

Патогенез диареи у пациентов с COVID-19 и подходы к терапии

Е. А. Лялюкова, ORCID: 0000-0003-4878-0838, lyalykova@rambler.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644037, Россия, Омск, ул. Петра Некрасова, 5

Резюме. Диарея наблюдается у значительной части пациентов с инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, как в острую фазу, так и в постковидном периоде. Цель данного обзора — представить современные данные об эпидемиологии и патогенезе диареи у пациентов с COVID-19, о терапевтических и профилактических мероприятиях у больных в острую фазу и постковидном периоде. Поражение кишечника, связанное с COVID-19, часто является многофакторным и может быть обусловлено прямым цитопатическим действием на эпителий желудочно-кишечного тракта, иммуноопосредованным поражением, ишемическим/гипоксическим повреждением, а также нарушением микробного пейзажа кишечника или развитием *C. difficile*-ассоциированного колита, побочным эффектом ряда препаратов, применяемых для лечения COVID-19. Учитывая, что одним из ведущих у пациентов с COVID-19 является секреторный генез диареи, в лечении используются регидрационная терапия, сорбенты и цитопротекторы. У пациентов с *C. difficile*-ассоциированным колитом препаратами выбора являются метронидазол и ванкомицин. Профилактика *C. difficile*-ассоциированного колита включает использование пробиотиков *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus rhamnosus* и других, а также пробиотических смесей. Важными направлениями лечебных мероприятий являются предупреждение развития тяжелого токсикоза, сорбция и элиминация из кишечника токсических соединений. Высокую способность к энтеросорбции продемонстрировали фитосорбенты — растительные препараты (пищевые волокна), основными свойствами которых являются их растворимость и ферментируемость кишечными бактериями. Псиллиум благодаря такой полифракционной структуре обладает комплексным воздействием не только на кишечник, но и на организм в целом. Основные эффекты псиллиума (детоксикационный, антидиарейный, противовоспалительный, цитопротективный, восстановление микробиоты кишечника) позволяют использовать его как патогенетическое средство у пациентов с COVID-19, как в острую фазу, так и в постковидном периоде.

Ключевые слова: диарея, COVID-19, энтеросорбенты, псиллиум.

Для цитирования: Лялюкова Е. А. Патогенез диареи у пациентов с COVID-19 и подходы к терапии // Лечащий Врач. 2022; 5-6 (25): 77-83. DOI: 10.51793/OS.2022.25.6.014

Pathogenesis of diarrhea in patients with COVID-19 and approaches to therapy

Elena A. Lyalyukova, ORCID: 0000-0003-4878-0838, lyalykova@rambler.ru

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Petr Nekrasov str., Omsk, 644037, Russia

Abstract. Diarrhea is observed in a significant proportion of patients with SARS-CoV-2 infection, both in the acute phase and in the post-COVID period. The purpose of the review is to present current data on the epidemiology and pathogenesis of diarrhea in patients with COVID-19, SARS-CoV-2, on therapeutic and preventive measures in patients during the acute phase and the post-COVID period. Intestinal injury associated with COVID-19 is often multifactorial and may be due to direct cytopathic effects on the gastrointestinal epithelium, immune-mediated injury, ischemic/hypoxic injury, as well as disruption of the gut microbial landscape or the development of *C. difficile*-associated colitis, a side effect of some drugs used to treat COVID-19. Given that one of the leading causes of diarrhea in patients with COVID 19 is the secretory genesis of diarrhea, rehydration therapy, sorbents and cytoprotectors are used in the treatment. In patients with *C. difficile*-associated colitis, metronidazole and vancomycin are the drugs of choice. Prevention of *C. difficile*-associated colitis includes the use of probiotics *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus rhamnosus* and others, as well as probiotic mixtures. One of the therapeutic measures is the prevention of the development of severe toxicosis, sorption and elimination of toxic compounds from the intestines. Phytosorbents, herbal preparations (dietary fibers), the main properties of which are their solubility and fermentability by intestinal bacteria, demonstrated a high ability to enterosorption. Thanks to this polyfractional structure, psyllium has a complex effect not only on the intestines, but also on the body as a whole. The main effects of psyllium (detoxification, antidiarrheal, anti-inflammatory, cytoprotective restoration of the intestinal microbiota) make it possible to use it as a pathogenetic agent in patients with COVID-19, both in the acute phase and in the post-COVID period.

Keywords: diarrhea, COVID-19, enterosorbents, psyllium.

For citation: Lyalyukova E. A. Pathogenesis of diarrhea in patients with COVID-19 and approaches to therapy // Lechaschi Vrach. 2022; 5-6 (25): 77-83. DOI: 10.51793/OS.2022.25.6.014

Симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как диарея, тошнота и рвота, являются частыми признаками новой коронавирусной инфекции (НКИ; COVID-19) и затрагивают до 28% пациентов [1].

