

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра гастроэнтерологии и нутрициологии

**ВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ COVID-19 С АКЦЕНТОМ НА
ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ**

Учебно-методическое пособие

Минск, БелМАПО
2022

УДК 616.3:616.9.98COVID-19:578.834.ISARS-Cov-2(075.9)

ББК 54.13+55.1я73

В 52

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Государственного учреждения образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»
от 29.12.2021 (протокол № 9)

Авторы:

Адаменко Е.И., доцент кафедры кафедрой гастроэнтерологии и нутрициологии БелМАПО, кандидат медицинских наук, доцент

Жарская О.М., доцент кафедры кафедрой гастроэнтерологии и нутрициологии БелМАПО, кандидат медицинских наук, доцент

Карасева Г.А., доцент кафедры кафедрой гастроэнтерологии и нутрициологии БелМАПО, кандидат медицинских наук, доцент

Мараховский Ю.Х., заведующий кафедрой гастроэнтерологии и нутрициологии БелМАПО, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Международной Академии Наук Евразии

Рецензенты:

Титов Л.П., заведующий Лабораторией клинической и экспериментальной микробиологии ГУ «РПНЦ эпидемиологии и микробиологии», член-корреспондент НАН Беларуси, заслуженный деятель науки Беларуси, академик Российской академии медицинских наук и Российской академии медико-технических наук, доктор медицинских наук, профессор

Кафедра пропедевтики внутренних болезней Учреждения образования «Витебский государственный медицинский университет», доктор медицинских наук, профессор

В 52 **Вирусная** инфекция Covid-19 с акцентом на заболевания органов пищеварения :
учеб.-метод. пособие / Е.И. Адаменко, О.М. Жарская, Г.А. Карасева,
Ю.Х. Мараховский. – Минск : БелМАПО, 2022. – 108 с.

ISBN 978-985-584-681-0

Данное учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательной программы переподготовки по специальности «Гастроэнтерология», (дисциплины: «Клиническая патофизиология в гастроэнтерологии», «Заболевания пищевода и желудка», «Заболевания кишечника»), повышения квалификации из числа врачей-терапевтов, врачей-гастроэнтерологов, врачей общей практики, других врачей терапевтического и хирургического профилей.

В учебно-методическом пособии представлен критический систематизированный анализ клинически значимых междисциплинарных особенностей реакций органов пищеварения у пациентов с вирусной инфекцией SARS-CoV-2, изложены сведения об особенностях действия коронарновирусной инфекции на органы пищеварения, вариантность клинических проявлений такого действия, с краткой характеристикой индивидуализации иммунобиома, метаболома, генома и эпигенома.

УДК 616.3:616.9.98COVID-19:578.834.ISARS-Cov-2(075.9)

ББК 54.13+55.1я73

ISBN 978-985-584-681-0

© Адаменко Е.И и [и др.], 2022

© Оформление БелМАПО, 2022

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	5
Общая характеристика особенностей COVID-19 вирусной инфекции	7
Вариантность иммунной реакции организма человека на вирусную инфекцию SARS-CoV -2	17
Напоминания по определению иммунитета	18
Что хорошо доказано по иммунному ответу на вирусную инфекцию	19
Иннативные иммунные реакции на вирус	20
Адаптивные иммунные ответы на вирусную инфекцию	23
Особенности иммунной системы в некоторых группах повышенного риска заражения вирусом SARS-CoV-2	27
Иммунные реакции и печень	28
Использованная литература	33
Особенности инфекционной диареи, и её последствия	41
Этиологические факторы инфекционной диареи	41
Характеристики COVID-19-ассоциированной диареи	45
Патогенез COVID-19-ассоциированной диареи	47
Профилактика	48
Лечение	48
Рекомендации по питанию ВОЗ (2012 г.)	54
Хроническая диарея	54
Использованная литература	56
Воспалительные заболевания кишечника- группа риска заражения COVID-19	58
Использованная литература	68
Реакция печени на инфекцию COVID-19	69
Вариантность поражения печени	69

Патоморфология печени	72
Клинико-лабораторная картина	72
Стандартизация патологии печени на основе национального клинического протокола	74
Рекомендации Европейского общества по заболеваниям печени (EASL)	79
Использованная литература	82
Постинфекционный синдром раздраженного кишечника	84
Общие сведения	84
Клинические признаки	86
Распространенность	88
Факторы риска	90
Лечение	97
Обсуждение и утверждения в международных материалах	100
Выводы	102
Использованная литература	103
Интернет ресурсы по инфекции COVID-19	106

ВВЕДЕНИЕ

Первое упоминание, в интернет-ресурсах, о гастроэнтерологических аспектах вирусной инфекции COVID-19 относится к началу марта 2020 года. Было акцентирование на то, что пациенты с COVID-19 имеют симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, в частности диарею. На этом основании была высказана возможность фекально-оральной передачи вирусной инфекции. Данные предыдущих исследований SARS показали, что тропизм желудочно-кишечного тракта (SARS-CoV) коронавируса SARS было подтверждено обнаружением вируса в биоптатах слизистой оболочки и стуле, даже у пациентов после разрешения основных симптомов.

Международный фонд «Crohn and Colitis» издал рекомендации для пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК). Согласно руководству, пациенты с ВЗК, как группа риск заражения, должны получать информацию от специалистов и местных органов здравоохранения о вариантах местного риска заражения, как и о мерах предосторожности в своем сообществе.

Затем четыре основных гастроэнтерологических общества (Американская ассоциация по изучению заболеваний печени, Американский колледж гастроэнтерологии, Американская гастроэнтерологическая ассоциация и Американское общество по гастроинтестинальной эндоскопии) объединились, чтобы предоставить клиническую информацию об особенностях инфекции COVID-19 при заболеваниях органов пищеварения.

Пищеварительные симптомы были распространены у пациентов с COVID-19, по данным американского журнала Gastroenterology. У пациентов с этими симптомами было больше времени от начала симптомов до обращения за медицинской помощью, и их прогноз был хуже по сравнению с пациентами без гастроэнтерологических симптомов.

Уже в первых публикация по инфекции сообщалось следующее: клиницисты должны признать, что пищеварительные симптомы, такие как диарея, могут быть характерной чертой COVID-19, и что они должны быть включены в индекс подозрения на инфекцию, без необходимости дальнейшего наблюдения, в ожидании респираторных симптомов.

При этом интернет пропитан лженаучными утверждениями типа «коровья моча, отбеливатель и кокаин рекомендованы в качестве лекарств от COVID-19». Пандемия была названа утечкой биологического оружия, побочным продуктом беспроводной технологии 5G и политическим обманом, и ко всей это чуши прибегают, в том числе, и врачи. Бесчисленные гуру здоровья и практики альтернативной медицины выдвинули бездоказательные зелья, таблетки и методы, как способы «повысить» иммунную систему.

Чем больше обследуются и изучаются пациенты с SARS-CoV-2, тем больше накапливается достоверных данных о новом коронавирусе и путях заражения им, процессах ответа на заражение, течение инфекционного процесса.

Однако многие процессы и эффекты воздействия остаются неясными. Такая ситуация описывается в теории принятия решений, как принятие решений в условиях неопределённости. Условиями неопределённости считается ситуация, когда результаты принимаемых решений неизвестны. Врачи при вирусной инфекции находятся в состоянии неопределенности и ожидаемой ценности (эффективности и безопасности), т.е. перед лицом множества действий, когда каждое из которых может дать несколько возможных результатов с различными вероятностями.

Как врачи реагируют в ситуации неопределенности. Первый вариант, когда мы даем быстрый отклик или решение (инсайт): нам не надо задумываться, мы сразу принимаем решение о том, что видим. Мы склонны подменять имеющуюся проблему сходной, которую мы до этого уже решили. То есть, мы полагаемся на наш опыт и решаем новую задачу по аналогии с предыдущей. Такой вариант сопряжен с определенными ошибками, и иррациональностью в принятии решений. Второй вариант конкретного решения задачи сопряжен с поиском диапазона возможных решений на основе имеющихся знаний и затратой когнитивных усилий.

Задачей экспертов при ситуации неопределенности является предложение рациональных процедур с идентификацией всех возможных результатов, определением их ценности (положительные или отрицательные), доказательности и степени вероятностей.

К сожалению, и эксперты находятся в состоянии неопределенности из-за недостатка данных и их малого объема. Поэтому почти каждый документ и публикация по вирусной инфекции SARS-CoV-2 содержит ключевые слова «временные», «недостаточные», «не прошедшие экспертизу».

Это означает, что, в будущем, мы можем поставить под сомнение многочисленные меры, которые были приняты в начале пандемии и которые сейчас могут показаться противоположными: нецелевыми или, возможно, даже ненужными.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСОБЕННОСТЕЙ COVID-19 ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Коронавирусы относятся к представителям семейства Coronaviridae, подсемейства Orthocoronavirinae, отряду Nidovirales. Подсемейство Orthocoronavirinae по результатам серологического и филогенетического анализа включает четыре рода: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus и Deltacoronavirus. Роды Alphacoronavirus и Betacoronavirus инфицируют млекопитающих, тогда как Gammacoronavirus и Deltacoronavirus коронавирусами инфицируют птиц.

До 2002 г. коронавирусы, включая виды HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 и HCoV-NKU1, рассматривались в качестве агентов, вызывающих нетяжелые заболевания верхних дыхательных путей (с крайне редкими летальными исходами).

В конце 2002 г. эпидемия острого тяжелого респираторного синдрома, вызванная Betacoronavirus - SARS-CoV, продемонстрировала, что коронавирусы способны вызывать не только легкие и среднетяжелые острые респираторные заболевания, но и тяжелые (вплоть до летальных) первичные вирусные пневмонии. Всего за период эпидемии SARS-CoV в 37 странах по миру было зарегистрировано более 8000 случаев, из них 774 со смертельным исходом. Природным резервуаром SARS-CoV служат летучие мыши, промежуточные хозяева – верблюды и гималайские циветты. С 2004 г. новых случаев атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV, не зарегистрировано.

В 2012 г из Саудовской Аравии в другие страны распространилась эпидемия нового коронавируса также принадлежащего к роду Betacoronavirus MERS (MERS-CoV), обуславливающего развитие ближневосточного респираторного синдрома. Основным природным резервуаром коронавирусов MERS-CoV являются одногорбые верблюды (дромадеры). С 2012 г. по 31 января 2020 г. зарегистрировано 2519 случаев коронавирусной инфекции, вызванной вирусом MERS-CoV, из которых 866 закончились летальным исходом. В настоящий момент MERS-CoV продолжает циркулировать и вызывать новые случаи заболевания.

Особенностью MERS-CoV и SARS-CoV вирусов, отличающих их от ранее известных видов коронавирусов, приводящих к развитию нетяжелых заболеваний верхних дыхательных путей, является тропность к рецепторам дипептидилпептидаза 4 (DPP4) и ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2), локализованных, в том числе в нижних дыхательных путях, что и обуславливает возможность развития первичных вирусных пневмоний.

Новый коронавирус SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус. Генетическая последовательность SARS-CoV-2 на $\geq 70\%$ сходна с таковой SARS-CoV, кроме того, для инфицирования человека SARS-CoV-2 использует тот же рецептор (ACE2), как и SARS-CoV. При этом, SARS-

CoV-2, так же как и коронавирусы SARS-CoV, MERS-CoV отнесен ко II группе патогенности.

Геном SARS-CoV-2 (размер 30 kb) представлен одноцепочечной РНК позитивной полярности и кодирует неструктурный полипротеин (ORF1a / b), при расщеплении которого образуется 15/16 белков, из них 4 структурных протеина - поверхностный гликопротеин (S), трансмембранный белок (M), белок оболочки (E) и нуклеокапсидный протеин (N) и 5 вспомогательных белков (ORF3a, ORF6, ORF7, ORF8 и ORF9), необходимых для сборки вириона и последующего инфицирования (Рисунок 1).

Размер вириона SARS-CoV-2 составляет 50-200 нм. Наружная мембрана SARS-CoV-2, полученная от клетки – хозяина, покрыта шипами гликопротеина S и окружает вирусную РНК, которая заключена в нуклеокапсид, сформированный фосфорилированным белком N (50-60 кДа).

∞ Белок M (23-35 кДа) является трансмембранным. Пентамеры белка E (9-12 кДа) способны формировать ионные каналы и представляют собой важный фактор вирулентности коронавируса.

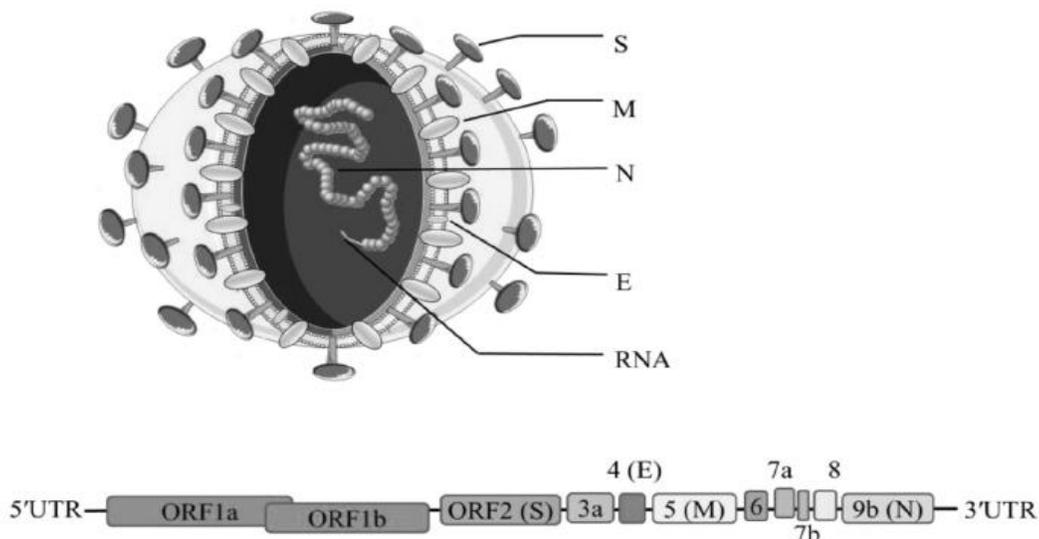


Рисунок 1. Геном и структура коронавируса SARS-CoV-2.

Возможность коронавирусов инфицировать различные виды организмов может быть объяснена разнообразными стратегиями проникновения вириона в клетку-мишень. Понимание механизма проникновения SARS-CoV-2 в целевые (целевые) клетки позволяет определить основные органы-мишени и системы организма, вовлекаемые в патологический процесс, а также определить возможные терапевтические точки приложения для разработки лекарственных средств.

Проникновение коронавируса в клетку-мишень требует успешного завершения двух основных этапов инфицирования – адгезии к поверхностному

рецептору клетки-хозяина и слияние вирусной мембраны с мембраной клетки хозяина.

Рецепторная адсорбция и проникновение коронавируса внутрь клетки-мишени в значительной степени контролируется поверхностным гликопротеином S, который представляет собой трансмембранный белок 1 типа, длиной 1200-1400 аминокислотных остатков, формирующих короткий эндодомен и длинный эктодомен. Эктодомен S гликопротеина состоит из двух функциональных единиц – S1 и S2, обеспечивающих адгезию коронавируса к рецептору клетки-хозяина (S1) и слияние мембран вириона и клетки-мишени (S2).

В качестве рецептора клетки – мишени для S гликопротеина SARS-CoV-2 выступает ангиотензин превращающий фермент 2 (ACE2 - angiotensin converting enzyme 2), катализирующий превращение ангиотензина I и II в ангиотензин. Этот же рецептор для инфицирования клетки-мишени используют коронавирусы SARS-CoV, BtRsCov, HCoV-NL63. Следует отметить, что ACE 2 не является универсальным рецептором для всех видов коронавируса: MERS-CoV использует в качестве рецептора дипептидилпептидазу 4, коронавирусы AlphaCoV-1 и HCoV-229E – аланинаминопептидазу (APN).

Важным фактором, определяющим клеточный и тканевой тропизм SARS-CoV-2, а также моделирование патогенности вируса является процесс протеолитической активации гликопротеина S, который обеспечивает адсорбцию вируса на поверхности ACE 2 рецептора и последующее слияние мембран SARS-CoV-2 и клетки-мишени.

В процессе протеолитической активации S гликопротеина принимают участие несколько видов протеаз таргетной клетки, основными из которых являются фурин и TMPRSS2 протеаза.

Фурин относится к подмножеству протеиновых конвертаз, широко экспрессируемых различными видами клеток, и обеспечивает в организме человека активацию ряда белков, включая факторы роста, молекулы адгезии и др.

Расщепление гликопротеина S вируса SARS-CoV-2 протеиновой конвертазой фурина на S1 и S2 функциональные субъединицы обуславливает возможность S1 домену претерпевать петлеобразные конформационные движения, что обуславливает возможность адсорбции S1 домена к поверхности ACE 2 рецептора клетки-мишени.

TMPRSS2 (Transmembrane protease, serine 2) относится к семейству трансмембранных сериновых протеаз 2 типа после взаимодействия S1 субъединицы гликопротеина S и ACE 2 рецептора обеспечивает прайминг S гликопротеина, активацией S2 субъединицы с последующим конформационным изменением S гликопротеина и слиянием мембраны SARS-CoV-2 вируса с мембраной клетки-хозяина.

Таким образом, процесс активации S гликопротеина для инвазии SARS-CoV-2 в клетку-мишень проходит ряд стадий, включающих:

- прайминг S гликопротеина протеазой фурин с активацией S1 субъединицы;
- адгезия поверхностной S1 субъединицы к ACE 2 рецептору клетки-мишени;
- прайминг S гликопротеина протеазой TMPRSS2 с активацией S2 субъединицы;
- слияние мембраны вириона с мембраной клетки-мишени (Рисунок 2).



Рисунок 2. Этапы активации S гликопротеина SARS-CoV-2 коронавируса.

10

Таким образом, белок S представляет собой мишень для опосредованной антителами нейтрализации и является основой для разработки вакцины. После проникновения нуклеокапсида SARS-CoV-2 в цитоплазму клетки-мишени, вирионная РНК выступает в качестве матричной РНК для синтеза двух протяженных полипротеинов pp1a и pp1b длиной порядка 2000 и 7000 аминокислотных остатков, соответственно, которые затем котрансляционно нарезаются протеазами на 16 неструктурных белков, регулирующих дальнейшую репликацию. Одним из важнейших неструктурных белков является РНК-зависимая РНК полимераза, которая синтезирует комплементарную вирионной нить РНК негативной полярности, выступающую матрицей для синтеза геномных РНК. Помимо этого, РНК-зависимая РНК полимераза синтезирует на матрице геномной РНК серию субгеномных РНК негативной полярности с разрывом цепи и переносом ее 3'-матрицы, в результате чего все негативные РНК этой серии имеют одинаковые 5' и 3'-фланги и центральные части различной степени вложенности друг в друга. Эта особенность синтетического аппарата общая для всех представителей отряда Nidovirales, из-за которой он и получил свое название от лат. nidus (гнездо). Далее негативные РНК используются в качестве матрицы для синтеза субгеномных матричных РНК позитивной полярности, с которых считываются структурные белки. Сборка дочерних вирионов происходит в эндоплазматическом ретикулуме, и затем они покидают клетку хозяина путем экзоцитоза.

С учетом механизма адгезии SARS-CoV-2 к рецептору ACE 2 клетки-мишени, предполагается, что клетки, одновременно экспрессирующие ACE 2 рецептор и TMPRSS2 протеазу являются наиболее подверженными инфицированию. Кроме того, SARS-CoV-2 может проникать и в TMPRSS2-отрицательные клетки с использованием цистеиновой протеазы - катепсин В / L7, которая экспрессируется 70–90% ACE2 позитивных клеток.

Высокую экспрессию ACE 2 белка продемонстрировали клетки различных видов тканей, включая альвеолярные эпителиоциты 2 типа паренхимы легких, клетки многослойного плоского эпителия пищевода, энтероциты подвздошной кишки и эпителиальные клетки ободочной кишки, холангиоциты, миокардиальные клетки, клетки проксимальных канальцев почек, эпителиальные клетки мочевого пузыря и яичек.

В сравнении с ACE 2 рецептором, для TMPRSS2 протеазы характерен более широкий диапазон экспрессии в различных типах тканей.

Среди клеток дыхательных путей наиболее высокая совместная экспрессия белка ACE2 и TMPRSS2 протеазы выявлена в дифференцирующихся ресничных и бокаловидных клетках эпителия, локализованных на границе раздела воздух-жидкость в носовой полости. Экспрессия ACE2 рецептора обнаружена в эпителии бронхов, а также в альвеолярных эпителиальных клетках 2 типа паренхимы легкого, играющих основную роль в патогенезе SARS-CoV-2 вирусной инфекции. Среди эпителиальных клеток легкого альвеолоциты 2 типа, экспрессирующие ACE2 рецептор, составляют около 1,7%, при этом ACE2-позитивные альвеолярные эпителиальные клетки 2 типа играют роль в регулировании процессов хронического воспаления, развитии фиброза и участвуют в обеспечении врожденных механизмов иммунной регуляции. Инфицирование вирусом SARS-CoV-2 ACE2-позитивных альвеолоцитов 2 типа способно приводит к ко-экспрессии ряда регуляторных генов участвующих в развитии патологических фенотипов, таких как острый респираторный дистресс синдром, фиброз легких и др.

Совместная экспрессия ACE2 и TMPRSS2 протеазы в других тканях с барьерной поверхностью может указывать на необходимость дальнейшего изучения альтернативных путей передачи SARS-CoV-2.

Высокая экспрессия рецептора ACE2 и TMPRSS2 дифференцированными энтероцитами свидетельствует о возможности SARS-CoV-2 реплицироваться в эпителиальных клетках тонкого кишечника. Кроме того, способность инфицирования энтероцитов SARS-CoV-2 была подтверждена путем проведения конфокальной электронной микроскопии инфицированных клеточных культур энтероцитов путем обнаружения высоких титров вирусных частиц. Представленные данные свидетельствуют о том, что кишечник представляет собой еще один орган-мишень для вируса SARS-CoV-2 и объясняет возможность выделения вирусных частиц с фекалием.

Совместная экспрессия ACE2 и TMPRSS2 протеинов в поверхностных конъюнктивных клетках может объяснить глазной фенотип заболевания, наблюдаемый у некоторых пациентов с SARS-CoV-2 инфекцией.

Установлено, что диссеминация SARS-CoV-2 из системного кровотока или через пластинку решетчатой кости может привести к поражению головного мозга. Изменение обоняния у больного на ранней стадии заболевания может

свидетельствовать как о поражении ЦНС, так и об отеке слизистой оболочки носоглотки.

В патогенезе SARS-CoV-2 инфекции важная роль отведена развитию иммунной реакции в ответ на репликацию вируса. В настоящее время проводится ряд исследований по оценке потенциальной иммунной реакции при инфицировании вирусом SARS-CoV-2. Большинство из представленных исследований продемонстрировали возможность развития неконтролируемого иммунного ответа, обусловленного гиперактивацией макрофагов и моноцитов.

Репликация SARS-CoV-2 и последующее высвобождение вирусных частиц приводит к развитию пироптоза ACE2-позитивных клеток. Пироптоз представляет собой вариант запрограммированной клеточной гибели, сопровождающейся иммунным воспалением. Активация фермента каспазы-1 при пироптозе инфицированных клеток приводит к нарушению целостности плазматической мембраны и быстрому высвобождению клеточных структур, включая молекулы АТФ и нуклеиновые кислоты. Кроме того, под действием каспазы-1 происходит образование активных форм интерлейкина 1 β (ИЛ-1 β) и интерлейкина-18 (ИЛ-18), которые способствуют миграции лейкоцитов в ткань, увеличивают секрецию интерферона γ и активируют Т-лимфоциты и макрофаги.

Высвобожденные из клетки молекулярные структуры, включая АТФ, ДНК, а также вирусные РНК распознаются антиген-презентирующими клетками (АПК) с последующей секрецией в кровь провоспалительных цитокинов и хемокинов Th1-опосредованного иммунного ответа, включая интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерферон гамма (ИФН- γ), макрофагальные воспалительные белки 1 α и 1 β , хемоаттрактант моноцитов-1 (MCP1). Провоспалительные цитокины способствуют дополнительному притоку из крови иммуннокомпетентных клеток, преимущественно моноцитов и Т-лимфоцитов, способствуя дальнейшему развитию воспаления.

Лимфоцитарная инфильтрация легких может объяснить лимфопению и повышенное нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение в периферической крови, наблюдаемое примерно у 80% пациентов с инфекцией SARS-CoV-2. Ряд исследований продемонстрировали наличие SARS-CoV-2 вируса в Т-лимфоцитах, макрофагах и дендритных клетках инфицированных пациентов. Непосредственное уничтожение вируса лимфоцитами также может способствовать развитию лимфопении у пациентов с SARS-CoV-2 инфекцией, кроме того наличие вирусных частиц в моноцитах и макрофагах обуславливает aberrantную выработку цитокинов и дополнительно стимулирует провоспалительные реакции.

SARS-CoV-2 вирусная инфекция угнетает развитие реакций врожденного иммунного ответа. Предполагается, что структурные и неструктурные белки SARS-CoV-2 способны нарушать выработку интерферона путем развития ряда

патогенетических реакций, включая нарушение распознавания вирусной РНК паттерн-опознающим рецептором (PRR), угнетение передачи сигналов от PRR через ТВК1/ингибитор ядерного фактора κB (NF- κB), деградацию мРНК клетки-хозяина и ингибирование процесса трансляции протеинов. Угнетение иммунного ответа, опосредованного интерфероном, способствует репликации вируса, повышению интенсивности процессов пироптоза и развитию aberrантной иммунной реакции.

Повреждение легочной ткани у пациентов с SARS-CoV-2 инфекцией обусловлено как чрезмерным действием протеаз и свободных форм кислорода иммуноопосредованных клеток, так и непосредственным прямым действием вируса. Оба фактора приводят к диффузному альвеолярному повреждению, включая десквамацию альвеолярных клеток, образование гиалиновой мембраны и отек легких. Развитие интерстициального и альвеолярного отека приводит к разрушению сурфактанта и коллапсу альвеол, в результате резкого нарушения газообмена развивается острый респираторный дистресс-синдром. Дыхательная недостаточность является причиной смерти в 70% случаев смертельного исхода пациентов с SARS-CoV-2 вирусной инфекцией.

Стоит отметить, что у большинства пациентов с SARS-CoV-2 инфекцией иммунокомпетентные клетки приводят к элиминации вируса, активность иммунной реакции снижается и наступает период выздоровления. Однако, в некоторых случаях возможно развитие дисфункционального иммунного ответа, называемого цитокиновым штормом, который ассоциирован с образованием избыточного количества провоспалительных макромолекул. У пациентов с тяжелой формой SARS-CoV-2 при развитии цитокинового шторма в плазме крови обнаруживаются высокие уровни ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-10, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), IP-10, MCP1, макрофагального воспалительного белка 1 α (MIP1 α) и фактор некроза опухоли (TNF).

Цитокиновый шторм обуславливает запуск ряда патогенетических реакций, которые проявляются системными клиническими симптомами: IFN- γ обуславливает лихорадку, озноб, головную боль, головокружение и усталость; TNF- α - гриппоподобные симптомы, сопровождающиеся лихорадкой, общим недомоганием и усталостью, также могут развиваться признаки кардиомиопатии. ИЛ-6 обуславливает повышенную проницаемость сосудов, активирует систему комплемента и запускает каскад патологических коагуляционных реакций, приводящих к развитию ДВС-синдрома. ИЛ-6, также как и TNF- α , способствует кардиомиопатии, наблюдающейся у пациентов с тяжелыми формами SARS-CoV-2 инфекции. Кроме того, повышенный уровень TNF, может индуцировать развитие септического шока и полиорганной недостаточности. Развитие цитокинового шторма, проявляющегося симптомами сепсиса и полиорганной недостаточностью, явилось причиной смерти в 28% случаев летальных исходов пациентов с SARS-CoV-2 вирусной инфекцией.

Необходимо отметить, что многие аспекты патогенеза коронавирусной инфекции нуждаются в дальнейшем комплексном изучении.

Постоянно продолжается поиск ответов на вопрос: как коронавирус поражает клетки? Ответ к концу 2021 года выглядит следующим образом.

Все начинается с шипов. Каждый вирион SARS-CoV-2 имеет внешнюю поверхность, усеянную 24-40 случайно расположенными белками-шипами, которые являются его ключом к слиянию с клетками человека ². Для других типов вирусов, таких как грипп, белки внешнего слияния являются относительно жесткими. Однако шипы SARS-CoV-2 чрезвычайно гибкие и шарнирно соединяются в трех точках, согласно работе, опубликованной в августе 2020 года работниками специалистами Института биофизики Макса Планка во Франкфурте, Германия ³. Это позволяет шипам вертеться, раскачиваться и вращаться, что может облегчить им сканирование поверхности клетки и их связывание с человеческой клеткой. Беспокоящиеся всех варианты SARS-CoV-2, как правило, имеют мутации в субъединице S1 белка-шипа, который отвечает за связывание с рецептором ACE2. (Вторая спайковая субъединица, S2, вызывает слияние вируса с мембраной клетки-хозяина.) Вариант Alpha, например, включает десять изменений в последовательности белка-шипа, которые приводят к тому, что белок RBD с большей вероятностью остаются в «верхнем» положении. Вариант Delta, который сейчас распространился по всему миру, содержит несколько мутаций в субъединице S1, в том числе три в RBD, которые, по-видимому, улучшают способность RBD связываться с ACE2 и уклоняться от реакции иммунной системы. Как только вирусные шипы связываются с ACE2, другие белки на поверхности клетки-хозяина инициируют процесс, который приводит к слиянию вирусной и клеточной мембран. Вирус, вызывающий SARS, SARS-CoV, использует для проникновения один из двух ферментов протеазы хозяина: TMPRSS2 (произносится как «tempress two») или катепсин L. TMPRSS2 - более быстрый путь проникновения, но SARS-CoV часто проникает через эндосомы. - пузырь, окруженный липидами, который зависит от катепсина L. Однако, когда вирионы попадают в клетки этим путем, противовирусные белки могут улавливать их. SARS-CoV-2 отличается от SARS-CoV, потому что он эффективно использует белок TMPRSS2, фермент, обнаруженный в больших количествах за пределами респираторных клеток. Во-первых, TMPRSS2 разрезает сайт на субъединице S2 шипа. Этот разрез показывает ряд гидрофобных аминокислот, которые быстро проникают в ближайшую мембрану клетки-хозяина. Затем удлиненный шип складывается обратно, как застежка-молния, заставляя мембраны вируса и клетки сливаться. Затем вирус выбрасывает свой геном прямо в клетку. Согласно работе, опубликованной в апреле 2021г Барклай и ее коллегами из Имперского колледжа Лондона, считают, что вторгаясь этим подпружиненным способом, SARS-CoV-2 заражает быстрее, чем SARS-CoV, и избегает попадания в эндосомы. Быстрое проникновение вируса с

использованием TMPRSS2 объясняет, почему хлорохин не работал в клинических испытаниях в качестве средства лечения COVID-19, несмотря на ранние многообещающие исследования. После того, как вирус вводит свой геном РНК в клетку, рибосомы в цитоплазме переводят два участка вирусной РНК в длинные цепочки аминокислот, которые затем расщепляются на 16 белков, в том числе многие из них участвуют в синтезе РНК. Позже генерируется больше РНК, которые кодируют в общей сложности 26 известных вирусных белков, включая структурные, используемые для создания новых вирусных частиц, таких как спайк, и других дополнительных белков. Таким образом, вирус начинает производить копии своей собственной информационной РНК (мРНК). Но для преобразования этих мРНК в белки необходимо включить механизмы самой клетки. Рассматриваются три механизма, с помощью которых SARS-CoV-2 подавляет трансляцию мРНК хозяина в пользу собственной. Ни один из них не является эксклюзивным для этого вируса, но сочетание, скорость и масштабы воздействия кажутся уникальными. Во-первых, вирус устраняет конкуренцию: вирусный белок Nsp1, один из первых белков, транслируемых при появлении вируса, привлекает белки-хозяева для систематического измельчения всех клеточных мРНК, не имеющих вирусной метки. Во-вторых, инфекция снижает общую трансляцию белка в клетке на 70%. Nsp1 снова является главным виновником, на этот раз физически блокируя входной канал рибосом, поэтому мРНК не может проникнуть внутрь. Наконец, вирус отключает систему сигнализации клетки. Этот процесс происходит по-разному: вирус предотвращает выход клеточной мРНК из ядра, включая инструкции для белков, предназначенные для предупреждения иммунной системы об инфекции и Nsp1 белок, кажется, перекрывает выходные каналы в ядре, поэтому ничто не может уйти.

