

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

М.Д. Ардатская¹, Л.И. Буторова², М.А. Калашникова³, Н.Р. Нугаева², Ю.В. Овчинников², О.Ш. Ойноткинова^{4,5}, А.И. Павлов⁶, Р.Г. Плавник⁷, Е.В. Саютина⁸, Т.Б. Топчий¹, О.Н. Трунова⁹

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

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

³ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

⁵ФГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁶ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского» Минобороны России, Красногорск, Россия;

⁷ООО «ИЗОКАРБ», Москва, Россия;

⁸ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁹Клиника «К+31», Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 может проявляться поражением органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Повреждение ЖКТ вирусом SARS-CoV-2 приводит к нарушению микробно-тканевого комплекса слизистой оболочки пищеварительного тракта. Частым гастроэнтерологическим проявлением COVID-19 является диарея.

Цель. Изучение клинических особенностей гастроэнтерологических расстройств и возможности оптимизации терапии диарейного синдрома у пациентов с COVID-19 с легкой формой вирусной инфекции.

Материалы и методы. Группу наблюдения составили 230 больных COVID-19 легкой степени тяжести: К-группа ($n=115$) – с респираторными симптомами, I группа ($n=115$) – с гастроинтестинальными проявлениями в сочетании и без признаков поражения органов дыхания. С целью сравнения эффективности лечения диарейного синдрома пациенты I группы рандомизированы в 2 подгруппы: Ia ($n=58$) – лечение пребиотиком (Закофальк®) и Ib ($n=57$) – энтеросорбентами.

Результаты. Развитие желудочно-кишечных симптомов при инфицировании SARS-CoV-2 достоверно чаще отмечено у коморбидных пациентов (67%). Среди гастроинтестинальных симптомов доминировали диарея (93,9%) и метеоризм (76,5%), у 1/3 пациентов они были первыми манифестами инфекции. Установлено, что у 98,4% больных I группы (против 42,6% К-группы) выявлялись признаки инфекционной интоксикации. У пациентов с поражением ЖКТ отмечены удлинение лихорадочного периода на $9 \pm 1,5$ дня, более поздняя (на 6 дней) верификация вирусной этиологии заболевания. Установлено, что у пациентов I группы регресс клинических симптомов, длительность вирусного заболевания, динамика формирования антител, прогноз развития расстройств, подобных синдрому раздраженного кишечника (СРК), в постинфекционном периоде зависели от проводимого лечения. У пациентов, принимавших Закофальк®, эти показатели были достоверно лучше.

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

Ключевые слова: COVID-19, гастроинтестинальные симптомы, диарея, микробиоценоз, бутират, Закофальк, СРК-подобные расстройства
Для цитирования: Ардатская М.Д., Буторова Л.И., Калашникова М.А., Нугаева Н.Р., Овчинников Ю.В., Ойноткинова О.Ш., Павлов А.И., Плавник Р.Г., Саютина Е.В., Топчий Т.Б., Трунова О.Н. Гастроэнтерологические симптомы у пациентов с COVID-19 легкой тяжести: возможности оптимизации антидиарейной терапии. Терапевтический архив. 2021; 93 (8): 923–931. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.201020

ORIGINAL ARTICLE

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

Maria D. Ardatskaya¹, Ludmila I. Butorova², Marina A. Kalashnikova³, Nelli R. Nugaeva², Yuri V. Ovchinnikov², Olga Sh. Oynotkinova^{4,5}, Aleksandr I. Pavlov⁶, Roman G. Plavnik⁷, Elena V. Sayutina⁸, Tatiana B. Topchii¹, Svetlana N. Trunova⁹

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Буторова Людмила Ивановна** – канд. мед. наук, преподаватель каф. терапии неотложных состояний филиала ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». +7(926)185-36-80; e-mail: ludmilabutorova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4689-2844

Ардатская Мария Дмитриевна – д-р мед. наук, проф. каф. гастроэнтерологии ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ. ORCID: 0000-0001-8150-307X

Калашникова Марина Алексеевна – врач-гастроэнтеролог ФГБУ ОБП УД Президента РФ. ORCID: 0000-0003-2606-198X

Нугаева Нелли Раилевна – канд. мед. наук, преподаватель каф. терапии неотложных состояний филиала ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0002-1938-7829

✉ **Ludmila I. Butorova.** E-mail: ludmilabutorova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4689-2844

Maria D. Ardatskaya. ORCID: 0000-0001-8150-307X

Marina A. Kalashnikova. ORCID: 0000-0003-2606-198X

Nelli R. Nugaeva. ORCID: 0000-0002-1938-7829

¹Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia;

²Branch of Kirov Military Medical Academy, Moscow, Russia;

³Central Clinical Hospital for Rehabilitation Treatment of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia;

⁴Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

⁵Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow, Russia;

⁶Vishnevsky 3rd Central Military Clinical Hospital, Krasnogorsk, Russia;

⁷ISOCARB LLC, Moscow, Russia;

⁸Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

⁹Clinic "K+31", Moscow, Russia

Abstract

Background. The novel coronavirus infection COVID-19 can be manifested by damage to the organs of the gastrointestinal tract (GIT). Damage to the gastrointestinal tract by the SARS-CoV-2 virus leads to a violation of the microbial-tissue complex of the mucous membrane of the digestive tract. A common gastroenterological manifestation of COVID-19 is diarrhea.