В среднем распространенность гастроинтестинальных симптомов составляет 15-19%, а среди госпитализированных больных — 26-50,5% [2].

Гастроинтестинальная симптоматика связана с системным действием вируса *SARS-CoV-2* и инфицированием нескольких типов тканей, включая клетки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). ЖКТ является входными воротами инфекции.

Диарея — симптом, который нередко предшествует респираторным проявлениям или следует за ними. *SARS-CoV-2* выявляется у 2-10% пациентов с COVID-19 в образцах кала на ранней стадии заболевания [1, 2].

Наличие изолированных признаков поражения органов ЖКТ может приводить к поздней диагностике COVID-19.

Выделение РНК коронавируса в кале сохраняется дольше, чем в дыхательных путях [1, 2].

В постковидном периоде ($110,9 \pm 11,1$ дня) после госпитализации стойкая диарея сохранялась у 24,2% пациентов [3].

Поражение кишечника, связанное с COVID-19, часто является многофакторным и включает:

- прямое цитопатическое повреждение, вызванное вирусом;
- иммуноопосредованное повреждение, вызванное цитокинами;
- ишемическое/гипоксическое повреждение;
- нарушение микробного пейзажа кишечника;
- развитие *C. difficile*-ассоциированного колита, а также побочные эффекты ряда препаратов, применяемых для лечения COVID-19 [4].

Прямые цитопатические эффекты *SARS-CoV-2*, анормальный иммунный ответ, ишемическое/гипоксическое повреждение, нарушения микробиоты кишечника в свою очередь приводят к повышению проницаемости кишечника, что может усугубить существующие симптомы и ухудшить прогноз. Дисрегуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы вызывает ионный дисбаланс, нарушение целостности кишечного барьера и воспаление, что лежит в основе секреторной диареи при COVID-19 [5].

Гастроинтестинальные проявления COVID-19

SARS-CoV-2 проникает и реплицируется в клетках ЖКТ, печени, поджелудочной железе. Анализ экспрессии S-белка подтвердил присутствие вируса в слюнных железах и слизистой оболочке полости рта. *SARS-CoV-2* через модификацию уровня экспрессии рецепторов ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2) меняет состав микробиоты кишечника.

На начальном этапе заражения *SARS-CoV-2* проникает в клетки-мишени, имеющие рецепторы к АПФ2.

Уровень экспрессии АПФ2 в ЖКТ выше всего в эпителиальных клетках подвздошной кишки [6].

АПФ2 экспрессируется с участием трансмембранных сериновых протеаз (transmembrane protease serine 2; TMPRSS) 2-го и 4-го типов, представленных в кишечном эпителии [7].

Экспрессия двух специфичных для слизистых оболочек сериновых протеаз, TMPRSS2 и TMPRSS4, способствует проникновению коронавируса в клетку-мишень путем расщепления вирусного S-белка и слияния вируса с клеточной мембраной.

Когда АПФ2 и TMPRSS экспрессируются вместе, большинство клеточных линий становятся более восприимчивыми к инфекции.

SARS-CoV-2 может вызывать персистирующую инфекцию в клетках кишечника человека, экспрессирующих щеточную кайму, что обуславливает наличие симптомов в постковидном периоде.

SARS-CoV-2 инфицирует эпителиальные клетки, вызывая высвобождение цитокинов и хемокинов, а именно интерферонов ИНФ- α , ИНФ- β , ИНФ- λ 1, ИНФ- λ 2, ИНФ- λ 3 и интерлейкинов (ИЛ) в тканях кишечника, что приводит к его острому воспалению с активацией Т-клеток и инфильтрацией нейтрофилами.

Исследование, проведенное Zhang и соавт. [8], показало, что провоспалительные цитокины различаются у больных с COVID-19 с диареей и без нее. Уровни ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-10 были значительно выше в сыворотке пациентов с диареей, чем в группе без нее [8]. Известно, что ФНО- α увеличивает экспрессию молекул адгезии на поверхности эндотелиальных клеток, тромбоцитов и лейкоцитов, способствуя тем самым адгезии тромбоцитов к сосудам и иницируя образование тромбов в микроциркуляторном русле ЖКТ и других органов.

Кроме того, ФНО- α обладает способностью нарушать барьер плотных соединений слизистой оболочки, что, в свою очередь, ведет к развитию повышенной проницаемости кишечника, а ИЛ-6 увеличивает его проницаемость для небольших молекул с радиусом $< 4 \text{ \AA}$ ($< 0,4 \text{ нм}$) [8].

