. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени. М., 2021.
20. Маев И.В., Бусарова Г.А., Андреев Д.Н. Болезни пищевода. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019.
21. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Возможности применения домперидона в комплексной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Медицинский совет*. 2012; 2: 56-60.
22. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Черёмушкин С.В., Кучерявый Ю.А. СРК-подобные расстройства в практике клинициста. М.: 2019.
23. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Печень и билиарный тракт при метаболическом синдроме: пособие для врачей. М., 2020.
24. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Клиническое значение синдрома «перекреста» функциональной диспепсии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2013; 5: 17-22.
25. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Кочетов С.А. Дифференцированная тактика лечения синдрома функциональной диспепсии. *Медицинский Совет*. 2012; (9): 13-20.

26. Маев И.В., Черёмушкин С.В., Кучерявый Ю.А. Андреев Д.Н. Синдром раздраженного кишечника с позиций современной фундаментальной и клинической медицины. М., 2019.
27. Маев И.В., Шпектор А.В., Васильева Е.Ю., Манчуров В.Н., Андреев Д.Н. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: экстрапульмональные проявления. *Терапевтический архив*. 2020; 8: 4-11.
28. Полева Е.В., Вахитов Т.Я., Ситкин С.И. Энтеросорбционные свойства псиллиума (Мукофальк®) и возможные механизмы его действия при кишечных инфекциях. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2011; 2: 35-39.
29. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Временные методические рекомендации. Версия 15 (22.02.2022) (утв. Минздравом России) / С.Н. Авдеев, Л.В. Адамян, Е.И. Алексеева [и др.]. – Москва, 2022. – 245 с.
30. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н. и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20(1): 2758.
31. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н. и др. Эпителит-протективная терапия при коморбидных заболеваниях. Практические рекомендации для врачей. *Терапевтический архив*. 2022; 94(8): 6-22.
32. Старикова Е.В., Галева Ю.С., Андреев Д.Н. и др. Состав микробиоты ротоглотки у пациентов с пневмонией различной степени тяжести, вызванной вирусом SARS-CoV-2. *Терапевтический архив*. 2022; 94(8): 963-972.
33. Тихонова Е.П., Кузьмина Т.Ю., Миноранская Е.И., Миноранская Н.С. Опыт применения Мукофалька® в лечении сальмонеллеза. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2011; 4: 36-39.
34. Топчий Т.Б., Ардатская М.Д., Буторова Л.И., Масловский Л.В., Мишушкин О.Н. Особенности состояния кишечника на фоне новой коронавирусной инфекции. *Терапевтический архив*. 2022; 92(7): 920-926.
35. Хлынов И.Б., Акименко Р.И., Гурикова И.А., Лосева М.Э., Марченко О.Г. Билиарный сладж: опыт терапии в реальной клинической практике. *Лечащий врач*. 2019; 4: 80-83.
36. Шенгелия М.И., Иванова В.А., Вечорко В.И., Аверков О.В., Шапсигова О.А., Бордин Д.С. Гастроэнтерологические проявления у пациентов с инфекцией COVID-19. Эффективная фармакотерапия. 2020; 16(30): 44-49.
37. Янушевич О.О., Маев И.В., Крихели Н.И. и др. Распространенность и прогностическое значение гастроэнтерологических проявлений COVID-19: данные Российской университетской клиники. *Терапевтический архив*. 2021; 93 (8): 853-861.
38. Adnan D., Deshmukh A., Khan S.R., Rempert T., Dhana K., Mahdavinia M., Bishehsari F. Gastrointestinal Symptoms Predict the Outcomes of COVID-19 Infection, *The American Journal of Gastroenterology*. 2020; 115: S685-S686.
39. Banales J.M., Huebert R.C., Karlsen T., Strazzabosco M., LaRusso N.F., Gores G.J. Cholangiocyte pathobiology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 May; 16(5): 269-281.