Поскольку транскрипты генов не могут выйти из ядра, инфицированные клетки не выделяют много интерферонов - это сигнальные белки, которые предупреждают иммунную систему о присутствии вируса. SARS-CoV-2 особенно эффективен для отключения этой системы сигнализации: по сравнению с другими респираторными вирусами, включая SARS-CoV и респираторно-синцитиальный вирус, инфекция SARS-CoV-2 вызывает значительно более низкие уровни интерферонов. В июне 2021 года исследователи сообщили о мутациях в альфа-варианте, которые, кажется, позволяют ему подавлять выработку интерферона еще более эффективно .

Стало очевидно, что SARS-CoV-2 - это очень быстрый вирус, обладающий уникальной способностью предотвращать распознавание нашей иммунной системой инфекции и борьбу с ней на первых этапах. К тому времени, когда иммунная система действительно распознает, что вирус существует, его так много, что белки иммунного ответа иногда наводняют кровотоки с большей скоростью, чем обычно, что может вызвать повреждение. На раннем этапе

пандемии исследования показали, что некоторые люди с COVID-19, которые серьезно заболевают, страдают от сверхактивного иммунного ответа на SARS-CoV-2, а также от самого вируса. Как проходит выход вируса из клетки? Во-первых, некоторые из недавно созданных вирусных шиповых белков перемещаются на поверхность клетки и выходят из мембраны клетки-хозяина. Там они активируют кальциево-ионный канал клетки, который вытесняет липидные покрытия на внешнюю часть клетки - такое же покрытие, что и на клетках, которые естественным образом сливаются вместе, например, такие как мышечные клетки. В этот момент инфицированная клетка сливается с соседними клетками, экспрессирующими ACE2, превращаясь в массивные отдельные респираторные клетки, заполненные до 20 ядрами. Эти слитые структуры, называемые синцитиями, вызваны вирусными инфекциями, такими как ВИЧ и вирус простого герпеса, но не вирусом атипичной пневмонии. Высказана гипотеза: образование синцитий позволяет инфицированным клеткам процветать в течение длительных периодов времени, производя все больше и больше вирионов. Обнаружено, что некоторые клетки, инфицированные COVID-19, даже образуют синцитии с лимфоцитами - одной из собственных иммунных клеток организма. Это известный механизм уклонения от иммунитета опухолевыми клетками, но не вирусами. Иначе говоря, инфицированные клетки избегают иммунного обнаружения, просто цепляясь за ближайших иммунных разведчиков и сливаясь с ними. На выходе из клетки еще одно событие превращает этот вирус в инфекционный гигант: быстрый удар на участке, состоящем из пяти аминокислот, подготавливает вирус к поражению следующей цели. В то время как другие коронавирусы имеют одну аминокислоту аргинин на стыке субъединиц S1 и S2 спайка, SARS-CoV-2 имеет линию из пяти аминокислот: пролин, аргинин, аргинин, аланин и аргинин.

Предполагается, что фурин разрезал сайт в какой-то момент во время сборки вириона или непосредственно перед высвобождением. Время может объяснить, почему вирус выходит через Гольджи или лизосомы.

Разрывая связь между субъединицами S1 и S2, разрез фурина ослабляет белки-шипы вириона, так что во время входа в клетку они реагируют на второй разрез TMPRSS2, который обнажает гидрофобную область, которая быстро погружается в мембрану клетки-хозяина, говорит Галлахер. Если шипы предварительно не обрезаны фурином - а это не всегда так - они обходят TMPRSS2 и попадают через более медленный эндосомный путь, если вообще.

Таким образом, нелегко угнаться за быстро мутирующим вирусом. Эксперты сходятся во мнении, что до сих пор большинство мутаций связано с тем, насколько эффективно распространяется вирус, а не с тем, насколько вирус повреждает клетки организма человека.

ВАРИАНТНОСТЬ ИММУННОЙ РЕАКЦИИ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА НА ВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ SARS-COV -2

17
Источники достоверной информации об инфекции COVID-19 (SARS-CoV - 2) получены из баз публикаций PubMed, MedLine, ScienceDirect. С начала марта 2020г специалисты - эксперты предприняли множество новых исследований и опубликовали руководства по лечению различных состояний в сочетании с вирусной инфекцией COVID-19. Общими особенностями, отмеченными во многих публикациях, являются следующие: 1- течение вирусной инфекции COVID-19 (SARS-CoV-2) имеет некоторые общие черты с другими коронарновирусными инфекциями (SARS-CoV, MERS-CoV); 2 – проявления заболевания характеризуется вариантностью, от полного отсутствия симптомов, до тяжелой смертельной формы, 3 – среди факторов риска тяжелой формы значатся - старший возраст, сахарный диабет, ожирение, артериальная гипертензия, онкологические заболевания, пациенты на иммуносупрессивной терапии, степень загрязнения воздушной среды и т.д.; 4 – иммунная дисрегуляция с гиперцитокинемией.

Однако, продолжаются дебаты о рисках, ухудшающих течения и исходы инфекционного процесса, оптимального управления и лучших методов лечения. Коронавирусы пока что остаются загадкой для ученых. Во-первых, это связано с широким разнообразием всевозможных подвидов, основательно изучить которые достаточно сложно. Во-вторых, в штаммах коронавирусов постоянно происходит огромное количество изменений на генетическом уровне и коронавирусы могут относительно легко рекомбинироваться внутри одной и той же клетки. По мнению некоторых специалистов вирусологов, подобные мутации, возможно, привели к возникновению вирусов SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2, вызвавших вспышку атипичной пневмонии и пандемию COVID-19.

Посмертные исследования (вскрытия) являются золотым стандартом для выяснения основной патофизиологии заболевания. Несмотря на быстро растущий объем литературы, посвященной клиническому воздействию и молекулярной микробиологии SARS-CoV-2, исследования вскрытия сравнительно немногочисленны. Мнение экспертов США (The Mount Sinai Hospital). Общие анатомические данные были объединены с историей болезни и лабораторными данными для 67 пациентов. Микроскопические исследования проводились командой с использованием специальных исследований пятен, иммунохимии, электронной микроскопии и молекулярной патологии. Первоначально COVID-19 рассматривался как заболевание органов дыхания, но анализ вскрытий 67 случаев показал, что он также вызывает повреждение эндотелия сосудов с развитием аномалий свертывания, тромбозов и гипоксии, наблюдаемой при тяжелой форме заболевания, при которой и развивается полиорганная недостаточность. Дополнительно отмечены повреждения сосудов мозга.

Напоминания по определению иммунитета

SNOMED CT: «Иммунитет (иначе невосприимчивость) – способность организма противостоять определенной инфекции или токсину под действием специфических антител или сенсibilизированных лейкоцитов».

Пояснения по аббревиатуре SNOMED. SNOMED CT является наиболее полным и точным клиническим медицинским терминологическим продуктом в мире (систематизированная номенклатура медицинских терминов). Распространение по всему миру осуществляется Международной организацией по разработке стандартов в области медицинской терминологии (IHTSDO) – правообладателем номенклатуры SNOMED CT.

Номенклатура SNOMED CT – это продукт сотрудничества специалистов здравоохранения, созданный для удовлетворения широкого спектра потребностей медицинских специальностей в глобальном масштабе. Она используется повсеместно в качестве общего глобального языка для выражения медицинских понятий.

В медицинских предметных рубриках (MeSH PubMed). Механизм защиты организма от посторонних организмов или веществ и девиантных нативных клеток. Он включает гуморальный иммунный ответ и клеточный ответ и состоит из комплекса взаимосвязанных клеточных, молекулярных и генетических компонентов.

Популяционный иммунитет – невосприимчивость к инфекции большой группы людей в популяции. Различные факторы могут быть ответственны за популяционный иммунитет, и это приводит к различным определениям, используемым в литературе. Чаще всего популяционный иммунитет относится к случаю, когда большая часть населения обладает иммунитетом, при этом инфекция одного человека не вызовет эпидемии. Кроме того, в таких иммунизированных популяциях восприимчивые люди вряд ли могут заразиться. Популяционный иммунитет может также относиться к случаям, когда незащищенные люди не могут заразиться болезнью, поскольку заражающий организм был удален в популяции. Год введения – 2003

Иммунитет, слизистая оболочка Невосприимчивость к патогенному воздействию чужеродных микроорганизмов или антигенных веществ в результате секреции антител в слизистых оболочках. Эпителий слизистой оболочки в желудочно-кишечном, дыхательном и репродуктивном трактах продуцирует иммуноглобулин – sIgA (секреторный иммуноглобулин А), который служит для защиты от проникновения в организм антигенов.

Иммунная система представляет собой сеть клеток, тканей и органов, которые работают вместе, чтобы защитить организм от инфекции (Национальный институт аллергии и инфекционных заболеваний – США).

Таким образом, и иммунная система представляет собой систему защиты организма, содержащее множество биологических структур и процессы внутри организма, которые защищают от болезни. Чтобы функционировать должным образом, иммунная система должна обнаруживать широкий спектр агентов, известных как патогены, от вирусов до паразитических червей, и отличать их от собственной здоровой ткани организма. Иммунная система отличает своего от чужого, и удаляет из организма потенциально вредные молекулы и клетки, не являющиеся своими. Иммунная система также обладает способностью распознавать и уничтожать аномально измененные клетки, образующиеся в тканях организма. Любая молекула, способная распознаваться иммунной системой, считается антигеном.

Иммунный ответ организма человека на конкретный антиген определяется совокупностью генетических и фенотипических особенностей, вариантности действующих факторов окружающей среды (стресс, повышение температуры, ультрафиолет, радиация и т.д.) и особенностями потребляемых пищевых веществ. Все перечисленные факторы обладают иммуномодулирующим влиянием, при этом тип иммунного ответа (иннативный или адаптивный), класс антител их аффинность и авидность существенно не меняется.

Что хорошо доказано по иммунному ответу на вирусную инфекцию

Одной из основных стратегических функций иммунной системы организма является защита от «несвоего» (инфекции, токсины) и элиминация модифицированного "своего" (опухолей, повреждённых и стареющих клеток). В арсенале ответа на «несвоего» (вирус и т.д.) иммунная система располагает двумя вариантами: врожденный (иннативный) и адаптивный ответ. Общая схема представлена на рисунке 3.



Рисунок 3 – Общая схема иммунного ответа на антиген

Примечание: AMP – антимикробные пептиды, TLRs – тольподобные рецепторы, NLRs - Nod-подобные рецепторы.

Иннативные иммунные реакции на вирус

Прежде всего, отметим основные компоненты врожденного иммунитета: барьеры слизистых оболочек и кожи, антимикробные пептиды, толь-подобные и нод-подобные рецепторы (TLRs и NLRs), комменсалы микробиоты (микробиома), иммунокомпетентные клетки (дендритные, макрофаги, нейтрофилы, эпителиальные, эндотелиальные). Кроме того, при врождённом иммунитете "чужое" распознаётся в исходной, не обработанной форме ("паттерн"), в то время как для формирования адаптивного иммунитета сначала необходима предварительная обработка (процессинг) «чужого», после чего происходит его распознавание. Естественно, это требует некоторого дополнительного времени, как показано на рисунке 3.

Вначале попадания вируса будет иннативный (врожденный) ответ. При вирусной атаке основными AMP являются интерфероны. Врожденный иммунитет первым отвечает на вирусную инфекцию, и, прежде всего, включается каскад процессов, связанных с адекватной индукцией интерферонов 1-го типа (INF-1). Интерфероны (ИФН/INF) представляют собой группу сигнальных белков секретируемых клетками организма, в ответ на присутствие вирусов . В типичном сценарии зараженная вирусом клетка выделяет интерфероны, в результате чего соседние клетки усиливают свою противовирусную защиту.

У животных, включая людей, было идентифицировано более двадцати различных генов и белков IFN. Они обычно делятся на три класса: IFN типа I, IFN типа II и IFN типа III. IFN, принадлежащие ко всем трем классам, важны для борьбы с вирусными инфекциями и для регуляции иммунной системы. ИФН относятся к большому классу белков, известных как цитокины, молекулы, используемые для связи между клетками, чтобы вызвать защитную реакцию иммунной системы, которая помогает уничтожать патогенные микроорганизмы. Интерфероны названы за их способность «вмешиваться» в вирусную репликацию, защищая клетки от вирусных инфекций.

ИФН также имеют различные другие функции: они активируют иммунные клетки, такие как естественные клетки-киллеры и макрофаги; они повышают защиту организма за счет усиления презентации антигена (эпитопа) в сочетании с макромолекулярным (главным) комплексом гисто-совместимости (МНС). Презентация антигена представлена на рисунке 4.

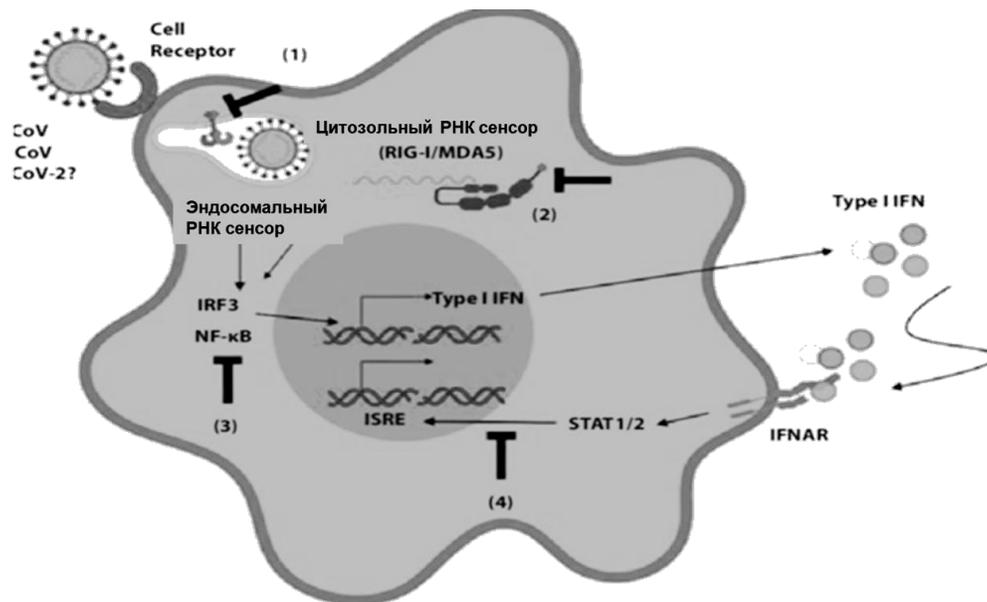


Рисунок 4 – Презентация антигена и связанные процессы

Коронавирусы вмешиваются в несколько этапов во время начального врожденного иммунного ответа, включая восприятие РНК (1 и 2), сигнальный путь продукции интерферонов (ИФН) I типа (3), активацию STAT1/2 ниже ИФН/ИФНАР (4), на что указывают подавляющие метки. Эти отсроченные или ослабляющие ответы IFN типа I влияют на адаптивную иммунную активацию. Длительная персистенция вируса усиливает воспалительные реакции, которые могут привести к иммунному истощению и подавлению иммунитета в качестве механизма регуляции обратной связи.

Практическое значение: в китайском руководстве рекомендуется назальное применение ИФН.

Чрезвычайное разнообразие иммунной системы человека, созданное и поддерживаемое на протяжении всей эволюции, обеспечивает мощную защиту от патогенных и условно-патогенных микроорганизмов.

В то же время эта иммунная вариация является базисом, на котором развивается множество иммуно-ассоциированных заболеваний. Генетический анализ показывает, что тысячи индивидуально слабых локусов вместе вызывают до половины наблюдаемой иммунной изменчивости. Интенсивный естественный отбор поддерживает это генетическое разнообразие, даже отбор интрогрессированных неандертальских или денисовских аллелей, которые вновь привели к изменчивости, утраченной во время миграции из Африки.

22 Различия в возрасте, поле, питании, воздействии окружающей среды и микробиоме потенциально объясняют остаточные вариации, а исследования, подтверждающие концепцию, демонстрируют как правдоподобные механизмы, так и корреляционные связи. Взаимодействие многих из этих переменных в настоящее время существенно затрудняет определение окончательного индивидуального значения в особенностях персональной реакции каждого человека.

Иммунитет по своей природе изменчив, потому что он контролируется большинством полиморфных генов и формируется высокочувствительными датчиками на компоненты окружающей среды, которые способны придавать иммунитету бесчисленное множество функциональных конфигураций. Эти функциональные конфигурации представляют собой внутренние процессы в отношении определенных типов иммунного ответа. Таким образом, хотя большинство здоровых людей обладают способностью включать хелперные Т-клетки 1-го типа (Т-Н-1-клетки), Т-Н 2-клетки, Т-Н-17-клетки, интерфероны I типа, активацию инфламмасом и множество других состояний), индивидуумы различаются в степени, в которой они вовлекаются в каждой функциональной конфигурации ответа. Эти межличностные различия относительно молчаливы при рождении, но постоянно расширяются по мере того, как мы стареем и сталкиваемся с новыми факторами, и одновременно стабильны и устойчивы к возмущениям.

Влияние пола на иммунную изменчивость наиболее очевидно на клиническом уровне. Между женщинами и мужчинами существуют различия в рисках заболеваний, связанных с иммунитетом, в том числе связанных с аутоиммунитетом и вирусными инфекциями. На уровне иммунных параметров наиболее часто наблюдаемые ассоциации с полом – это измененные базовые

клеточные черты и дифференциальные ответы на вакцинацию. Недавнее исследование также показало, что 47% генов HLA классов I и II показали различия между полами в экспрессии после стимуляции липополисахаридом (LPS), что намного выше, чем в среднем по геному. Хотя большая часть влияния пола необъяснима, наиболее изученными движущими силами этой вариации являются половые хромосомы и половые гормоны.

Адаптивные иммунные ответы на вирусную инфекцию

В целом иммунный ответ типа Th1 играет доминирующую роль в адаптивном иммунитете к вирусным инфекциям. Микроокружение, создаваемое антигенпрезентирующими клетками, определяет направление Т-клеточного ответа. Т-хелперные клетки организуют общий адаптивный ответ, в то время как цитотоксические Т-клетки играют важную роль в уничтожении инфицированных вирусом клеток. Гуморальный иммунный ответ, особенно выработка нейтрализующих антител, играет защитную роль, ограничивая инфекцию на более поздней стадии и предотвращая повторное заражение в будущем. В SARS-CoV как Т-, так и В-клеточные эпитопы были экстенсивно картированы для структурных белков S, N, М и белок Е.

Т-клеточный ответ при SARS-CoV широко изучен. В одном исследовании с использованием 1280 образцов выздоравливающих сообщалось, что ответы CD8 + Т-клеток были более частыми и выраженными, чем ответы CD4 + Т-клеток. Кроме того, вирус специфические Т-клетки из тяжелой группы пациентов имели тенденцию быть центральным фенотипом памяти со значительно более высокой частотой полифункциональных CD4 + Т-клеток (IFN γ , TNF α и IL-2) и CD8 + Т-клеток (IFN γ , TNF α и дегранулированное состояние), по сравнению с группой легкой-средней степени тяжести заболевания. Сильные ответы Т-клеток значительно коррелировали с более высоким уровнем нейтрализующих антител, в то время как в группе со смертельным исходом было обнаружено больше сывороточных цитокинов, продуцируемых хелперами Th2 (IL-4, IL-5, IL-10).

Организм адекватно отвечает на вирус при наличии сбалансированной адаптивной реакции, которая обеспечивается тонкой настройкой всех процессов с генетическим балансом презентации свойств возбудителя.

Особенности такой реакции, прежде всего, определяются вариантом активации Т-лимфоцитов, сопровождающейся антиген зависимой дифференцировкой наивных клеток. Для полноценной активации Т-лимфоцитов требуется мембранная адгезия с распознаванием антигена(нов) вируса (эпитопа) при участии макромолекулярного комплекса гистосовместимости (МНС), сигнальных трансдукторных молекул и молекул костимуляторов. На рисунке 5 представлена схема активации лимфоцитов.

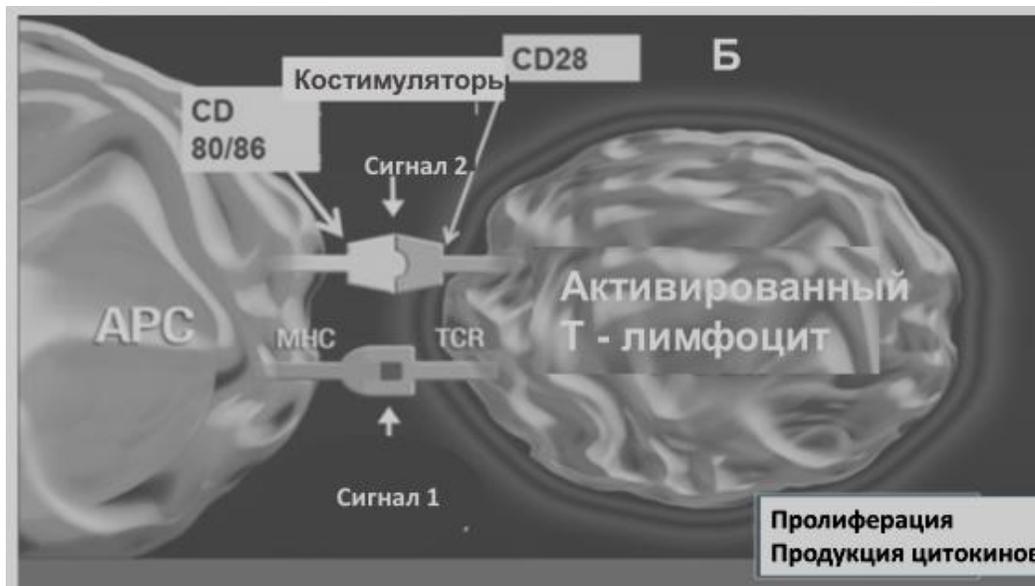
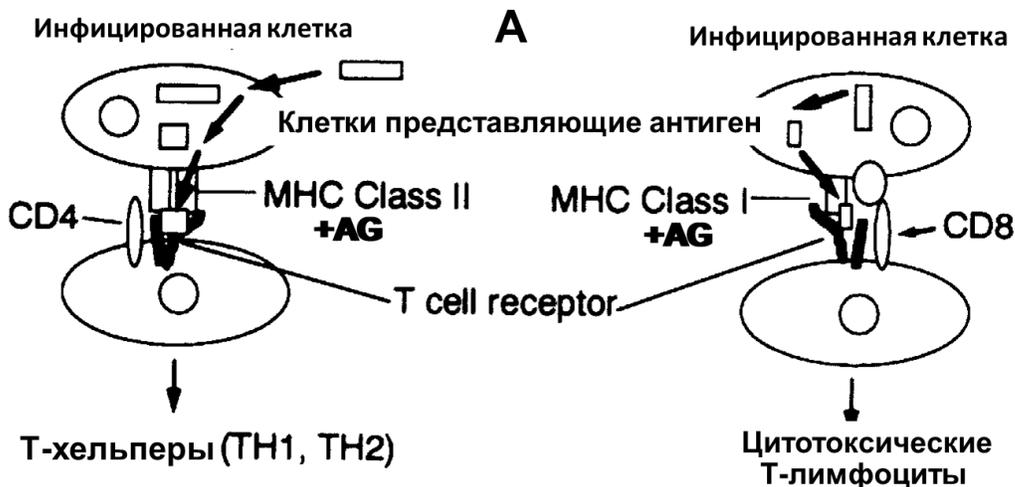


Рисунок 5. Схема активации лимфоцитов для адекватного ответа адаптивного иммунитета

Примечание. А – Кластерная дифференциация наивных Т-лимфоцитов. Б- Активация через антиген зависимые структурные компоненты. МНС – макромолекулярный комплекс гистосовместимости. APC-антиген презентирующая клетка. TCR – Т-клеточный рецептор. CD8 или CD4 – кластерная дифференциация Т-лимфоцитов. AG – антиген (эпитоп).

Адекватная активация Т-лимфоцита обеспечивается процессом двойного распознавания. Феномен «двойного распознавания» описали Р. Цинкернагель (США) и П. Дохерти (Австралия) в 1970-х годах, получившие в 1996 г. Нобелевскую премию за открытие роли молекул главного комплекса гистосовместимости в презентации антигена. Таким образом, TCR (Т-клеточные рецепторы) распознает 2 компонента: «чужой» антигенный пептид в комплексе со

«своей» МНС-молекулой. Именно собственные HLA-молекулы служат основой для обучения и селекции Т-клеток в отношении «своего». Механизм двойного распознавания уникален и очень точно характеризует основную функцию иммунной системы в распознавании «чужого» через «свое». Многие заболевания иммунной системы, и в первую очередь аутоиммунные, обусловлены неспособностью отличить «свое» от «чужого».

25
Варианты расстройств двойного распознавания. Суперантиген-индуцированная экспансия ТсR (SAG). Общей чертой этих состояний является массивная системная иммуноактивация, о чем свидетельствуют высокие сывороточные уровни TNF α , IL-1, IL-6 и IFN γ . Возникающий токсический шок, вероятно, по крайней мере частично, связан с чрезмерным выделением цитокинов. Это состояние описано при действии ретровирусов. Исследования показали, что гиперцитокинемия является основным иммунопатологическим механизмом, который способствует тяжелым клиническим проявлениям у пациентов с инфекциями гриппа. Гены, которые кодируют провоспалительные цитокины и хемокины, ответственные за гиперцитокинемию, включают TNF α , IFN γ , IL-1, IL-6, IL-8, IL-9, IL-12, IL-15 и IL-17. Эти гены являются полиморфными, и некоторые аллели были связаны с восприимчивостью к широкому кругу инфекционных заболеваний, а также с их тяжелым исходом. Хотя эти медиаторы в основном связаны с иммунными реакциями, они также влияют на функции в эпителиальных и эндотелиальных клетках, гладких мышцах и жировой ткани и имеют значение при сепсисе, шоке, остром респираторном расстройстве и ответах на токсические препараты. Официальное наименование гиперцитокинемии, по систематизированной номенклатуре медицинских терминов (SNOMED - синдром высвобождения цитокинов: «Системный воспалительный ответ, вызванный различными факторами. Он характеризуется выраженным повышением различных воспалительных цитокинов и следующими сопутствующими состояниями: одышка; лихорадка; головная боль; гипотензия; тошнота; сыпь; тахикардия и / или гипоксия» (SNOMED concept 710027002 | Cytokine-associated toxicity (disorder).

Второй вариант дефекта двойного распознавания – отсутствие второго сигнала, при котором полноценная активация Т-лимфоцита не происходит. Нет пролиферации и дифференциации лимфоцитов, нет цитокинов. Такой сценарий не сопровождается клиническими проявлениями, т.е. это бессимптомная форма. Бессимптомные случаи, при COVID-19, были диагностированы на основе положительных результатов теста на вирусную РНК, но без каких-либо симптомов, таких как лихорадка, желудочно-кишечные или респираторные симптомы, и без существенных отклонений на рентгенограмме. Данные по

пассажирам круизного лайнера Diamond Princess, который из-за вспышки COVID-19 на борту не один день дрейфовал у японских берегов: у 73% пациентов с корабля не наблюдалось абсолютно никаких симптомов, хотя лабораторно у них была подтверждена коронавирусная инфекция. Однако, на компьютерной томографии легких были изменения, говорящие о наличии пневмонии у 54% зараженных. Есть действительно бессимптомная форма и скрытая форма без клинических проявлений, но с поражением легких (бессимптомные формы пневмоний). При этом, высокая заразность SAR-CoV-2, вероятно, обусловлена распространением вируса через бессимптомно инфицированного человека, о чем и сообщили специалисты из Германии (Rothe C, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. N Engl J Med [Preprint]. 2020 [cited 2020 Feb. 16]: [2 p.]).

26

Двойное распознавание - процесс распознавания фрагментов антигена, в комплексе с молекулами МНС-I (CD8+ ЦТЛ) или МНС-II (CD4+ Т-хелпером). Распознавший антиген Т-лимфоцит начинает пролиферировать и дифференцироваться (клонироваться), экспрессируют мембранные молекулы и секретируют цитокины. Основные антигенные локусы комплекса гистосовместимости (HLA) определяют вариантность прототипов иммунного ответа. В результате встречаются уникальные гаплотипы HLA связанные с различными вариантами иммунных реакций, которая связана с дефектами активации лимфоцитов.

Однако, при вирусной инфекции обнаружены дефекты в активации других иммунокомпетентных клеток, из которых существенное значение имеют дефекты антигенпрезентирующих клеток, например макрофагов. На рисунке 6 показан схема расстройств активации макрофагов.

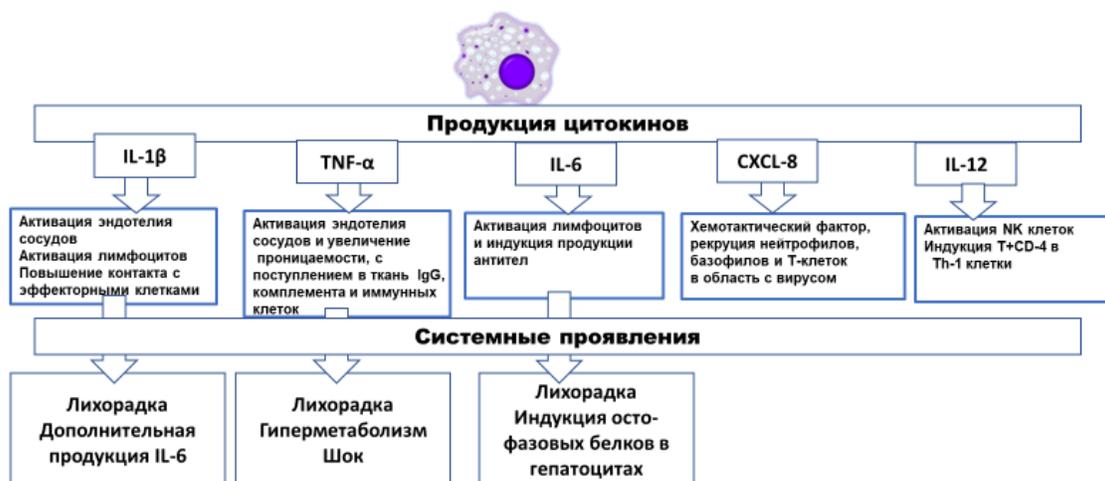


Рисунок 6. Схема гиперактивации макрофагов при вирусной инфекции COVID-19

Описанные выше варианты иммунной реакции могут быть обозначены как иммунная дисрегуляция. Следует отметить, Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) утверждена новая Международную классификацию болезней и причин смерти 11-го пересмотра (МКБ-11), в которой имеются следующие нозологические формы иммунной дисрегуляции:

4A01.2 Diseases of immune dysregulation / Заболевания с иммунной дисрегуляцией.