Исследования также показали, что повышение уровня сывороточного ИЛ-6 высоко коррелирует с уровнем фекального кальпротектина и характерно для острой диареи при COVID-19 [9]. Фекальный кальпротектин становится надежным фекальным биомаркером воспаления кишечника. Пациенты с COVID-19 с остановленной диареей и, в большей степени, пациенты с продолжающейся диареей имели повышенные концентрации фекального кальпротектина по сравнению с больными COVID-19 без диареи. Концентрация фекального кальпротектина напрямую коррелировала с тяжестью иммуновоспалительных реакций. Более тяжелое течение COVID-19 ассоциировалось с более высокими показателями частоты и выраженности гастроинтестинальных симптомов [9].

Таким образом, *SARS-CoV-2* обладает способностью разрушать плотные и спаянные контакты как в эндотелии, так и в кишечном эпителии, что, в свою очередь, может привести к локальной и системной инвазии нормальных представителей микробиоты, активации иммунной системы, усугублению тяжелой кишечной дисфункции и синдрому повышенной кишечной проницаемости [9].

Некоторые цитокины увеличивают кишечную и сосудистую проницаемость, а также вызывают образование тромбов в мелких кровеносных сосудах и изменение кишечной микробиоты, что приводит к перемещению бактерий в кровоток и мезентериальные лимфатические узлы [10]. Таким образом, опосредованное цитокинами поражение ЖКТ может дополнительно усиливать системный иммунологический ответ и способствовать ухудшению состояния пациента.

Получены данные, что те, кто выписан из стационара с гастроинтестинальными проявлениями, имели постоянно повышенный уровень D-димера и С-реактивного белка (30,1% и 9,5% соответственно) [10].

Исследования показали, что состав микробиоты кишечника у пациентов с COVID-19 сильно изменен: значительно

снижено разнообразие, уменьшена доля полезных комменсальных бактерий, доля условно-патогенных микроорганизмов повышена по сравнению с таковым у здоровых людей. Некоторые виды комменсальных *Bacteroides* spp. способны уменьшать экспрессию АПФ2, снижая уровень фекальной нагрузки SARS-CoV-2 [11, 12].

Изменение микробиоты, в свою очередь, может быть дополнительным фактором, способствующим развитию диареи за счет ослабления резистентности к колонизации, снижения продукции полезных бактериальных метаболитов и запуска иммунопатологических реакций.

Применение противовирусных, антибактериальных препаратов, иммуносупрессоров следует рассматривать как причину диареи у больных COVID-19 [13]. Диарея является распространенной побочной реакцией на антибиотики (цефалоспорины, макролиды и фторхинолоны) вследствие нарушений нормальной микробиоты кишечника или результатом прямого мотилиноподобного эффекта препаратов. Более того, лечение антибиотиками широкого спектра действия может увеличить риск инфекции *Clostridioides difficile* (*C. difficile*), в том числе в постковидном периоде. При коинфекциях, вызванных SARS-CoV-2 и *C. difficile*, повреждение кишечника является более обширным, а симптомы диареи более тяжелыми [14]. Ингибиторы ИЛ-6 и рецепторов ИЛ-6, такие как тоцилизумаб, сарилумаб и силтуксимаб, представляют собой класс препаратов, которые часто вызывают диарею [15].

Для диагностики инфекции, обусловленной *Clostridium difficile*, используют:

- иммуноферментный анализ (ИФА) для определения токсинов А/В *C. difficile* в кале (чувствительность 75-95%, специфичность 83-98%);
- исследование глутаматдегидрогеназы *C. difficile* (фермента, продуцируемого как токсигенными, так и нетоксигенными штаммами *C. difficile*, в связи с чем этот тест не позволяет дифференцировать наличие именно токсигенного штамма у конкретного пациента);
- тест амплификации нуклеиновых кислот (полимеразная цепная реакция) для токсигенного штамма *C. difficile*.

Нецелесообразно проводить повторные лабораторные исследования после курса терапии; при наступлении клинического улучшения тесты на основе ИФА могут оставаться положительными на протяжении 30 дней. При сигмоидоскопии либо колоноскопии у некоторых пациентов могут быть обнаружены характерные фибриновые пленки [16, 17].

Отечественные рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) (2015) [16], Ассоциации колопроктологов России (АКР) и Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (НАСКИ) (2017) [17], рекомендуют для лечения инфекции *C. difficile* как метронидазол по 500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней, так и ванкомицин (при отсутствии клинического эффекта через 5-7 дней) в дозе 125 мг 4 раза в сутки в течение 10 дней. Применение метронидазола в условиях реальной клинической практики в РФ и других странах, где на сегодняшний день недоступен фидаксомицин (препарат не зарегистрирован в РФ), оправдано как при первом эпизоде, так и при первом рецидиве инфекции *C. difficile*. Российские рекомендации (РГА, 2015) при повторных рецидивах предлагают использовать ванкомицин в начальной дозе 500-1000 мг с постепенным ее снижением до 125 мг в сутки на протяжении

19-25 дней или же в дозе 500 мг в течение 10-14 дней (затем прием препарата продолжают по 125-500 мг каждые 3 дня в течение 3 недель) [16].