40. Beauverie L., Petit J.C. Microbial-gut interactions in health and disease. *Antibiotic-associated diarrhoea*. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004 Apr; 18(2): 337-352.
41. Bishehsari F., Adnan D., Deshmukh A., Khan S.R., Rempert T., Dhana K., Mahdavinia M. Gastrointestinal Symptoms Predict the Outcomes From COVID-19 Infection. *J Clin Gastroenterol*. 2021 Mar 12.
42. Carcaterra M., Caruso C. Alveolar epithelial cell type II as main target of SARS-CoV-2 virus and COVID-19 development via NF-Kb pathway de-regulation: A physio-pathological theory. *Med Hypotheses*. 2021 Jan; 146: 110412.
43. Chai X., Hu L., Zhang Y., Han W., Lu Z., Ke A., Zhou J., Shi G., Fang N., Fan J., Cai J., Fan J., Lan F. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-nCoV Infection.
44. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., Wang J., Liu Y., Wei Y., Xia J., Yu T., Zhang X., Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020 Feb 15; 395(10223): 507-513.
45. Chen R., Yu Y.L., Li W., Liu Y., Lu J.X., Chen F., Zhou Q., Xia Z.Y., Gao L., Meng Q.T., Ma D. Gastrointestinal Symptoms Associated With Unfavorable Prognosis of COVID-19 Patients: A Retrospective Study. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Nov 11; 7: 608259.
46. de-Madaria E., Siau K., Cárdenas-Jaén K. Increased amylase and lipase in patients with COVID-19 pneumonia: don't blame the pancreas just yet! *Gastroenterology*. 2020 Apr 21: S0016-5085 (20) 30561-8.
47. Du P., Li D., Wang A., Shen S., Ma Z., Li X. A Systematic Review and Meta-Analysis of Risk Factors Associated with Severity and Death in COVID-19 Patients. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2021; 2021: 6660930.
48. Elshazli R.M., Kline A., Elgaml A., Aboutaleb M.H., Salim M.M., Omar M., Munshi R., Mankowski N., Hussein M.H., Attia A.S., Toraih E.A., Settin A., Killackey M., Fawzy M.S., Kandil E. Gastroenterology manifestations and COVID-19 outcomes: A meta-analysis of 25,252 cohorts among the first and second waves. *J Med Virol*. 2021 May; 93(5): 2740-2768.
49. Fachi J.L., Felipe J.S., Pral L.P. et al. Butyrate Protects Mice from Clostridium difficile-Induced Colitis through an HIF-1-Dependent Mechanism. *Cell Rep*. 2019; 27(3): 750-761. e7.
50. Feng G., Zheng K.I., Yan Q.Q., Rios R.S., Targher G., Byrne C.D., Pouce S.V., Liu W.Y., Zheng M.H. COVID-19 and Liver Dysfunction: Current Insights and Emergent Therapeutic Strategies. *J Clin Transl Hepatol*. 2020 Mar 28; 8(1): 18-24.
51. Gu J., Han B., Wang J. COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission. *Gastroenterology*. 2020 May; 158(6): 1518-1519.
52. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X., Liu L., Shan H., Lei C.L., Hui D.S.C., Du B., Li L.J., Zeng G., Yuen K.Y., Chen R.C., Tang C.L., Wang T., Chen P.Y., Xiang J., Li S.Y., Wang J.L., Liang Z.J., Peng Y.X., Wei L., Liu Y., Hu Y.H., Peng P., Wang J.M., Liu J.Y., Chen Z., Li G., Zheng Z.J., Qiu S.Q., Luo J., Ye C.J., Ye C.J., Zhu S.Y., Zhong N.S.; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30; 382(18): 1708-1720.
53. Hadi A., Werge M., Kristiansen K.T., Pedersen U.G., Karstensen J.G., Novovic S., Gluud L.L. Coronavirus Disease-19 (COVID-19) associated with severe acute pancreatitis: Case report on three family members. *Pancreatology*. 2020 May 5: S1424-3903 (20) 30147-2.
54. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., Schiergens T.S., Herrler G., Wu N.H., Nitsche A., Müller M.A., Drosten C., Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr 16; 181(2): 271-280. e8.

55. Holshue M.L., DeBolt C., Lindquist S., Lofy K.H., Wiesman J., Bruce H., Spitters C., Ericson K., Wilkerson S., Tural A., Diaz G., Cohn A., Fox L., Patel A., Gerber S.I., Kim L., Tong S., Lu X., Lindstrom S., Pallansch M.A., Weldon W.C., Biggs H.M., Uyeki T.M., Pillai S.K.; Washington State 2019-nCoV Case Investigation Team. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med.* 2020 Mar 5; 382(10): 929-936.
56. Hung I.F., Cheng V.C., Wu A.K., Tang B.S., Chan K.H., Chu C.M., Wong M.M., Hui W.T., Poon L.L., Tse D.M., Chan K.S., Woo P.C., Lau S.K., Peiris J.S., Yuen K.Y. Viral loads in clinical specimens and SARS manifestations. *Emerg Infect Dis.* 2004 Sep; 10(9): 1550-1557.
57. Jin X., Lian J.S., Hu J.H., Gao J., Zheng L., Zhang Y.M., Hao S.R., Jia H.Y., Cai H., Zhang X.L., Yu G.D., Xu K.J., Wang X.Y., Gu J.Q., Zhang S.Y., Ye C.Y., Jin C.L., Lu Y.F., Yu X., Yu X.P., Huang J.R., Xu K.L., Ni Q., Yu C.B., Zhu B., Li Y.T., Liu J., Zhao H., Zhang X., Yu L., Guo Y.Z., Su J.W., Tao J.J., Lang G.J., Wu X.X., Wu W.R., Qv T.T., Xiang D.R., Yi P., Shi D., Chen Y., Ren Y., Qiu Y.Q., Li L.J., Sheng J., Yang Y. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut.* 2020 Jun; 69(6): 1002-1009.
58. Kurniawan A.H., Suwandi B.H., Kholili U. Diabetic Gastroenteropathy: A Complication of Diabetes Mellitus. *Acta Med Indones.* 2019; 51(3): 263-271.
59. Lauer S.A., Grantz K.H., Bi Q., Jones F.K., Zheng Q., Meredith H.R., Azman A.S., Reich N.G., Lessler J. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med.* 2020 May 5; 172(9): 577-582.
60. Lee I.C., Huo T.I., Huang Y.H. Gastrointestinal and Liver Manifestations in Patients with COVID-19. *J Chin Med Assoc.* 2020.
61. Leung W.K., To K.F., Chan P.K., Chan H.L., Wu A.K., Lee N., Yuen K.Y., Sung J.J. Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. *Gastroenterology.* 2003 Oct; 125(4): 1011-1017.
62. Li L.Q., Huang T., Wang Y.Q. et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Mar 12]. *J Med Virol.* 2020; 10.1002/jmv.25757.
63. Li X., Zhong X., Wang Y., Zeng X., Luo T., Liu Q. Clinical determinants of the severity of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021; 16(5): e0250602.
64. Liu F., Long X., Zhang B., Zhang W., Chen X., Zhang Z. ACE2 Expression in Pancreas May Cause Pancreatic Damage After SARS-CoV-2 Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020 Apr 22: S1542-3565 (20) 30537-1.
65. Liu K., Fang Y.Y., Deng Y., Liu W., Wang M.F., Ma J.P., Xiao W., Wang Y.N., Zhong M.H., Li C.H., Li G.C., Liu H.G. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl).* 2020 May 5; 133(9): 1025-1031.