4A01.2Y Other specified diseases of immune dysregulation / Другие специфические заболевания с иммунной дисрегуляцией.

4A01.2Z Diseases of immune dysregulation, unspecified / Заболевания с иммунной дисрегуляцией, неуточненные.

Особенности иммунной системы в некоторых группах повышенного риска заражения вирусом SARS-CoV-2

Старение приводит к многочисленным изменениям в основных компонентах как врожденной, так и адаптивной иммунной системы. Возрастные дефекты врожденных иммунных клеток могут привести к снижению выработки ИФН. Стойкая вирусная инфекция может оказывать глубокое влияние на изменения адаптивного иммунитета, в частности на состав и функцию Т-клеток. У пожилых людей также наблюдается более сильное истощение Т-клеток, которое является состоянием дисфункции Т-клеток, возникающей во время хронических вирусных инфекций или рака. У пожилых людей уменьшается число наивных Т-клеток, но увеличивается количество стареющих, инфляционных или истощенных Т-клеток, которые функционально инертны и некомпетентны или находятся в состоянии покоя.

Описанное выше состояние названо иммуносенесценция (Immunosenescence). Иммуносенесценция относится к постепенному изменению иммунной системы, вызванному естественным возрастом, при участии микробиоты кишечника.

Иммуносенесценция включает изменения как способности организма реагировать на инфекции, так и развитие долговременной иммунной памяти, особенно индуцированной путем вакцинации. Иммуносенесценцию также можно рассматривать как результат постоянной проблемы неизбежного воздействия различных антигенов, таких как вирусы и бактерии.

Определен фенотип Т клеток (SA-T), ассоциированных со старением, как PD-1 + / CD153 + фенотип памяти CD4 + Т-клеток. SA-T-клетки проявляют признаки клеточного старения, которое характеризуется дефектной TCR-

опосредованной пролиферацией и продукцией Т-клеточных цитокинов. В частности, эти клетки секретируют обильные нетипичные провоспалительные цитокины, потенциально накапливающиеся и вызывающие стойкое воспаление в тканях при метаболическом стрессе или опухолях.

Обнаружено, что стареющие Т-клетки характеризуются фенотипическими изменениями, включая потерю экспрессии CD28, приобретение воспалительных (SASP: секреторный фенотип, связанных со старением) и цитотоксических функций, а также экспрессию рецептора хемокинов CX3CR1, который может лежать в основе их способность проникать в периферические воспалительные участки. Эти клетки не размножаются из-за укороченных теломер, но остаются метаболически активными. Bauer, M.E. Accelerated immunosenescence in rheumatoid arthritis: impact on clinical progression. *Immun Ageing* 17, 6 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12979-020-00178-w>

28

Показано, что прогрессирование старения иммунной системы, с изменениями иммунных клеток, степени их иммунокомпетентности, воспалительных медиаторов, происходит быстрее у мужчин, чем у женщин.

Rita OstanRita al. Gender, aging and longevity in humans: An update of an intriguing/neglected scenario paving the way to a gender-specific medicine. October 2016 *Clinical Science* 130(19):1711-1725

Иммунные реакции и печень

Традиционно печень не рассматривается как иммунологически активный орган. Однако, при системных иммунных реакциях практически всегда имеются признаки, указывающие на реакцию печени.

Печень человека классически считается неиммунологическим, а метаболически активным органом, необходимым для поддержания адекватной метаболической активности организма, хранения питательных веществ и детоксикации. Однако целенаправленные исследования позволили установить, что печень также является иммунологически сложным органом, ответственным за производство белков острой фазы, компонентов комплемента, цитокинов и хемокинов, и содержит большие и разнообразные популяции резидентных иммунных клеток. При этом, печень постоянно подвергается бомбардировке потоком пищевых и комменсальных бактериальных продуктов с воспалительным потенциалом. Эти поступающие из кишечника молекулы должны идентифицироваться иммунной системой печени по принципу свой/чужой. В печени постоянно меняющаяся активность метаболизма и ремоделирования тканей в сочетании с регулярным воздействием микробных продуктов приводит к

стойкому регулируемому воспалению. Эти воспалительные процессы действуют строго контролируемым образом и стимулируются к дополнительной активности только тогда, когда печени требуется избавиться от гепатотропных патогенов, злокачественных клеток или токсичных продуктов метаболического происхождения. В печени физиологические гомеостатические воспалительные процессы контролируют гемодинамические изменения, проницаемость капилляров, миграцию лейкоцитов в ткани и секрецию медиаторов воспаления. Это гомеостатическое воспаление жестко регулируется, и активация воспалительных процессов тесно связана с механизмами, которые разрешают воспаление и способствуют регенерации тканей. Это контролируемое воспаление важно для поддержания гомеостаза тканей и органов, но при нарушении регуляции вызывает патологию и повреждение.

Особая структурная организация печени обеспечивает быстрый обмен молекулами из крови в гепатоциты и облегчает удаление и разложение иммуногенных молекул (например, бактериальных эндотоксинов) в печени. Рецепторы распознавания образов (PRR), экспрессируемые гепатоцитами и резидентными макрофагами печени (известные как клетки Купфера (КС)), связываются с молекулярными структурами, ассоциированными с микробами (MAMP) и молекулярными структурами, связанными с повреждениями (DAMP), которые в больших количествах присутствуют в крови, поступающей из воротной вены. После связывания эти MAMP и DAMP фагоцитируются и впоследствии разлагаются гепатоцитами и КС без продукции медиаторов воспаления, которые обычно сопровождают передачу сигналов PRR. Эта детоксикация крови из кишечника защищает остальную часть тела от чрезмерной активации иммунной системы и влияет на уникальную иммунологическую среду в печени. Гепатоциты выполняют ряд важных иммунологических ролей в дополнение к их важным метаболическим функциям. К ним относятся: производство белков плазмы, таких как факторы свертывания крови, комплемент и антимикробные белки; выработка белков острой фазы при местной или системной инфекции; и презентация антигена Т-клеткам в печени. В печени обнаружен спектр резидентных иммунных клеток, которые сосредоточены в синусоидах печени и субэндотелиальном компартмент, пространстве Диссе. Эти резидентные иммунные клетки включают популяции антигенпрезентирующих клеток (APC), миелоидных клеток, а также популяции лимфоидных клеток, относящихся к врожденному и адаптивному иммунитету. Хотя несколько популяций резидентных иммунных клеток печени хорошо изучены (например, КС), полный спектр резидентных иммунных клеток, в печени, все еще не ясен. Это особенно верно в отношении людей, и необходимы дальнейшие исследования для определения фенотипически различных популяций резидентных иммунных клеток печени. Здоровая печень взрослого человека имеет активную и сложную цитокиновую среду, которая включает базальную экспрессию провоспалительных (IL-2, IL-7, IL-12, IL-15 и интерферон (IFN) γ) и

противовоспалительных (IL- 10, IL-13 и TGFβ) цитокинов. Эта цитокиновая среда существует в отсутствие инфекции или патологического воспаления и, предположительно, возникает в результате нормальных физиологических процессов в здоровой печени. Эти процессы, вероятно, включают передачу сигналов PRR, индуцированную молекулами кишечного происхождения как в негематопоетических, так и в миелоидных популяциях клеток, а также продукцию цитокинов активированными популяциями лимфоидных иммунных клеток печени.

Важно отметить, что метаболические процессы тесно связаны с воспалением печени через воспалительные эффекты метаболитов, таких как сукцинат, а также уровней триглицеридов и холестерина, которые способствуют передаче сигналов TLR и активации инфламмасом. Метаболическая регуляция воспаления важна при неалкогольной жировой болезни печени, когда наблюдаются повышенные провоспалительные цитокины, которые способствуют фиброзу печени. В моделях на мышах этот провоспалительный профиль может быть воспроизведен с помощью диеты с высоким содержанием жиров, частично за счет сенсбилизации гепатоцитов к агонистам TLR насыщенными жирными кислотами. Метаболическая регуляция гепатоцитов печени также очевидна при вирусных инфекциях гепатита В и С, когда метаболические изменения в инфицированных гепатоцитах способствуют репликации вируса. Вероятно, что эти метаболические изменения также влияют на воспалительный иммунный ответ на вирусную инфекцию COVID-19. Кроме того, метаболические связи с воспалением простираются за пределы гепатоцитов, а также влияют на функции макрофагов и дендритных клеток (ДК). Как макрофаги, так и ДК подвергаются метаболическому перепрограммированию при активации, переключаясь с окислительного фосфорилирования на аэробный гликолиз, что называется эффектом Варбурга. Этот переключатель необходим для продукции провоспалительных медиаторов в макрофагах, однако влияние метаболизма на функцию КС в печени в настоящее время неизвестно. При нормоксии переключение на аэробный гликолиз в макрофагах приводит к повышению уровня сукцината, который, в свою очередь, активирует продукцию HIF1α и IL1β. Клетки в печени могут иметь уникальный ответ на метаболические сигналы, которые, как известно, вызывают воспаление, и эти уникальные метаболические сигналы, вероятно, способствуют регуляции иммигрирующих в печень популяций иммунных клеток. Более глубокое понимание роли динамической микросреды печени в гомеостазе органов необходимо для обеспечения контекста изменений, которые происходят во время патологии печени у человека. На рисунке 7 представлена гипотетическая схема иммунологической активности печени.

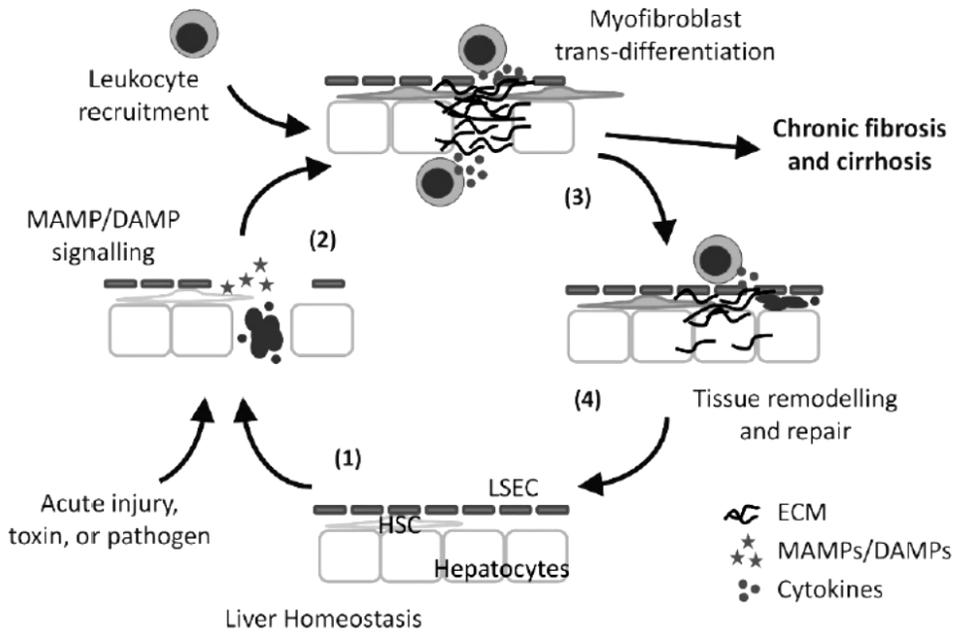


Рисунок 7 – Схема иммунологической активности печени. (Источник: Robinson MW, Harmon C, O'Farrelly C. Liver immunology and its role in inflammation and homeostasis. *Cell Mol Immunol*. 2016 May;13(3):267-76. doi: 10.1038/cmi.2016.3. Epub 2016 Apr 11. PMID: 27063467; PMCID: PMC4856809).

Примечание. При остром повреждении, апоптотные гепатоциты выделяют различные DAMP. и / или MAMP (1), которые распознаются и активируют соседние гепатоциты, клетки Итто (HSC) и популяции резидентных иммунных клеток печени. Активированные клетки секретируют медиаторы воспаления, что приводит к привлечению лейкоцитов и трансдифференцировке HSC в миофибробласты, которые инициируют фиброз за счет синтеза компонентов внеклеточного матрикса (2). Возникновение воспаления приводит к проявлению реакции разрешения, от рекрутированных лейкоцитов и апоптоза миофибробластов (3), обеспечивающие регенерацию тканей и возвращение к гомеостазу (4). Если эта фаза разрешения не наступает, стойкое воспаление приводит к прогрессирующему развитию фиброза печени и, в конечном итоге, к развитию фиброза/цирроза. Сокращения: DAMPs, молекулярные структуры, связанные с повреждениями; ECM, компоненты экстрацеллюлярного (внеклеточного) матрикса; HSC, звездчатая клетки (клетка Итто); MAMPs, молекулярные структуры, связанные с микробами.

Здоровая печень часто описывается как иммунологически толерогенная, тем не менее, очевидно, что быстрые и устойчивые иммунные ответы печени успешно генерируются во многих обстоятельствах. Представление о том, что печень является иммунологически толерантным органом, возникло в области трансплантации, когда у свиней впервые было обнаружено, что аллогенная

трансплантация печени переносится значительно лучше, чем трансплантация других аллогенных органов, которая вызывает быстрое отторжение. Эта концепция подтверждается низкими уровнями иммуносупрессии, обычно необходимыми реципиентам трансплантата печени. Действительно, у некоторых людей иммуносупрессия может быть полностью прекращена после трансплантации печени без последующего отторжения трансплантата. Кроме того, способность толерантности печени вызывать системную толерантность к совместно трансплантированным органам подчеркивает мощные толерогенные свойства печени.

Чрезмерное или стойкое воспаление характерно для ряда заболеваний печени. Стойкая активация механизмов врожденного иммунитета из-за хронической инфекции, повреждения тканей, чрезмерного употребления алкоголя или жира приводит к классическим признакам патологического воспаления печени. Устойчивые воспалительные сигналы, вырабатываемые рядом популяций иммунных и негематопоетических клеток, поддерживают миофибробласты печени, происходящие от активированных HSC102. Это ограничивает старение миофибробластов и снижает способность NK-клеток индуцировать апоптоз миофибробластов. Внутри пораженной печени чрезмерное воспаление приводит к потере толерогенных механизмов печени, что способствует дальнейшему воспалению. Воспалительные макрофаги, происходящие из моноцитов, рекрутируются в печень, где они способствуют фиброзу, и уменьшают способность развития регуляторных T-клеток. Это нарушение толерантности печени имеет важные клинические последствия по мере развития заболевания печени. Например, распространение бактериальных продуктов при запущенном циррозе / декомпенсации может привести к провоспалительной гиперцитокемии и, в конечном итоге, к системной органной недостаточности. Там, где варианты лечения доступны клинически, например, при аутоиммунных заболеваниях, они основаны на использовании общих иммунодепрессантов. В этом контексте терапевтические стратегии, направленные на усиление нормальных толерогенных механизмов печени, которые приводят к разрешению воспаления, регрессии фиброза и регенерации гепатоцитов. Потенциал таких стратегий представлен в некоторых клинических исследованиях, в частности в исследовании комбинации гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и эритропоэтина для улучшения регенерации печени, что улучшило 12-месячную выживаемость пациентов с запущенным циррозом и значительно снизило показатели тяжести печени.

Все вышеизложенное по иммуногенности печени позволяет детализировать вариантность патологии печени, ассоциированной с инфекцией COVID-19: от гипертрансаминаземии и острого гепатита, до печеночной недостаточности. В

долгосрочной перспективе возможность развития и прогрессирования фиброза печени в постковидном состоянии.

Использованная литература

1. Crispe IN. The liver as a lymphoid organ. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 147–163.
2. Nemeth E, Baird AW, O'Farrelly C. Microanatomy of the liver immune system. *Semin Immunopathol* 2009; 31: 333–343.
3. O'Farrelly C, Crispe IN. Prometheus through the looking glass: reflections on the hepatic immune system. *Immunol Today* 1999; 20: 394–398.
4. Thouas GA, Dominguez F, Green MP, Vilella F, Simon C, Gardner DK. Soluble ligands and their receptors in human embryo development and implantation. *Endocr Rev* 2015; 36: 92–130.
5. Wang J, Knaut H. Chemokine signaling in development and disease. *Development* 2014; 141: 4199–4205.
6. Leoni G, Neumann P-A, Sumagin R, Denning TL, Nusrat A. Wound repair: role of immune-epithelial interactions. *Mucosal Immunol* 2015; 8: 959–968.
7. Janeway CA. The immune system evolved to discriminate infectious nonself from noninfectious self. *Immunol Today* 1992; 13: 11–16.
8. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* 2010; 140: 805–820.
9. Kubes P, Mehal WZ. Sterile inflammation in the liver. *Gastroenterology* 2012; 143: 1158–1172.
10. Wisse E, Braet F, Luo D, De Zanger R, Jans D, Crabbé E et al. Structure and function of sinusoidal lining cells in the liver. *Toxicol Pathol* 1996; 24: 100–111.
11. Kelly A, Fahey R, Fletcher JM, Keogh C, Carroll AG, Siddachari R et al. CD141⁺ myeloid dendritic cells are enriched in healthy human liver. *J Hepatol* 2014; 60: 135–142.
12. Doherty DG, Norris S, Madrigal-Estebas L, McEntee G, Traynor O, Hegarty JE et al. The human liver contains multiple populations of NK cells, T cells, and CD3⁺CD56⁺ natural T cells with distinct cytotoxic activities and Th1, Th2, and Th0 cytokine secretion patterns. *J Immunol* 1999; 163: 2314–2321.
13. Norris S, Collins C, Doherty DG, Smith F, McEntee G, Traynor O et al. Resident human hepatic lymphocytes are phenotypically different from circulating lymphocytes. *J Hepatol* 1998; 28: 84–90.
14. Bilzer M, Roggel F, Gerbes AL. Role of Kupffer cells in host defense and liver disease. *Liver Int* 2006; 26: 1175–1186.
15. Su GL, Klein RD, Aminlari A, Zhang HY, Steinstraesser L, Alarcon WH et al. Kupffer cell activation by lipopolysaccharide in rats: role for lipopolysaccharide binding protein and toll-like receptor 4. *Hepatology* 2000; 31: 932–936.

16. Schieferdecker HL, Schlaf G, Jungermann K, Götze O. Functions of anaphylatoxin C5a in rat liver: direct and indirect actions on nonparenchymal and parenchymal cells. *Int Immunopharmacol* 2001; 1: 469–481.
17. van Egmond M, van Garderen E, van Spriel AB, Damen CA, van Amersfoort ES, van Zandbergen G et al. Fc α RI-positive liver Kupffer cells: reappraisal of the function of immunoglobulin A in immunity. *Nat Med* 2000; 6: 680–685.
18. Elsegood CL, Chan CW, Degli-Esposti MA, Wikstrom ME, Domenichini A, Lazarus K et al. Kupffer cell-monocyte communication is essential for initiating murine liver progenitor cell-mediated liver regeneration. *Hepatology* 2015; 62: 1272–1284.
19. Wu J, Meng Z, Jiang M, Zhang E, Trippler M, Broering R et al. Toll-like receptor-induced innate immune responses in non-parenchymal liver cells are cell type-specific. *Immunology* 2010; 129: 363–374.
20. Miura K, Yang L, van Rooijen N, Brenner DA, Ohnishi H, Seki E. Toll-like receptor 2 and palmitic acid cooperatively contribute to the development of nonalcoholic steatohepatitis through inflammasome activation in mice. *Hepatology* 2013; 57: 577–589.
21. Thomson AW, Knolle PA. Antigen-presenting cell function in the tolerogenic liver environment. *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 753–766.
22. Chen S, Akbar SMF, Abe M, Hiasa Y, Onji M. Immunosuppressive functions of hepatic myeloid-derived suppressor cells of normal mice and in a murine model of chronic hepatitis B virus. *Clin Exp Immunol* 2011; 166: 134–142.
23. Pallett LJ, Gill US, Quaglia A, Sinclair L V, Jover-Cobos M, Schurich A et al. Metabolic regulation of hepatitis B immunopathology by myeloid-derived suppressor cells. *Nat Med* 2015; 21: 591–600.
24. Gabrilovich DI, Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 162–174.
25. Gregory SH, Sagnimeni AJ, Wing EJ. Bacteria in the bloodstream are trapped in the liver and killed by immigrating neutrophils. *J Immunol* 1996; 157: 2514–2520.
26. Kenna T, Golden-Mason L, Norris S, Hegarty JE, O'Farrelly C, Doherty DG. Distinct subpopulations of gamma delta T cells are present in normal and tumor-bearing human liver. *Clin Immunol* 2004; 113: 56–63.
27. Kenna T, Golden-Mason L, Porcelli SA, Koezuka Y, Hegarty JE, O'Farrelly C et al. NKT cells from normal and tumor-bearing human livers are phenotypically and functionally distinct from murine NKT cells. *J Immunol* 2003; 171: 1775–1779.
28. Dusseaux M, Martin E, Serriari N, Péguillet I, Premel V, Louis D et al. Human MAIT cells are xenobiotic-resistant, tissue-targeted, CD161hi IL-17-secreting T cells. *Blood* 2011; 117: 1250–1259.
29. Gao B, Jeong W-I, Tian Z. Liver: an organ with predominant innate immunity. *Hepatology* 2008; 47: 729–736.

30. Hata K, Van Thiel DH, Herberman RB, Whiteside TL. Natural killer activity of human liver-derived lymphocytes in various liver diseases. *Hepatology* 1991; 14: 495–503.

31. Moroso V, Metselaar HJ, Mancham S, Tilanus HW, Eissens D, van der Meer A et al. Liver grafts contain a unique subset of natural killer cells that are transferred into the recipient after liver transplantation. *Liver Transpl* 2010; 16: 895–908

32. Lynch L, Michelet X, Zhang S, Brennan PJ, Moseman A, Lester C et al. Regulatory iNKT cells lack expression of the transcription factor PLZF and control the homeostasis of T(reg) cells and macrophages in adipose tissue. *Nat Immunol* 2015; 16: 85–95

33. Pruvot FR, Navarro F, Janin A, Labalette M, Masy E, Lecomte-Houcke M et al. Characterization, quantification, and localization of passenger T lymphocytes and NK cells in human liver before transplantation. *Transpl Int* 1995; 8: 273–279

34. Mehal WZ, Juedes AE, Crispe IN. Selective retention of activated CD8+ T cells by the normal liver. *J Immunol* 1999; 163: 3202–3210

35. Huang L, Soldevila G, Leeker M, Flavell R, Crispe IN. The liver eliminates T cells undergoing antigen-triggered apoptosis *in vivo*. *Immunity* 1994; 1: 741–749.

36. Racanelli V, Sansonno D, Piccoli C, D'Amore FP, Tucci FA, Dammacco F. Molecular characterization of B cell clonal expansions in the liver of chronically hepatitis C virus-infected patients. *J Immunol* 2001; 167: 21–29.

37. Curry MP, Golden-Mason L, Doherty DG, Deignan T, Norris S, Duffy M et al. Expansion of innate CD5pos B cells expressing high levels of CD81 in hepatitis C virus infected liver. *J Hepatol* 2003; 38: 642–650.

38. Golden-Mason L, Curry MP, Nolan N, Traynor O, McEntee G, Kelly J et al. Differential expression of lymphoid and myeloid markers on differentiating hematopoietic stem cells in normal and tumor-bearing adult human liver. *Hepatology* 2000; 31: 1251–1256.

39. Crosbie OM, Reynolds M, McEntee G, Traynor O, Hegarty JE, O'Farrelly C. *In vitro* evidence for the presence of hematopoietic stem cells in the adult human liver. *Hepatology* 1999; 29: 1193–1198.

40. Taniguchi H, Toyoshima T, Fukao K, Nakauchi H. Presence of hematopoietic stem cells in the adult liver. *Nat Med* 1996; 2: 198–203.

41. Jiang X, Chen Y, Wei H, Sun R, Tian Z. Characterizing the lymphopoietic kinetics and features of hematopoietic progenitors contained in the adult murine liver *in vivo*. *PLoS One* 2013; 8: e76762

42. Jenne CN, Kubes P. Immune surveillance by the liver. *Nat Immunol* 2013; 14: 996–1006.

43. Seki E, Brenner D. Toll-like receptors and adaptor molecules in liver disease: update. *Hepatology* 2008; 48: 322–335

44. Böttcher JP, Schanz O, Wohlleber D, Abdullah Z, Debey-Pascher S, Staratschek-Jox A et al. Liver-primed memory T cells generated under noninflammatory conditions provide anti-infectious immunity. *Cell Rep* 2013; 3: 779–795.
45. Yang L, Jhaveri R, Huang J, Qi Y, Diehl AM. Endoplasmic reticulum stress, hepatocyte CD1d and NKT cell abnormalities in murine fatty livers. *Lab Invest* 2007; 87: 927–937.
46. Yanagisawa K, Yue S, van der Vliet HJ, Wang R, Alatrakchi N, Golden-Mason L et al. *Ex vivo* analysis of resident hepatic pro-inflammatory CD1d-reactive T cells and hepatocyte surface CD1d expression in hepatitis C. *J Viral Hepat* 2013; 20: 556–565.
47. Kelly AM, Golden-Mason L, Traynor O, Geoghegan J, McEntee G, Hegarty JE et al. Changes in hepatic immunoregulatory cytokines in patients with metastatic colorectal carcinoma: implications for hepatic anti-tumour immunity. *Cytokine* 2006; 35: 171–179.
48. Golden-Mason L, Kelly AM, Doherty DG, Traynor O, McEntee G, Kelly J et al. Hepatic interleukin 15 (IL-15) expression: implications for local NK/NKT cell homeostasis and development. *Clin Exp Immunol* 2004; 138: 94–101.
49. Tu Z, Bozorgzadeh A, Crispe IN, Orloff MS. The activation state of human intrahepatic lymphocytes. *Clin Exp Immunol* 2007; 149: 186–193.
50. Tannahill GM, Curtis AM, Adamik J, Palsson-McDermott EM, McGettrick AF, Goel G et al. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 β through HIF-1 α . *Nature* 2013; 496: 238–242.
51. Tall AR, Yvan-Charvet L. Cholesterol, inflammation and innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 104–116.
52. Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology* 2010; 52: 1836–1846.
53. Csak T, Ganz M, Pespisa J, Kodys K, Dolganiuc A, Szabo G. Fatty acid and endotoxin activate inflammasomes in mouse hepatocytes that release danger signals to stimulate immune cells. *Hepatology* 2011; 54: 133–144.
54. Filipe A, McLauchlan J. Hepatitis C virus and lipid droplets: finding a niche. *Trends Mol Med* 2015; 21: 34–42.
55. Bar-Yishay I, Shaul Y, Shlomai A. Hepatocyte metabolic signalling pathways and regulation of hepatitis B virus expression. *Liver Int* 2011; 31: 282–290.
56. O'Neill LAJ, Pearce EJ. Immunometabolism governs dendritic cell and macrophage function. *J Exp Med* 2015; 213: 15–23.
57. Wilson GK, Tennant DA, McKeating JA. Hypoxia inducible factors in liver disease and hepatocellular carcinoma: current understanding and future directions. *J Hepatol* 2014; 61: 1397–1406.
58. Protzer U, Maini MK, Knolle PA. Living in the liver: hepatic infections. *Nat Rev Immunol* 2012; 12: 201–213.

59. Crispe IN. Immune tolerance in liver disease. *Hepatology* 2014; 60: 2109–2117.
60. Calne RY, Sells RA, Pena JR, Davis DR, Millard PR, Herbertson BM et al. Induction of immunological tolerance by porcine liver allografts. *Nature* 1969; 223: 472–476.]
61. Lerut J, Sanchez-Fueyo A. An appraisal of tolerance in liver transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6: 1774–1780.
62. Simpson N, Cho YW, Cicciarelli JC, Selby RR, Fong T-L. Comparison of renal allograft outcomes in combined liver-kidney transplantation versus subsequent kidney transplantation in liver transplant recipients: analysis of UNOS database. *Transplantation* 2006; 82: 1298–1303.
63. Knolle P, Schlaak J, Uhrig A, Kempf P, Meyer zum Büschenfelde KH, Gerken G. Human Kupffer cells secrete IL-10 in response to lipopolysaccharide (LPS) challenge. *J Hepatol* 1995; 22: 226–229.
64. Callery MP, Mangino MJ, Flye MW. Kupffer cell prostaglandin-E2 production is amplified during hepatic regeneration. *Hepatology* 1991; 14: 368–372.
65. Groux H, Bigler M, de Vries JE, Roncarolo MG. Interleukin-10 induces a long-term antigen-specific anergic state in human CD4+ T cells. *J Exp Med* 1996; 184: 19–29.
66. Knolle PA, Uhrig A, Hegenbarth S, Löser E, Schmitt E, Gerken G et al. IL-10 down-regulates T cell activation by antigen-presenting liver sinusoidal endothelial cells through decreased antigen uptake via the mannose receptor and lowered surface expression of accessory molecules. *Clin Exp Immunol* 1998; 114: 427–433.
67. Heymann F, Peusquens J, Ludwig-Portugall I, Kohlhepp M, Ergen C, Niemietz P et al. Liver inflammation abrogates immunological tolerance induced by Kupffer cells. *Hepatology* 2015; 62: 279–291.
68. De Creus A, Abe M, Lau AH, Hackstein H, Raimondi G, Thomson AW. Low TLR4 expression by liver dendritic cells correlates with reduced capacity to activate allogeneic T cells in response to endotoxin. *J Immunol* 2005; 174: 2037–2045.
69. Bamboat ZM, Stableford JA, Plitas G, Burt BM, Nguyen HM, Welles AP et al. Human liver dendritic cells promote T cell hyporesponsiveness. *J Immunol* 2009; 182: 1901–1911.
70. Goddard S, Youster J, Morgan E, Adams DH. Interleukin-10 secretion differentiates dendritic cells from human liver and skin. *Am J Pathol* 2004; 164: 511–519.
71. Kingham TP, Chaudhry UI, Plitas G, Katz SC, Raab J, DeMatteo RP. Murine liver plasmacytoid dendritic cells become potent immunostimulatory cells after Flt-3 ligand expansion. *Hepatology* 2007; 45: 445–454.
72. Tokita D, Sumpter TL, Raimondi G, Zahorchak AF, Wang Z, Nakao A et al. Poor allostimulatory function of liver plasmacytoid DC is associated with pro-apoptotic activity, dependent on regulatory T cells. *J Hepatol* 2008; 49: 1008–1018.

73. Ichikawa S, Mucida D, Tyznik AJ, Kronenberg M, Cheroutre H. Hepatic stellate cells function as regulatory bystanders. *J Immunol* 2011; 186: 5549–5555.
74. Wuensch SA, Spahn J, Crispe IN. Direct, help-independent priming of CD8+ T cells by adeno-associated virus-transduced hepatocytes. *Hepatology* 2010; 52: 1068–1077.
75. Bowen DG, Zen M, Holz L, Davis T, McCaughan GW, Bertolino P. The site of primary T cell activation is a determinant of the balance between intrahepatic tolerance and immunity. *J Clin Invest* 2004; 114: 701–712.
76. Zimmermann HW, Bruns T, Weston CJ, Curbishley SM, Liaskou E, Li K-K et al. Bidirectional transendothelial migration of monocytes across hepatic sinusoidal endothelium shapes monocyte differentiation and regulates the balance between immunity and tolerance in liver. *Hepatology* 2015; 63: 233–246.
77. Sander LE, Sackett SD, Dierssen U, Beraza N, Linke RP, Müller M et al. Hepatic acute-phase proteins control innate immune responses during infection by promoting myeloid-derived suppressor cell function. *J Exp Med* 2010; 207: 1453–1464.
78. Moshage H. Cytokines and the hepatic acute phase response. *J Pathol* 1997; 181: 257–266.
79. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448–454.
80. Zhou Z, Xu M-J, Gao B. Hepatocytes: a key cell type for innate immunity. *Cell Mol Immunol* 2015. e-pub ahead of print 21 December 2015; doi:10.1038/cmi.2015.97.
81. Inatsu A, Kinoshita M, Nakashima H, Shimizu J, Saitoh D, Tamai S et al. Novel mechanism of C-reactive protein for enhancing mouse liver innate immunity. *Hepatology* 2009; 49: 2044–2054.
82. Gregory SH, Wing EJ. Neutrophil-Kupffer cell interaction: a critical component of host defenses to systemic bacterial infections. *J Leukoc Biol* 2002; 72: 239–248.
83. Mosher B, Dean R, Harkema J, Remick D, Palma J, Crockett E. Inhibition of Kupffer Cells reduced CXC chemokine production and liver injury. *J Surg Res* 2001; 99: 201–210
84. Tu Z, Bozorgzadeh A, Pierce RH, Kurtis J, Crispe IN, Orloff MS. TLR-dependent cross talk between human Kupffer cells and NK cells. *J Exp Med* 2008; 205: 233–244.
85. Pellicoro A, Ramachandran P, Iredale JP, Fallowfield JA. Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ. *Nat Rev Immunol* 2014; 14: 181–194.
86. Bourbonnais E, Raymond V-A, Ethier C, Nguyen BN, El-Leil MS, Meloche S et al. Liver fibrosis protects mice from acute hepatocellular injury. *Gastroenterology* 2012; 142: 130–139.e4.