Согласно другим российским рекомендациям (АКР и НАСКИ, 2017) при рецидивах инфекции *C. difficile* следует использовать ванкомицин в дозе 500 мг 4 раза в день в течение 10 дней [17]. Рекомендуется применение пробиотиков (некоторые штаммы *Bifidobacterium* spp. и *Lactobacillus rhamnosus*) после окончания курса лечения антибактериальными препаратами на срок не менее 3 месяцев [16]. В рекомендациях АКР и НАСКИ отмечается, что использование пробиотиков способно значительно снизить заболеваемость антибиотик-ассоциированной диареей и являться перспективным средством для лечения и профилактики инфекции *C. difficile* с указанием на то, что *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus rhamnosus* и пробиотические смеси могут помочь предотвратить развитие заболевания [17].

Симптоматическая терапия при гастроинтестинальных проявлениях COVID-19

Учитывая, что одним из ведущих механизмов у пациентов с COVID-19 является секреторный генез диареи, в лечении должны использоваться регидрационная терапия, сорбенты и цитопротекторы [4]. Энтеросорбция (от греческого *enteron* — кишечник и латинского *sorbeo* — поглощаю) — метод лечения, используемый при широком спектре заболеваний, в том числе вирусного генеза. Метод основан на способности энтеросорбентов связывать и выводить из организма различные экзогенные вещества, микроорганизмы и их токсины, эндогенные промежуточные и конечные продукты обмена [18].

История применения энтеросорбентов уходит в глубокую древность: еще врачи Древнего Египта, Индии и Греции использовали древесный уголь, глину, растертые туфы, пережженный рог для лечения отравлений, дизентерии, желтухи и других заболеваний. А лекари Древней Руси с этой целью применяли березовый или костный уголь [18].

Считается, что прибегать к энтеросорбции с профилактической целью впервые предложил Авиценна. В своем «Каноне врачебной науки», говоря об искусстве сохранения здоровья, из семи постулатов этого искусства на третье место он поставил методы очистки организма от излишков. В XVIII веке были описаны сорбционные свойства углей, а в России преемник М. В. Ломоносова Т. Е. Ловиц (1757-1804) в 1785 г., изучая химические свойства древесного угля, обосновал применение энтеросорбции [18].

Эффекты энтеросорбентов [18]:

1. Основные:

- дезинтоксикационный;
- антидиарейный.

2. Дополнительные:

- противовоспалительный;
- цитопротективный;
- восстановление микробиоты кишечника.

Препараты для энтеросорбции должны отвечать следующим обязательным требованиям [18]:

- иметь хорошие сорбционные свойства;
- хорошо эвакуироваться из кишечника;
- не должны обладать токсическими свойствами (в идеале должны восстанавливать микробиоту кишки);
- должны быть нетравматичными для слизистой оболочки (в идеале — обладающими мукоцитопротективным действием);

- обладать хорошими органолептическими свойствами (особенно важно в детской практике);

- иметь удобную для приема лекарственную форму.

Энтеросорбция входит в группу средств эфферентной терапии, то есть лечебных мероприятий, целями которых являются прекращение действия токсинов различного происхождения и их элиминация из организма [18].

Одно из основных свойств энтеросорбента — его сорбционная емкость, способность связывать экзо- и эндогенные вещества (микроорганизмы и их токсины, яды, излишек продуктов обмена и другие вредные для организма субстанции) путем адсорбции, абсорбции, ионообмена, комплексообразования [18].

По составу различают [18]:

- углеродные адсорбенты на основе активированного угля;

- ионообменные материалы или смолы;
- кремнийсодержащие минералы;
- энтеросорбенты на основе пищевых волокон;
- производные поливинилпирролидона.

Особое место занимают энтеросорбенты на основе пищевых волокон. Они являются самыми древними в истории человечества пребиотиками, к которым микробиота кишечника эволюционно адаптирована. По этому поводу выдающийся ученый-физиолог академик А. М. Уголев писал: «Пищевые волокна эволюционно включены в желудочно-кишечную технологию и необходимы для нормального функционирования пищеварительной системы и организма в целом. Эти вещества служат основой для продукции в ЖКТ за счет микрофлоры нескольких групп важнейших веществ: витаминов, незаменимых аминокислот, некоторых физиологически активных гормоноподобных веществ» [18].

Одним из главных направлений лечения при кишечных инфекциях должна быть не только борьба с возбудителем, но и мероприятия, направленные на предупреждение развития тяжелого токсикоза, то есть сорбция и элиминация (удаление) из кишечника токсических соединений и токсинов бактерий. В этом плане, особенно в начальном периоде заболевания, помимо назначения этиотропной и симптоматической терапии (противорвотных, жаропонижающих и др.) решающее значение могут сыграть энтеросорбенты.