66. Lu X., Zhang L., Du H., Zhang J., Li Y.Y., Qu J., Zhang W., Wang Y., Bao S., Li Y., Wu C., Liu H., Liu D., Shao J., Peng X., Yang Y., Liu Z., Xiang Y., Zhang F., Silva R.M., Pinkerton K.E., Shen K., Xiao H., Xu S., Wong G.W.K.; Chinese Pediatric Novel Coronavirus Study Team. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med.* 2020 Apr 23; 382(17): 1663-1665.
67. Malik Y.A. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays J Pathol.* 2020; 42(1): 3-11.
68. Mandal A., Konala V.M., Adapa S., Naramala S., Gayam V. Gastrointestinal Manifestations in COVID-19 Infection and Its Practical Applications. *Cureus.* 2020 Jun 21; 12(6): e8750.
69. Mao R., Qiu Y., He J.S., Tan J.Y., Li X.H., Liang J., Shen J., Zhu L.R., Chen Y., Iacucci M., Ng S.C., Ghosh S., Chen M.H. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 May 12.
70. Maslennikov R., Poluektova E., Ivashkin V., Svistunov A. Diarrhoea in adults with coronavirus disease-beyond incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis (Lond).* 2021 May; 53(5): 348-360.
71. Mateen B.A., Samanta S., Tullie S., O'Neill S., Cargill Z., Kelly G., Brennan E., Patel M., Al-Agill M., Galloway J., Teo J., Shawcross D.L., Kent A.J., Hayee B. Diarrhoea and preadmission antibiotic exposure in COVID-19: a retrospective cohort study of 1153 hospitalised patients. *BMJ Open Gastroenterol.* 2021 Sep; 8(1): e000593.
72. Megyeri K., Dernovics A., Al-Luhaibi Z.I.I., Rosztóczy A. COVID-19-associated diarrhea. *World J Gastroenterol.* 2021 Jun 21; 27(23): 3208-3222.
73. Miao W., Wu X., Wang K., Wang W., Wang Y., Li Z., Liu J., Li L., Peng L. Sodium Butyrate Promotes Reassembly of Tight Junctions in Caco-2 Monolayers Involving Inhibition of MLCK/MLC2 Pathway and Phosphorylation of PKC β 2. *Int J Mol Sci.* 2016 Oct 10; 17(10): 1696.
74. Mitsuyama K., Tsuruta K., Takedatsu H., Yoshioka S., Morita M., Niwa M., Matsumoto S. Clinical Features and Pathogenic Mechanisms of Gastrointestinal Injury in COVID-19. *J Clin Med.* 2020 Nov 11; 9(11): 3630.
75. Mohsen S., Dickinson J.A., Somayaji R. Update on the adverse effects of antimicrobial therapies in community practice. *Can Fam Physician.* 2020 Sep; 66(9): 651-659.
76. Mukherjee R., Smith A., Sutton R. Covid-19-related pancreatic injury. *Br J Surg.* 2020 Apr 30.
77. Myllyluoma E., Ahlroos T., Veijola L., Rautelin H., Tynkkynen S., Korpele R. Effects of anti-Helicobacter pylori treatment and probiotic supplementation on intestinal microbiota. *Int J Antimicrob Agents.* 2007; 29(1): 66-72.
78. Oshima T., Siah K.T.H., Yoshimoto T., Miura K., Tomita T., Fukui H., Miwa H. Impacts of the COVID2019 pandemic on functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: A population-based survey. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020 Nov 16: 10.1111/jgh.15346.
79. Ozkurt Z., Çınar Tanrıverdi E. COVID-19: Gastrointestinal manifestations, liver injury and recommendations. *World J Clin Cases.* 2022 Feb 6; 10(4): 1140-1163.
80. Palacios Cruz M., Santos E., Velázquez Cervantes M.A., León Juárez M. COVID-19, a worldwide public health emergency. *Rev Clin Esp (Barc).* 2021 Jan; 221(1): 55-61.