87. Hellerbrand C, Stefanovic B, Giordano F, Burchardt ER, Brenner DA. The role of TGFbeta1 in initiating hepatic stellate cell activation *in vivo*. *J Hepatol* 1999; 30: 77–87.
88. Ramachandran P, Pellicoro A, Vernon MA, Boulter L, Aucott RL, Ali A et al. Differential Ly-6C expression identifies the recruited macrophage phenotype, which orchestrates the regression of murine liver fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: E3186–E3195.
89. Glässner A, Eisenhardt M, Krämer B, Körner C, Coenen M, Sauerbruch T et al. NK cells from HCV-infected patients effectively induce apoptosis of activated primary human hepatic stellate cells in a TRAIL-, FasL- and NKG2D-dependent manner. *Lab Invest* 2012; 92: 967–977.
90. Radaeva S, Sun R, Jaruga B, Nguyen VT, Tian Z, Gao B. Natural killer cells ameliorate liver fibrosis by killing activated stellate cells in NKG2D-dependent and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-dependent manners. *Gastroenterology* 2006; 130: 435–452.
91. Malato Y, Naqvi S, Schürmann N, Ng R, Wang B, Zape J et al. Fate tracing of mature hepatocytes in mouse liver homeostasis and regeneration. *J Clin Invest* 2011; 121: 4850–4860.
92. Michalopoulos GK. Liver regeneration. *J Cell Physiol* 2007; 213: 286–300.
93. Cressman DE, Greenbaum LE, DeAngelis RA, Ciliberto G, Furth EE, Poli V et al. Liver failure and defective hepatocyte regeneration in interleukin-6-deficient mice. *Science* 1996; 274: 1379–1383.
94. Akerman P, Cote P, Yang SQ, McClain C, Nelson S, Bagby GJ et al. Antibodies to tumor necrosis factor-alpha inhibit liver regeneration after partial hepatectomy. *Am J Physiol* 1992; 263: G579–G585.
95. Rai RM, Lee FY, Rosen A, Yang SQ, Lin HZ, Koteish A et al. Impaired liver regeneration in inducible nitric oxide synthase-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 13829–13834.
96. Selzner N, Selzner M, Odermatt B, Tian Y, Van Rooijen N, Clavien P-A. ICAM-1 triggers liver regeneration through leukocyte recruitment and Kupffer cell-dependent release of TNF-alpha/IL-6 in mice. *Gastroenterology* 2003; 124: 692–700.
97. Strey CW, Markiewski M, Mastellos D, Tudoran R, Spruce LA, Greenbaum LE et al. The proinflammatory mediators C3a and C5a are essential for liver regeneration. *J Exp Med* 2003; 198: 913–923.
98. Gao B, Radaeva S, Park O. Liver natural killer and natural killer T cells: immunobiology and emerging roles in liver diseases. *J Leukoc Biol* 2009; 86: 513–528.
99. Sun R, Gao B. Negative regulation of liver regeneration by innate immunity (natural killer cells/interferon-gamma). *Gastroenterology* 2004; 127: 1525–1539.
100. Shen K, Zheng S-S, Park O, Wang H, Sun Z, Gao B. Activation of innate immunity (NK/IFN-gamma) in rat allogeneic liver transplantation: contribution to liver

injury and suppression of hepatocyte proliferation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: G1070–G1077.

101. Dong Z, Zhang J, Sun R, Wei H, Tian Z. Impairment of liver regeneration correlates with activated hepatic NKT cells in HBV transgenic mice. *Hepatology* 2007; 45: 1400–1412.

102. Seki E, Schwabe RF. Hepatic inflammation and fibrosis: functional links and key pathways. *Hepatology* 2015; 61: 1066–1079.

103. Karlmark KR, Weiskirchen R, Zimmermann HW, Gassler N, Ginhoux F, Weber C et al. Hepatic recruitment of the inflammatory Gr1+ monocyte subset upon liver injury promotes hepatic fibrosis. *Hepatology* 2009; 50: 261–274.

104. Bernardi M, Moreau R, Angeli P, Schnabl B, Arroyo V. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: from peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol* 2015; 63: 1272–1284.

105. Carbone M, Neuberger JM. Autoimmune liver disease, autoimmunity and liver transplantation. *J Hepatol* 2014; 60: 210–223.

106. Kedarisetty CK, Anand L, Bhardwaj A, Bhadoria AS, Kumar G, Vyas AK et al. Combination of granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin improves outcomes of patients with decompensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2015; 148: 1362–70.e7

107. Makarova-Rusher OV, Medina-Echeverez J, Duffy AG, Greten TF. The yin and yang of evasion and immune activation in HCC. *J Hepatol* 2015; 62: 1420–1429

108. Kitamura T, Qian B-Z, Pollard JW. Immune cell promotion of metastasis. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 73–86.

109. Saeed S, Quintin J, Kerstens HHD, Rao NA, Aghajani-refah A, Matarese F et al. Epigenetic programming of monocyte-to-macrophage differentiation and trained innate immunity. *Science* 2014; 345: 1251086–1251086

110. Ivashkiv LB, Donlin LT. Regulation of type I interferon responses. *Nat Rev Immunol* 2014; 14: 36–49.

111. Park S-H, Rehermann B. Immune responses to HCV and other hepatitis viruses. *Immunity* 2014; 40: 13–24.

112. Sangro B, Gomez-Martin C, de la Mata M, Iñarrairaegui M, Garraluda E, Barrera P et al. A clinical trial of CTLA-4 blockade with tremelimumab in patients with hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2013; 59: 81–88.

ОСОБЕННОСТИ ИНФЕКЦИОННОЙ ДИАРЕИ, И ЕЁ ПОСЛЕДСТВИЯ

Хотя гастроинтестинальные (ГИ) симптомы не входят в список часто встречающихся симптомов COVID-19 инфекции, согласно литературным данным до 33% пациентов с COVID-19, кроме лихорадки и респираторных симптомов, имеют ГИ проявления в виде тошноты, иногда рвоты, болей в животе и диареи. Наиболее часто в литературе упоминается диарея.

Диарея определяется как изменение фекалий с увеличением объёма или частоты дефекаций (тип 6 и 7 Бристольской шкалы формы кала).

Инфекционная диарея – это диарея, обусловленная инфекционными причинами, часто с тошнотой, рвотой или схваткообразными болями в животе. Диарея может быть острой – эпизод продолжительностью до 14 дней, персистирующей – остро возникший эпизод диареи, длящийся более 14 дней, или хронической – неоформленный стул, как правило, более 3 раз в сутки, продолжительностью более 4 недель. Характерные клинические проявления инфекционной диареи – это лихорадка, кровавый стул, рвота. Согласно данным ВОЗ и ЮНИСЕФ, ежегодно во всем мире регистрируется около двух миллиардов случаев заболеваний инфекционной диареи.

Этиологические факторы инфекционной диареи

Основными возбудителями инфекционной диареи являются (ВОЗ, 2012г.):

Escherichiacoli, в том числе энтерогеморрагическая *E. coli* (EHEC, включая *E. coli* O157:H7). Энтеротоксигенная *E. coli* (ETEC) вызывает диарею путешественников. Энтеропатогенная *E. coli* (EPEC) редко вызывает заболевание у взрослых. Энтероинвазивная *E. coli* (EIEC)* вызывает кровавую слизистую диарею (дизентерию); часто сопровождается лихорадкой. Энтерогеморрагическая *E. coli* (EHEC)* вызывает кровавую диарею, тяжелый геморрагический колит и гемолитический уремический синдром в 6–8% случаев; Энтероагрегатная *E. coli* (EAaggEC) вызывает водянистую диарею у маленьких детей и персистентную диарею у детей с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Энтеротоксигенная *E. coli* (ETEC) вызывает диарею у новорожденных и детей в развивающихся странах. Энтеропатогенная *E. coli* (EPEC) чаще вызывает диарею у детей < 2 лет, а также персистирующую диарею у детей. * EIEC и EHEC не выявляются (или имеют очень малое распространение) в некоторых развивающихся странах.

Campylobacter: Бессимптомная инфекция, часто встречается в развивающихся странах и связана с присутствием домашнего скота поблизости от жилья. Инфекция проявляется с водянистой диареей; иногда ассоциирована с дизентерией. Синдром Гийена – Барре развивается примерно у одного из 1000 человек с кампилобактерным колитом; предполагается, что колит является причиной развития примерно 20–40% всех случаев синдрома Гийена- Барре. Большинство людей выздоравливает, но мышечная слабость полностью проходит

не всегда. Источником инфекции *Campylobacter* является домашняя птица. Наличие животного в месте приготовления пищи – это фактор риска в развивающихся странах.

Shigellasonnei часто встречается в развитых странах, вызывает болезнь умеренной тяжести; могут возникать внутрибольничные вспышки.

Shigella flexneri эндемична во многих развивающихся странах и вызывает дизентерийные симптомы, характеризуется персистирующим течением заболевания в развитых странах встречается редко.

Shigella dysenteriae тип 1 (Sd1) — единственный серотип, который вырабатывает токсин Shiga, также как и ЕНЕС. Это также эпидемический серотип, связанный со многими вспышками, при которых число летальных случаев достигало 10% в Азии, Африке и Центральной Америке. По необъяснимым причинам, этот серотип ни разу не был высеян в Бангладеш и Индии с 2000 года. В развивающихся странах ежегодно заболевают около 160 миллионов человек, в основном дети. Редко встречается у новорожденных.

Vibrio cholerae: Диарею в развивающихся странах вызывают многие штаммы *Vibrio*. Все серотипы (>2000) патогенны для человека. Серогруппы O1 и O139 *V. cholerae* – единственные два серотипа, которые вызывают тяжелую холеру, крупные эпидемии и вспышки. В отсутствие быстрой и адекватной регидратации, тяжелая дегидратация приводит к гиповолемическому шоку, и смерть может наступить через 12 – 18 часов после появления первого симптома. Стул водянистый, бесцветный с прожилками слизи; часто описывается как стул типа «рисового отвара». Рвота часто; лихорадка обычно отсутствует. Существует риск эпидемического распространения; о любых инфекциях необходимо срочно сообщать в органы здравоохранения. У детей гипогликемия может привести к судорогам и смерти.

Salmonella: Энтерическая лихорадка — *Salmonella enterica* серовар *Typhi* и *Paratyphi A, B*, или *C* (тифозная лихорадка); лихорадка продолжается 3 недели или больше; у пациентов может быть нормальный стул, запор или диарея. Главный резервуар сальмонеллы - животные. Люди являются только переносчиками тифозной *Salmonella*. При нетифозном сальмонеллезе (*Salmonella gastroenteritis*) остро появляется тошнота, рвота и диарея, которая может быть водянистой или дизентерийной в небольшом количестве случаев. Пожилые люди и люди с иммунокомпроментированным статусом любого происхождения, вероятно, имеют более высокий риск.

Человеческие калицивирусы (HuCVs): Принадлежат к семейству *Caliciviridae* — норовирусы и саповирусы (ранее известные под названиями «вирус Норвалька» и «вирус Саппоро») Норовирусы – это самая частая причина вспышек гастроэнтерита, поражающих все возрастные группы. Саповирусы поражают прежде всего детей. Это может быть второй по частоте после ротавируса вирусный возбудитель, отвечающий за 4–19% эпизодов тяжелого гастроэнтерита у маленьких детей.

Ротавирусы (*Rotavirus*): Принадлежат к семейству *Reoviridae* –самая частая причина вспышек гастроэнтеритау детей.

Аденовирусная инфекция чаще всего вызывает заболевания дыхательной системы. В зависимости от инфекционного серотипа, этот вирус может вызывать гастроэнтерит, особенно у детей.

Паразитарные возбудители *Cryptosporidiumparvum*, *Giardaintestinalis*, *Entamoebahistolytica*, и *Cyclosporacayetanensis*: редки в развитых странах и обычно встречаются только у путешественников. Самая частая причина острой диареи у детей. *G. intestinalis* имеет низкую распространенность (приблизительно 2–5%) среди детей в развитых странах, но достигает 20–30% в развивающихся регионах. *Cryptosporidium* и *Cyclospora* часто встречаются у детей в развивающихся странах; нередко бессимптомные.

Наличие видимой крови в кале у фебрильных пациентов в основном указывает на инфекцию, вызванную инвазивными патогенами, такими как *Shigella*, *Campylobacterjejuni*, *Salmonella*, или *Entamoebahistolytica*.

Эпидемиология диареи при COVID-19 инфекции.

Диарея – частый симптом коронавирусной инфекции. По данным обзора D'Amico F. Et al., опубликованном в журнале *Clinica Gastroenterology and Hepatology*, апрель 2020 г., диарея регистрируется до 30% у пациентов с MERS-CoV и 11% с SARS-CoV.

Клинические исследования показывают частоту возникновения диареи при COVID-19 инфекции в диапазоне от 2% до 50% случаев. Диарея при COVID-19 инфекции может предшествовать респираторным симптомам или даже продолжаться после их купирования.

Наиболее полная база данных по диарее при COVID-19 инфекции по состоянию на начало 2021 г. представлена в медицинских отчетах Национальной комиссии здравоохранения Китая, согласно которым из 1099 китайских пациентов с установленным диагнозом COVID-19 инфекция(до 31 января 2020

года), диарею имели 42 пациента (3,8%), неблагоприятный исход (перевод в ОИТАР, использование механической вентиляции, или смерть) наблюдался у 4 пациентов с диареей (6%).

В ретроспективном исследовании Xu et al. диарея встречалась у 3 из 62 пациентов (4,8%). Анализ длительности симптомов показал, что диарея наблюдалась только у троих пациентов с длительностью симптомов инфекции более 10 дней (33, 9%), в то время как те, у кого была более короткая продолжительность респираторных симптомов, не имели диареи. Одномоментное мультицентровое китайское поперечное исследование с участием 204 пациентов (до начала марта 2020 года) показало наличие диареи в 29 случаях (14%). Время между началом симптоматики и поступлением в больницу было значительно больше у пациентов с ГИ симптомами, чем у пациентов без желудочно-кишечных проявлений (9 против 7,3 дня, $p=0.02$). Большинство пациентов не имели признаков обезвоживания, частота стула до 3-х в сутки. Случаев тяжелой диареи выявлено не было, хотя сообщалось о клинической взаимосвязи между диареей и ухудшением COVID-19 симптоматики.

Wu et al. зафиксировали наличие диареи у 15% положительных пациентов. По опыту Huang et al. только у одного из 41 (3%) больных в качестве первоначального симптома наблюдалась диарея, в другом исследовании в провинции Чжэцзян диарея наблюдалась у 2% COVID-19 пациентов.

Исследование Xiao et al. проанализировало образцы стула от 73 COVID-19 инфицированных пациентов с целью оценки клинической значимости измерения SARS-CoV-2 РНК в кале. Диарея была обнаружена у 26 пациентов (35,6%), анализ кала на SARS-CoV-2 РНК оставался положительным до 12 дней после клинического разрешения инфекции, у 17 пациентов (23,3%) анализ кала оставался положительным несмотря на негативные дыхательные тесты.

Среди описанных первых 18 COVID-19-положительных случаев в Сингапуре три пациента страдали диареей (16,6%). Ни у одного из этих 3 пациентов не было осложнений, и ни один из них не требовал дополнительной оксигенации. У 8 пациентов тестировали стул с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени (RT-ПЦР) и SARS-CoV-2 обнаруживали у 4 пациентов (50%) с 1 по 729 день.

В опубликованном клиническом случае у 78-летнего пациента с тяжелыми респираторными проявлениями, находящемся на ЕСМО, выполненное эндоскопическое исследование по причине наличия признаков кровотечения показало отсутствие видимых повреждений слизистой кишечной трубки, однако

гистологический анализ множественных биоптатов пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки и прямой кишки выявил высокий процент белка ACE2 в железистых клетках всех исследуемых сегментов, за исключением пищевода (в основном характеризуется плоскими клетками), что поддерживает теорию о возможном воздействии вируса на эти органы.

В другом описанном случае 81-летняя японка с COVID-19 инфекцией имела водянистую диарею и вирус обнаруживали в стуле в течение 15 дней после разрешения инфекции. В небольшой серии случаев проанализировали данные пяти пациентов, с положительным тестом как на вирус SARS-CoV-2, так и на вирус гриппа, о диарее сообщалось в двух случаях (40%). Анализ клинических характеристик 30 медицинских работников (22 врача и 8 медсестер) с COVID-19 показали наличие диареи в 9 из 30 случаев (30%).

Результаты первого исследования 183 пациентов с COVID-19 инфекцией для оценки GI симптомов показали наличие диареи в 68 случаях (37,1%). Недавний анализ заболевания 171 ребенка со средним возрастом 6,7 лет показал наличие диареи в 8,8% (15) случаев. В другом систематическом обзоре, где приведены эпидемиологические характеристики 1995 пациентов с COVID-19, процент диареи составил 4,8%.

Характеристики COVID-19 ассоциированной диареи

В большинстве опубликованных исследований, к сожалению, диарея характеризуется недостаточно четко, и данные по числу эвакуаций, консистенции стула (шкала Бристоля) и продолжительности симптомов отсутствуют. Однако в некоторых содержится необходимая информация. Так, Jin et al. в своей работе определяли диарею как частоту стула > 3 раза в день. В их ретроспективном исследовании, 530 из 651 пациентов (81,4%) имели диарею в начале заболевания, ее средняя продолжительность составила 4 дня. Chan et al. сообщали о диарее у 2 из 7 пациентов с COVID-19 с продолжительностью от 3 до 4 дней с частотой стула от 5 до 8 в день.

С другой стороны, в описанном случае у 22-летнего молодого мужчины наблюдалась диарея с небольшой частотой стула 3-4 раза в день, сопровождающаяся невысокой лихорадкой. Эти симптомы исчезли после назначения противовирусной терапии (оральный лопиваир и ритонавир), что косвенно указывает на связь между GI и COVID-19 инфекцией. Первый известный описанный случай COVID-19 в США у американки 71 года был с кровавой диареей, рвотой и болями в животе в течение двух дней подряд, у пациентки изначально подозревалась кишечная инфекция, COVID-19 инфекция была выявлена после присоединения респираторных симптомов, кроме того

анализ кала на вирус у нее был положительным через семь дней после предполагаемого начала заболевания, показывая высокую вирусную нагрузку.

Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, et al. анализируя тяжесть симптомов COVID-19 (согласно рекомендациям Американского торакального общества по внебольничным пневмониям), показали более высокий процент диареи у пациентов с тяжелым течением инфекции по сравнению с нетяжелым (5,8% против 3,5% соответственно), авторы предположили связь между наличием диареи и тяжестью заболевания. Аналогично, Jin X, Lian J-S, Hu J-H, et al. показали, что пациентам с подтвержденной COVID-19 инфекцией и с диареей, тошнотой и рвотой чаще требовалась механическая вентиляция, у них чаще диагностировали респираторный дистресс синдром по сравнению с пациентами без желудочно-кишечных симптомов (6,76% против 2,08%, $p = 0,034$, и 6,76% против 2,08%, $p = 0,034$ соответственно).

С другой стороны, серия случаев из 138 пациентов обнаружила, что диарея присутствует у 14 пациентов (10,1%) в начале заболевания и она не ассоциирована с большей потребностью в интенсивной терапии. Еще одно исследование сравнило характеристики пациентов с разной степенью тяжести течения COVID-19 с целью выявления прогностически неблагоприятных факторов течения COVID-19. Из 155 пациентов диарея наблюдалась у пяти пациентов с тяжелым течением заболевания и в двух случаях стандартного стационарного наблюдения, в этом исследовании корреляции диареи с худшим исходом обнаружено не было.

В другом недавно опубликованном китайском исследовании по изучению корреляции GI симптомов с другими проявлениями, результатами лабораторных тестов, лечением и исходом у 254 пациентов с подтвержденной COVID-19 инфекцией, GI симптомы присутствовали у 66 пациентов (26%). Анализ показал, что доля GI симптомов была достоверно выше у женщин группы немедицинских работников по сравнению с мужчинами этой группы (62,8% против 37,2%, $P = 0,033$). Такие клинические и лабораторные проявления, как боль в горле ($P = 0,023$), головокружение ($P = 0,032$) и усталость ($P = 0,012$), снижение гемоглобина ($P = 0,028$) также были более частыми у пациентов с GI проявлениями. Группа пациентов с GI проявлениями имела схожую частоту осложнений, одинаковое лечение и клинический прогноз, как и группа без GI проявлений. Исследователи сделали вывод, что GI проявления являются распространенными клиническими симптомами у пациентов с COVID-19 инфекцией, а лечение и исход заболевания не зависят от их наличия.

Патогенез диареи

Патогенетически различают четыре вида диареи, чаще у пациентов наблюдается их сочетание:

Секреторная диарея. В основе - усиление секреции натрия и воды в просвет кишки, реже - снижение всасывательной способности кишки вследствие воздействия токсинов. Помимо холеры, секреторная диарея наблюдается при других кишечных инфекциях – сальмонеллезе, эшерихиозе, клебсиеллезе. Однако, она может возникать и у неинфекционных больных при терминальном илеите, постхолецистэктомическом синдроме, ворсинчатой аденоме прямой кишки, а также под влиянием повышенной продукции свободных и длинноцепочечных жирных кислот, секретина, серотонина, кальцитонина и высокоактивных пептидов.

Гиперэкссудативная диарея. В основе - выпотевание плазмы, крови, слизи и сывороточных белков в просвет кишки. Наблюдается при воспалительных процессах в кишечнике: инфекционных - при шигеллезе, кампилобактериозе, сальмонеллезе, клостридиозе и неинфекционных - при хронических воспалительных заболеваниях кишечника, лимфоме и карциноме кишечника.

Гиперосмолярная диарея. Наблюдается при синдроме мальабсорбции, в основе которого лежат не только морфологические изменения слизистой оболочки, но и функциональные нарушения ферментных систем, моторики и транспортных механизмов, а также развивающийся дисбиоз.

Гипер- и гипокINETическая диарея. В основе - нарушение транзита кишечного содержимого вследствие нарушения моторики кишки. Наблюдается у больных с синдромом раздраженного кишечника, при неврозах и злоупотреблении слабительными и антацидами.

Третий и четвертый тип диареи встречается лишь у неинфекционных больных.

Эпидемиологические ключи к инфекционной диарее могут быть раскрыты с помощью определения инкубационного периода, истории недавних путешествий, знаний о региональной распространенности различных патогенов, необычной пищи или обстоятельств ее приема, профессиональных рисков, недавнего применения антимикробных средств, госпитализации и риска заражения инфекцией.

Патогенез COVID-19-ассоциированной диареи

SARS-CoV использует ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2) и сериновую протеазу TMPRSS2 для примирования белка S. ACE2 и TMPRSS2 экспрессируются в большом количестве не только в легких, но и в эпителии тонкого кишечника. Кроме того, есть публикации, показывающие, что ACE2 экспрессируется в пищеводе, печени и толстой кишке. Аффинность связывания

SARS-CoV-2 с ACE2 значительно выше (в 10-20 раз) по сравнению с SARS-CoV. В нескольких сообщениях указывается, что выделение вирусной РНК в стуле пациента обнаруживается дольше, чем в мазках из носоглотки. Хотя конкретные механизмы, участвующие в патогенезе диареи, не расшифрованы полностью, вероятно, вирусная инфекция вызывает изменение проницаемости кишечника, приводящее к нарушению всасывания. Кроме того, есть предположение, что кишечная ACE2 участвует во всасывании алиментарных аминокислот, регулируя экспрессию антимикробных пептидов и стимулируя гомеостаз кишечного микробиома. Исследование на мышах показали, что изменения ACE2 ассоциированы с колитом, и, возможно, вирусная активность может вызывать ферментные модификации, повышение восприимчивости к воспалению кишечника и диарее.

Все исследователи приходят к выводу о необходимости дальнейшего исследования для уточнения механизмов, лежащих в основе диареи при этой вирусной инфекции, и определения корреляции между респираторными и желудочно-кишечными симптомами.

Профилактика

Так как вакцина против SARS-CoV до сих пор не разработана, не смотря на активную работу в этом направлении, то меры профилактики COVID-19 инфекции с диареей стандартные и включают использование масок и перчаток, частое мытье рук, использование антисептиков, ограничение передвижения, соблюдение дистанции, и уклонение от контакта с людьми, у которых подозревается или диагностирована COVID-19 инфекция.

Доказательства того, что SARS-CoV не погибает в течение длительного периода (до 2-х недель) при низких температурах и в течение нескольких дней при температуре между 20°C и 30 °C, а также присутствие вируса в кале и его долгая фекальная персистенция, что предполагает возможность орально-фекальной передачи, требуют более пристального внимания к личной гигиене.

Целесообразно модифицировать амбулаторную гастроэнтерологическую помощь. У врачей должны быть современные средства защиты. Консультации гастроэнтерологов и несрочные эндоскопические процедуры должны быть перенесены, каждый пациент должен быть стратифицирован по риску развития COVID-19 инфекции. Всех кандидатов на фекальную трансплантацию микробиоматериала и здоровых доноров следует проверять на наличие SARS-CoV-2.

Лечение

Специфического лечения диареи при COVID-19 инфекции не существует, используются общие подходы к лечению этой инфекции. Следует помнить, что при инфекционной диареи у пациентов всех возрастов поддержание адекватного внутрисосудистого объема и коррективировка жидкостных и электролитных нарушений более приоритетны, чем выявление возбудителя. Обезвоживание повышает риск жизне-угрожающих осложнений и летального исхода, особенно у детей и пожилых. Однако, наличие патологической примеси крови в стуле указывает на наличие более тяжелого патологического процесса в кишке, требует более пристального мониторинга, диагностического поиска по выявлению причины диареи и обязательного назначения этиотропного лечения.

Различают изотоническую, гипотоническую и гипертоническую гипогидратацию (дегидратацию).

Изотоническая дегидратация возникает при одновременной потере (или недостатке поступления) воды и электролитов при рвоте, диарее или неадекватном поступлении жидкости.

Гипертоническая дегидратация характеризуется избыточной потерей воды по сравнению с электролитами, возникает при избыточном испарении воды и при применении диуретических лекарственных средств.

Гипотоническая дегидратация возникает при избыточной потере электролитов (прежде всего, натрия) по сравнению с водой, развивается при избыточном потоотделении, при некоторых заболеваниях кишечника и при избыточном потреблении воды. Вариант дегидратации оценивают по осмолярности сыворотки крови: снижение свидетельствует о гипотонической дегидратации, повышение – о гипертонической, отсутствие изменений – об изотонической.

У пациентов с COVID-19 инфекцией проводится адекватная регидратация и мониторинг электролитов так же, как у всех пациентов с диареей.

До начала проведения регидратационной терапии следует оценить степень обезвоживания, уточнив потерю массы тела, проведя физикальное обследование, оценив степень сгущения крови, концентрацию натрия в сыворотке, суточный диурез и экскрецию натрия с мочой, при наличии возможности.

Рекомендации ВОЗ по оценке степени обезвоживания при инфекционной диареи приведены в таблице 1.

Таблица 1. Оценка степени обезвоживания при диарее.

Что оценивается	Степень нарушения		
	Хорошее, активное	Беспокойное, раздражительное	Заторможенное или без сознания
Общее состояние	Хорошее, активное	Беспокойное, раздражительное	Заторможенное или без сознания
Глаза	В норме	Запавшие	Запавшие
Жажда	Нет, пьет обычно	Жажда, жадно пьет	Пьет плохо или не может пить
Кожная складка	Расправляется быстро	Расправляется медленно	Расправляется очень медленно
Потеря массы тела	<5%	5-10%	>10%
Степень обезвоживания	Нет	Умеренное	Тяжелое

О тяжелой степени дегидратации будет свидетельствовать наличие следующих признаков:

- сильная жажда,
- изменение в поведении (экстремальная сонливость или сонливость),
- сухость слизистых оболочек ротовой полости и глаз, выраженная сухость кожи,
- отсутствие потоотделения,
- уменьшение количества или отсутствие мочи,
- запавшие глаза,
- снижение тургора кожи,
- низкое кровяное давление,
- учащенное сердцебиение,
- лихорадка,
- в наиболее серьезных случаях, бред или сопор.

Рассчитать дефицит жидкости и натрия в организме можно по формулам.

Дефицит жидкости в организме оценивается по формуле:

- Дефицит жидкости (л) = (Na сыворотки x (масса тела, кг x 0,5))/140 – (масса тела, кг x 0,5)

Дефицит натрия в организме – по следующей формуле:

- Дефицит натрия (ммол) = масса тела, кг x коэффициент общей доли жидкости в теле x (натрий сыворотки в норме - натрий сыворотки пациента), где коэффициент общей доли жидкости: 0,6 – для мужчин, 0,5 – для женщин трудоспособного возраста; для лиц пожилого и старческого возраста: 0,5 – для мужчин, 0,45 – для женщин.

Регидратационная терапия проводится в зависимости от степени обезвоживания оральными регидрационными солями (ОРС) или инфузионными растворами (табл.2). ОРС содержат определенные концентрации электролитов, теряемых при диарее. Новые низкоосмолярные ОРС (рекомендованные ВОЗ и ЮНИСЕФ) имеют пониженные концентрации натрия и глюкозы, их применение связано с меньшей частотой рвоты, уменьшением количества стула, низким шансом развития гипернатриемии и уменьшенной необходимостью применения внутривенных вливаний, по сравнению со стандартными ОРС. Эта формула ОРС (табл.3) рекомендована вне зависимости от возраста и типа диареи, включая холеру.

Таблица 2. Регидратационная терапия (лечение обезвоживания)(ВОЗ, 2006)

Степень обезвоживания	Терапия
Умеренно обезвоживание	Пероральная регидратационная терапия с использованием раствора ОРС: <ul style="list-style-type: none"> – прекратить прием пищи на 4 часа; – количество ОРС в первые 4 часа: 2200-4000 мл или (масса тела, кг×75); – переоценка признаков обезвоживания через 4 часа; – при умеренном обезвоживании – продолжать прием ОРС, возобновить прием пищи; – при тяжелом обезвоживании – внутривенная регидратационная терапия.
Тяжелое обезвоживание	Внутривенная регидратационная терапия: <ul style="list-style-type: none"> – предпочтительно использовать раствор Рингера; могут использоваться 0,9% раствор натрия хлорида, другие солевые растворы (раствор глюкозы не применяется!); – количество вводимого в/в раствора в первые 30 мин: 30 мл/кг; – количество вводимого в/в раствора в последующие 2,5 часа: 70 мл/кг; – переоценка признаков обезвоживания каждые 1-2 часа; при отсутствии улучшения – увеличение скорости инфузии; – пероральный прием раствора ОРС (5 мл/кг/час).