В клинической практике используют различные энтеросорбенты, при выборе между которыми следует учитывать сорбционную емкость. Сорбционная емкость (мощность сорбента) определяется способностью препарата поглощать, прочно удерживать и выводить вещества. Сорбционная емкость сорбентов обусловлена наличием пористой структуры, обладающей активной поверхностью. Энтеросорбенты при приеме внутрь, помимо сорбции токсинов бактерий и других токсических соединений, оказывают и «этиотропное» действие за счет адсорбции или абсорбции и элиминации из кишечника возбудителей кишечных инфекций, в том числе устойчивых к антибиотикам [18].

Несомненный интерес сегодня представляют фитосорбенты — естественные растительные препараты (пищевые волокна). Основными свойствами пищевых волокон являются их растворимость и ферментируемость кишечными бактериями. Особый интерес представляет псиллиум — натуральные гидрофильные пищевые волокна из наружной оболочки семян подорожника овального (*Plantago ovata*), обладающие уникальными свойствами [18].



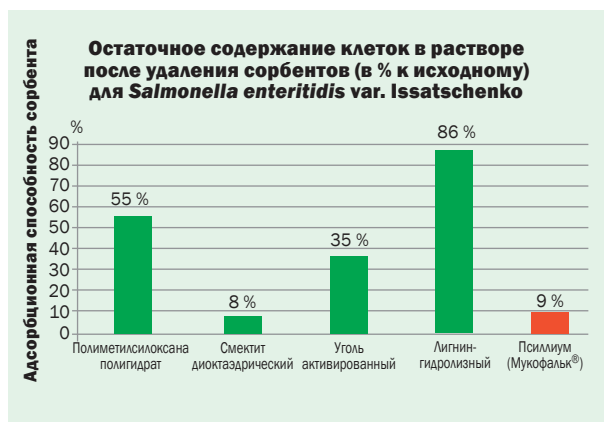
Псиллиум (препарат Мукофальк®) состоит из трех основных фракций. Фракция А (около 25%) — нерастворимая в щелочной среде и неферментируемая бактериями — является своего рода балластным веществом (наполнителем), которое нормализует моторику кишечника, а также влияет на осмотическое давление, привлекая жидкость в просвет кишки и формируя объем кишечного содержимого. Активная, частично ферментируемая бактериями, гель-формирующая фракция В (55-65%) формирует матрикс, связывающий энтеротоксины и желчные кислоты, и обеспечивает образование слизи. Именно фракция В является ведущим физиологически активным компонентом псиллиума. Фракция С (не более 20%) — вязкая, но быстро ферментируемая, — обладает выраженными пребиотическими свойствами. Ферментация данной фракции в толстой кишке сопровождается стимулированием роста бифидо- и лактобактерий и активным образованием короткоцепочечных жирных кислот, в основном ацетата, пропионата и бутирата, являющихся основным источником энергии для эпителия толстой кишки. Благодаря такой полифракционной структуре псиллиум обладает комплексным воздействием не только на кишечник, но и на организм в целом.

Антидиарейное действие Мукофалька обусловлено двумя основными механизмами: гель-формирующая фракция связывает воду, конечные токсические продукты обмена и канцерогены, быстроферментируемая фракция оказывает пребиотическое действие.

Пищевые волокна являются хорошо известными натуральными энтеросорбентами, которые давно применяются в клинической практике в качестве лекарственных препаратов. Псиллиум в силу своего уникального состава и характеристик обладает эффективным энтеросорбирующим действием, которое используется не только в лечении диареи, но и при других показаниях.

Энтеросорбентное действие псиллиума выходит на первый план при инфекционной диарее. Применение

■ Высокоэффективная адсорбция патогенов



■ Закисление среды в просвете кишечника — торможение роста патогенов

Остаточное содержание клеток в растворе после удаления сорбентов (в % к исходному) для *Escherichia coli* 075 №5557



pH воды и водных растворов различных сорбентов

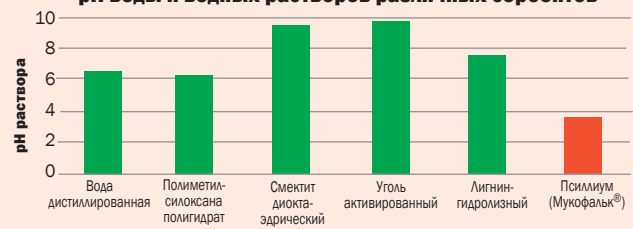


Рис. 2. Противовирусное и антидиарейное действие препарата Мукофальк® при кишечных инфекциях [20] / Anti-infectious and antidiarrheal effect of the drug Mukofalk® in intestinal infections [20]

Таблица 1
Динамика клинических проявлений инфекционного энтероколита на фоне терапии препаратом Мукофальк® [21] / Dynamics of clinical manifestations of infectious enterocolitis during therapy with Mukofalk® [21]

Симптомы	Основная группа — Мукофальк® (n = 29) (M ± m)	Контрольная группа — смектит (n = 30) (M ± m)
Лихорадка интенсивность (Т, °С)	37,9 ± 0,2	37,9 ± 0,2
длительность, дни	1,8 ± 0,12	1,9 ± 0,15
Интоксикационный синдром, дни	2,7 ± 0,2*	3,7 ± 0,3
Диарея, дни	3,8 ± 0,2*	4,7 ± 0,3
Патологические примеси в стуле, дни	3,0 ± 0,1	2,9 ± 0,15
Рвота, дни	1,2 ± 0,05	1,2 ± 0,08
Экзикоз, дни	1,8 ± 0,1	1,6 ± 0,08

Примечание. * $p < 0,05$.