Aim. Study of the clinical features of gastroenterological disorders and the possibility of optimizing the treatment of diarrheal syndrome in patients with COVID-19 with a mild form of viral infection.

Materials and methods. The observation group consisted of 230 patients with mild COVID-19: K-group ($n=115$) – with respiratory symptoms, I group ($n=115$) – with gastrointestinal manifestations in combination and without signs of respiratory damage. In order to compare the effectiveness of treatment of diarrheal syndrome, patients of group I are randomized into 2 subgroups: Ia ($n=58$) – prebiotic treatment (Zacofalk®) and Ib ($n=57$) – enterosorbents.

Results. The development of gastrointestinal symptoms with SARS-CoV-2 infection is significantly more often noted in comorbid patients (67%). Gastrointestinal symptoms were dominated by diarrhea (93.9%) and flatulence (76.5%), in 1/3 of patients they were the first manifestos of infection. It was established that in 98.4% of patients of group I (against 42.6% of the K-group) signs of infectious intoxication were detected. In patients with gastrointestinal lesions, an elongation of the febrile period by 9 ± 1.5 days was noted, a later (6 days) verification of the viral etiology of the disease. It was found that in patients of group I, the regression of clinical symptoms, the duration of viral disease, the dynamics of antibody formation, the prognosis for the development of IBS-like disorders in the post-infectious period depended on the treatment. In patients taking (Zacofalk®), these indicators were significantly better.

Conclusion. In mild cases, to reduce the severity of viral intestinal damage, for effective relief of intestinal symptoms, to reduce the risk of IBS-like symptoms, it is advisable to prescribe (Zacofalk®) in an initial dose of 3 tablets per day.

Keywords: COVID-19, gastrointestinal symptoms, diarrhea, microbiocenosis, Zacofalk, IBS-like disorders

For citation: Ardatskaya MD, Butorova LI, Kalashnikova MA, Nugaeva NR, Ovchinnikov YuV, Oynotkinova OSh, Pavlov AI, Plavnik RG, Sayutina EV, Topchiy TB, Trunova SN. Gastroenterological symptoms in COVID-19 patients with mild severity of the disease: opportunities to optimize antidiarrheal therapy. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (8): 923–931. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.201020

В настоящее время нет универсальных рекомендаций по лечению коронавирусной болезни (COVID-19), принципы терапии в большей мере базируются на представлениях о патогенезе заболевания и носят синдромный характер.

Респираторные симптомы (кашель, одышка, боль в горле) и лихорадка являются типичными для больных COVID-19.

Гастроинтестинальные проявления (анорексия, тошнота, диарея, абдоминальные боли), как правило, не носят фатального характера, встречаются у 1/4 пациентов с COVID-19 [1]. Они могут предшествовать появлению признаков поражения дыхательных путей, занимать лидирующие позиции в клинической картине заболевания, потен-

цировать торпидное течение вирусной инфекции, а в ряде случаев ассоциироваться с неблагоприятным прогнозом. Наличие желудочно-кишечной симптоматики у пациентов с COVID-19 связано с задержкой диагностики коронавирусной инфекции и сопряжено с большей потенциальной вероятностью возникновения расстройств, подобных синдрому раздраженного кишечника (СРК), и обострений хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в постинфекционном периоде [2].

Возможность поражения органов пищеварения вирусом SARS-CoV-2 обусловлена высокой экспрессией рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2) на эпителиальных клетках слизистой оболочки. Вероятно, по-

Овчинников Юрий Викторович – д-р мед. наук, доц., нач. каф. терапии неотложных состояний филиала ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0003-1843-087X

Ойноткинова Ольга Шонкоровна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», нач. отд. ГБУ НИИОЗММ. ORCID: 0000-0002-9856-8643

Павлов Александр Игоревич – д-р мед. наук, доц., нач. Центра гастроэнтерологии и гепатологии ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневского». ORCID: 0000-0003-1836-7946

Плавник Роман Генрихович – канд. мед. наук, зам. ген. дир. по науке и внедрению ООО «ИЗОКАРБ». ORCID: 0000-0001-5448-8812

Саяутина Елена Витальевна – доц. каф. терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-9611-5096

Топчий Татьяна Борисовна – канд. мед. наук, доц. каф. гастроэнтерологии ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ. ORCID: 0000-0003-4491-881X

Трунова Светлана Николаевна – врач-гастроэнтеролог клиники «K+31». ORCID: 0000-0001-9523-9820

Yury V. Ovchinnikov. ORCID: 0000-0003-1843-087X

Olga Sh. Oynotkinova. ORCID: 0000-0002-9856-8643

Aleksandr I. Pavlov. ORCID: 0000-0003-1836-7946

Roman G. Plavnik. ORCID: 0000-0001-5448-8812

Elena V. Sayutina. ORCID: 0000-0001-9611-5096

Tatiana B. Topchiy. ORCID: 0000-0003-4491-881X

Svetlana N. Trunova. ORCID: 0000-0001-9523-9820

этому эпителиоциты ЖКТ (наравне с альвеоцитами) могут служить начальными «входными воротами» для вируса и поддерживать его устойчивую репликацию. Так, вирусная нуклеиновая кислота по результатам полимеразной цепной реакции обнаруживается в кале более чем у 50% инфицированных COVID-19, и почти в 1/4 случаев РНК-вируса в фекалиях сохраняется более продолжительное время (27,9 дня в кале по сравнению с 16,7 дня в дыхательных путях от начала заболевания). Это допускает возможность фекально-орального пути передачи коронавирусной инфекции и при отрицательных дыхательных тестах [3].