Таблица 3. Состав раствора ОРС с низкой осмолярностью (ВОЗ, 2006)

Компонент	Молярная концентрация	Количество
Натрий	75 ммоль/л	натрия хлорид–2,6 г/л
Хлорид	65 ммоль/л	
Калий	20 ммоль/л	калия хлорид – 1,5 г/л
Цитрат	10 ммоль/л	2,9 г/л
Глюкоза	75 ммоль/л	13,5 г/л
Осмолярность	245 моль/л	

52

При невозможности перорального приема ОРС у детей и взрослых с умеренной дегидратацией, например, у пациентов с выраженной слабостью, при отказе от питья, угрудничков, можно рассмотреть назогастральное введение ОРС.

Американское общество специалистов по инфекционным болезням в своем Клиническом практическом руководстве по диагностике и лечению инфекционной диареи рекомендует ОРС со сниженной осмолярностью как лечение первой линии при легкой или умеренной дегидратации у грудничков, детей и взрослых с острой диареей от всех причин, и у пациентов с легкой или умеренной дегидратацией, связанной со рвотой или тяжелой диареей. Изотонические внутривенные растворы, такие как раствор Рингера или физ. раствор, должны применяться при тяжелой дегидратации, шоке или нарушенном ментальном статусе, при неэффективности терапии ОРС, либо при кишечной непроходимости. У пациентов с кетонемией может понадобиться изначальный курс внутривенной гидратации, чтобы восстановить оральную регидратацию. При тяжелой степени дегидратации необходимо продолжать внутривенную регидратационную терапию до нормализации пульса, перфузии, ментального статуса, восстановления сознания, исчезновения риска аспирации и исключения кишечной непроходимости. Остаточный дефицит может быть восполнен путем применения ОРС. Груднички, дети и взрослые с легкой и умеренной дегидратацией должны получать ОРС до клинической коррекции обезвоживания. Когда регидратация выполнена, необходимо восполнение продолжающихся потерь в стуле у пациентов всех возрастов путем применения ОРС до прекращения диареи и рвоты.

Предотвратить развитие дегидратации до появления клинических признаков можно с использованием растворов ОРС или домашних жидкостей.

Для определения необходимости профилактики обезвоживания оценивают наличие следующих факторов риска: нарушения в ощущении жажды, расстройства когнитивной функции ЦНС, увеличение потери жидкости с диареей, рвотой, повышением температуры тела, потоотделением или приемом диуретиков, и ограничения приема жидкости вследствие дисфагии, страха недержания мочи, недостаточного объема искусственного питания, ограничения подвижности (мобильности), необходимости помощи при кормлении.

При выявлении одного или нескольких из указанных факторов принимают решение о необходимости профилактики дегидратации. С этой целью можно использовать рисовый отвар, йогурты, овощной и куриной бульоны, питьевую воду, некрепкий чай без сахара, противопоказаны фруктовые соки промышленного производства, сладкие напитки, кофе, лечебные чаи (табл. 4).

Таблица 4. Профилактика дегидратации при диарее(ВОЗ, 2006).

Обильное питье (взрослый может пить, сколько хочется, ребенок – 100 мл после каждого жидкого стула):	
можно пить:	нельзя пить:
<ul style="list-style-type: none"> – раствор пероральной регидратационной соли (далее – ОРС); – рисовый отвар с солью или без; – йогуртовый напиток; – овощной или куриный суп; – раствор: соль 3 г/л (полная чайная ложка без верха) + сахар 18 г/л; – питьевая вода; – некрепкий чай без сахара; – свежеприготовленный фруктовый сок без сахара. 	<ul style="list-style-type: none"> – газированные прохладительные напитки; – коммерческие фруктовые соки; – подслащенный чай; – кофе; – лечебные чаи или инфузионные растворы, обладающие стимулирующим, мочегонным или слабительным действием.

Рецепт домашнего приготовления жидкости для питья.

Можно приготовить дома 1 л жидкости, используя соль, сахар и воду, для этого потребуется смешать ингредиенты:

- Одна чайная ложка соли.
- Восемь чайных ложек сахара.

• Один литр (пять чашек) чистой питьевой воды, или кипяченой и охлажденной воды.

Диета

При инфекционной диарее практика воздержания от пищи > 4 часов не рекомендуется, обычное сбалансированное питание должно продолжаться у тех пациентов, у которых нет признаков дегидратации, и прием пищи должен начинаться сразу же после коррекции дегидратации средней и тяжелой форм, что обычно занимает 2 – 4 часа с использованием ОРС или внутривенной регидратации.

Рекомендации по питанию ВОЗ (2012г)

- Диета, соответствующая возрасту — вне зависимости от жидкости, используемой для регидротации
- Частый прием малых количеств пищи в течение дня (шесть раз в день), особенно для новорожденных и маленьких детей
- разнообразная пища, богатая энергией и микронутриентами (зерновые, яйца, мясо, фрукты и овощи)
- Повышение энергетического восполнения, насколько переносимо, после эпизода диареи
- Новорожденные требуют более частого кормления грудью или из бутылочки — в специальных формулах или расчетах длительности нет необходимости.
- Старшие дети и взрослые должны получать их привычные напитки и пищу.
- Дети, особенно маленькие, должны иметь один дополнительный прием пищи после исчезновения диареи для восстановления нормального роста.
- Избегать консервированных фруктовых соков — они гиперосмолярны и могут усилить диарею.

Американское общество специалистов по инфекционным болезням рекомендует у пациентов с диареей, продолжительностью 14 и более дней, у которых не идентифицирована причина диареи, рассмотреть возможность развития неинфекционных заболеваний, включая воспалительные заболевания кишечника и синдром раздраженного кишечника.

Хроническая диарея

В Республике Беларусь основные подходы к диагностике, дифференциальному диагнозу и лечению диареи изложены в Клиническом протоколе «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов

пищеварения», утвержденном постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 01.07.2017 №51.

Диарея считается хронической, если у пациента наблюдается неоформленный стул, как правило, более трех раз в сутки, продолжительностью более четырех недель. Хроническую диарею оценивают по степени тяжести:

легкая – неоформленный стул до 6 раз в сутки;

средней тяжести – неоформленный стула 6-8 раз в сутки;

тяжелая – неоформленный стул более восьми раз в сутки.

Наличие признаков дегидратации и (или) крови в кале и (или) внекишечных симптомов, совпадающих с диареей, усиливает степень тяжести диареи.

Диагностика при хронической диарее проводится согласно таблице 5.

Таблица 5. Диагностические мероприятия при хронической диарее

Обязательная	Дополнительная ¹
<p>Оценка статуса питания проводится согласно таблицам 1-4 приложения 6 к вышеуказанному Клиническому протоколу.</p> <p>Оценка степени обезвоживания проводится согласно таблице 6 приложения 6 к настоящему Клиническому протоколу.</p> <p>Анализ пищевого (употребление и переносимость лактозы, количество жиров и пищевых волокон в рационе) и фармакологического (связь начала диареи с началом употребления ЛС, имеющих в качестве побочных эффектов диарею) анамнеза пациента.</p> <p>Термометрия тела пациента</p> <p>Общий анализ крови</p> <p>БИК: билирубин, АсАТ, АлАТ, ЩФ, ГГТП, общий белок, глюкоза, СРБ, амилаза, ХС.</p> <p>Анализ кала на яйца гельминтов, простейшие.</p> <p>Иммунохимический ТСК.</p> <p>Пальцевое исследование прямой кишки.</p>	<p>БИК: альбумин, железо, ферритин, кальций.</p> <p>Серологические маркеры целиакии: AGA-IgG, tTGA-IgA.</p> <p>УЗИ органов брюшной полости, включая оценку кишечника.</p> <p>Оценка соответствия критериям функциональных расстройств (СРК с диареей, функциональная диарея).</p> <p>Анализ кала на кальпротектин.</p> <p>Мазок из прямой кишки (анализ кала) на патогенную микрофлору.</p> <p>Анализ кала на <i>Campylobacter</i> и <i>E.coli</i> O157:H7.</p> <p>Анализ кала на токсин <i>Cl. Difficile</i>.</p> <p>ЭГДС с биопсией из луковицы ДПК (2 фрагмента) и постбульбарного отдела (3 фрагмента).</p> <p>Колоноилеоскопия с множественной биопсией (не менее 2 фрагментов из каждого осмотренного отдела, включая подвздошную и прямую кишку).</p> <p>Водородный дыхательный тест на СИБР с глюкозой.</p> <p>Водородные дыхательные</p>

Обязательная	Дополнительная ¹
	<p>тесты на мальабсорбцию углеводов (лактозы, фруктозы, сахарозы, сорбита).</p> <p>Рентгеновская энтерография.</p> <p>Водородный дыхательный тест с лактулозой для оценки времени ороецекального транзита.</p> <p>Гормоны щитовидной железы.</p> <p>Врачебная консультация врача-эндокринолога.</p> <p>Эндоскопия двенадцатиперстной кишки с увеличением.</p> <p>Энтероскопия капсульная.</p> <p>Энтероскопия двухбаллонная с множественной биопсией тонкой кишки.</p> <p>Оценка внешнесекреторной функции поджелудочной железы.</p> <p>Пробная терапия панкреатическими ферментами: панкреатин в капсулах 25-50 тыс. ЕД Ph. Eur. липазы на один прием пищи.</p> <p>МР-ХПГ</p> <p>КТ поджелудочной железы с внутривенным контрастированием.</p>

Наличие диареи тяжелой степени, признаков дегидратации, недостаточности питания тяжелой степени, а также невозможность проведения необходимого обследования пациента в амбулаторных условиях являются показаниями к госпитализации пациента с хронической диареей.

Использованная литература

1. D'Amico F. Diarrhea during COVID-19 infection: pathogenesis, epidemiology, prevention and management/D'Amico F, Baumgart DC, Danese S, Peyrin-Biroulet L//Clin Gastroenterol Hepatol. 2020 Apr 8. pii: S1542-3565(20)30481-X. doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.001.

2. Xu X-W, Wu X-X, Jiang X-G, et al. 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;368:m606.

3. Xiao F, Tang M, Zheng X, et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. [published online ahead of print, 2020 Mar 3]. Gastroenterology. 2020;S0016-5085(20)30282-1. doi:10.1053/j.gastro.2020.02.055.

4. Song Y, Liu P, Shi XL, et al. SARS-CoV-2 induced diarrhoea as onset symptom in patient with COVID-19. [published online ahead of print, 2020 Mar 5]. Gut. 2020;gutjnl-2020-320891. doi:10.1136/gutjnl-2020-320891.

5. Острая диарея у взрослых и детей: глобальная перспектива [Электронный ресурс]: Глобальные практические рекомендации Всемирной Гастроэнтерологической Организации, февраль 2012. – Режим доступа: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/acute-diarrhea-russian-2012.pdf>. – Дата доступа 17.02.2021.

6. Об утверждении Клинического протокола «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения» [Электронный ресурс] : постановление Министерства здравоохранения Респ. Беларусь, 01 июля 2017 г., № 51 // Министерство здравоохранения Респ. Беларусь. – Режим доступа: http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/001077_838640_54gastro.pdf.

7. Ющук Н.Д. , Бродов Л.Е. Инфекционные диареи // РМЖ. – 2001. – Т. 9. - №16. - С.679-682.

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА - ГРУППА РИСКА ЗАРАЖЕНИЯ COVID-19

58 По состоянию на конец 2020 г. данные, собранные от более чем 200 000 пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника (ХВЗК), из медицинских центров, занимающихся ХВЗК в Китае, не свидетельствуют об особой восприимчивости пациентов с ХВЗК, получающих иммуносупрессивную или биологическую терапию, к SARS-CoV-2 инфекции, и как следствие, ни один из трех крупнейших центров ХВЗК в Ухане не опубликовал какого-либо доклада по этому вопросу. В феврале Китайское общество ХВЗК дало практические рекомендации в отношении этой группы пациентов и перечислило следующие потенциальные факторы риска для SARS-CoV-2: иммуносупрессивная терапия, диабет, гипертония, пожилой возраст, недоедание и беременность. До настоящего времени проведенные исследования не выявили возможных причин прекращения лечения у стабильных пациентов ХВЗК, в том числе получающих биологическую терапию: ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (анти-TNF), ведолизумаб, устекинумаб, JAK-ингибиторы, а также иммуномодуляторы (азатиоприн, метотрексат) и салицилаты.

Для пациентов с ХВЗК и активной/тяжелой COVID-19 инфекцией риск осложнений и подходы к лечению до сих пор не определены, и должны быть индивидуализированы в каждом конкретном случае. Принимая решение, например о прекращении биологической терапии, необходимо помнить, что все биологические агенты имеют длительный период полураспада и будут циркулировать в организме в период инфекции, с медленным и постепенным снижением концентрации в крови и влияния на клинические проявления ХВЗК. С другой стороны, прерывание лечения кортикостероидами, метотрексатом или JAK-ингибиторами может вызвать быстрое снижение их концентрации в крови пациента с возможным развитием обострения ХВЗК. Особое внимание следует уделять кортикостероидам, особенно в дозах выше 20 мг. В ситуации, когда невозможно ввести внутривенно инфликсимаб, или, при необходимости минимизации риска SARS-CoV-2 инфекции в результате посещения медицинского учреждения и внутривенных инфузий, можно рассмотреть возможность перевода на адалимумаб, однако эту ситуацию необходимо тщательно мониторировать, поскольку согласно наблюдениям, выборочное переключение с инфликсимаба на адалимумаб связано с потерей толерантности и эффективности в течение одного года.

Все эксперты сходятся во мнении, что во время пандемии SARS-CoV-2 плановые эндоскопические процедуры и операции следует отложить, а перед

срочными операциями рекомендуется проводить скрининг на SARS-CoV-2. Кроме того, для сведения к минимуму негативных последствий отсутствия регулярных наблюдений и коррекции лечения, можно прибегнуть к консультациям он-лайн.

59

Преыдушие исследования ХВЗК показали, что вирусные инфекции чаще встречаются у пациентов на иммуномодуляторах (например, 6-меркаптопурин и азатиоприн), чем на биологических препаратах, но пока неясно, может ли это утверждение быть распространено на COVID-19. Информации о воздействии иммуносупрессивной терапии на пациентов с ХВЗК и COVID-19 инфекцией на сегодняшний день не достаточно. В одном из описанных случаев из Китая было отмечено, что у 2 пациентов с иммунодефицитом (каким не уточнено) была нетяжелая COVID-19 инфекция. В настоящее время нет данных, подтверждающих необходимость у пациентов с ХВЗК прекращать иммуносупрессивную терапию, так как риск обострения ХВЗК намного перевешивает вероятность заражения SARS-CoV-2. В настоящее время, вероятно, разумно советовать пациентам, находящимся на иммуносупрессивной терапии, следовать общим указаниям для групп риска, таким как ограничение путешествий, избегание толпы, соблюдение дистанции. Врачи должны воспринимать опасения пациентов по поводу COVID-19 как возможность провести обзор состояния иммунизации против тех инфекций, где возможна вакцинация, в частности гриппа, который в настоящее время представляет собой также значительный риск. Сезон гриппа 2019-2020 гг. на сегодняшний день был умеренно тяжелым, и по состоянию на 15 февраля 2020 года, привел к почти 300 000 госпитализации и 16 000 смертей только в Соединенных Штатах.

Наилучшие меры по снижению риска заражения SARS-CoV-2 у пациентов с ВЗК аналогичны стандартной практике борьбы с любым вирусным заболеванием. В их числе правильная гигиена рук, ношение маски в помещении, ограничение прикосновений к лицу, избегание тесного контакта с людьми, соблюдение дистанции, самоизоляция при появлении респираторных симптомов.

Пациентов с ХВЗК и врачей-гастроэнтерологов, оказывающих им помощь, интересуют множество вопросов, связанных с COVID-19 инфекцией, международные эксперты стараются ответить на эти вопросы в своих рекомендациях (табл.1). Рекомендации европейских сообществ гастроэнтерологов, а также Американского гастроэнтерологического общества по ведению пациентов с ХВЗК во время пандемии COVID-19 находятся в открытом доступе для ознакомления. В них можно найти ответы на следующие вопросы.

Имеют ли пациенты с ХВЗК повышенный риск заражения SARS-CoV-2 или развития COVID-19 инфекции?

У пациентов с ХВЗК может быть повышен риск заражения SARS-CoV-2 и развитие COVID-19 инфекции. Это происходит вследствие того, что контроль хронического воспаления часто включает в себя использование иммуносупрессивной или иммунной модифицирующей терапии, применение которых имеют хорошо описанные риски осложнений от других вирусов. Кроме того, необходимость находиться в медицинских учреждениях вследствие необходимости введения инфузий или эндоскопических процедур может увеличить риск воздействия SARS-CoV-2. Однако, несмотря на потенциальную возможность повышения риска инфицирования SARS-CoV-2, имеющиеся данные и экспертное мнение говорит о том, что у пациентов с ХВЗК, судя по всему, базовый уровень риска заражения SARS-CoV-2 или развития COVID-19 инфекции не увеличен. Систематический обзор и мета-анализ Aziz M. et al. 6 исследований с участием 9177 пациентов с ВЗК показал, что частота Covid-19 инфекции у пациентов с ВЗК составила 0,3%, что соответствует частоте инфицирования в общей популяции - 0,2-4,0%.

На сегодняшний день неясно, является ли хроническое воспаление кишечника фактором риском заражения SARS-CoV-2, но разумно считать, что пациенты с ХВЗК должны поддерживать ремиссию, чтобы снизить риск развития рецидива, необходимости более интенсивной медицинской терапии или госпитализации.

Влияет ли наличие воспаления кишечника на клиническое течение пациентов с COVID-19?

О влиянии хронического воспаления кишечника на течение COVID-19 инфекции имеется ограниченная информация. В литературе описывается частота возникновения диареи при COVID-19 инфекции в диапазоне от 2% до 50% случаев (см. раздел Инфекционная диарея). Клинические последствия появления ГИ симптомов у населения, а особенно у пациентов с ХВЗК, весьма важны. Пациенты, у которых развиваются новые ГИ проявления, должны быть протестированы на SARS-CoV-2.

Каковы последствия сочетания COVID-19 инфекции и хронических воспалительных заболеваний кишечника?

В литературе есть только ограниченные данные из Китая и Европы об исходах пациентов с ХВЗК и COVID-19 инфекции. В настоящее время создан международный регистр (SECURE-IBD), где собрана информация о пациентах с

ХВЗК и подтвержденной COVID-19 инфекцией, исключенных из клинических исследований. По состоянию на 12 мая 2020 в регистре зарегистрировано 1074 случая.

Британское Общество Гастроэнтерологов предложило у пациентов с ХВЗК стратифицировать риск тяжести течения Ковид-19 инфекции в зависимости от коморбидности и лечения основного заболевания (табл. 1).

Таблица 1. Стратификация риска тяжести течения COVID-19 на категории для пациентов с ВЗК

Высокий риск экранирование	Умеренный риск Строгое социальное дистанцирование	Низкий риск Социальное дистанцирование
<p>1. Коморбидность (ОД, ССС, СД) и/или возраст ≥ 70 лет на терапии ВЗК и/или активность ВЗК средней/высокой степ.</p> <p>2. Любого возраста с ВЗК + ≥ 1 позиция:</p> <ul style="list-style-type: none"> – в/в или орально ГКС (≥ 20 мг в сутки преднизолона) – биологическая + иммуносупрессивн. терапия либо ГКС системно в течение предыдущих 6 недель – ВЗК средней/высокой степени активности, не контролир. ЛС группы «умеренного риска» – Синдром короткой кишки на нутритивной поддержке – Потребность в парентеральном питании 	<p>1. Пациенты на терапии:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Монотерапия anti-TNF (infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab) – Биол.+иммуносупр. терапия, стабильное сост – Ustekinumab – Vedolizumab – Тиопурины (azathioprine, 6-MP) – Methotrexate – Ингиб. кальциневрина (tacrolimus, ciclosporin) – Janus kinase ингибиторы (tofacitinib) – Испытание иммуносупрессивной терапии – Mysophenolate mofetil – Thalidomide – Prednisolone < 20 мг/день <p>2. Активность ВЗК средней/высокой степ., не на терапии см. выше п.1</p>	<p>Пациенты с ВЗК на терапии:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5-ASA - Местная (ректальная) терапия - Топические стероиды внутрь (budesonide or beclometasone) - Терапия хологенной диареи (colestyramine, colesevelam, colestipol) - Антидиарейные (loperamide) - Антибиотики при СИБР, перианальном поражении

Влияет ли терапия хронических воспалительных заболеваний кишечника на риск заражения SARS-CoV-2?

Самый распространенный вопрос, который ставят врачи и пациенты с ВЗК перед экспертами – что делать с лечением ВЗК при подозрении или наличии COVID-19 инфекции (таб.1). В 2020 г. консенсусные рекомендации международных обществ гастроэнтерологов и специалистов по изучению ВЗК делили всех пациентов с ВЗК на 3 категории:

1. Пациент с ВЗК, который НЕ инфицирован SARS-CoV-2.
2. Пациент с ВЗК и бессимптомным носительством SARS-CoV-2 (например, ХВЗК находится в ремиссии и нет проявлений COVID-19 инфекции).
3. Пациент с ВЗК, у которого наблюдается симптомная COVID-19 инфекция, с или без активного воспаления кишечника или других желудочно-кишечных симптомов.

Пациент с ВЗК, не инфицированный SARS-CoV-2.

Имеющиеся данные и экспертные заключения говорят о том, что пациенты с ХВЗК не имеют высокого риска заражения SARS-CoV-2. Поэтому пациентам следует придерживаться общих рекомендаций по профилактике COVID-19 инфекции, принимать назначенное лечение по ХВЗК с целью поддержания ремиссии, которая в идеале определяется как клиническая и эндоскопическая ремиссия и нормализация лабораторных показателей воспаления, а также следует избегать обострения, развившегося вследствие несоблюдения рекомендаций по контролю за ХВЗК. Рецидив у этой категории пациентов потребует назначения стероидной терапии, госпитализации, что увеличивает известные риски присоединения COVID-19 инфекции. По аналогии с рекомендациями для населения, пациенты с ВЗК должны придерживаться гигиены рук, строгого социального дистанцирования, по возможности работать из дома и отделиться от известных инфицированных людей. Опыт 318 пациентов Уханьского ВЗК центра демонстрирует несомненную пользу от выполнения этих условий. Есть сомнения в целесообразности введения внутривенных инфузий биологических препаратов, но международные консенсусы рекомендуют продолжать эту терапию, при условии, что центр имеет протокол проверки на COVID-19, а именно: есть возможность предварительного скрининга пациентов на предмет воздействия или симптомов COVID-19, проверки температуры у двери, есть достаточное расстояние между креслами (минимум 2 метра), обеспечение масками и перчатками, адекватная санитарная обработка после ухода пациента. Замена, с целью ограничения передвижения пациентов, инфузионных биологических

агентов на адалимумаб, ровно, как и инфузии биологических препаратов в домашних условиях не рекомендуется.

Пациент с ВЗК, с бессимптомным носительством SARS-CoV-2

63 Тестирование на SARS-CoV-2 становится все более распространенным, в литературе увеличивается количество сообщений о бессимптомном вирус носительстве. В связи с этим, пациентов с ХВЗК следует тестировать на SARS-CoV-2 перед любой эндоскопической процедурой или хирургическим вмешательством. При бессимптомном носительстве SARS-CoV-2 международные эксперты рекомендуют активно переводить пациентов на более низкие дозы преднизолона (< 20 мг/сут) или будезонид, если это возможно. От приема тиопуринов, метотрексата и тофацитиниба следует временно воздержаться. Лечение моноклональными антителами (анти-TNF), устекинумабом или ведолизумабом должно быть отложено на 2 недели, с целью наблюдения за развитием COVID-19. Эксперты подчеркивают, что рекомендация по отсрочке биологической терапии не принимает к сведению длительный период полураспада этих лекарственных препаратов и тот факт, что, несмотря на прекращение их введения, они могут продолжать оказывать системный и тканевой эффекты. Терапия биологическими препаратами возобновляется через 2 недели, при условии отсутствия развития COVID-19 инфекции. Вероятно, внедрение определения антител к SARS-CoV-2 поможет уточнить у пациентов фазу развития COVID-19 инфекции и исчезновение IgM в крови, будет являться показанием к продолжению введения биологической терапии. С другой стороны, учитывая, что SARS-CoV-2 может сохраняться в стуле дольше, чем в мазках из носоглотки, неизвестно, может ли определение антител быть предпочтительным тестом. Однако с практической точки зрения серийные исследования анализа кала, скорее всего, не будут внедрены в практику.

Пациент с ВЗК, у которого наблюдается симптомная COVID-19 инфекция, с или без активного воспаления кишечника или других желудочно-кишечных симптомов.

Эта группа пациентов наиболее тяжелая, поскольку требует одновременного лечения ВЗК и COVID-19 инфекции. Однозначных рекомендаций в этой ситуации нет. Международные эксперты считают, что для пациента с COVID-19 коррекция терапии ХВЗК базируется на понимании, что иммунная терапия может ухудшить течение COVID-19 инфекции. Итак, если ВЗК находится в ремиссии, коррекция терапии ВЗК сосредоточена на снижении иммунного подавления во время активной вирусной репликации для уменьшения вероятности развития осложнений COVID-19 инфекции. В настоящее время для лечения COVID-19

инфекции изучаются различные противовирусные лекарственные средства и антицитокиновая терапия, и, возможно, в скором будущем появляться доказательства их эффективности в профилактике и лечении острого респираторного дистресс-синдрома и мультиорганной недостаточности. Однако в связи с отсутствием в настоящий момент этих данных, международные рекомендации в этой ситуации основываются на решении вопроса о том, следует ли продолжать специфическую ВЗК терапию. Для лечения COVID-19 инфекции предпочтительно рассматривать терапию, которая может иметь вторичную пользу для ВЗК (или, по крайней мере, не индуцировать воспаление кишечника). Было несколько интересных исследований по изучению потенциальных лекарственных средств для лечения пациентов с COVID-19, которые могут оказать пользу и в лечении ВЗК; в частности, было обращено внимание на блокатор интерлейкина-6 тоцилизумаб, который используется, главным образом, для лечения ревматоидного артрита и в ограниченных исследованиях показал свою эффективность. Лекарственное средство одобрено к применению FDA для лечения синдрома высвобождения цитокинов (cytokine-release syndrome). Тоцилизумаб показал хорошие результаты в клинических исследованиях 2 фазы для болезни Крона и активно изучается у COVID-19 инфицированных пациентов. В других исследованиях показано, что ингибитор янус-киназ барацитиниб (baracitinib, но не tofacitinib), может препятствовать проникновению вируса в клетки путем ингибирования AP2-связанной протеинкиназы-1 (AAK1). Кроме того, гидроксихлорохин, который получил международное внимание как возможное терапевтическое средство для лечения COVID-19 инфекции, был одним из лекарств, который использовался ранее для лечения ВЗК, но не изучался в контролируемых исследованиях.

С обновлениями этих и других методов лечения можно ознакомиться на сайте <https://clinicaltrials.gov/>.

Лечение ВЗК аminosалицилатами, местной ректальной терапией, энтеральным питанием, антибиотиками считается безопасным и эта терапия может быть продолжена при любом сценарии развития заболеваний.

Пероральный будесонид считается относительно безопасным и его использование может продолжаться, если это необходимо, для постоянного контроля ВЗК. Назначения системных ГКС следует избегать и снижать дозу быстро, по возможности, но с соответствующей осторожностью, особенно если есть опасения по поводу развития надпочечниковой недостаточности при длительном применении кортикостероидов.

Во время острой COVID-19 инфекции должен быть прекращен прием тиопуринов, метотрексата и тофатитиниба. Лечение анти-TNF и устекинумабом можно продолжить, согласно мнению экспертов Европейской организации по изучению болезни Крона и язвенного колита (IOIBD). Мнение экспертов IOIBD по продолжению лечения ведолизумабом в этой ситуации было неопределенным, однако если пациент получает ведолизумаб и течение заболевания ХВЗК остается стабильным и во время присоединившейся вирусной инфекции, то введение ведолизумаба рекомендуется продолжить.

65 При наличии у COVID-19 инфицированного пациента с ХВЗК гастроинтестинальных (ГИ) проявлений, является критически важным проведение диагностического поиска по верификации возможной причины этих проявлений, не смотря на понимание, что так может протекать COVID-19 инфекция. Во-первых, у этих пациентов необходимо исключить клостридиальную инфекцию и другие возможные кишечные патогены. Во-вторых, подтвердить активное воспаление лабораторными методами, а именно исследовать С-реактивный белок, фекальный кальпротектин или применить визуализирующие неинвазивные методики, хотя результаты следует толковать с осторожностью, поскольку выявленные отклонения могут быть связаны с COVID-19. Если результаты исследований предполагают рецидив ВЗК, то его лечение должно быть основано на активности воспаления и тяжести проявлений ХВЗК. К эндоскопии следует прибегать в крайних случаях, когда ее результаты могут повлиять на лечение пациента, а именно когда требуется биопсия, например, чтобы исключить цитомегаловирус (CMV), злокачественное новообразование или диагностировать новый случай ВЗК, или в ситуации, когда результаты неинвазивных методов исследования можно трактовать двусмысленно.

При легкой активности ВЗК используются безопасные методы лечения, о которых говорилось выше. При умеренной или высокой активности лечение ХВЗК может быть небезопасным. В этой ситуации следует тщательно взвесить риски и преимущества эскалации ВЗК терапии и тяжесть COVID-19 инфекции. Для легкого течения COVID-19 инфекции эксперты IOIBD поддерживают использование любого из обычных методов лечения вирусной инфекции. Для госпитализированных пациентов с тяжелыми COVID-19 и рисками неблагоприятных исходов, ВЗК терапия, вероятно, отойдет на второй план, но выбор терапии для COVID-19 должен учитывать, по возможности, наличие ВЗК.

Учитывая доказательства развития неблагоприятных исходов на высоких дозах кортикостероидов у пациентов с SARS и респираторно-синцитиальным вирусом, в тяжелых ситуациях эксперты AGA рекомендуют ограничить

внутривенное введение глюкокортикостероидов тремя днями и за это время принять решение о применении ингибитора кальциневрина или инфликсимаба. При подозрении на CMV-инфекцию, может быть выполнена ПЦР сыворотки, чтобы избежать эндоскопического исследования, при подтверждении – провести лечение ганцикловиром. Хирургическое лечение выполняется только по экстренным показаниям.

Таблица 2. Рекомендации международных экспертов по вопросу целесообразности применения лекарственных средств для лечения ВЗК в зависимости от бессимптомного носительства SARS-CoV-2 или развития COVID-19 инфекции, 2020г.

Утверждение	5ASA	BUD	PRED >20мг	AZA/ 6MP	MTX	Anti TNF	VEDO	UST	TOFA
Эта терапия увеличивает риск SARS-CoV-2	Red	Red	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Red	Red	Yellow
Эта терапия увеличивает риск COVID-19 инфекции	Red	Red	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Red	Red	Yellow
Следует уменьшить дозу этой терапии для профилактики SARS-CoV-2 инфекции	Red	Red	Green	Red	Red	Red	Red	Red	Red
Следует прекратить эту терапию для профилактики SARS-CoV-2 инфекции	Red	Red	Green	Red	Red	Red	Red	Red	Red
Следует прекратить эту терапию, если бессимптомное носительство SARS-CoV-2	Red	Yellow	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Green
Следует прекратить эту терапию, если развилась COVID-19 инфекции	Red	Yellow	Green	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green

Легенда:

-  уместно
-  сомнительно
-  нецелесообразно

В 2021 г. подходы к лечению ВЗК в период пандемии Ковид-19 инфекции практически не изменились. В таблице 3 суммированы рекомендации европейских сообществ гастроэнтерологов, а также Американского гастроэнтерологического общества по ведению пациентов с ВЗК в зависимости от активности воспалительного заболевания кишечника и тяжести Ковид-19 инфекции.