Мукофалька сокращало длительность диарейного синдрома в 1,5 раза [19].

Опубликованы результаты научного исследования «Энтеросорбционные свойства псиллиума (Мукофальк®) и возможные механизмы его действия при кишечных инфекциях», проведенного на базе НИИ особо чистых биопрепаратов ФМБА и объясняющего высокую эффективность псиллиума при диареях инфекционной природы (рис. 1) [19].

● Противовирусное действие — энтеросорбция вирусных частиц на протяжении всего ЖКТ и уменьшение вирусной нагрузки.

● Антидиарейное действие (в первую очередь за счет купирования секреторной диареи в тонкой кишке).

● Связывание вирусных частиц в кишечнике предотвращает дальнейшую контаминацию и передачу вируса фекально-оральным путем.

● Противовоспалительное действие на слизистые тонкой и толстой кишки.

● Поддержание моторной функции кишечника у пациентов на постельном режиме (дома и в стационаре).

Наличие же у псиллиума противовоспалительного и пребиотического действия существенно повышает его возможности в патогенетической терапии и при других кишечных инфекциях, в том числе таких, как сальмонеллез и эшерихиоз (рис. 2). Одним из механизмов является выраженное снижение pH в просвете кишечника (до уровня 3,6), при котором отмечается торможение роста патогенных микроорганизмов. Известно, например, что сальмонеллы, как и большинство патогенных бактерий, предпочитают нейтральную или слабощелочную среду. Согласно многочисленным исследованиям, рост сальмонелл полностью прекращается в течение двух дней при вышеупомянутом уровне pH [19]. Опубликованы прямые сравнительные исследования препарата Мукофальк® и диоктаэдрического смектита, которые продемонстрировали высокую эффективность и хорошую переносимость препарата Мукофальк® в патогенетическом лечении пациентов с острыми энтероколитами, в том числе вирусной этиологии, что связано с высокой сорбционной емкостью препарата и его мукоцитопротективным действием на слизистую оболочку [21]. Назначение Мукофалька сокращает длительность инфекционного токсикоза и диспепсии (табл. 1). Клиническая эффективность Мукофалька подтверждена снижением лейкоцитарного индекса интоксикации по Я. Я. Кальф-Калифу (ЛИИ по КК) и Б. А. Райсу

Таблица 2

Динамические изменения лейкоцитарного индекса интоксикации [21] / Dynamic changes in the leukocyte index of intoxication [21]

Показатель	Основная группа		Контрольная группа		p
	До лечения	5-й день терапии	До лечения	5-й день терапии	
ЛИИ по КК	1,67 ± 0,05	0,4 ± 0,01*	0,91 ± 0,08	0,4 ± 0,01*	p < 0,05
ЛИИр	1,68 ± 0,1	0,4 ± 0,02*	0,94 ± 0,1	0,45 ± 0,01*	p < 0,05

Примечание. * p < 0,05; ЛИИ по Кальф-Калифу и модифицированный ЛИ по Райсу свидетельствовали о легкой степени токсикоза.

(ЛИИр), улучшением копрологических данных в динамике (табл. 2) [20]. Несмотря на сходную клиническую картину, больные в исследуемой группе, получавшие Мукофальк®, имели более выраженные (статистически достоверные), как выяснилось ретроспективно, исходные нарушения, чем больные контрольной группы [21].

Заключение

Диарея наблюдается у значительной части пациентов с инфекцией COVID-19, вызванной вирусом SARS-CoV-2, как в острой фазе, так и в постковидном периоде. Инфекция вызывает воспалительную реакцию в кишечнике, которая характеризуется продукцией различных провоспалительных цито- и хемокинов, многие из которых, как известно, повышают проницаемость кишечника. Учитывая, что одним из ведущих у пациентов с COVID-19 является секреторный генез диареи, в ее лечении используют регидрационную терапию, сорбенты и цитопротекторы. Одним из главных направлений лечения при кишечных инфекциях должна быть не только борьба с возбудителем, но и мероприятия, направленные на предупреждение развития тяжелого токсикоза, сорбцию и элиминацию токсических соединений. Высокую способность к энтеросорбции продемонстрировали фитосорбенты — растительные препараты (пищевые волокна), основными свойствами которых является их растворимость и ферментируемость кишечными бактериями. Псиллиум (препарат Мукофальк®) благодаря такой полифракционной структуре обладает комплексным воздействием не только на кишечник, но и на организм в целом. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор статьи подтвердила отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