Рецепторопосредованное проникновение вируса SARS-CoV-2 в эпителий ЖКТ модулирует местные иммунные реакции, индуцирует воспаление, изменяет проницаемость слизистых оболочек, вызывает развитие микробного дисбаланса в пристеночном слое слизи. Установлено, что инфицирование COVID-19 оказывает не только наибольшее, но и опережающее влияние на микробиом кишечника по сравнению с воздействием прочих факторов, в том числе наличием пневмонии и применением антибиотиков [4].

Количественные и качественные изменения микробного состава кишечника у пациентов с COVID-19 характеризуются уменьшением доли полезных представителей комменсальной микробиоты, преимущественно бутират-продуцирующих бактерий (*Fecalibacterium prausnitzii*, *Lachnospiraceae*, *Eubacterium rectale*, *Ruminococcus obeum*, *Blautia obeum*). Изменения микробиома кишечника сохраняются даже после элиминации SARS-CoV-2 и исчезновения респираторных симптомов [5].

Опубликованы исследования, доказывающие корреляцию между уменьшением бутиратпродуцирующей флоры не только с вероятностью развития и степенью тяжести гастроинтестинальных проявлений, но и с выраженностью интоксикационного синдрома. Установлено, что снижение численности бутиратпродуцирующих бактерий у пациентов с COVID-19 и соответствующее уменьшение продукции бутирата могут усугубить воспалительный ответ при вирусной пневмонии, способствуя развитию более тяжелых форм заболевания [6]. Поэтому логичным является изучение терапевтической эффективности комбинированного пребиотического препарата Закофальк® NMX (на основе полимерной мультиматричной структуры с высвобождением масляной кислоты и инулина непосредственно в толстой кишке) в редукции клинической симптоматики у больных, инфицированных вирусом SARS-CoV-2 с поражением органов пищеварения.

Учитывая, что до сих пор большая часть исследований коронавирусной инфекции сосредоточена на изучении тяжелых случаев, тогда как в реальной практике у 80% инфицированных заболевание протекает в легкой форме, актуальным является анализ клинического течения и отдаленного прогноза у этой группы больных.

Цель исследования – изучение клинических особенностей гастроэнтерологических расстройств и возможности оптимизации терапии диарейного синдрома у амбулаторных пациентов с COVID-19 с легкой формой вирусной инфекции.

Задачи:

1. Изучить особенности клинического течения и динамику образования антител к COVID-19 при наличии гастроэнтерологических симптомов.
2. Определить наиболее частые гастроэнтерологические симптомы у пациентов с COVID-19 легкой формы течения в амбулаторной практике.
3. Сравнить эффективность лечения диарейного синдрома у пациентов с COVID-19 легкой формы ком-

бинированным пребиотиком (Закофальк® NMX) с симптоматическими средствами (кишечными адсорбентами).

4. Оценить частоту развития СРК-подобных симптомов в течение 0,5 года после перенесенной коронавирусной инфекции.

Материалы и методы

Открытое сравнительное рандомизированное многоцентровое проспективное исследование проводилось на базе лечебно-профилактических учреждений г. Москвы в течение 1 года (с марта 2020 по март 2021 г.).

Группу наблюдения составили **230** пациентов, проходивших амбулаторное лечение с подтвержденным COVID-19 (выявление РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции), которые соответствовали критериям легкой степени тяжести коронавирусной инфекции (респираторные симптомы без пневмонии) [7] с исключением приема системных антибиотиков ≥ 2 дней в течение последних 3 мес.

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, – 47 лет, больше 1/2 (62,2%) составляли женщины; 98 (42,6%) человек – старше 65 лет.

У 115 пациентов наряду с респираторными симптомами выявлялись гастроэнтерологические расстройства (I группа с гастроинтестинальными симптомами). В исследование не включались больные с тяжелой сопутствующей патологией, пациенты с обострениями хронических желудочно-кишечных заболеваний, без наличия убедительных доказательств связи развития желудочно-кишечных проявлений с инфицированием SARS-CoV-2.

Контрольная группа была подобрана из 115 пациентов, идентичных по возрастному и гендерному составу, исключительно только с респираторной симптоматикой в дебюте инфекционного заболевания (К-группа с респираторными симптомами).

Исходя из задач исследования, для проведения сравнительного анализа двух вариантов лечения диарейного синдрома пациенты I группы с гастроинтестинальными симптомами были рандомизированы на 2 подгруппы: в Ia подгруппе ($n=58$) проводилось лечение комбинированным пребиотиком Закофальк® 1500 мг/сут (3 таблетки), в Ib подгруппе ($n=57$) – энтеросорбентами согласно инструкции.

Динамика клинических симптомов заболевания оценивалась прямыми собеседованиями с пациентами с использованием стандартизированных анкет и телефонных интервью.

При сравнительном анализе эффективности Закофалька и кишечных адсорбентов на редукцию гастроэнтерологических проявлений коронавирусной инфекции у исследуемых пациентов оценивались динамика нормализации частоты стула и характеристика фекалий по Бристольской шкале (БШ). Степень выраженности синдромов абдоминальной боли, метеоризма и диспепсии учитывалась отдельно (в баллах) до начала терапии и через 1, 2, 3 нед лечения: 0 баллов – симптомов нет; 1 балл – симптом слабо выраженный, с редкими эпизодами клинических проявлений, не нарушающими физической и умственной активности больного и не требующими приема лекарственных средств; 2 балла – симптом умеренно выраженный, существенно не нарушающий дневную активность больного, но заставляющий принимать лекарственные средства в порядке самопомощи; 3 балла – симптом выраженный, делающий невозможным выполнение обычной деятельности и требующий обращения к врачу.