Таблица 3. Лекарственная терапия пациентов с ВЗК и инфекцией Ковид-19 (по материалам международных рекомендаций, Жарская О.М., 2021г.)*

Течение SARS CoV2	Группы препаратов	Активность ВЗК		
		нет симптомов	легкая	средняя/высокая
Асимптомное	5-АСК	без изменения		
	преднизолон	отмена либо перевод на дозу < 20 мг/ сутки	отмена либо ≤ 40 мг/ сутки	
	перевод на будесонид	вместо преднизолона		
	биологическая	возобновить через 2 недели/ продолжить как монотерапию?		
	AZA,6MP,MTX,тофацитиниб	приостановить на 2 недели		
средняя тяжесть без системного гипервоспалительного синдрома	5-АСК	без изменения		
	преднизолон	отмена либо перевод на дозу < 20 мг/ сутки	отмена либо ≤ 40 мг/ сутки	
	перевод на будесонид	вместо преднизолона		
	биологическая	приостановить до разрешения симптомов (~ 2 недели)		
	AZA,6MP,MTX,тофацитиниб	прекратить на весь период острых проявлений инфекции Covid-19 + профилактика тромбообразования		
тяжелое течение (консультирование с инфекционистом по вопросу экспериментальной терапии)	5-АСК	без изменения		
	преднизолон	отмена либо перевод на дозу < 20 мг/ сутки	в/в до 3 дней, быстрое снижение дозы per os	
	перевод на будесонид	вместо преднизолона, но взаимодействие с лопинавиром/ ритонавиром!!!		
	биологическая	приостановить до разрешения симптомов (~ 2 недели)		
	AZA,6MP,MTX,тофацитиниб	прекратить на весь период острых проявлений инфекции Covid-19 + профилактика тромбообразования	перевод на в/в циклоспорин (язвенный колит) +тестирование на Cl.difficile, CMV + профилактика тромбообразования	

Примечание: *Публикуется с согласия автора

Использованная литература

1. Al-Ani AH, Prentice RE, Rentsch CA, Johnson D, Ardalan Z, Heerasing N, Garg M, Campbell S, Sasadeusz J, Macrae FA, Ng SC, Rubin DT, Christensen B. Review article: prevention, diagnosis and management of COVID-19 in the IBD patient. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020 Jul;52(1):54-72. doi: 10.1111/apt.15779. Epub 2020 May 26. PMID: 32348598; PMCID: PMC7267115.
2. Bernstein CN, Ng SC, Banerjee R, Steinwurz F, Shen B, Carbonnel F, Hamid S, Sood A, Yamamoto-Furusho JK, Griffiths A, Benchimol EI, Travis S, Lopes S, Rubin DT, Kaplan GG, Armstrong D, Geary R; IBD-Emerging Nations Consortium and the WGO IBD Task Force on COVID-19. Worldwide Management of Inflammatory Bowel Disease During the COVID-19 Pandemic: An International Survey. *Inflamm Bowel Dis.* 2021 May 17;27(6):836-847. doi: 10.1093/ibd/izaa202. PMID: 32793973; PMCID: PMC7454666.
3. Kennedy NA, Jones GR, Lamb CA, Appleby R, Arnott I, Beattie RM, Bloom S, Brooks AJ, Cooney R, Dart RJ, Edwards C, Fraser A, Gaya DR, Ghosh S, Greveson K, Hansen R, Hart A, Hawthorne AB, Hayee B, Limdi JK, Murray CD, Parkes GC, Parkes M, Patel K, Pollok RC, Powell N, Probert CS, Raine T, Sebastian S, Selinger C, Smith PJ, Stansfield C, Younge L, Lindsay JO, Irving PM, Lees CW. British Society of Gastroenterology guidance for management of inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic. *Gut.* 2020 Jun;69(6):984-990. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321244. Epub 2020 Apr 17. PMID: 32303607; PMCID: PMC7211081.
4. Peyrin-Biroulet C, D'Amico F, Peyrin-Biroulet L. Will COVID-19 Infection be Less Severe in Ulcerative Colitis Than in Crohn's Patients, Due to a Lower Rate of Smokers? *J Crohns Colitis.* 2020 Nov 7;14(11):1648. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa077. PMID: 32303741; PMCID: PMC7188171.
5. Rubin DT, Abreu MT, Rai V, Siegel CA; International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease. Management of Patients With Crohn's Disease and Ulcerative Colitis During the Coronavirus Disease-2019 Pandemic: Results of an International Meeting. *Gastroenterology.* 2020 Jul;159(1):6-13.e6. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.002. Epub 2020 Apr
6. Rubin DT, Feuerstein JD, Wang AY, Cohen RD. AGA Clinical Practice Update on Management of Inflammatory Bowel Disease During the COVID-19 Pandemic: Expert Commentary. *Gastroenterology.* 2020 Jul;159(1):350-357. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.012. Epub 2020 Apr 10. PMID: 32283100; PMCID: PMC7151253.
7. Zingone F, Buda A, Savarino EV. Screening for active COVID-19 infection and immunization status prior to biologic therapy in IBD patients at the time of the pandemic outbreak. *Dig Liver Dis.* 2020;52(6):604-605. doi:10.1016/j.dld.2020.04.004

РЕАКЦИЯ ПЕЧЕНИ НА ИНФЕКЦИЮ COVID-19

Вариантность поражения печени

В настоящее время достаточно большое внимание уделяется патологии органов дыхания у лиц, пораженных SARS-CoV-2 (Covid-19), ввиду массивного поражения альвеолярной ткани, прогрессирующей дыхательной недостаточности и связанных с ними рисков для жизни человека. Проблемы гепатобилиарной системы отходят на дальний план, и их значение в большинстве случаев остается недооцененным как в момент присутствия инфекции SARS-CoV-2 в организме, так и в плане долгосрочного прогноза для здоровья пациента.

При изучении реакции печени на инфекцию Covid-19 по опубликованным данным приходится сталкиваться с рядом проблем:

1. небольшое количество наблюдений с полной оценкой состояния гепатобилиарной системы;

2. отсутствие в исследованиях информации о предшествовавшей патологии печени у пациента;

3. выводы, полученные в ходе наблюдения Азиатской популяции, довольно сложно полностью экстраполировать на Европейский регион ввиду генетического полиморфизма метаболизма и прочих особенностей.

Covid-19-ассоциированное поражение печени определяется как любое нарушение функции печени, возникающее во время присутствия данной вирусной инфекции и ее лечения у пациентов вне зависимости от наличия предварительно зарегистрированной патологии гепатобилиарной системы [1].

Следует выделить несколько возможных *механизмов поражения печени у пациентов с Covid-19*:

1. Прямое воздействие вируса. Распознавание трансмембранного гликопротеина (S-протеина) SARS-CoV-2 специфическими рецепторами (ACE2) клеток хозяина, расщеплением протеазами хозяина (главным образом, трансмембранной сериновой протеазой (TMPRSS)). Данный механизм не является лидирующим для повреждения гепатобилиарной системы, однако его нельзя исключать из внимания, так как экспрессия рецепторов ACE2 и РНК TMPRSS отмечена в эпителиоцитах желчного пузыря, холедоха и, в меньшей степени, ткани печени [2,3].

По данным секвенирования РНК в двух когортах выявлена значительная экспрессия ACE2 в холангиоцитах (59,7% клеток) по сравнению с гепатоцитами (2,6% клеток). В результате высказано предположение о возможности для

прямого повреждающего действия желчных протоков Covid-19, что может иметь отдаленные последствия и клинические проявления [3].

2. Иммунная реакция, как следствие воспалительного ответа, и, так называемой, чрезмерной цитокиновой реакции на инфекцию Covid-19, о чем свидетельствуют выраженное повышение уровня С-реактивного белка, сывороточного ферритина, лактатдегидрогеназы, а также Д-димеров, интерлейкинов-6 и -2 у пациентов с тяжелым течением SARS-CoV-2 [4, 5].

Первая линия противовирусной защиты - врожденный иммунный ответ, инициируемый выработкой интерферона (IFN) типа 1 или IFN- α/β .

В тяжелых случаях инфекции COVID-19 имеет место слабый интерфероновый ответ и высокая репликация вируса, что стимулирует усиленный системный воспалительный ответ, связанный с устойчивым повышением уровня ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-17, IFN- γ , TNF- α , моноцитарного хемоаттрактантного белка (MCP) - 1, воспалительного белка макрофагов (MIP) 1 α и MIP-1 β , и уменьшением количества CD4+ Т-клеток (TCD4+ и TCD8+).

Более подробная информация по данной позиции изложена в разделе «Вариантность иммунной реакции организма человека на вирусную инфекцию SARS-CoV-2», подразделе «Иммунные реакции и печень».

3. Гипоксия печени в случаях тяжелой дыхательной недостаточности у пациентов с Covid-19 на фоне резкого нарушения газообмена и развития острого респираторного дистресс-синдрома, что усугубляется прямым воздействием вируса на сосудистый эндотелий и системной коагулопатией [6].

4. Лекарственно-индуцированное поражение печени при назначении потенциально гепатотоксичной терапии (лопинавир/ритонавир, хлорохин, тоцилизумаб и т.д.) [6]. Повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) / аспартатаминотрансферазы (АСТ) в сыворотке крови более 5 норм является одним из противопоказаний к назначению препарата тоцилизумаб.

Выявлено, что SARS CoV-2 может угнетать метаболизм лекарственных препаратов через систему цитохрома P450 [7].

5. Оксидативный стресс (дисбаланс между выработкой активных форм кислорода (АФК) и антиоксидантной защитой) – основной пусковой механизм, приводящий к заболеванию печени. При инфекции COVID-19 избыточная цитокиновая реакция является важным источником эндогенного окислительного стресса и чрезмерного производства АФК, что, в свою очередь, стимулирует повышенное высвобождение цитокинов, вызывая избыточную активацию у же

инициированных воспалительных реакций. Взаимодействие АФК и цитокинов порождает самоподдерживающийся цикл.

Кроме того, избыточное производство АФК подавляет ответы Т-лимфоцитов и приводит к ослаблению адаптивного иммунитета, изменяя структуру и функцию циркулирующих лимфоцитов, в основном CD4 +, с избирательным истощением, снижающим противовирусную активность CD8 + Т-клеток [8].

6. Прогрессирование либо манифестация уже имевшейся до встречи с SARS-CoV-2 патологии печени у пациента [9]. Отмечено, что при назначении пациентам с Covid-19 биологической терапии, к примеру препаратами тоцилизумаб и барицитиниб, возможна реактивация вируса гепатита В и ухудшение функции печени [1].

С другой стороны, ряд авторов высказал предположение, что хроническая вирусная инфекция гепатита В, более распространенная в Китае, чем в Европе, не влияет на исход Covid-19, однако убедительных доказательств продемонстрировано не было [10].

Европейская ассоциация по изучению печени (EASL) рекомендует относить пациентов с хроническими прогрессирующими заболеваниями гепатобилиарной системы, а также лиц, перенесших трансплантацию печени, к уязвимым группам пациентов с повышенным риском заражения и / или тяжелого течения Covid-19 [11].

Отдельного внимания заслуживают пациенты с жировой болезнью печени и инфекцией SARS CoV-2. В последнее время в зарубежных публикациях все чаще появляется термин «метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени» (МАЗБ), при которой не акцентируется внимание на алкогольный и неалкогольный генез проблемы, так как это существенно не влияет на тактику ведения пациентов. Наши сингапурские коллеги выполнили исследование и показали, что у пациентов с МАЗБ была более высокая вероятность поражения печени за период госпитализации (70% vs. 11.1%; $p < 0.0001$), повышался риск тяжелого течения инфекции Covid-19 при МАЗБ (OR 4.22, 95% CI 1.45–12.22) по сравнению с лицами без МАЗБ, при ожирении (OR 3.00, 95% CI 1.22–7.38) по сравнению с пациентами без ожирения, а также при ожирении в сочетании с МАЗБ (OR 6.32, 95% CI 1.16–34.54, $p = 0.03$) по сравнению с группой пациентов с МАЗБ без ожирения [12].

По данным Европейско-Американского ретроспективного исследования пациентов с аутоиммунным гепатитом и инфекцией Covid-19, смертность среди

госпитализированных лиц составила 22%, общая смертность – 10%. При этом 92% пациентов получали иммуносупрессанты. Авторами публикации было высказано предположение о протективной роли иммуносупрессантов по отношению к чрезмерной цитокиновой реакции у пациентов с аутоиммунным гепатитом [13].

Патоморфология печени

Современные молекулярно-генетические методы диагностики позволили определить, что структура РНК Covid-19 (SARS-CoV-2) практически на 80% гомологична таковой у SARS-CoV, охватившего эпидемией мировую популяцию в 2003 году. Тогда на основании выявления нуклеиновых кислот SARS в ткани печени подтверждалось прямое воздействие на нее вируса. При чрезкожной биопсии печени у пациентов с SARS-CoV выявлялись явные митозы, апоптоз гепатоцитов с появлением ацидофильных телец, баллонной дистрофией гепатоцитов, лобулярным гепатитом без отложения фибрина или развития фиброза [14]. В биоптатах печени, взятых у умерших пациентов с тяжелым течением Covid-19, вирусные включения не обнаружены, но выявлен умеренный микроваскулярный стеатоз, легкие изменения лобулярной и портальной зон, что может быть обусловлено как инфекцией SARS-CoV-2, так и лекарственным поражением либо иммунной реакцией печени [15].

Клинико-лабораторная картина

Частота выявления измененных «печеночных показателей» в сыворотке крови у госпитализированных пациентов с SARS-CoV-2, преимущественно за счет повышения аспартатмаинотрансферазы (АсАТ) и аланинаминотрансферазы (АлАТ), а также легкое повышение билирубина, по данным публикаций, колеблется от 14% до 53% [10, 16, 17].

Повышение уровня ферментов печени чаще наблюдается у мужчин. Сочетание сниженного уровня сывороточного альбумина, тромбоцитопении и повышения АЛТ является предиктором неблагоприятного прогноза течения заболевания [2].

В масштабном когортном исследовании (1099 пациентов, 552 больницы в 31 провинции Китая) было выявлено, что измененные печеночные показатели в биохимическом анализе крови наблюдались у наиболее тяжелых пациентов с Covid-19: повышение АлАТ и АсАТ отмечалось соответственно в 28,1% и 39,4% случаев, по сравнению с 19,8% и 18,2% в группе с легким течением SARS-CoV-2.

У каждого 10-го пациента с короновирусной инфекцией выявлялась гипербилирубинемия [17].

По данным наблюдения, выполненного в провинции Ухань, у пациентов с Covid-19-ассоциированной пневмонией, подтвержденной методом компьютерной томографии, в доклинической фазе гораздо реже повышался уровень АсАТ, по сравнению с периодом после манифестации симптомов [18].

Сделан вывод о том, что в тяжелых случаях инфекции Covid-19, наблюдается более выраженное нарушение функции печени.

Таким образом, специфических клинических проявлений Covid-19-ассоциированного поражения печени до настоящего времени не описано. При повреждающем действии вируса возможно развитие иммунной реакции (воспаление), цитолиза (гибель паренхимы печени) либо фиброза как компонента ремоделирования структуры печени. В зависимости от преобладающего гепатологического синдрома можно наблюдать характерный сценарий клинической картины:

1. Преобладание цитолиза над воспалением: развитие активного гепатита, что является, вероятно, наиболее частым сценарием Covid-19-ассоциированного поражения печени. При оценке тяжести цитолитического синдрома следует ориентироваться на степень тяжести гипертрансаминаземии, которая будет описана ниже.

2. Преобладание воспаления над цитолизом: развитие мезенхимально-воспалительного синдрома.

3. Преобладание фиброза: возможно развитие цирроза печени и портальной гипертензии (асцит, спленомегалия, варикозное расширение вен пищевода/желудка). Данный вариант Covid-19-ассоциированного поражения печени маловероятен у пациентов с отсутствием «гепатологического анамнеза», однако имеющейся на данный момент доступной медицинской информации не достаточно, чтобы его полностью отвергать.

Учитывая более значимую экспрессию ACE2 в холангиоцитах по сравнению с гепатоцитами, создается платформа для прямого повреждающего действия желчных протоков Covid-19, что может клинически проявиться как холестаза. Холестаза определяется как уменьшение оттока желчи из-за нарушения ее секреции или обструкции желчи через внутри- или внепеченочные желчные протоки. Лабораторные данные, свидетельствующие в пользу холестаза: повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) $> 1,5 N$, повышение гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП) $> 3 N$, повышение 5-нуклеотидазы и

связанного билирубина (более 50%), желчных кислот, холестерина, β-липопротеидов, фосфолипидов в крови, повышение стеркобилина в кале.

Стандартизация патологии печени на основе национального клинического протокола.

Тактика врача должна базироваться на основании ведения пациентов с выявленной патологией гепатобилиарной системы согласно утвержденным регламентирующим документам. В Республике Беларусь утвержден Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения» (постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь 01.06.2017 № 54), основные положения из которого по диагностике и лечению симптомов, признаков и отклонений от нормы, относящихся к гепатобилиарной системе, указаны ниже.

Гепатомегалия

Согласно МКБ-10 гепатомегалия классифицируется как:
R16.0 гепатомегалия, не классифицированная в других рубриках;
гепатомегалия без дальнейшего уточнения.

Гепатомегалия – увеличение размеров печени, определяемое любым методом исследования.

Диагностика при гепатомегалии проводится согласно таблице 1.

Таблица 1

Обязательная	Дополнительная ¹
<p>Длина тела, масса тела, индекс массы тела (далее – ИМТ), оценка динамики массы тела за период, предшествовавший выявлению гепатомегалии.</p> <p>Анализ фармакологического (лекарственные средства (далее – ЛС) с гепатотоксическими побочными эффектами), эпидемиологического (контакт с пациентами, имеющими вирусный гепатит (далее – ВГ)), наследственного (болезни печени у родственников), токсического (контакт со средствами гепатотоксического действия) анамнеза у пациента.</p> <p>Анализ алкогольного анамнеза, определение среднесуточной потребляемой дозы алкоголя (проводится согласно таблицам 19-22 приложения 6 к Клиническому протоколу).</p> <p>Термометрия тела пациента.</p> <p>ОАК.</p>	<p>Оценка сердечной недостаточности как причины гепатомегалии (при наличии сердечной недостаточности).</p> <p>БИК: церулоплазмин, сывороточный ферритин, железа, трансферрин, насыщение трансферрина железом (далее – НТЖ), альфа1-антитрипсин, протеинограмма.</p> <p>Врачебная консультация врача-офтальмолога (кольца Кайзера-Флейшера).</p> <p>Медь в сыворотке крови.</p> <p>Медь в суточной моче.</p> <p>Доплерографическое исследование сосудов портальной системы.</p> <p>Альфа-фетопроtein (далее – АФП).</p> <p>КТ ОБП с внутривенным контрастированием.</p> <p>Врачебная консультация врача-инфекциониста.</p> <p>Врачебная консультация врача-гематолога.</p> <p>Биопсия печени.</p>

Обязательная	Дополнительная ¹
ОАМ. Глюкоза крови. ЭКГ. БИК: билирубин, АсАТ, АлАТ, ЩФ, ГГТП, альбумин, липидный спектр. УЗИ ОБП. Маркеры ВГ (HBsAg, anti-HCV).	

Показания для госпитализации пациента с гепатомегалией отсутствуют. Лечение пациента с гепатомегалией до установления нозологической формы гастроэнтерологического заболевания не проводится.

Гипербилирубинемия

Согласно МКБ-10 гипербилирубинемия классифицируется как:

R79 другие отклонения от нормы химического состава крови.

Используются определения гипербилирубинемии:

гипербилирубинемия - изолированное повышение уровня билирубина в сыворотке крови при сохранении обычной окраски кожных покровов пациента;
 желтуха - повышение уровня билирубина в сыворотке крови в сочетании с желтушной окраской кожных покровов пациента.

Диагностика при гипербилирубинемии проводится согласно таблице 2.

Таблица 2

Обязательная	Дополнительная ¹
Длина тела, масса тела, ИМТ. Анализ фармакологического (ЛС с гепатотоксическими побочными эффектами), эпидемиологического (контакт с пациентами, имеющими ВГ), наследственного (болезни печени у родственников), токсического (контакт со средствами гепатотоксического действия) анамнеза у пациента. Анализ алкогольного анамнеза, определение среднесуточной потребляемой дозы алкоголя проводится согласно таблицам 19-22 приложения 6 к настоящему Клиническому протоколу. ОАК, включая ретикулоциты. ОАМ БИК: билирубин крови, фракции билирубина (повторное определение – через 7-14 дней). БИК: АсАТ, АлАТ, ЩФ, ГГТП, глюкоза, липидный спектр, амилаза (липаза). Маркеры вирусных гепатитов (HBsAg, anti-HCV). УЗИ ОБП.	Тест на осмотическую резистентность эритроцитов. Определение свободного гемоглобина в моче. Проба Кумбса. Церулоплазмин сыворотки крови, сывороточный ферритин, железо, трансферрин, НТЖ, альфа 1-антитрипсин. ЭГДС с осмотром фатерова соска. Врачебная консультация врача-гематолога. Молекулярно-генетическое исследование (синдром Жильбера). Биопсия печени.

Показания для госпитализации пациента с гипербилирубинемией без желтухи отсутствуют. Лечение пациента с гипербилирубинемией до установления нозологической формы заболевания органов пищеварения не проводится.

Гипертрансаминаземия

Согласно МКБ-10 гипертрансаминаземия классифицируется как:

R74.0. неспецифическое повышение содержания трансаминазы или гидрогеназы молочной кислоты.

Используется определение: гипертрансаминаземия – повышение уровня аланинаминотрансферазы (далее – АлАТ) и (или) аспартатаминотрансферазы (далее – АсАТ) в сыворотке крови пациента.

Диагностика при гипертрансаминаземии проводится по таблице 3.

Таблица 3

Обязательная	Дополнительная ¹
<p>Длина тела, масса тела, ИМТ. Анализ фармакологического (ЛС с гепатотоксическими побочными эффектами), эпидемиологического (контакт с пациентами, имеющими ВГ), наследственного (болезни печени у родственников), токсического (контакт со средствами гепатотоксического действия) анамнеза у пациента. Анализ анамнеза жизни и болезни (наличие заболеваний с поражением мышечной ткани, интенсивная физическая нагрузка). Анализ алкогольного анамнеза, определение среднесуточной потребляемой дозы алкоголя проводится согласно таблицам 19-22 приложения 6 к настоящему Клиническому протоколу. ОАК ОАМ. Повторное определение АсАТ и АлАТ в сыворотке крови через 2 недели после отказа от употребления алкоголя и (или) отмены ЛС (при подозрении на медикаментозное поражение). БИК: билирубин, ЩФ, ГГТП, глюкоза, ХС, ТГ, общий белок, КФК. Маркеры вирусных гепатитов (HBsAg, anti-HCV). ЭКГ. УЗИ ОБП.</p>	<p>Церулоплазмин сыворотки крови, сывороточный ферритин, железо, трансферрин, НТЖ, альфа1-антитрипсин, протеинограмма. IgA, M, G. Аутоантитела: ANA, AMA, SMA, anti-LKM, SLA/LP Anti-HBcor и другие вирусные маркеры. ЭГДС с осмотром фатерова соска. Врачебная консультация врача-офтальмолога (кольца Кайзера-Флейшера). Суточная экскреция меди с мочой. Биопсия печени.</p>

При оценке степени тяжести гипертрансаминаземии выделяют:

- легкую степень – уровень трансаминаз менее до 3-х норм;
- умеренную степень – уровень трансаминаз 3-10 норм;

тяжелую степень – уровень трансаминаз более 10 норм.

Показания для госпитализации пациента с гипертрансаминаземией:

тяжелая степень тяжести гипертрансаминаземии;

необходимость проведения биопсии печени.

Лечение пациента с гипертрансаминаземией включает:

исключение употребления алкоголя;

отмена ЛС с гепатотоксическими побочными эффектами, в отношении которых существует возможная временная взаимосвязь между гипертрансаминаземией и назначением ЛС.

Желтуха

Согласно МКБ-10 классифицируется как: R17 неуточненная желтуха.

Используется определение желтухи: желтуха – желтое окрашивание склер, слизистых оболочек, кожи. Диагностика при желтухе проводится согласно таблице 4.

Таблица 4

Обязательная	Дополнительная ¹
<p>Длина тела, масса тела, ИМТ. Анализ фармакологического (ЛС с гепатотоксическими побочными эффектами), эпидемиологического (контакт с пациентами, имеющими ВГ), наследственного (болезни печени у родственников), токсического (контакт со средствами гепатотоксического действия) анамнеза пациента. Анализ алкогольного анамнеза, определение среднесуточной потребляемой дозы алкоголя проводится согласно таблицам 19-22 приложения 6 к настоящему Клиническому протоколу. Термометрия тела пациента. ОАК, включая тромбоциты, ретикулоциты. ОАМ. Определение желчных пигментов в моче. БИК: билирубин, АсАТ, АлАТ, ЩФ, ГГТП, альбумин, мочевины, креатинин, глюкоза, амилаза (липаза). Маркеры ВГ (HBsAg, anti-HCV). УЗИ ОБП. ЭКГ. ПТИ или МНО.</p>	<p>Anti-HAV-IgM. Врачебная консультация врача-инфекциониста. Рентгенография органов грудной полости ЭГДС с осмотром фатерова соска. УЗ ОБП с доплерографией сосудов портальной системы. Врачебная консультация врача-хирурга. Врачебная консультация врача-гематолога. Врачебная консультация врача-офтальмолога (определение колец Кайзера-Флейшера). Протеинограмма. IgG, IgM, IgA. Церулоплазмин сыворотки крови. Медь в суточной моче. Сывороточный ферритин, железо, трансферрин, НТЖ. Аутоантитела: ANA, AMA, SMA, anti-LKM, SLA/LP. КТ ОБП с внутривенным контрастированием. АФП, РЭА, СА 19-9. ЭРХПГ или МР-ХПГ. Эндосонография панкреатобилиарной системы. Молекулярно-генетическое исследование (болезнь Вильсона-Коновалова, синдром Жильбера). Биопсия печени. Биопсия поджелудочной железы.</p>

Показанием к госпитализации пациента является впервые возникшая желтуха. До установления причины желтухи проводится симптоматическое лечение.

Асцит

Согласно МКБ-10 асцит классифицируется как:

R18 асцит;

Используется определение асцита: асцит – скопление свободной жидкости в брюшной полости пациента.

При оценке степени тяжести асцита выделяют:

легкую (1 степень) – асцит выявляется у пациента при визуализирующих исследованиях;

умеренную (2 степень) – асцит определяется у пациента при физикальном исследовании;

выраженную (3 степень) – асцит сопровождается выраженным увеличением живота у пациента, определяется напряженный асцит.

Диагностика при асците проводится согласно таблице 5.

Таблица 5

Обязательная	Дополнительная ¹
<p>ОАК. ОАМ. БИК: билирубин, АсАТ, АлАТ, ЩФ, ГГТП, общий белок, альбумин, мочевины, креатинин, глюкоза. Определение протромбинового индекса (далее – ПТИ) или международного нормализованного отношения (далее – МНО). ЭКГ. Рентгенография органов грудной полости. УЗИ ОБП с доплерографией сосудов системы воротной вены. ЭГДС УЗИ малого таза. Врачебная консультация врача-акушера-гинеколога. Диагностический парацентез с исследованием асцитической жидкости: количество клеток в 1 мл с их дифференцировкой, бактериологическое исследование, культура микобактерий туберкулеза, цитологическое исследование, белок, амилаза, сывороточно-асцитический градиент альбумина.</p>	<p>УЗИ сердца Врачебная консультация врача-кардиолога КТ ОБП и малого таза с внутривенным контрастированием. Колоноилеоскопия. Врачебная консультация врача-хирурга.</p>

Показаниями для госпитализации пациента являются:
впервые выявленный асцит;

асцит 3 степени тяжести.

Лечение пациента с асцитом включает:

ограничение при 1 и 2 степени асцита приема поваренной соли до 5 г/сут (натрия до 2 г/сут, включая натрий, поступающий с инфузионными растворами);

при асците 3 степени проведение парацентеза с эвакуацией большого объема жидкости в сочетании с инфузионной терапией в конце парацентеза (альбумин 6-8 г на каждый литр эвакуированной жидкости, плазмозаменители, кристаллоидные инфузионные растворы) с последующим назначением диуретиков и ограничением приема поваренной соли до 5 г/сут (натрия до 2 г/сут).

Рекомендации Европейского общества по заболеваниям печени (EASL)

79

Информация о связи фоновой патологии печени с течением инфекции Covid-19 в настоящее время довольно ограничена, многие вопросы остаются открытыми и даже противоречивыми. Ниже приведены отдельные позиции, предложенные Европейской ассоциацией по изучению печени [11].

Ведение пациентов с отдельными нозологиями

1. Хронический вирусный гепатит В, вероятно, не оказывает влияния на исходы Covid-19 [10]. Высказывается неподтвержденное предположение о том, что иммуносупрессия может обеспечить потенциальную защиту от иммунопатологических изменений, вносящих вклад в развитие тяжелых форм инфекции SARS-Cov-19 [15].

2. Пациенты с неалкогольной жировой болезнью печени и неалкогольным стеатогепатитом с коморбидными состояниями (сахарным диабетом, артериальной гипертензией, ожирением) относятся к группе повышенного риска тяжелого течения инфекции Covid-19.

3. Пациентам с аутоиммунными заболеваниями печени снижение дозы иммуносупрессивной терапии не рекомендуется, но допускается лишь в особых случаях (к примеру, при медикаментозно-индуцированной лимфопении, бактериальной или грибковой суперинфекции у лиц с тяжелым течением Covid-19).

4. Акцент на важности вакцинации от вируса гриппа и *Streptococcus pneumoniae*.

5. У пациентов с компенсированным циррозом печени следует приостановить диагностический поиск гепатоцеллюлярной карциномы и отложить эндоскопический скрининг варикозно расширенных вен

пищевода/желудка (при уровне тромбоцитов крови $>150 \times 10^9/L$ и показателе жесткости ткани печени $<20 \text{ kPa}$) [19].

Тактика при декомпенсированном циррозе печени

1. Ведение пациентов в соответствии с международными рекомендациями, но, по возможности, минимизация контакта с медперсоналом, предпочтение телемедицинского либо телефонного консультирования

2. Сокращение листа ожидания трансплантации печени за счет исключения из списка пациентов с острой либо острой на фоне хронической печеночной недостаточностью, высоким индексом MELD (Electronic resource: <https://www.mdcalc.com/meldna-meld-na-score-liver-cirrhosis>) или верхним пределом по шкале Миланских критериев для трансплантации печени при гепатоцеллюлярной карциноме (Electronic resource: <https://www.mdcalc.com/milan-criteria-liver-transplantation>).

3. Сокращение программы обследования пациентов перед трансплантацией печени в условиях стационара, уменьшение количества консультаций в других отделениях/ клиниках (к примеру, осмотр офтальмологом, дерматологом, стоматологом, неврологом амбулаторно по месту жительства).

4. Акцент на важности вакцинации от вируса гриппа и *Streptococcus pneumoniae*.

Рекомендации по профилактике спонтанного бактериального перитонита и печеночной энцефалопатии должны быть строго соблюдены с целью уменьшения вероятности прогрессирования заболевания и необходимости госпитализации пациента

1. Включается тестирование пациентов с быстро прогрессирующей декомпенсацией цирроза печени или острой печеночной недостаточностью на наличие у них инфекции SARS-CoV-2.