- Megyeri K., Dernovics Á., Al-Luhaibi Z. I. I., Rosztóczy A. COVID-19-associated diarrhea // World J Gastroenterol. 2021; 27(23): 3208-3222. DOI: 10.3748/wjg.v27.i23.3208.
- Effenberg M., Grabherr F., Mayr L., et al. Faecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19 // Gut. 2020; 69 (8): 1543-1544. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321388.
- Garrigues E., Janvier P., Kherabi Y., Le Bot A., Hamon A., Gouze H., Doucet L., Berkani S., Oliosi E., Mallart E., Corre F., Zarrouk V., Moyer J. D., Galy A., Honsel V., Fantin B., Nguyen Y. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19 // J Infect. 2020; 81 (6): e4-e6. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.08.029.
- Драпкина О. М., Маев И. В., Бакулин И. Г., Никонов Е. Л., Чуланов В. П., Белоусова Е. А., Веселов А. В., Сайганов С. А., Симаненков В. И., Бакулина Н. В., Авалуева Е. Б., Оганезова И. А., Скалинская М. И., Сказываева Е. В., Кашин С. В., Куваев Р. О. Временные методические рекомендации: «Болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» // Профилактическая медицина. 2020; 23 (3): 2120-2152.
- [Drapkina O. M., Mayev I. V., Bakulin I. G., Nikonov Ye. L., Chulanov V. P., Belousova Ye. A., Veselov A. V., Sayganov S. A., Simanenkova V. I., Bakulina N. V., Avaluyeva Ye. B., Oganezova I. A., Skalinskaya M. I., Skazyvayeva Ye. V., Kashin S. V., Kuvayev R. O. Temporary guidelines: «Diseases of the digestive system in the context of a pandemic of a new coronavirus infection (COVID-19)» // Profilakticheskaya meditsina. 2020; 23 (3): 2120-2152.]
- Zhong P., Xu J., Yang D., Shen Y., Wang L., Feng Y., Du C., Song Y., Wu C., Hu X., Sun Y. COVID-19-associated gastrointestinal and liver injury: clinical features and potential mechanisms // Signal Transduct Target Ther. 2020; 5 (1): 256. DOI: 10.1038/s41392-020-00373-7.
- Zou X., Chen K., Zou J., Han P., Hao J., Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection // Front Med. 2020; 14 (2): 185-192. DOI: 10.1007/s11684-020-0754-0.
- Zhang H., Kang Z., Gong H., et al. Digestive system is a potential route of COVID-19: an analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process // Gut. 2020; 69 (6): 1010-1018. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320953.
- Zhang L., Han C., Zhang S., Duan C., Shang H., Bai T., Hou X. Diarrhea and altered inflammatory cytokine pattern in severe coronavirus disease 2019: Impact on disease course and in-hospital mortality // J Gastroenterol Hepatol. 2021; 36: 421-429.
- Effenberg M., Grabherr F., Mayr L., Schwaerzler J., Nairz M., Seifert M., Hilbe R., Seiwald S., Scholl-Buergi S., Fritsche G., Bellmann-Weiler R., Weiss G., Müller T., Adolph T. E., Tilg H. Faecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19 // Gut. 2020; 69 (8): 1543-1544. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321388.
- Mandal S., Barnett J., Brill S. E., Brown J. S., Denny E. K., Hare S. S., Heightman M., Hillman T. E., Jacob J., Jarvis H. C., Lipman M. C. I., Naidu S. B., Nair A., Porter J. C., Tomlinson G. S., Hurst J. R. ARC Study Group. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation

- for COVID-19 // *Thorax*. 2021; 76 (4): 396-398. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-215818.
11. Li J. J., Lu Z. L., Kou W. R., Chen Z., Wu Y. F., Yu X. H., Zhao Y. C. Chinese Coronary Secondary Prevention Study CCSPS) Group. Long-term effects of Xuezhikang on blood pressure in hypertensive patients with previous myocardial infarction: data from the Chinese Coronary Secondary Prevention Study (CCSPS) // *Clin Exp Hypertens*. 2010; 32 (8): 491-498. DOI: 10.3109/10641961003686427.
 12. Zuo T., Zhang F., Lui G. C. Y., Yeoh Y. K., Li A. Y. L., Zhan H., Wan Y., Chung A. C. K., Cheung C. P., Chen N., Lai C. K. C., Chen Z., Tso E. Y. K., Fung K. S. C., Chan V., Ling L., Joynt G., Hui D. S. C., Chan F. K. L., Chan P. K. S., Ng S. C. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization // *Gastroenterology*. 2020; 159 (3): 944-955. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.048.
 13. Mifsud E. J., Hayden F. G., Hurt A. C. Antivirals targeting the polymerase complex of influenza viruses // *Antiviral Res*. 2019; 169: 104545. DOI: 10.1016/j.antiviral.2019.104545.
 14. Granata G., Bartoloni A., Codeluppi M., Contadini I., Cristini F., Fantoni M., Ferraresi A., Fornabaio C., Grasselli S., Lagi F., Masucci L., Puoti M., Raimondi A., Taddei E., Trapani F. F., Viale P., Johnson S., Petrosillo N. On Behalf Of The CloVid Study Group. The Burden of Clostridioides Difficile Infection during the COVID-19 Pandemic: A Retrospective Case-Control Study in Italian Hospitals (CloVid) // *J Clin Med*. 2020; 9: E3855. DOI: 10.3390/jcm9123855.
 15. Hanna R., Dalvi S., Sălăgean T., Pop I. D., Bordea I. R., Benedicenti S. Understanding COVID-19 Pandemic: Molecular Mechanisms and Potential Therapeutic Strategies. An Evidence-Based Review // *J Inflamm Res*. 2021; 14: 13-56. DOI: 10.2147/JIR.S282213.
 16. Ивашкин В. Т., Ющук Н. Д., Маев И. В., Лапина Т. Л., Полуэктова Е. А., Шифрин О. С., Тертышный А. С., Трухманов А. С., Шептулин А. А., Баранская Е. К., Ляшенко О. С., Ивашкин К. В. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению Clostridium difficile-ассоциированной болезни // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2016; 26 (5): 56-65.
[Ivashkin V. T., Yushchuk N. D., Mayev I. V., Lapina T. L., Poluektova Ye. A., Shifrin O. S., Tertychnyy A. S., Trukhmanov A. S., Sheptulin A. A., Baranskaya Ye. K., Lyashenko O. S., Ivashkin K. V. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of Clostridium difficile-associated disease // *Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol.* 2016; 26 (5): 56-65.]
 17. Шелыгин Ю. А., Алёшкин В. А., Сухина М. А. и др. Клинические рекомендации Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и Общероссийской общественной некоммерческой организации «Ассоциация колопроктологов России» по диагностике, лечению и профилактике Clostridium difficile-ассоциированной диареи (CDI) // *Колопроктология*. 2018; 3 (65): 7-23. DOI: 10.33878/2073-7556-2018-0-3-7-23.
[Shelygin Yu. A., Aleshkin V. A., Sukhina M. A. i dr. Clinical guidelines of the National Association of Infection Control Specialists associated with the provision of medical care and the All-Russian public non-profit organization «Association of Coloproctologists of Russia» on the diagnosis, treatment and prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea (CDI) // *Koloproktologiya*. 2018; 3 (65): 7-23. DOI: 10.33878/2073-7556-2018-0-3-7-23.]
 18. Захаренко С. М. Энтеросорбция в практике инфекциониста // *Главврач Юга России*. 2011; 2 (25). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/enterosorbtsiya-v-praktike-infektsionista-1> (дата обращения: 08.03.2022).
[Zakharenko S. M. Enterosorption in the practice of an infectious disease specialist // *Glavvrach Yuga Rossii*. 2011; 2 (25). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/enterosorbtsiya-v-praktike-infektsionista-1> (data obrashcheniya: 08.03.2022).]
 19. <http://www.mucofalk.ru/>.
 20. Полевая Е. В., Вахитов Т. Я., Ситкин С. И. Энтеросорбционные свойства псиллиума (Мукофальк®) и возможные механизмы его действия при кишечных инфекциях // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2012; 2: 35-39.
[Polevaya Ye. V., Vakhitov T. Ya., Sitkin S. I. Enterosorption properties of psyllium (Mukofalk®) and possible mechanisms of its action in intestinal infections // *Klinicheskiye perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2012; 2: 35-39.]
 21. Чащина С. Е., Старцева Е. В. Опыт применения Мукофалька в патогенетической терапии инфекционных энтероколитов у детей раннего возраста // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2012 (4): 36-41.
[Chashchina S. Ye., Startseva Ye. V. Experience in the use of Mucofalk in the pathogenetic therapy of infectious enterocolitis in young children // *Klinicheskiye perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2012 (4): 36-41.]

Сведения об авторе:

Лялюкова Елена Александровна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644037, Россия, Омск, ул. Петра Некрасова, 5; lyalykova@rambler.ru

Information about the author:

Elena A. Lyalyukova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Internal Medicine and Family Medicine of the Faculty of Additional Professional Education at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Petr Nekrasov str., Omsk, 644037, Russia; lyalykova@rambler.ru

Поступила/Received 23.05.2022

Принята в печать/Accepted 25.05.2022