Таблица 1. Базовая характеристика пациентов (n=230)**Table 1. Baseline characteristics of patients (n=230)**

Показатель	К-группа с респираторными симптомами (n=115)	Г группа с гастроинтестинальными симптомами (n=115)	Статистическая обработка (критерий χ^2 Пирсона)
Средний возраст (полных лет)	45,5 (18–65)	48,5 (18–72)	
Соотношение мужчины/женщины	47/68	40/75	
Неотягощенный преморбидный фон	72 (62,6%)	38 (33,0%)	
Средняя длительность симптомов заболевания до установления диагноза COVID-19, дни	3,5 (от 2 до 5)	9,5 (от 5 до 18)	
<i>Клинические проявления, абс. (%)</i>			
Респираторные симптомы легкой степени тяжести в дебюте заболевания:	115 (100)	76 (66,0)	
дизосмия	87 (75,7)	71 (93,4)	$\chi^2=4,388$ ($p<0,05$)
гипогевзия	35 (30,4)	74 (97,4)	
першение, сухость в горле	95 (82,6)	49 (42,6)	
сухой/влажный кашель	42 (36,5)	12 (10,4)	
боли в грудной клетке	15 (13,0)	7 (6,0)	
Признаки инфекционной интоксикации в дебюте заболевания:	49 (42,6)	113 (98,4)	
миалгии/оссалгии	9 (7,8)	93 (80,9)	$\chi^2=15,241$ ($p<0,001$)
слабость	31 (26,9)	72 (62,6)	
снижение аппетита	2 (13,3)	58 (50,4)	
ухудшение сна	7 (6,1)	29 (25,2)	
Лихорадка >37,5	93 (80,1)	115 (100)	
<i>Результаты исследования на SARS-CoV-2</i>			
РНК(+)	115 (100)	115 (100)	
IgM/IgA(+)	75 (65,2)	24 (20,9)	
IgG(+)	9 (7,8)	0	

Для оценки формирования и динамики иммунного ответа на коронавирусную инфекцию проводилось исследование антител иммуноглобулина (Ig) M, IgG на 14 и 30-е сутки от начала заболевания.

После получения отрицательного результата на COVID-19 (в 2 последовательных образцах дыхательных путей, собранных ≥ 24 ч друг от друга) всем пациентам группы наблюдения (n=230) в течение 0,5 года через 1, 3 и 6 мес проводились контрольные осмотры с оценкой гастроэнтерологического статуса (первые проявления или рецидив желудочно-кишечной симптоматики).

Сопутствующая патология диагностировалась согласно стандартам обследования и на основании данных медицинской документации.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием ресурса <https://medstatistic.ru>, критерия χ^2 Пирсона. В случае нормального распределения количественные переменные описывались как среднее арифметическое значение и стандартное отклонение от среднего арифметического значения (m) – $M \pm m$. Различия считались статически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$.

Результаты

Результаты проведенного исследования показывают, что развитие желудочно-кишечных симптомов при инфицировании SARS-CoV-2 достоверно чаще (67,0%) выявля-

лось у пациентов с отягощенным преморбидным фоном. Поражение органов пищеварения больше чем в 1/2 (66%) случаев ассоциировалось в дебюте заболевания с респираторными симптомами, из них достоверно чаще с гипогевзией (97,4%) и дизосмией (93,4%).

У 76 (66,1%) пациентов I группы, у которых отмечались одновременно гастроинтестинальные и респираторные симптомы, интервал между началом заболевания и проведением теста на SARS-CoV-2 равнялся 9,5 дня, что в среднем на 6 дней больше по сравнению с пациентами К-группы.

У 1/3 (33,9%) пациентов I группы респираторные симптомы отсутствовали как в дебюте заболевания, так и на протяжении всего периода наблюдения. Основанием для тестирования на COVID-19 являлись признаки инфекционной интоксикации, сопровождавшие гастроинтестинальные проявления. У этой категории пациентов отмечен наиболее длительный период появления первых симптомов заболевания и вирусным освидетельствованием: в среднем 12 дней (максимально 18 дней).

У пациентов I группы с гастроинтестинальными симптомами по сравнению с К-группой с респираторными симптомами чаще отмечались признаки инфекционной интоксикации (98,4%), при этом преобладали жалобы на миалгии/оссалгии (86,7%), общую слабость (63,7%), снижение аппетита (51,3%). Средняя длительность повы-

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов I группы с гастроинтестинальными симптомами (n=115)
Table 2. Clinical characteristics of group I patients with gastrointestinal symptoms (n=115)