Специфические ситуации у пациентов, ожидающих трансплантацию печени

1. Должно быть выполнено рутинное тестирование на наличие SARS-CoV-2 у донора и реципиента, однако отрицательный результат полностью не исключает наличие инфекции.

2. Необходимо учитывать потенциальный риск нозокомиальной инфекции Covid-19 при прохождении пациентами диагностических и лечебных процедур перед трансплантацией.

Пациенты с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК)

1. Ведение пациентов с ГЦК должно осуществляться по утвержденным рекомендациям (протоколам), включая лечение и оценку для возможности трансплантации печени, однако целесообразно, по возможности, минимизировать контакт пациентов с медицинским персоналом и пребывание в стационаре.

2. В случае заражения Covid-19 рекомендуется как можно более ранняя госпитализация.

Пациенты после трансплантации печени

1. Ведение пациентов должно осуществляться по утвержденным рекомендациям (протоколам), однако целесообразно, по возможности, минимизировать контакт пациентов с медицинским персоналом и пребывание в стационаре.

2. Акцент на важности вакцинации от вируса гриппа и *Streptococcus pneumoniae*.

3. Стабильным пациентам предпочтительно осуществлять контроль лабораторных показателей (включая определение концентрации лекарственных препаратов в крови) по месту жительства.

4. Снижение дозы иммуносупрессивной терапии не рекомендуется, но допускается лишь в особых случаях (к примеру, при медикаментозно-индуцированной лимфопении, бактериальной или грибковой суперинфекции у лиц с тяжелым течением Covid-19).

Общие положения по ведению пациентов с хроническими заболеваниями печени и Covid-19

1. Учитывать дополнительные факторы риска при ранней госпитализации пациентов, включении их в клинические испытания и при назначении противовирусной (экспериментальной) терапии согласно локальных рекомендаций.

2. Избегать передозировки ацетаминофена (2-3 г в день считается безопасной дозой для пациентов с циррозом печени в отсутствие продолжающегося приема алкоголя).

3. Не назначать нестероидные противовоспалительные препараты пациентам с циррозом печени и портальной гипертензией.

Выводы по мониторингованию состояния печени у пациентов с Covid-19:

1. Необходим регулярный контроль биохимических маркеров поражения печени у пациентов с инфекцией Covid-19.

2. До настоящего времени отсутствуют доказательства эффективности и безопасности применения при Covid-19 каких-либо лекарственных препаратов,

поэтому следует принимать во внимание их потенциально гепатотоксичный эффект. Патология печени не является противопоказанием к назначению терапии SARS-CoV-2, но требует тщательного динамического наблюдения [1].

3. Исход Covid-19-ассоциированного поражения печени, как правило, благоприятный, изменения печеночных показателей в биохимическом анализе крови носят транзиторный характер, а случаи тяжелой печеночной патологии редки, однако не исключается возможность перехода в хроническую форму патологии печени.

4. Целесообразны серологическое тестирование для выявления вирусных гепатитов В и С, поиск прочих причин поражения печени у лиц с Covid-19 и повышением уровня «печеночных показателей» в биохимическом анализе крови. В зависимости от выявленных изменений – синдромальная коррекция либо лечение заболевания печени.

Использованная литература

1. Sun J., Aghemo A., Forner A., Valenti L. Covid-19 and liver disease. Liver Int, 2020, Apr 6 [Electronic resource]. – Mode of access: https://www.spg.pt/wp-content/uploads/2020/04/Liver-International_COVID-19-and-liver-disease.pdf. – Date of access: 14.05.2020

2. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study/ F. Zhou [et al] // Lancet, 2020. – Vol. 395(10229). – P. 1054–1062.

3. Chai XQ et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. bioRxiv 2020 [Electronic resource]. – Mode of access: <https://doi.org/10.1101/2020.02.03.931766>. - Date of access: 14.05.2020.

4. COVID -19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression / Mehta P. [et al] // Lancet, 2020. – Vol. 395 (10229). – P. 1033-1034.

5. Liu J. et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. medRxiv 2020: 2020.02.16. 20023671 [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7165294/>. - Date of access: 14.05.2020.

6. Hepatic complications of Covid-19 and its treatment/ D. Tian [et al] //J. Med. Virol., 2020. – Vol. 92. – P. 1818-1824.

7. Pathological features of COVID-19-associated lung injury: a preliminary proteomics report based on clinical samples / L. Leng [et al] //Signal Transduct. Target Ther., 2020. – Vol. 5. – P. 6 – 9.
8. Liver disorders in Covid-19, nutritional approaches and the use of phytochemicals. / N. Vargas-Mendoza [et al] //World J. Gastroenterol., 2021. – Vol. 27. – P. 5630-5665.
9. Mantovani, A., Beatrice, G., Dalbeni, A. Coronavirus disease 2019 (COVID -19) and prevalence of chronic liver disease: A meta analysis. Liver Int 2020 [Electronic resource]. – Mode of access: https://www.spg.pt/wp-content/uploads/2020/04/Liver-International_Coronavirus-disease-2019-COVID%E2%80%9019-and-prevalence-of-chronic-liver-disease.pdf. - Date of access: 14.05.2020.
10. Guan W-j et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. New England Journal of Medicine 2020 [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7092819/>. - Date of access: 14.05.2020.
11. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper / T. Boettler [et al] // JHEP Reports. – 2020. - Vol.2.
12. Metabolic-associated fatty liver disease and Covid-19: a double whammy? / H. Lin [et al] //Singapore Med. J., 2020. – P. 1-7.
13. Covid-19 in gastroenterology: where are we now? Current evidence on the impact of Covid-19 in gastroenterology / F. Margo [et al] // United European Gastroenterol J., 2021. - Vol. 9. – P. 750 – 765.
14. SARS-associated viral hepatitis caused by a novel coronavirus: report of three cases/ TN Chau [et al]// Hepatology. – 2004. – Vol. 39. – P. 302–310.
15. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome/ Z.Hu [et al] // Lancet Respirat Med, 2020. – Vol. 8. – P. 420-422.
16. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China/ G.Huang [et al]// Lancet, 2020. – Vol. 395(10223). – P. 497- 506.
17. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections/ L. Xu [et al]// Liver Int 2020. – Vol. 40(5). – P. 998-1004.
18. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study/ H. Shi [et al] // Lancet Infect Dis, 2020. – Vol. 20. – P. 425-434.
19. Moctezuma-Velázquez, C. Non-invasive diagnosis of esophageal varices after Baveno VI / C. Moctezuma-Velázquez, J.G. Abraldes/ Turk J Gastroenterol, 2017. – Vol. 28. – P. 159-165.

ПОСТИНФЕКЦИОННЫЙ СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

Общие сведения

Помимо признаков поражения дыхательной системы при SARS – CoV-2 наблюдаются желудочно-кишечные симптомы (тошнота, рвота, диарея), которые могут предшествовать появлению респираторных симптомов и выходить на первый план в клинической картине заболевания. Оценка результатов обследования группы больных с COVID-19, имевших гастроэнтерологические симптомы, показала, что самой частой жалобой у таких пациентов была диарея (24,2%), за которой следовали анорексия (17,9%) и тошнота (17,9%). У больных с гастроэнтерологическими симптомами РНК SARS-CoV-2 выявлялась в кале в 52,4% случаев, у пациентов без гастроэнтерологических жалоб – в 39,1%. Фекально-оральный путь передачи может играть роль при коронавирусной инфекции.

Существование постинфекционного синдрома раздраженного кишечника (ПИ-СРК) было подтверждено эпидемиологическими исследованиями, проведенными в различных географических и клинических условиях. Тем не менее, имеющиеся данные не были достаточно обобщены, и существует мало рекомендаций по диагностике и лечению ПИ-СРК. Ретроспективный анализ исследований показал, что у 24—32 % пациентов, перенесших ОКИ, в течение 3 месяцев развивается СРК-подобный синдром, получивший название постинфекционного СРК (ПИ-СРК). Точное распространение ПИ-СРК трудно оценить: это связано с тем, что пациенты не всегда помнят о перенесенных кишечных инфекциях, а также с отсутствием биомаркеров, которые бы были идентифицированы. По имеющимся предположениям, ПИ-СРК составляет до 9% от общего числа случаев СРК в популяции.

ПИ-СРК развивается примерно у 10% пациентов с инфекционным энтеритом. Факторы риска развития ПИ-СРК включают женский пол, молодой возраст, психологические расстройства во время или перед острым гастроэнтеритом и тяжесть острого эпизода. Патогенез ПИ-СРК, по-видимому, связан с изменениями в микробиоме кишечника, а также с факторами эпителия, серотонинергической и иммунной системы.

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является одним из наиболее распространенных функциональных заболеваний, диагностируемых в практике гастроэнтеролога. Распространенность СРК колеблется от 7% до 16% в западных странах и чаще встречается у женщин и молодых людей. Хотя этиология СРК все еще неясна, в ее патофизиологии преобладает сочетание, как психологических

факторов, так и желудочно-кишечной дисфункции. Кроме того у ряда пациентов наблюдаются изменения в микробиоте кишечника, воспаление слизистой оболочки низкой степени выраженности и дисфункция эпителия. Кроме того, играют свою роль генетический полиморфизм и факторы окружающей среды, в том числе пищевые факторы и кишечные инфекции. Идентификация этих факторов и их взаимодействие с мозгом открыли совершенно новую эру в понимании, распознавании СРК.

По сравнению с эпидемиологическими данными, патофизиологические механизмы ПИ-СРК были недостаточно изучены. Более крупные вспышки предоставили данные, необходимые для изучения генетических ассоциаций, которые идентифицировали однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП), связанные с ПИ-СРК, хотя их уровни значимости не выдерживали многократного тестирования. Механистические исследования ПИ-СРК на людях предоставили доказательства в поддержку повышенной кишечной проницаемости, измененного метаболизма серотонина (5-НТ) и повышенной плотности энтерохромафинных (ЕС) клеток lamina propria и Т-лимфоцитов. Исследования на животных постулировали о роли токсина *Campylobacter* и предполагаемых механизмах, включающих разрастание тонкой кишечной бактерии и потерю интерстициальных клеток Кахала (ИСС). ИССs являются ключевыми регуляторами моторики желудочно-кишечного тракта посредством генерации и распространения медленных электрических волн, и они обеспечивают связь между вегетативной нервной системой и гладкомышечными клетками. На животных моделях исследовали *Citrobacter rodentium*, *Trichinella spiralis* и *Campylobacter* в качестве прототипных организмов для исследования взаимодействий хозяина на периферическом и спинномозговом уровнях.

Психологические факторы, такие как тревога, депрессия, соматизация и невротизация в течение или в предшествующие месяцы до заражения, были связаны с развитием ПИ-СРК, как отмечено в недавнем метаанализе. Сопутствующий стресс также был связан с измененной нейрональной пластичностью на уровне позвоночника, как показано на животных моделях ПИ-СРК. Недавнее исследование показало, что психологический стресс может быть фактором риска для самого энтерита, и во время психологического стресса может существовать уникальная цитокиновая среда, благоприятствующая иммунному ответу Т-хелперов (Th) 2 типа. За исключением кортикостероидов и мезаламина (5-ASA), рандомизированные контролируемые исследования с участием пациентов с ПИ-СРК не проводились.

Распространенность депрессии и тревоги значительно ниже среди пациентов с ПИ-СРК, чем у пациентов с классическим СРК (26% против 54%).

Клинические признаки

Диагноз.

Несмотря на то, что нет утвержденного определения понятия ПИ-СРК, это состояние характеризуется наличием Римских критериев IV СРК, возникших после эпизода острого гастроэнтерита у людей, у которых до инфекции не было диагностировано СРК.

Диагностические критерии для ПИ-СРК, предложенные рабочей группой Римского фонда (RFWT), основаны на критериях Rome IV. Эти критерии не были частью первоначального документа Рима IV, потому что они были подготовлены после выпуска публикаций Рима IV

Диагностические критерии постинфекционного синдрома раздраженного кишечника (на основе Римские критерии IV)

1. Рецидивирующая абдоминальная боль, в среднем, по крайней мере, 1 день в неделю в течение последних 3 месяцев, с появлением симптомов, по крайней мере, за 6 месяцев до постановки диагноза, связанные как минимум с 2 из следующих:

- а) нарушением дефекации
- б) изменением частоты стула
- в) изменением формы (консистенции) стула

2. Развитие симптомов наблюдается сразу после купирования острого инфекционного гастроэнтерита

3. Инфекционный гастроэнтерит, определяемый положительной культурой кала у индивидуума с симптомами или наличием ≥ 2 следующих острых симптомов (когда культура кала отсутствует):

- а) лихорадка
- б) рвота
- в) диарея

4. Отсутствуют критерии СРК до наступления острого заболевания.

Примечания: А. Указание точной даты появления симптомов СРК также может свидетельствовать о ПИ-СРК.

Б. Некоторые пациенты могут испытывать нарушение моторики кишечника перед началом острого заболевания (но не связанного с абдоминальной болью, характерной для СРК), которые могут быть определены как развивающаяся ПИ-СРК.

Эти критерии должны беспокоить пациента в течение последних 3 месяцев с появлением симптомов как минимум за 6 месяцев до постановки диагноза. Острый инфекционный гастроэнтерит в идеальном случае диагностируется путем бактериологического исследования кала (хотя только изредка его получают у субъектов), обнаружении маркеров ОКИ в биологических средах больного, проведенных молекулярно-биологических анализов (например, полимеразная цепная реакция) или по как минимум двух признаков: лихорадке, рвоте или диарее.

Как правило, острые инфекционные симптомы — рвота и лихорадка купируются через несколько дней с разрешением инфекции, однако дискомфорт в животе, вздутие живота и диарея сохраняются. Ряд факторов, таких как продолжительность и тяжесть ОКИ, может увеличить риск развития ПИ-СРК.

Риск развития ПИ-СРК коррелирует с тяжестью острой кишечной инфекции и повышается, по крайней мере, в два раза, если диарея продолжается более 1 недели, и в три раза, если диарея продолжается более 3 недели. Спазмы в животе и боль, потеря веса, кровавый стул увеличивают риск возникновения ПИ-СРК в четыре раза. Возбудители, такие как *Campylobacter* и *Shigella*, могут вызвать более серьезные повреждения слизистой и более длительные заболевания, чем *Salmonella*. В исследовании с участием 231 пациента, которые наблюдались в течение 3 месяцев, чаще (4,2% от 119 пациентов) развивался ПИ-СРК после инфекции *Campylobacter*, чем после заражения сальмонеллой (2,6% из 38 пациентов), но эта разница не была значимой.

На основе Бристольской шкалы формы стула выделяют 3 подтипа СРК: СРК с запором (СРК-С), с диареей (СРК-D) и смешанный вариант (СРК-M). В большинстве исследований отмечается, что СРК-M является наиболее распространенным паттерном, связанным с ПИ-СРК. Следующей наиболее распространенным вариантом является СРК-D, и (<10%) пациентов в исследовании сообщило о СРК-С.

Дифференциальная диагностика.

В типичных случаях ПИ-СРК, при условии отсутствия симптомов тревоги, врачам рекомендуется выставлять диагноз без значительного дополнительного диагностического обследования. Некоторым пациентам можно выполнить исследование для исключения хронической паразитарной инфекции или инвазии простейшими, особенно хронического лямблиоза. Тем не менее, культура кала вряд ли даст положительные результаты, потому что хронические инфекции, вызванные *Campylobacter*, *Shigella*, *Salmonella* или *Yersinia*, встречаются редко.

Оптимум исследования может включать в себя общий анализ крови, уровень С-реактивного белка и уровень кальпротектина в кале. Однако в случаях тяжелого течения или наличия симптомов тревоги, таких как значительная (> 10%) потеря веса, желудочно-кишечное кровотечение или отсутствие положительной динамики на проводимую терапию, обычно назначаемую при СРК, могут потребоваться дополнительные исследования.

Дифференциальная диагностика ПИ-СРК и СРК

Критерии	ПИ-СРК	СРК
Внезапное начало	72,4%	16,8%
Начало во время путешествия	34,5%	2,8%
Рвота	50,1%	4,4%
Высокая температура	50,6%	2,4%
Кровавая диарея	19,4%	2,4%
Культура стула положительная	24%	1,8%

Распространенность

Распространенность ПИ-СРК среди людей, страдающих инфекционным энтеритом, оценивалась от 4% до 36%. Однако, поскольку эпизоды инфекционного гастроэнтерита происходят довольно часто в течение жизни (например, 1,4 эпизода / год / субъект) и пациенты с СРК могут быть неспособны вспомнить более легкие и отдаленные эпизоды гастроэнтерита, мы предполагаем, что истинная патогенетическая роль желудочно-кишечных инфекций в СРК выше, чем в настоящее время оценивается.

Недавний систематический обзор 45 исследований, включающих приблизительно 21 000 человек с энтеритом, которые наблюдались в течение от 3 месяцев до 10 лет, обнаружил, что общая распространенность СРК через 12 месяцев после инфекционного энтерита составляет 10,1% (95% ДИ, 7,2 -14,1). Рисунок 8 иллюстрирует географические различия в распространенности ПИ-СРК в зависимости от типа патогена.

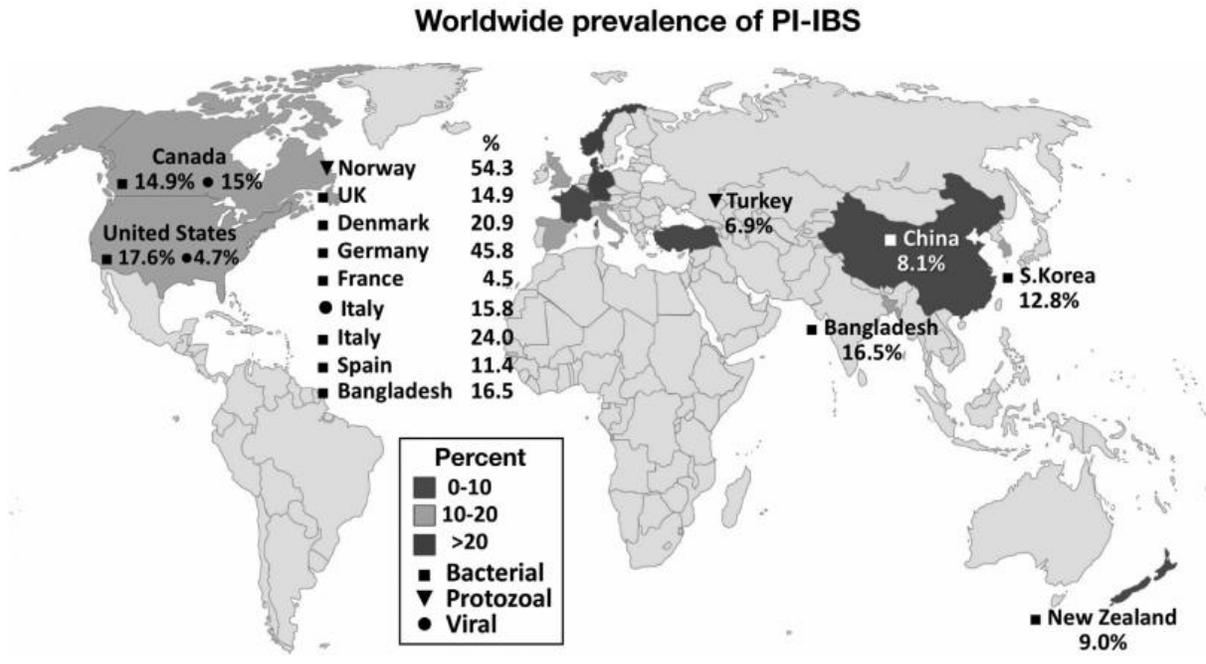


Рисунок 8– Распространенность ПИ-СРК

Исследования, изучавшие период наблюдения > 12 месяцев после инфекционного энтерита, обнаружили объединенную распространенность ПИ-СРК 14,5% (ДИ 95%, 7,7-25,5). Тридцать из 45 исследований, в которых рассматривался относительный риск развития СРК по сравнению с группой неинфицированных пациентов, показали 4,2-кратный риск развития СРК в течение 12 месяцев наблюдения, который снизился до 2,3 раза в исследованиях, которые превышали 12 месяцев.

ПИ-СРК чаще описывается как следствие бактериальной, чем вирусной инфекции, что контрастирует с более высокой распространенностью вирусной инфекции по сравнению с бактериальной этиологией инфекционной диареи. Это может быть объяснено тем фактом, что повреждение слизистой оболочки и воспаление, вызванное бактериальным гастроэнтеритом, часто более выражено, чем повреждение, вызываемое вирусными агентами. Недавно ПИ-СРК также был

описан после инфицирования Clostridium - до 25% случаев. Кроме того, Vibrio cholerae недавно был связан с развитием ПИ-СРК также в 16,5% случаев.

Хотя большинство исследований, описывающих ПИ-СРК, были проведены на взрослой популяции, ПИ-СРК также был описан в педиатрической популяции, причем, более молодой возраст представляет риск персистенции симптомов СРК в долгосрочной перспективе (16 лет) по сравнению со взрослыми.

Функциональная диспепсия (ФД), еще одно распространенное функциональное расстройство, характеризуется постпрандиальной диспепсией, ранним насыщением, болью в эпигастрии и жжением в эпигастрии. Было обнаружено, что перекрест СРК с ФД наблюдается у 50% пациентов, и также было описано возникновение ПИ-ФД. Недавний систематический обзор показал, что распространенность ПИ-ФД была аналогична распространенности ПИ-СРК (9%); однако риск развития ПИ-ФД был ниже, чем риск развития ПИ-СРК (2,5; 95% ДИ, 1,8–3,6 против 3,5; 95% ДИ, 2,0–6,0). Более того, риск сочетания ПИ-ФД и ПИ-СРК был выше у детей, чем у взрослых (39%; 95% CI, 35–90 против 13; диапазон 8–42%). В более поздней статье распространенность ПИ-ФД составила 26% у лиц, подвергшихся инфицированию, против 7% у людей, не подвергшихся инфицированию, с относительным риском 3,9 (95% ДИ, 3,1–4,8) после заражения видами Giardia. Среди людей, имеющих критерии для ПИ-СРК, 44% в группе, подвергшейся инфицированию, и 29% в контрольной группе также имели критерии для ПИ-ФД.

Факторы риска

Было установлено, что определенные демографические, психологические и клинические факторы, связанные с эпизодом энтерита, связаны с риском развития ПИ-СРК. Недавний мета-анализ предоставил объединенные суммарные оценки для этих связанных факторов, а краткое изложение этих данных и естественная история ПИ-СРК представлены в дополнительном материале и дополнительном рисунке 9.

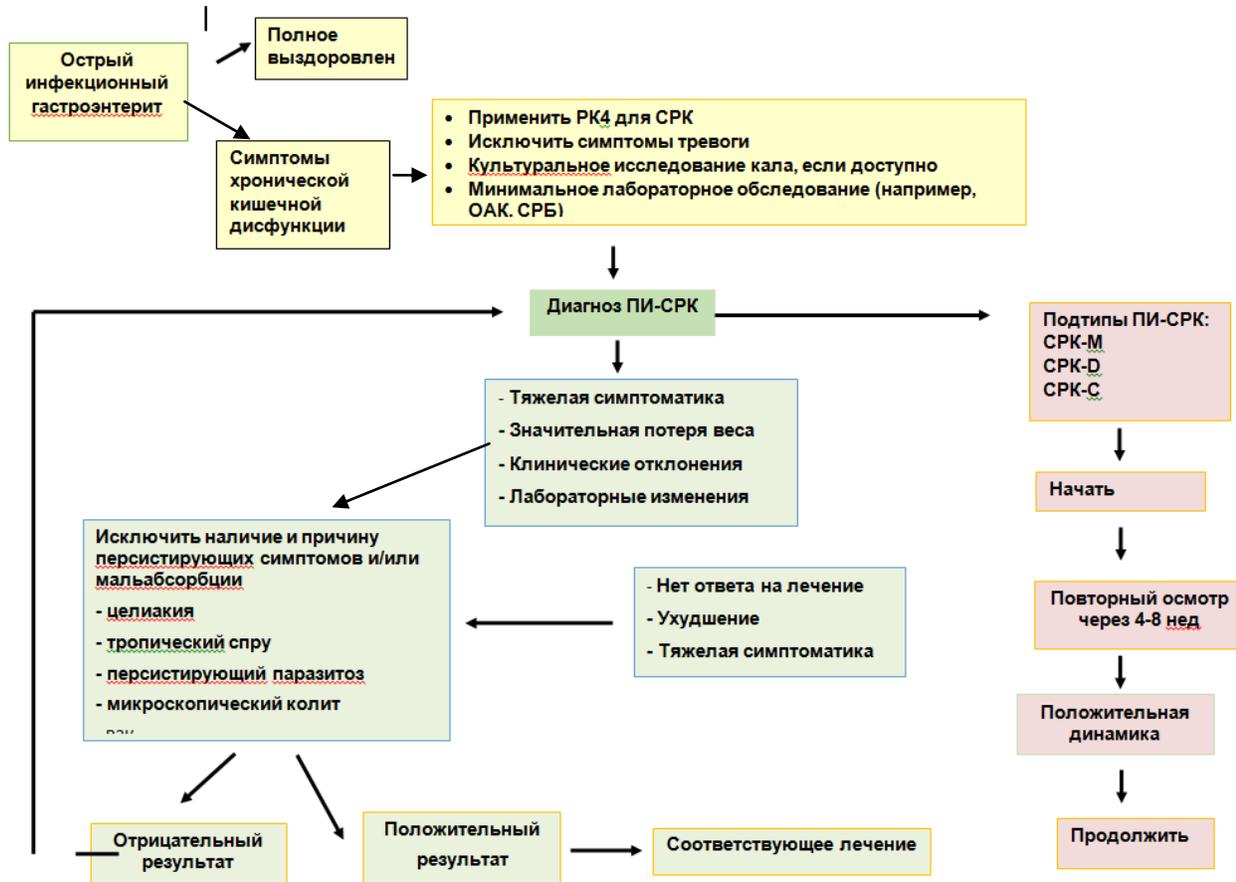


Рисунок 9 – Схема вариантности СРК

Sykes M.A. и соавт. определили, что люди с психиатрическими преморбидными диагнозами, в частности, тревожными расстройствами, также подвергаются повышенному риску развития ПИ-СРК после ОКИ. Кроме того, депрессия, невротизации, соматизированные расстройства, стресс и негативное восприятие болезни также связаны с ПИ-СРК. В недавнем исследовании у пациентов, у которых развился ПИ-СРК, был значительно более высокий уровень восприятия напряжения, тревоги, соматизированных расстройств и негативного отношения к заболеванию во время ОКИ, чем у тех пациентов, у которых не развивался ПИ-СРК. Кроме того, Gwee и соавт. установили, что пациенты с ПИ-СРК имели более высокие показатели ипохондрии. Эти наблюдения показывают психосоматические взаимодействия, которые могут вызвать симптомы ПИ-СРК и длительно поддерживать психические расстройства у этих пациентов. Эта парадигма объясняет необходимость проведения когнитивно-поведенческой терапии у ряда пациентов с ПИ-СРК.

В двух исследованиях риск развития ПИ-СРК уменьшается с увеличением возраста старше 60 лет. Dunlop и соавт. показали, что пожилые люди имеют меньше лимфоцитов и тучных клеток в слизистой прямой кишки, что может ослаблять воспалительные реакции и давать снижение риска ПИ-СРК.

Вероятность развития ПИ-СРК увеличивается в шесть раз после острых желудочно-кишечных инфекций при наличии следующих факторов риска развития ПИ-СРК: молодой возраст, женский пол, диарея более 7 дней, наличие крови в кале, боль в животе, потеря веса, по крайней мере, 4,5 кг, тревожное или депрессивное расстройство, ипохондрия, предшествующие неблагоприятные жизненные события.

Систематический обзор шести исследований показал, что у пациентов с диареей путешественников риск развития ПИ-СРК был в 3,4 раза выше по сравнению со здоровыми людьми. Кроме того, проспективное когортное исследование выявило повышенный риск развития ПИ-СРК у пациентов с сальмонеллёзной инфекцией в детстве по сравнению с лицами без экспозиции сальмонеллы [отношение шансов 1,9; 95% ДИ 1,2–3,0]. Данные опроса показали, что лица, у которых острый гастроэнтерит был ассоциирован с Кампилобактер, сальмонелла, или Shigella, а также с диареей, длящейся более двух недель, имели повышенный риск развития ПИ-СРК по сравнению с пациентами, умеющими длительность диареи около одной недели [ОР 6,5 (ДИ 95%, 1,3–34)].

Патофизиология

ПИ-СРК является сложным и, вероятно, многофакторным расстройством. Исследования в области патофизиологии были проведены в небольших группах пациентов и в разные моменты времени после заражения, что может привести к неполной информации. В патофизиологии ПИ-СРК преобладает взаимодействие между центральными и периферическими факторами, причем последние включают микробиоту, эпителиальные, энтероэндокринные, иммунологические и нейромоторные механизмы. В настоящее время неизвестно, существуют ли уникальные патофизиологические механизмы для ПИ-СРК. Животные модели сыграли важную роль в понимании механизмов, лежащих в основе кишечной и поведенческой дисфункции после острой инфекции.

На рисунке 10 представлена концептуальная основа для нейроиммунных взаимодействий при ПИ-СРК.

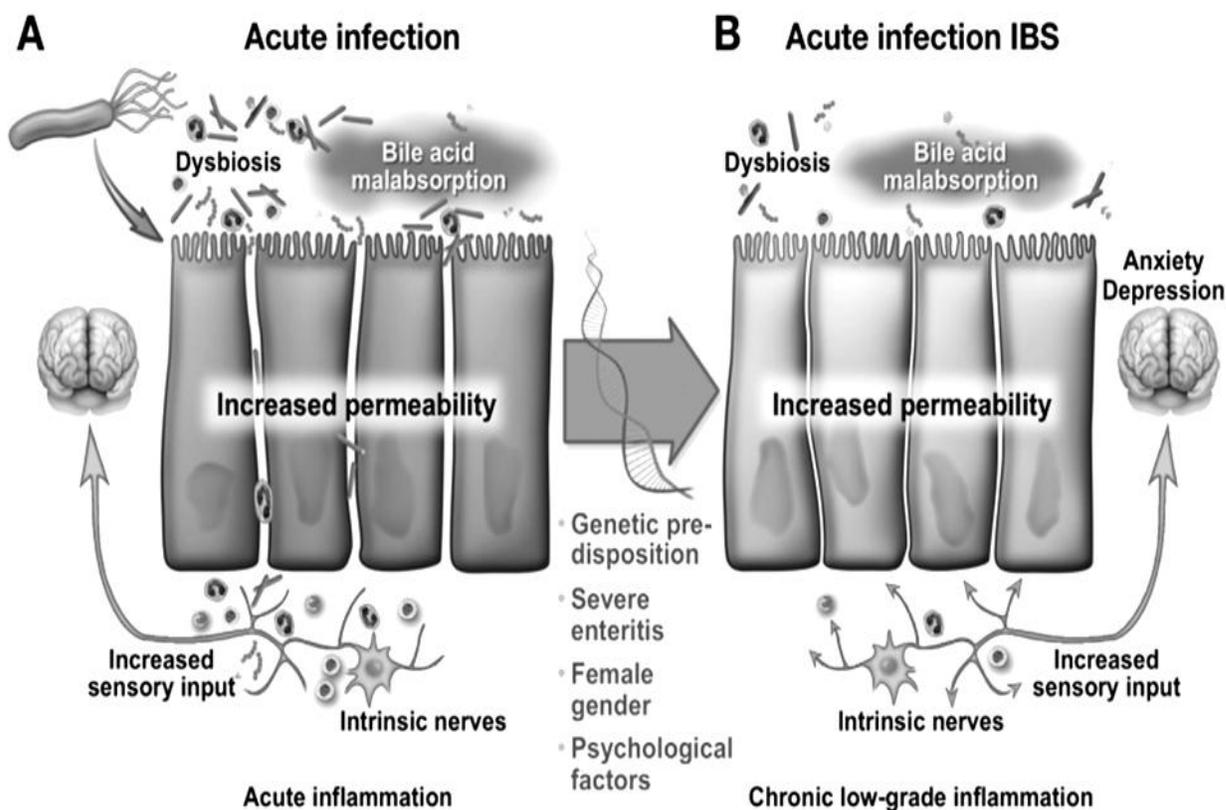


Рисунок 10 – Схема основных патофизиологических особенностей ПИ-СРК.