81. Pan L., Mu M., Yang P., Sun Y., Wang R., Yan J., Li P., Hu B., Wang J., Hu C., Jin Y., Niu X., Ping R., Du Y., Li T., Xu G., Hu Q., Tu L. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *Am J Gastroenterol.* 2020 May; 115(5): 766-773.
82. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad Med J.* 2021 May; 97(1147): 312-320.

83. Patel K.P., Patel P.A., Vunnam R.R., Hewlett A.T., Jain R., Jing R., Vunnam S.R. Gastrointestinal, hepatobiliary, and pancreatic manifestations of COVID-19. *J Clin Virol*. 2020 Apr 29; 128: 104386.
84. Pohl K., Moodley P., Dhanda A. The effect of increasing intestinal short-chain fatty acid concentration on gut permeability and liver injury in the context of liver disease: A systematic review. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022 May 25.
85. Ramachandran P., Onukogu I., Ghanta S., Gajendran M., Perisetti A., Goyal H., Aggarwal A. Gastrointestinal Symptoms and Outcomes in Hospitalized Coronavirus Disease 2019 Patients. *Dig Dis*. 2020; 38(5): 373-379.
86. Ratziu V., de Ledinghen V., Oberti F. et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2011; 54(5): 1011-1019.
87. Redd W.D., Zhou J.C., Hathorn K.E., McCarty T.R., Bazarbashi A.N., Thompson C.C., Shen L., Chan W.W. Prevalence and Characteristics of Gastrointestinal Symptoms in Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in the United States: A Multicenter Cohort Study. *Gastroenterology*. 2020 Aug; 159(2): 765-767. e2.
88. Roser M., Ritchie H., Ortiz-Ospina E., Hasell J. Coronavirus Pandemic (COVID-19). Published online at OurWorldInData.org. Retrieved from: '<https://ourworldindata.org/coronavirus>' Ссылка активна на 31.07.2022.
89. Rothan H.A., Byrareddy S.N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*. 2020 May; 109: 102433.
90. Sánchez-García A., Sahebkar A., Simental-Mendía M., Simental-Mendía L.E. Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol Res*. 2018; 135: 144-149.
91. Shi H., Han X., Jiang N., Cao Y., Alwalid O., Gu J., Fan Y., Zheng C. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020 Apr; 20(4): 425-434.
92. Shih A.R., Misdraji J. COVID-19: Gastrointestinal and Hepatobiliary Manifestations. *Hum Pathol*. 2022 Jul 14; S0046-8177 (22) 00179-4.
93. Simental-Mendía L.E., Simental-Mendía M., Sánchez-García A. et al. Impact of ursodeoxycholic acid on circulating lipid concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Lipids Health Dis*. 2019; 18(1): 88.
94. Su S., Shen J., Zhu L., Qiu Y., He J.S., Tan J.Y., Iacucci M., Ng S.C., Ghosh S., Mao R., Liang J. Involvement of digestive system in COVID-19: manifestations, pathology, management and challenges. *Therap Adv Gastroenterol*. 2020 18; 13: 1756284820934626.
95. Sun P., Lu X., Xu C., Sun W., Pan B. Understanding of COVID-19 based on current evidence. *J Med Virol*. 2020 Jun; 92(6): 548-551.
96. Taka E., Yilmaz S.Z., Gocuk M., Kilinc C., Aktas U., Yildiz A., Gur M. Critical Interactions Between the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein and the Human ACE2 Receptor. *J Phys Chem B*. 2021 May 12.
97. Tian Y., Rong L., Nian W., He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 May; 51(9): 843-851.
98. Vanhoutvin S.A., Troost F.J., Kilkens T.O. et al. The effects of butyrate enemas on visceral perception in healthy volunteers. *Neurogastroenterol Motil*. 2009; 21(9): 952-e76.
99. Wang F., Wang H., Fan J., Zhang Y., Wang H., Zhao Q. Pancreatic injury patterns in patients with COVID-19 pneumonia. *Gastroenterology*. 2020 Apr 1.