Показатель	Ia, n=58 (Закофальк®), абс. (%)	Iб, n=57 (кишечные адсорбенты), абс. (%)	Статистическая обработка (критерий χ^2 Пирсона)
<i>Гастроинтестинальные симптомы</i>			
Снижение аппетита	35 (60,3)	36 (63,2)	$\chi^2=0,023$ ($p>0,05$)
Тошнота	33 (56,9)	36 (63,2)	$\chi^2=0,117$ ($p>0,05$)
Диарея:	55 (94,8)	53 (92,9)	
типы по БШ:			$\chi^2=0,005$ ($p>0,05$)
6-й	12 (21,8)	13 (24,5)	
7-й	43 (78,2)	40 (75,5)	
Среднесуточная частота испражнений	5,8±1,2	4,8±1,2	
Метеоризм	47 (81,0)	41 (71,9)	$\chi^2=0,177$ ($p>0,05$)
Боль в животе	15 (25,9)	19 (33,3)	$\chi^2=0,419$ ($p>0,05$)
Отягощенный преморбидный фон	33 (56,9)	34 (59,7)	$\chi^2=0,024$ ($p>0,05$)
<i>Коморбидная патология</i>			
Артериальная гипертензия	4 (6,9)	3 (5,3)	
Ожирение	5 (5,2)	4 (7,0)	
Сахарный диабет 2-го типа	3 (5,2)	4 (7,0)	
Гастроэнтерологические заболевания (в том числе сочетанные):	21 (36,2)	23 (40,3)	
хронический гастрит и/или функциональная диспепсия	7 (33,3)	8 (34,8)	
хронический панкреатит	6 (28,6)	7 (30,4)	
СРК	1 (4,8)	2 (8,7)	
СРК	11 (52,4)	10 (43,5)	
неалкогольная жировая болезнь печени НАЖБП	5 (23,8)	4 (17,4)	
гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	5 (23,8)	8 (34,8)	

шения температуры была достоверно больше у пациентов с одновременным наличием респираторных и гастроинтестинальных проявлений – 13,5±1,5 дня по сравнению с 4,5±1,5 дня.

По результатам исследования на SARS-CoV-2 у всех пациентов в начале наблюдения подтверждена острая фаза коронавирусной инфекции (РНК+), начало развития иммунного ответа (РНК+, IgM/IgA+) отмечено у 65,2% пациентов из К-группы с респираторными симптомами и только у 20,9% – из I группы с гастроинтестинальными симптомами. У 79,1% больных с наличием симптомов поражения органов пищеварения на момент включения в исследование отмечалась острая фаза инфекции в серонегативный период (табл. 1).

В начале исследования 72 (31,3%) пациента сообщили о явном прямом контакте с больными с подтвержденной или подозреваемой инфекцией COVID-19. В течение последующих 2 нед 22 (19,1%) человека из К-группы с респираторными симптомами и в 3 раза больше (75, 65,2%) – из I группы с гастроинтестинальными симптомами известили о новых случаях подтвержденного заражения коронавирусной инфекцией людей из своего близкого окружения.

В I группе пациентов с гастроэнтерологическими симптомами на момент включения в группу исследования наи-

более часто – у 108 (93,9%) человек отмечалась диарея длительностью от 5 до 18 дней со средней частотой испражнений 5,3±1,2 в сутки, у 83 (72,2%) – характеристика фекалий по типу 7 БШ, без примесей крови и слизи. На втором месте по частоте выявления – синдром метеоризма. Он наблюдался у 88 (76,5%) больных, наиболее редко отмечался болевой синдром – у 34 (29,6%).

У 67 (58,3%) человек I группы выявлен отягощенный преморбидный фон, из них больше чем у 1/2 (65,7%) в анамнезе имелись указания на хронические заболевания ЖКТ: чаще – СРК (47,7%), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (29,5%), *overlap*-синдром СРК с функциональной диспепсией/хроническим гастритом (29,5%); табл. 2.

При изучении динамики регресса гастроинтестинальных симптомов (табл. 3) установлено, что в Ia подгруппе (пациенты, принимавшие Закофальк®) на 7-й день лечения 52 (89,7%) человека отметили нормальное опорожнение кишечника (тип 4–5 по БШ). У достоверно меньшего числа больных (10,34%) сохранялась характеристика фекалий по БШ 6-го типа, но при частоте испражнений до 3 раз в сутки. При дальнейшем наблюдении стабильно частота стула и характеристика фекалий оставались нормальными у 57 (98,3%) человек. Все пациенты продолжали прием Закофалька 500 мг/сут в течение всего периода наблюдения.

Таблица 3. Динамика гастроинтестинальных симптомов у пациентов I группы**Table 3. Dynamics of gastrointestinal symptoms in group I patients**

День наблюдения	Iа, n=58 (Закофальк®)			Iб, n=57 (кишечные адсорбенты)		
	7-й	14-й	21-й	7-й	14-й	21-й
<i>Характеристика фекалий по БШ (n)</i>						
тип 1–3	0	1	1	7	11	11
тип 4–5	52	57	57	47	38	46
тип 6–7	6	0	0	3	8	0
Статистическая обработка (критерий χ^2 Пирсона)				$\chi^2=1,244$ ($p>0,05$)	$\chi^2=15,241$ ($p<0,001$)	$\chi^2=9,500$ ($p<0,01$)
<i>Выраженность симптома в баллах</i>						
Метеоризм	1,5	0	0	2,2	2,5	1,7
Абдоминальная боль	0	0	0	1,5	0	0

Таблица 4. Характеристика течения инфекции и динамика гуморального ответа на SARS-CoV-2**Table 4. Characteristics of the course of infection and dynamics of the humoral response to SARS-CoV-2**