Расстройство кишечника и висцеральная гиперчувствительность.

Хотя дисфункция кишечника и висцеральная гиперчувствительность считаются важными в патофизиологии СРК, только несколько исследований оценивали физиологию кишечника при ПИ-СРК. Gwee et al. описали наличие стойкой ректальной гиперреактивности и гиперчувствительности через 3 месяца после инфекции и связали ее с развитием ПИ-СРК. Дальнейшие исследования должны оценить, действительно ли описанные двигательные или сенсорные дисфункции являются характеристиками ПИ-СРК.

Микробиота.

Микробиота кишечника обладает замечательной способностью противостоять воздействию окружающей среды и сохранять свою структуру и функции. Это лучше всего иллюстрируется сохраненной индивидуальной специфической характеристикой микробиоты в течение десятилетия и после использования антибиотиков широкого спектра. Экосистемная устойчивость также возникает после выздоровления от кишечной инфекции. Однако те, у кого развивается ПИ-СРК, могут иметь первичную неспособность восстановить микробную экосистему

или вторичную неспособность восстановить кишечную микробиоту из-за факторов хозяина. Рисунок 11 иллюстрирует эту концептуальную структуру.

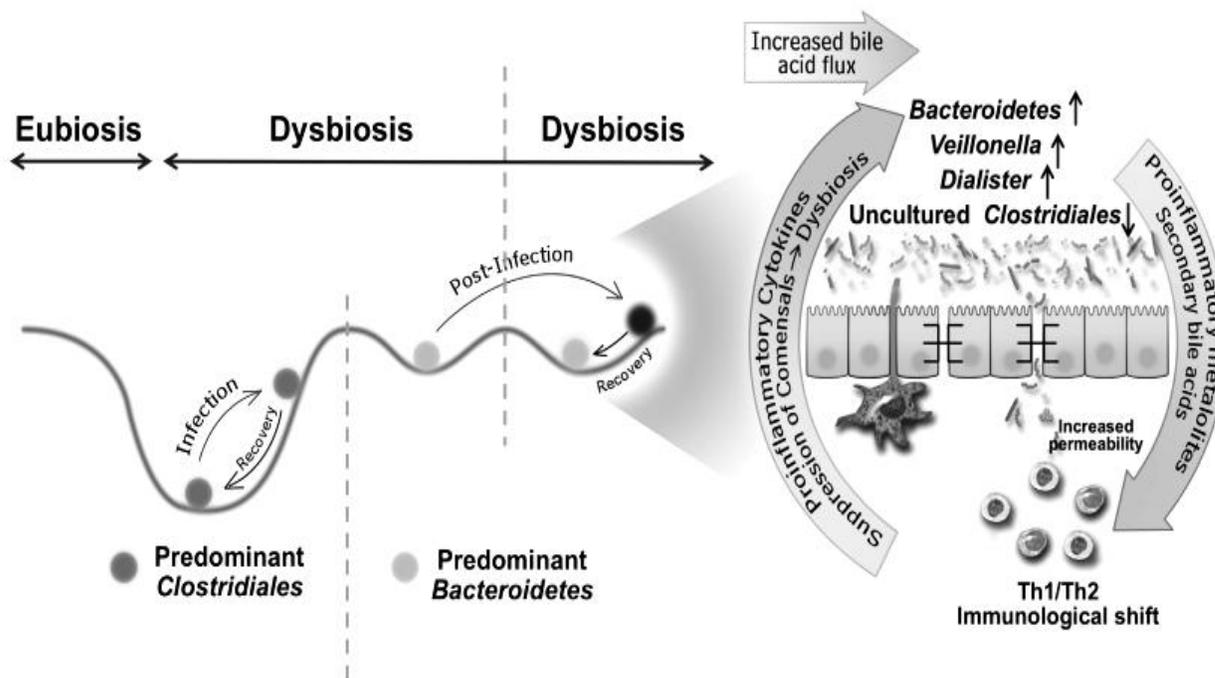


Рисунок 11 – Схема изменений микробиота при ПИ-СРК.

Недавнее исследование показало, что у пациентов с ПИ-СРК отмечается изменение микробиома. Однако эти микробные признаки отличаются от описанных у пациентов с СРК в целом. Кроме того, восприимчивость к инфекции была связана с составом микробиоты. У работников скотобоен, которые подвержены инфекции, было выявлено повышенное содержание бактерий, относящихся к типу *Bacteroidetes*. Этот тип также распространен у пациентов с ПИ-СРК, но не у пациентов с СРК, у которых повышено соотношение *Firmicutes* к *Bacteroidetes*. Наоборот, путешественники, у которых развивается инфекционная диарея, имеют низкий уровень *Bacteroidetes*, что предполагает возможный защитный эффект *Bacteroidetes*. Частота возникновения ПИ-СРК после диареи путешественников в 2 раза ниже, чем после других случаев гастроэнтерита.

Было обнаружено, что у бактерий, продуцирующих бутират, вариабельность бактерий рода *Subdoligranulum* снижается у пациентов с ПИ-СРК. Было обнаружено, что эта бактерия стимулирует выработку интерлейкина (IL) -1b (провоспалительного цитокина) в образцах биоптата, полученных от пациентов с ПИ-СРК, но не в образцах, полученных от здоровых людей. Это указывает на специфическую активность иммунной системы хозяина против симбиотического микроба во время патологических состояний и предполагает сложное и

биполярное взаимодействие между микробиотой и иммунными реакциями (иммунным ответом) при ПИ-СРК.

Кишечная проницаемость и нарушение иммунитета.

В подгруппе пациентов с ПИ-СРК заметно увеличена проницаемость *in vivo*, что оценивали по коэффициенту экскреции лактулозы и маннита. Дальнейшие исследования после бактериального энтерита показали, что повышенная проницаемость кишечника со временем уменьшается, за исключением тех, у кого развивается ПИ-СРК. Повышенная проницаемость кишечника считается ранним событием, связанным с низкой степенью иммунной активации. Хотя состояние физиологического воспаления считается нормальным, несколько исследований на пациентах с СРК и ПИ-СРК показали наличие слабовыраженной кишечной иммунной активации.

95

Сообщалось, что врожденная иммунная система, включая тучные клетки и макрофаги, изменяется в слизистой оболочке кишечника пациентов с ПИ-СРК. Например, сообщалось, что у пациентов с ПИ-СРК было меньше резидентных CD68 и кальпротектин-позитивных макрофагов по сравнению со здоровыми людьми. Кроме того, было показано, что количество тучных клеток, окруженных нервными волокнами в терминальной слизистой оболочке подвздошной кишки, увеличивается у пациентов с ПИ-СРК по сравнению со здоровыми людьми. Исследования также показали, что тесное взаимодействие между нервными волокнами и тучными клетками коррелирует со вздутием живота и болью.

Другие исследования были сосредоточены на изучении вовлечения адаптивного иммунитета при ПИ-СРК. Было показано, что число Т-лимфоцитов собственной пластинки выше у пациентов с ПИ-СРК по сравнению со здоровыми добровольцами. Кроме того, количество Т-лимфоцитов, как в собственной пластинке слизистой оболочки, так и в эпителии, как сообщается, увеличилось по сравнению со здоровыми индивидуумами. Кроме того, пациенты с ПИ-СРК показали значительно увеличенную частоту активированных / запоминающих CD45 + Т-клеток и пониженную частоту В-клеток в собственной пластинке толстой кишки. Также сообщалось, что количество лимфоцитов в эпителиальной слизистой оболочке и собственной пластинке слизистой оболочки отрицательно коррелирует с микробным разнообразием слизистой оболочки, что предполагает взаимодействие между микробиотой и иммунной активацией при ПИ-СРК. Цитотоксичный токсин В (CdtB) вырабатывается бактериями, вызывающими острый гастроэнтерит. Антитела хозяина к CdtB перекрестно реагируют с винкулином. В недавнем исследовании было обнаружено, что уровни анти-CdtB и анти-винкулиновых антител в плазме крови значительно выше у пациентов с

СРК-D, чем у пациентов с воспалительным заболеванием кишечника, с целиакией и у здоровых в контрольной группе, что позволяет предположить, что эти антитела можно будет использовать в качестве соответствующих биомаркеров при дифференциальной диагностике СРК-D от других патологических состояний при лечении хронической диареи. Другое исследование показало более высокую распространенность антител к антигену белка флагеллина (типы A4-Fla2 и Fla-X) у пациентов с СРК, особенно у тех, у кого в анамнезе был предшествующий эпизод гастроэнтерита, по сравнению с пациентами без такового. Однако валидация этих антител или другого биомаркера специально не проводилась при ПИ-СРК.

Измененная экспрессия цитокинов в слизистой оболочке кишечника или сыворотке может рассматриваться как результат измененной активации иммунного ответа. Сообщалось, что экспрессия мРНК слизистой IL-1b выше у пациентов с ПИ-СРК, чем у здоровых людей. Кроме того, повышенный уровень гамма-интерферона в слизистой оболочке и пониженный уровень IL-10 были зарегистрированы у пациентов с ПИ-СРК, что предполагает участие клеток Th1 и Th2, соответственно.

Кроме того, высвобождение IL-13 (Th2-клеточно-опосредованного цитокина) из образцов биопсии слизистой оболочки было ниже у пациентов с ПИ-СРК, чем у здоровых людей. После стимуляции бактериями *S* изменчиво или *Eubacterium limosum*, образцы биопсии от пациентов с ПИ-СРК привели к более высокому IL-1b и более низкому выделению IL-10, чем образцы биопсии от здоровых людей. Это подразумевает возможную роль измененного иммунного ответа против комменсальных кишечных микробов в патофизиологии ПИ-СРК.

Повышенная проницаемость кишечной мембраны у пациентов с ПИ-СРК была связана с большей транслокацией бактерий через эпителий ЖКТ по сравнению со здоровыми людьми. Эти данные указывают на роль бактерий или бактериальных метаболитов в модуляции трансэпителиальных и подслизистых мишеней у пациентов с ПИ-СРК.

Чавес и др. представили роль продукции оксида азота в увеличении кишечной проницаемости, опосредованной цитокинами. Связывающий жирные кислоты белок (FABP) участвует в транспорте жирных кислот из просвета кишки в энтероциты. Было показано, что существует связь между этим белком и поражением слизистой оболочки кишечника.

Энтероэндокринные процессы.

Клетки ЕС являются ключевыми регуляторами многих функций кишечника, особенно моторики и сенсорного восприятия, причем 5-НТ (5-гидрокситриптамиин или серотонин) является ключевой сигнальной молекулой. Последние данные показывают, что в дополнение к продукции хозяина 5-НТ, кишечные комменсалы, в том числе спорообразующие Clostridiales в типе Firmicutes, могут регулировать синтез 5-НТ. Изменение метаболизма 5-НТ было обнаружено у пациентов с ПИ-СРК. Количество клеток ЕС в толстой кишке было выше у пациентов с ПИ-СРК, ассоциированным с *Campylobacter*, чем у здоровых людей, и количество клеток ЕС также положительно коррелировало с количеством CD3⁺ Т-клеток. В связанном с *Shigella* ПИ-СРК, 5-НТ-содержащие ЕС клетки и пептид YY-содержащие клетки ЕС, были увеличены по сравнению со здоровыми людьми. Тем не менее, роль гормонов кишечника в ПИ-СРК остается противоречивой, потому что другое исследование показало, что у пациентов с *Giardia*-ассоциированным ПИ-СРК наблюдается меньшее количество клеток ЕС двенадцатиперстной кишки, но повышенное количество клеток, чувствительных к холецистокинину (ССК). Необходимы дальнейшие исследования.

Генетика

В мае 2000 года более 2300 жителей Уокертона, Онтарио, заболели гастроэнтеритом в результате микробного загрязнения муниципального водоснабжения; долговременное исследование показало, что у более, чем 36,2% из них развился СРК. Исследователи использовали эту когорту для изучения генетической восприимчивости к постинфекционным ПИ-СРК. Были изучены функциональные варианты в 79 генах и их ассоциации с фенотипом ПИ-СРК. Четыре варианта, 2 в toll-подобном рецепторе 9 (рецептор распознавания образов) и по одному в IL-6 (провоспалительный цитокин) и CDH1 (белок плотного контакта), были связаны с ПИ-СРК независимо от клинических факторов риска. Однако не было обнаружено, что эти гены достоверно связаны с ПИ-СРК после коррекции на общее количество однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП). В другом исследовании сообщалось о связи между фактором некроза опухоли- α с ОНП и *Campylobacter jejuni* с риском развития ПИ-СРК, но эти результаты должны быть подтверждены в более крупных исследованиях.

Лечение

Лечение ПИ-СРК, как правило, симптоматически направленное и включает в себя диетические рекомендации, психотерапию и средства, предназначенные для лечения СРК с диареей (СРК-Д). Эмпатия и поддержка доктора имеют решающее

значение для пациента. Врач должен подчеркнуть, что ПИ-СРК не является опасным для жизни расстройством, и должен успокоить пациента, объяснить, что его симптомы не являются мнимыми и связаны с различными факторами.

Диетические рекомендации направлены на исключение продуктов, провоцирующих диарею и метеоризм. Психотерапевтические мероприятия направлены на устранение напряжения, тревоги, депрессии, ипохондрии и включают в себя различные методики и/или психотропную коррекцию.

Антидиарейные средства, такие как лоперамид, могут быть эффективными в снижении частоты диареи. Лоперамид тормозит перистальтику и секрецию жидкости, что приводит к увеличению времени транзита по желудочно-кишечному тракту, повышает поглощение жидкости и электролитов в желудочно-кишечном тракте. Тем не менее, лоперамид не уменьшает боли в животе.

89

Достаточно часто ПИ-СРК бывает ассоциирован с СИБР, особенно после курсов специфической терапии ОКИ. У таких пациентов еще более выражены синдромы мальабсорбции, мальдигестии, нарушена деконъюгация желчных кислот, беспокоят метеоризм, диарея и боль в животе. Исключить или подтвердить диагноз СИБР помогает дыхательный водородный тест с лактулозой. При сочетании ПИ-СРК и СИБР показано применение антибиотиков, пребиотиков и пробиотиков. Препаратом выбора для деконтаминации тонкой кишки во многих исследованиях и рекомендациях стал рифаксимин, который показал хорошие результаты при лечении СРК. В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании 124 пациентов проведен 10-дневный курс рифаксимином 400 мг 3 раза в день или плацебо, рифаксимин статистически значительно уменьшал вздутие живота и флатуленцию. Эти результаты были подтверждены в двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании с участием 87 пациентов с СРК в 2006 году. По окончании лечения большинство пациентов в группе рифаксимином отмечали значительное уменьшение симптомов СРК (37,7% против 23,4%) ($p < 0,05$) и стойкий клинический ответ (37,2% против 15,9%) ($p < 0,05$). Метаанализ пяти исследований показал, что рифаксимин был в значительной степени связан с улучшением общих симптомов СРК по сравнению с плацебо [42,2% против 32,4% соответственно; OR 1,6 (95% ДИ, 1,2–2,0); $p < 0,001$]; данные четырех исследований показали, что рифаксимин значительно уменьшал метеоризм через 10–14 дней после лечения [41,6% против 31,7%; OR - 1,6 (95% ДИ, 1,2–2,0); $p < 0,001$]. Количество дней, необходимое для лечения рифаксимином было зарегистрировано от 8 ($n=7$ исследований) до 11 ($n = 4-6$ исследований).

В исследовании TARGET 3 микробиота кишечника пациентов с СРК-D, которые получали до трех 2-недельных курсов рифаксими́на по 550 мг три раза в день (n =103 пациента; n=675 образцов кала) была стабильной. Тем не менее, небольшое, кратковременное снижение относительной численности специфических таксонов наблюдалось в конце первого курса (двухнедельный открытый рифаксимин) по сравнению с исходным уровнем. Для 33 пациентов, которые получили три курса рифаксими́на, Clostridiaceae был единственным таксоном, который был значительно уменьшен с исходного уровня после первого и второго курсов лечения ($p < 0,05$ для обоих курсов).

69 Короткие (2 недели) курсы антибиотика рифаксими́на эффективны и хорошо переносятся для улучшения симптомов ПИ-СРК у взрослых с СРК-Д. Хотя механизмы действия рифаксими́на до конца не выяснены, косвенные данные свидетельствуют о том, что препарат оказывает благотворное влияние на SIBO, воспаление слизистой оболочки и стабилизацию микробиоты. Исходя из имеющихся данных, очевидно, что механизм действия рифаксими́на выходит за рамки его роли в качестве ингибитора GI проницаемости. Необходимы дополнительные исследования для устранения значительных пробелов в знаниях, касающихся роли рифаксими́на в лечении ПИ-СРК. Доклинические и клинические исследования показывают, что рифаксимин может также оказывать влияние на нормализацию висцеральной гиперчувствительности, уменьшение воспаления слизистой оболочки, изменения экспрессии иммуномодуляторов и подавления проницаемости желудочно-кишечного тракта.

Ведущий симптом ПИ-СРК — боль, вызванная спазмом, в основе которого лежит произвольное сокращение гладких мышц кишечника, не сопровождающееся их немедленным расслаблением. Главные механизмы развития абдоминальной боли обусловлены нарушением моторики кишечника и висцеральной гиперчувствительностью. В национальных практических руководствах по СРК разных стран рекомендуются основные спазмолитики различных групп: отилония бромид, тримебутин, гиосцина бутилбромид, пинаверия бромид, альверина цитрат, мебеверин, в том числе, и масло перечной мяты. Почти все они показали значительное преимущество по сравнению с плацебо. Определенное значение в регуляции моторной функции органов ЖКТ отводится эндогенным опиатам. В настоящее время в лечении больных СРК используется агонист опиатных рецепторов — тримебутин — регулятор моторики ЖКТ.

Обсуждение и утверждения в международных материалах

Утверждение 1. Первым этапом лечения является информирование пациентов о связи между кишечными инфекциями и последующим развитием СРК. (Сильная рекомендация, качество доказательств умеренное. Голосовать: полностью согласен, 64%; согласен, 7%.)

Утверждение 2. Должно быть сделано заверение, особенно в случае подозрения на ПИ-СРК, ассоциированное с вирусами, в том, что симптомы могут со временем улучшаться или исчезать у некоторых пациентов. (Оценка: умеренная рекомендация, качество доказательств умеренное. Голосовать: полностью согласен, 50%; согласен, 21%.)

Утверждение 3. Не существует конкретных вариантов лечения для ПИ-СРК, и лечение должно руководствоваться лечением СРК в целом (в зависимости от подтипа: СРК-D, СРК-M или редко СРК-C). (Оценка: умеренная рекомендация, качество доказательств умеренное. Голосовать: полностью согласен, 29%; согласен, 64%.)

Принимая во внимание эти утверждения, предложен алгоритм экспертного подхода к лечению пациентов с ПИ-СРК.



* - на основе опыта экспертов, так как большинство ПИ-СРК протекают в форме СРК-М и СРК-D, это должно быть первым этапом, и как правило, он эффективен

** - основывайте последовательность терапии на доминирующих симптомах, предпочтениях пациента и доступности лечения. Порядок указания лекарственных препаратов отражает баланс между доказанной эффективностью при СРК в целом возможными побочными эффектами. *** - Ожидается, что эти лекарства не вызывают запор или диарею

Выводы

- ПИ-СРК является распространенным состоянием, лучше всего характеризуемым Римскими критериями IV, возникающим приблизительно у одного из десяти человек во время и после разрешения острого инфекционного гастроэнтерита.

- На сегодняшний день инфекционный гастроэнтерит является одним из самых значимых факторов риска развития ПИ-СРК.

Основными факторами риска развития ПИ-СРК являются женский пол, молодой возраст, неблагоприятные психологические факторы во время или перед острым гастроэнтеритом (например, тревога, депрессия, соматизация, невроз, негативные убеждения в заболевании) и степень тяжести острого эпизода (например, длительность острого эпизода);

- наблюдение за течением заболевания позволяет предположить, что симптомы ПИ-СРК со временем уменьшаются и что прогноз может быть лучше, чем у пациентов с СРК, хотя последняя точка зрения не подтверждается хорошо разработанными сравнительными исследованиями.

Патофизиология ПИ-СРК является многофакторной (например, дисмоторика, висцеральная гиперчувствительность, дисбиоз, иммунная активация, аномальная энтероэндокринная передача сигналов, генетические факторы) и на сегодняшний день изучалась только в подгруппах, состоящих из небольших выборок пациентов и в разные интервалы времени после перенесенной инфекции.

Несмотря на то, что ПИ-СРК уделяется все большее внимание, эти исследования являются сложными. Разработка биомаркеров, которые можно использовать в острой стадии, необходимы для профилактики развития ПИ-СРК и в дальнейшем для диагностики и специфического целенаправленного использования в подгруппе пациентов с ПИ-СРК, что поможет предотвратить развитие и персонализировать лечение ПИ-СРК.

Наконец, необходимы диетические и фармакологические клинические подходы, специфичные для этой подгруппы, основанные на уникальных патофизиологических характеристиках. Кроме того, минорное воспаление, которое было выявлено у пациентов с ПИ-СРК, может обосновать использование месалазина у данной категории пациентов. Роль центральной дисфункции в модуляции периферических реакций и ее коррекция должны быть изучены при ПИ-СРК. Всё многообразие СРК предоставляет уникальную возможность определить механизмы и разработать стратегию лечения, которая в будущем может быть более широко применена к СРК и другим функциональным гастроинтестинальным расстройствам.

Использованная литература.

1. Joel J. Heidelbaugh, Walter Smalley American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Use of Pharmacological Therapies in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome - 2019 Update *Gastroenterology & Hepatology* December 2020 - Volume 16, Issue 12
2. Paul Moayyedi MD, Christopher N Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for the Management of Irritable Bowel Syndrome (IBS) *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*, 2019, 2(1), 6–29 doi: 10.1093/jcag/gwy071 Original Article
3. Wauters L., Dickman R., Drug V., Mulak A., Serra J., Enck P., Tack J. and the ESNM FD consensus group. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on functional dyspepsia. *United European Gastroenterol J.* 2021;9(3):307–31.
4. Markowiak P., Śliżewska K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients.* 2017; 9(9):1021. DOI: 10.3390/nu9091021
5. Davani-Davari D., Negahdaripour M., Karimzadeh M., Seifan M., Mohkam M., Masoumi S. J., et al. Prebiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications. *Foods.* 2019;8(3):92. DOI: 10.3390/foods8030092
6. Ивашкин, В.Т., Маев, И.В. и др. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у детей и взрослых // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* – 2021. - № 31(2)
7. Шульпекова, Ю.О., Бабаева, Г. Г., Русяев, В. Ю. Патогенетическое обоснование лечебного воздействия на микробиоту при синдроме раздраженного кишечника // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.* – 2019. - № 29(4)
8. Dlugosz A., Zakikhany K., Acevedo N., D’Amato M., Lindberg G. Increased Expression of Toll-Like Receptors 4, 5, and 9 in Small Bowel Mucosa from Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Biomed Res Int.* 2017; 2017:9624702. DOI: 10.1155/2017/9624702
9. Shukla R., Ghoshal U., Ranjan P., Ghoshal U.C. Expression of Toll-like Receptors, Pro-, and Anti-inflammatory Cytokines in Relation to Gut Microbiota in Irritable Bowel Syndrome: The Evidence for Its Micro-organic Basis. *J. Neurogastroenterol Motil.* 2018;24(4):628–42. DOI: 10.5056/jnm18130

10. Jalanka J., Major G., Murray K. et al. The Effect of Psyllium Husk on Intestinal Microbiota in Constipated Patients and Healthy Controls. *Int J. MolSci.* 2019;20(2):433. DOI: 10.3390/ijms20020433
11. Palaiodimos L, Kokkinidis DG, Li W, Karamanis D, Ognibene J, Arora S, Southern WN, Mantzoros CS. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism.* 2020;108:154262. doi: 10.1016/j.metabol. 2020.154262.
12. Sharov KS. Adaptation of a Russian population to SARS-CoV-2: Asymptomatic course, comorbidities, mortality, and other respiratory viruses – A reply to Fear versus Data. *Int J Antimicrob Agents.* 2020:106093. Epub ahead of print. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106093.
13. Wang K, Zuo P, Liu Y, Zhang M, Zhao X, Xie S, Zhang H, Chen X, Liu C. Clinical and laboratory predictors of in-hospital mortality in patients with COVID-19: a cohort study in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020:ciaa538. Epub ahead of print. doi: 10.1093/cid/ciaa538.
14. Price-Haywood EG, Burton J, Fort D, Seoane L. Hospitalization and Mortality among Black Patients and White Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(26): 2534–43. doi: 10.1056/NEJMsa2011686.
15. Imam Z, Odish F, Gill I, O'Connor D, Armstrong J, Vanood A, Ibrionke O, Hanna A, Ranski A, Halalau A. Older age and comorbidity are independent mortality predictors in a large cohort of 1305 COVID-19 patients in Michigan, United States. *J Intern Med.* 2020:10.1111/joim.13119. Epub ahead of print. doi: 10.1111/joim.13119.
16. Ian A. Downs, MD, Olga C. Aroniadis, MD, et al. Postinfection Irritable Bowel Syndrome The Links Between Gastroenteritis, Inflammation, the Microbiome, and Functional Disease *Clin Gastroenterol* Nov/Dec 2017;51(10):869-877
17. Giovanni Barbara,¹ Madhusudan Grover,² Premysl Bercik,³ Maura Corsetti,⁴ Uday C. Ghoshal Rome Foundation Working Team Report on Post-Infection Irritable Bowel Syndrome *Gastroenterology* 2019;156:46–58
18. Fabiane Klem, Akhilesh Wadhwa et al. Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Irritable Bowel Syndrome After Infectious Enteritis: A Systematic Review and Meta-analysis
19. Douglas A. Drossman, MD Improving the Treatment of Irritable Bowel Syndrome With the Rome IV Multidimensional Clinical Profile *Gastroenterology & Hepatology* Volume 13, Issue 11 November 2017

20. Teodora Iacob, Doina F. Tăţulescu, D. L. Dumitraşcu Therapy of the postinfectious irritable bowel syndrome: an update / Clujul Medical. - Vol.90, No.2, 2017: 133-138

21. This is a repository copy of Irritable bowel syndrome following Clostridium difficile infection Dayananda, P and Wilcox, MH orcid.org/0000-0002-4565-2868 (2019) Irritable bowel syndrome following Clostridium difficile infection. Current Opinion in Gastroenterology, 35 (1). pp. 1-5. ISSN 0267-1379

22. A. Wadhwa, MF. Al Nahhas et al. High risk of post-infectious irritable bowel syndrome in patients with Clostridium difficile infection Aliment Pharmacol Ther. 2016 September ; 44(6): 576–582. doi:10.1111/apt.13737

23. J. Schwille-Kiuntke, N. Mazurak, Systematic review with meta-analysis: post-infectious irritable bowel syndrome after travellers' diarrhoea Aliment Pharmacol Ther 2015; 41: 1029–1037

24. Pei Chong et al. The Microbiome and Irritable Bowel Syndrome - A Review on the Pathophysiology, Current Research and Future Therapy June 2019 Volume 10(1136)

25. Flaviu Rusu, Lorena Mocanu Phenotypic features of patients with postinfectious irritable bowel syndrome Medicine and pharmacy reports. - Vol. 92 / No. 3 / 2019: 239 – 245

26. Tim Card, Paul Enck et al. Post-infectious IBS: Defining its clinical features and prognosis using an internet-based survey United European Gastroenterology Journal 2018, Vol. 6(8) 1245–1253

Интернет ресурсы об инфекции COVID-19

Эти ссылки на веб-сайты и ресурсы предоставлены для вашего удобства и не указывают на какое-либо одобрение или неодобрение официальных органов здравоохранения. Мы не контролируем содержимое этих веб-сайтов и не несем ответственности за достоверность и точность их содержимого.

Основные официальные источники:

- **Всемирная организация здравоохранения - Коронавирусная болезнь (COVID-19) Пандемия** - <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
- **Всемирная организация здравоохранения - Глобальное исследование по коронавирусной болезни (COVID-19)** - <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov>
- **Центры по контролю и профилактике заболеваний - коронавирус (COVID-19)** - <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov>
- **Национальные институты здоровья - коронавирус (COVID-19)** - <https://www.nih.gov/coronavirus>
- **Китайский центр по контролю и профилактике заболеваний** - <http://2019ncov.chinacdc.cn/>
- **Европейский центр профилактики и контроля заболеваний** - <https://www.ecdc.europa.eu/en/coronavirus>
- **Международное общество инфекционных болезней - COVID-19** - <https://isid.org/2019-novel-coronavirus/>

Данные по мониторингу:

- **Портал данных для Европейской платформы данных COVID-19** - <https://www.covid19dataportal.org>
- **Центр данных COVID-19 ООН** - <https://covid-19-data.unstatshub.org>
- **Джонс Хопкинс - карта COVID-19** - <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
- **Nextstrain - Геномная эпидемиология нового коронавируса** - <https://nextstrain.org/ncov>
- **Национальная медицинская библиотека - данные GenBank** - https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/virus/vssi/#/virus?SeqType_s=Nucleotide&VirusLineage_ss=taxid:2697049
- **Национальная медицинская библиотека - LitCovid** - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/research/coronavirus/>
- **Национальная библиотека медицины - Клинические испытания** - <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19>
- **Итальянское общество медицинской и интервенционной радиологии - база данных COVID-19** - <https://www.sirm.org/category/senza-categoria/covid-19/>

- **Радиопедия - набор радиологических данных COVID-19** - <https://radiopaedia.org/search?utf8=%E2%9C%93&scope=all&commit=Search&q=COVID-19>
- **SemanticScholar - набор открытых исследований COVID-19 (CORD-19)** <https://pages.semanticscholar.org/coronavirus-research>
- **Lens.org - наборы данных COVID-19** <https://about.lens.org/covid-19/>

Другие ресурсы:

- **COVID-19 и плазмиды и ресурсы коронавируса от Addgene** - <https://www.addgene.org/collections/covid-19-resources>
- **Сообщество по разработке методов лечения коронавирусом на protocol.io** - https://www.protocols.io/groups/coronavirus-method-development-community?utm_source=researchgate&utm_medium=web
- **Outbreak Science Rapid PREREview** - это веб-приложение для **открытых быстрых обзоров препринтов, связанных со вспышкой** - <https://outbreaksci.prereview.org/>

Учебное издание

Адаменко Елена Ивановна
Жарская Ольга Марьяновна
Карасева Галина Анатольевна
Мараховский Юрий Харитонович

108

ВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ COVID-19 С АКЦЕНТОМ НА ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 29.12.2021. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 6,81. Уч.- изд. л. 5,58. Тираж 120 экз. Заказ 33.

Издатель и полиграфическое исполнение –

государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия
последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, кор.3.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАЩЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра гастроэнтерологии и нутрициологии

**ВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ COVID-19 С
АКЦЕНТОМ НА ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ
ПИЩЕВАРЕНИЯ**

Минск, БелМАПО

2022

110

110