100. WHO issues consensus document on the epidemiology of SARS. *Wkly Epidemiol Rec*. 2003 Oct 24; 78(43): 373-375.
101. Wong S.H., Lui R.N., Sung J.J. Covid-19 and the digestive system. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020 May; 35(5): 744-748.
102. Wrapp D., Wang N., Corbett K.S., Goldsmith J.A., Hsieh C.L., Abiona O., Graham B.S., McLellan J.S. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020 Mar 13; 367(6483): 1260-1263.
103. Wu Y.C., Chen C.S., Chan Y.J. The outbreak of COVID-19: An overview. *J Chin Med Assoc*. 2020 Mar; 83(3): 217-220.
104. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Feb 24.
105. Xiao F., Tang M., Zheng X., Liu Y., Li X., Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020 May; 158(6): 1831-1833. e3.
106. Xu L., Liu J., Lu M., Yang D., Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int*. 2020 May; 40(5): 998-1004.
107. Xu X.W., Wu X.X., Jiang X.G., Xu K.J., Ying L.J., Ma C.L., Li S.B., Wang H.Y., Zhang S., Gao H.N., Sheng J.F., Cai H.L., Qiu Y.Q., Li L.J. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ*. 2020 Feb 19; 368: m606.
108. Yan R., Zhang Y., Li Y., Xia L., Guo Y., Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. 2020 Mar 27; 367(6485): 1444-1448.
109. Ye Q., Shao X., Shen R., Chen D., Shen J. Changes in the human gut microbiota composition caused by *Helicobacter pylori* eradication therapy: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2020; e12713.
110. Zawada A.E., Moszak M., Skrzypczak D., Grzymisławski M. Gastrointestinal complications in patients with diabetes mellitus. *Adv Clin Exp Med*. 2018 Apr; 27(4): 567-572.
111. Zhang C., Shi L., Wang F.S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020; 5(5): 428-430.
112. Zhang J.J., Dong X., Cao Y.Y., Yuan Y.D., Yang Y.B., Yan Y.Q., Akdis C.A., Gao Y.D. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020 Feb 19.
113. Zheng Z., Peng F., Xu B., Zhao J., Liu H., Peng J., Li Q., Jiang C., Zhou Y., Liu S., Ye C., Zhang P., Xing Y., Guo H., Tang W. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect*. 2020 Aug; 81(2): e16-e25.
114. Zhou J., Li C., Zhao G., Chu H., Wang D., Yan H.H., Poon V.K., Wen L., Wong B.H., Zhao X., Chiu M.C., Yang D., Wang Y., Au-Yeung R.K.H., Chan I.H., Sun S., Chan J.F., To K.K., Memish Z.A., Corman V.M., Drosten C., Hung I.F., Zhou Y., Leung S.Y., Yuen K.Y. Human intestinal tract serves as an alternative infection route for Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Sci Adv*. 2017 Nov 15; 3(11): eaao4966.
115. Zhou Y., Ge Y.T., Yang X.X., Cai Q., Ding Y.B., Hu L.H., Lu G.T. Prevalence and Outcomes of Pancreatic Enzymes Elevation in Patients With COVID-19: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Front Public Health*. 2022 May 12; 10: 865855.

**И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Ю.А. Кучерявый,
С.В. Черёмушкин, И.А. Шарина**

**НОВАЯ
КОРОНАВИРУСНАЯ
ИНФЕКЦИЯ COVID-19:
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЕ
ПРОЯВЛЕНИЯ**

Пособие для врачей

Сдано в набор 23.08.2022
Подписано в печать 30.09.2022
Бумага мелованная, 115 г/м²
Гарнитура FreeSet. Печать офсетная
Тираж 5000 экз. Заказ ДФ466

Оригинал-макет подготовлен ООО «Прима Принт»