Показатель	I группа с гастроинтестинальными симптомами		K-группа с респираторными симптомами (n=115)
	Iа (Закофальк®), n=58	Iб (кишечные адсорбенты), n=57	
Средний интервал между положительным и отрицательным тестом на COVID-19	35	43	33
<i>Число пациентов с наличием антител к SARS-CoV-2 (IgM, IgG, суммарные)</i>			
10-й день	35 (60,3%) $\chi^2=1,244$ ($p>0,05$)* $\chi^2=5,424$ ($p<0,05$)**	15 (26,3%) $\chi^2=9,500$ ($p<0,01$)*	72 (62,6%)
30-й день	58 (100%) $\chi^2=0,013$ ($p>0,05$)* $\chi^2=4,440$ ($p<0,05$)**	31 (54,4%) $\chi^2=5,095$ ($p<0,05$)*	112 (97,4%)
Число выздоровевших на 30-й день наблюдения: PHK(-), IgM(+), IgG(+)	53 (91,4%) $\chi^2=0,039$ ($p>0,05$)* $\chi^2=4,812$ ($p<0,05$)**	27 (47,4%) $\chi^2=6,950$ ($p<0,01$)*	110 (95,6%)

*Здесь далее в табл. 5: по отношению к K-группе с респираторными симптомами.

**По отношению к Iб подгруппе.

В Iб подгруппе пациентов, которым проводилось лечение кишечными адсорбентами, на 7-й день терапии нормальное опорожнение кишечника достигнуто у 47 (82,5%) больных, на 11-й день число пациентов с формой кала 4–5-го типа по БШ уменьшилось на 9 человек. На протяжении всего периода наблюдения пациентам Iб подгруппы проводились корректировки доз принимаемых препаратов (уменьшение суточной дозы вплоть до полной отмены при запорах). Обращает на себя внимание факт, что в этой подгруппе стабильно нормальная характеристика фекалий (4–5-й тип по БШ) у большинства пациентов (80,7%) отмечена лишь на 21-й день наблюдения.

На фоне приема Закофалька у пациентов Iа подгруппы отмечен достоверно более выраженный и стабильный регресс синдромов метеоризма и абдоминальной боли.

Средний интервал между положительным и отрицательным тестами на COVID-19 в общей когорте обследуемых составил 37 дней. Установлено, что у пациентов с гастроинтестинальными симптомами длительность вирусного заболевания зависела от проводимого лечения. У пациентов Iа подгруппы она была достоверно меньше – 35 дней против 43 дней.

При сравнительном изучении динамики гуморального ответа на SARS-CoV-2 не установлено достоверной разницы между пациентами K-группы с респираторными симптомами и пациентами Iа подгруппы с гастроинтестинальными симптомами (табл. 4): выраженный иммунный ответ на 10-й день заболевания выявлен у 61,4% пациентов (K-группа – 62,6%, Iа подгруппа – 60,3%). На 30-й день наблюдения выздоровление по данным исследования РНК и антител зафиксировано у 95,6% пациентов из K-группы с респираторными симптомами, у 91,4% – из Iа подгруппы с гастроинтестинальными симптомами, проводившими лечение Закофальком, у 47,4% – из Iб подгруппы. Число пациентов с наличием антител на 10 и 30-й день среди принимавших Закофальк® достоверно больше, чем среди принимавших кишечные адсорбенты, и недостоверно отличается от K-группы (т.е. одинаково с K-группой).

Число пациентов с наличием антител на 10 и 30-й день среди принимавших кишечные адсорбенты достоверно меньше в сравнении с K-группой. Число выздоровевших на 30-й день среди принимавших кишечные адсорбенты достоверно меньше в сравнении с K-группой.

Таблица 5. Формирование СРК-подобных симптомов после выздоровления от инфекции COVID-19**Table 5. Formation of IBS-like (IBS – Irritable Bowel Syndrome) symptoms after recovery from COVID-19 infection**

Общее число пациентов с СРК-подобной симптоматикой	I группа с гастроинтестинальными симптомами		K-группа с респираторными симптомами (n=115)
	Ia (Закофальк®), n=58	Iб (кишечные адсорбенты), n=57	
	7	19	9
Через 1 мес	$\chi^2=0,678$ ($p>0,05$)* $\chi^2=4,718$ ($p<0,05$)**	$\chi^2=12,319$ ($p<0,001$)*	
	11	24	15
Через 3 мес	$\chi^2=0,770$ ($p>0,05$)* $\chi^2=3,902$ ($p<0,05$)**	$\chi^2=10,841$ ($p<0,001$)*	
	11	29	17
Через 6 мес	$\chi^2=0,355$ ($p>0,05$)* $\chi^2=6,320$ ($p<0,05$)**	$\chi^2=13,587$ ($p<0,001$)*	

При сравнительном изучении формирования СРК-подобных симптомов в течение 0,5 года после перенесенной коронавирусной инфекции (табл. 5) установлено, что в Ia подгруппе пациентов, принимавших в острый период заболевания Закофальк®, частота формирования СРК-подобных симптомов достоверно меньше (12,1%). В течение первого месяца у 25% пациентов, не имевших ранее гастроинтестинальных симптомов, отмечалась СРК-подобная симптоматика. Частота формирования СРК-подобных симптомов после выздоровления от инфекции COVID-19 в Ia подгруппе принимавших Закофальк® через 1, 3 и 6 мес достоверно меньше, чем в Iб подгруппе принимавших кишечные адсорбенты, и не отличается от K-группы с респираторными симптомами.

У пациентов Iб подгруппы с гастроинтестинальными проявлениями COVID-19 в постинфекционном периоде через 6 мес СРК-подобная симптоматика сформировалась у 50%, что достоверно выше, чем в K-группе с респираторными симптомами и Ia подгруппе принимавших Закофальк® в период заболевания.

Обсуждение

Наличие рецепторов-мишеней для SARS-CoV-2 наряду с дыхательной системой в органах пищеварения позволяет предположить существование альтернативного пути попадания вируса в организм и может объяснять гастроинтестинальные расстройства у больных COVID-19.

Проведено исследование клинически важной группы пациентов с COVID-19 легкой степени тяжести с гастроэнтерологическими проявлениями в дебюте коронавирусной инфекции, проанализированы клинические характеристики, результаты иммунологического тестирования, а также исходы пациентов с COVID-19 с пищеварительными симптомами легкой тяжести заболевания в зависимости от выбранной тактики лечения диарейного синдрома.

Из 115 обследованных пациентов с желудочно-кишечной манифестацией инфекции у 77 (67%) человек выявлен отягощенный преморбидный фон, у 38,3% в анамнезе были указания на гастроэнтерологические заболевания (чаще – СРК). Вероятно, пациенты с ранее существующими хроническими заболеваниями ЖКТ более восприимчивы к повреждению кишечника от COVID-19, возможно, вследствие увеличения экспрессии АПФ-2-рецепторов на эпителиоцитах.

У 1/3 (39, 34%) пациентов пищеварительные симптомы, особенно диарея, доминировали в клинических проявлениях COVID-19, у 76 (66%) присутствовали одновременно гастроэнтерологические и респираторные симптомы. Ис-

ходя из того, что тестирование на COVID-19 в значительной степени ориентировано на больных с респираторными симптомами, не исключается ускользание значительной когорты пациентов с преимущественной гастроэнтерологической манифестацией с или без клинических симптомов поражения дыхательных путей от врачебного контроля. Возможно, эта группа является существенным потенциальным источником поддержания пандемии.

Установлено, что по сравнению с пациентами только с дыхательной симптоматикой (K-группа) верификация вирусной этиологии заболевания у больных I группы была проведена в среднем на 6 дней позже, а случаи подтвержденного заражения коронавирусной инфекцией людей из их близкого окружения выявлены в 3 раза чаще. Запоздалая этиологическая расшифровка поражения органов пищеварения на ранних стадиях COVID-19, по-видимому, может привести к невольному распространению инфекции среди амбулаторных больных с легкой тяжестью болезни, которые остаются недиагностированными и не знают о своем потенциале заразить других. Хотя в рамках проведенного исследования не тестировали на РНК в стуле, результаты косвенно подтверждают возможность фекально-орального пути передачи инфекции.

Несмотря на то что в исследование были включены пациенты с легкой степенью тяжести инфекционного заболевания, установлено, что у больных с гастроинтестинальными симптомами инфекция протекала тяжелее: у 100% отмечалась температура выше 37,5°C, у большего числа пациентов (98,4% против 42,6%) выявлялись признаки инфекционной интоксикации (осалгии/миалгии, общая слабость) в дебюте заболевания.

Более длительный период острой фазы инфекционного процесса, выраженные клинические проявления инфекционной интоксикации у пациентов с гастроэнтерологической манифестацией COVID-19, по-видимому, являются отражением более высокой вирусной нагрузки у этой группы больных. Связывание вируса с рецептором АПФ-2, проникновение и размножение его в энтероцитах переключают метаболические процессы и энергообеспечение на себя. Это приводит к снижению энергообеспечения эпителия. При вирусной инфекции в условиях энергодефицита нарушаются процессы роста, дифференцировки и функциональной активности колоноцитов, митохондрии модулируют иммунные реакции, приводящие к усилению воспаления. Этот несбалансированный иммунный ответ может привести к дисбиозу, влияя на деятельность иммунных, эпителиальных и энтерохромаффинных клеток кишечника [4].

Следствием микробиологических нарушений при инфицировании SARS-CoV-2 являются не только поврежденные барьерной функции кишечника, повышение кишечной проницаемости, нарушение всасывания воды из просвета кишки, усиление провоспалительного потенциала внутрикишечного содержимого и «токсикомовой» нагрузки на организм. Нарушение состава и функции микробиома и виroma кишечника приводит к нарушению взаимодействия оси «кишечник–легкие». Косвенным доказательством этого положения является выявленная в результате сравнительного исследования большая длительность инфекционного заболевания у пациентов Iб подгруппы с гастроинтестинальными проявлениями COVID-19, которым не проводилось лечение комбинированным пребиотиком Закофальк®. Число выздоровевших на 30-й день наблюдения в К-группе на 48,2% выше по сравнению с Iб подгруппой, но практически не отличается от Ia подгруппы, в которой пациентам проводилась коррекция дисбиоза препаратом Закофальк®.

По результатам исследования установлено, что из гастроинтестинальных симптомов чаще отмечалась диарея (93,9%) 7-го типа по БШ (72,2%). Эти данные подчеркивают, что в период пандемии у пациентов с острым развитием послаблений стула после возможного контакта с COVID-19 следует подозревать коронавирусную причину диареи даже при отсутствии респираторных симптомов и лихорадки. Пациенты должны быть мотивированы на соблюдение противоэпидемических мероприятий еще до проведения тестирования на инфекцию и при появлении диареи безотлагательно обращаться за медицинской помощью. Оптимально тестирование на COVID-19 должно быть выполнено с использованием как дыхательных, так и стул-образцов, если таковые имеются.

В пользу COVID-19, в отличие от обострения хронического заболевания ЖКТ, могут свидетельствовать характерный эпидемиологический анамнез, более быстрое возникновение клинических проявлений, последующее (или одновременное) развитие респираторных симптомов, аносмии, лихорадки, общей слабости, положительный анализ на РНК (IgM) SARS-CoV-2. При этом следует иметь в виду, что на фоне тяжелого течения и агрессивной терапии COVID-19 вполне возможно обострение хронического заболевания ЖКТ [8].

Результаты проведенного сравнительного изучения результативности лечения диарейного синдрома, вызванного коронавирусной инфекцией, доказывают, что эффективность комбинированного пребиотика Закофальк® в нормализации опорожнения кишечника, купировании синдромов метеоризма и абдоминальной боли, динамике формирования иммунного ответа, профилактике формирования СРК-подобных

расстройств в отдаленном постинфекционном периоде достоверно выше.

Исходя из парадигмы доминирующего повреждения микробно-слизистого барьера кишечной стенки при гастроэнтерологических проявлениях COVID-19 [9], основной задачей терапии диарейного синдрома является восстановление количества и видового разнообразия бактерий, образующих масляную кислоту, – бутиратпродуцирующие бактерии. В настоящее время только для бутирата доказана способность предотвращать гибель кишечного эпителия, вызванную SARS-CoV-2, за счет подавления генов активации вируса. Бутират активирует толл-подобные рецепторы сигнальных путей противовирусного иммунитета, нарушенного у пациентов с COVID-19, и, по-видимому, повышает выработку интерферонов I и 3-го типа в кишечнике [10].

В качестве препарата бутирата нами использовался Закофальк® (Др. Фальк Фарма ГмБХ, Германия). Активность масляной кислоты в препарате Закофальк® усиливается присутствием инулина, который обладает способностью стимулировать рост физиологической кишечной флоры и вносит свой вклад в эндогенную продукцию бутирата.

Заключение

У пациентов с новой коронавирусной инфекцией возможна гастроэнтерологическая манифестация COVID-19 без дыхательной симптоматики. Хронические заболевания ЖКТ могут быть фактором риска развития гастроинтестинальных проявлений COVID-19.

Повреждение ЖКТ коронавирусом SARS-CoV-2 оказывает влияние на тяжесть инфекционного синдрома и задерживает формирование полноценного иммунного ответа даже при легком течении инфекции. Диарея является наиболее распространенным гастроэнтерологическим проявлением новой коронавирусной инфекции COVID-19. В легких случаях (амбулаторные больные) для снижения тяжести вирусного поражения кишечника, повышения противовирусного кишечного иммунитета и для купирования кишечных симптомов коронавируса целесообразно назначение Закофалька в начальной дозе 3 таблетки в сутки.

Применение Закофалька в клинической практике лечения гастроэнтерологических проявлений COVID-19 является перспективным методом снижения риска формирования СРК-подобного синдрома, индуцированного инфицированием коронавирусом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

АПФ-2 – ангиотензинпревращающий фермент 2
БШ – Бристольская шкала
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

СРК – синдром раздраженного кишечника
Ig – иммуноглобулин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Зольникова О.Ю., и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения. *Российский журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(2):7-13 [Ivashkin VT, Sheptulin AA, Zolnikova OYu, et al. New Coronavirus Infection (COVID-19) and Digestive System. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(2):7-13 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2020-30-3-7
- Zarifian A, Bidary MZ, Arekhi S, et al. Gastrointestinal and hepatic abnormalities in patients with confirmed COVID-19:

- a systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2020. DOI:10.1002/jmv.26314.doi:10.1002/jmv.26314
3. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1518-9. DOI:10.1053/j.gastro.2020.02.054
 4. Saleh J, Peyssonnaud C, Singh KK, Edeas M. Mitochondria and microbiota dysfunction in COVID-19 pathogenesis. *Mitochondrion*. 2020;54:1-7. DOI:10.1016/j.mito.2020.06.008
 5. Zuo T, Zhang F, Lui GCY, et al. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology*. 2020;159(3):944-955.e8. DOI:10.1053/j.gastro.2020.05.048
 6. Tang L, Gu S, Gong Y, et al. Clinical significance of the correlation between changes in the major intestinal bacteria species and COVID-19 severity. *Engineering*. 2020. DOI:10.1016/j.eng.2020.05.013
 7. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 3 (03.03.20) [Temporary methodical recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 3 (03.03.20) (in Russian)].
 8. Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дощицин 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 [Grinevich VB, Gubonina IV, Doshchitsin VL, et al. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National Consensus Statement 2020. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2020;19(4):2630 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2020-2630
 9. Бахарев С.Д., Бауло Е.В., Быкова С.В., и др. COVID-19 и тонкая кишка. *Терапевтический архив*. 2021;93(3):343-7 [Bakharev SD, Baulo EV, Bykova SV, et al. COVID-19 and the small intestine. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(3):343-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.03.200662
 10. Li J, Richards EM, Handberg EM, et al. Butyrate Regulates COVID-19-Relevant Genes in Gut Epithelial Organoids From Normotensive Rats. *Hypertension*. 2021;77(2):e13-e16. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16647

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.07.2021



OMNIDOCTOR.RU