

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Москалёва Юлия Николаевна

**Клинико-иммунологические особенности новой
коронавирусной инфекции (COVID-19) с диарейным синдромом**

3.1.22. Инфекционные болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Хаманова Юлия Борисовна

Екатеринбург – 2026

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (COVID-19) С ДИАРЕЙНЫМ СИНДРОМОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	13
1.1 Клинико-иммунологические особенности COVID-19.....	13
1.2 Гастроинтестинальные проявления новой коронавирусной инфекции ...	14
1.3 Конституциональные факторы риска.....	20
1.4 Иммунологические механизмы при COVID-19 с диарейным синдромом.	23
1.5 Биомаркеры воспаления (матриксная металлопротеиназа-9, фекальный кальпротектин)	26
1.6 Подходы к терапии, перспективы цитомукопротекции.....	32
ГЛАВА 2 ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.....	37
2.1 Характеристика пациентов	37
2.2 Критерии включения и исключения.....	39
2.3 Клинические и лабораторные методы	42
2.4 Иммунологическое исследование... ..	45
2.5 Определение биомаркеров (фекальный кальпротектин, матриксная металлопротеиназа-9).....	46
2.6 Применение цитомукопротективной терапии.....	47
2.7 Статистические методы исследования... ..	48
ГЛАВА 3 КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ, ПРОТЕКАЮЩЕЙ С ДИАРЕЙНЫМ СИНДРОМОМ.....	50
3.1 Клинико-иммунологическая характеристика новой коронавирусной инфекции, протекающей с диарейным синдромом.....	50
3.2 Инструментально-лабораторная характеристика новой коронавирусной инфекции, протекающей с диарейным синдромом.....	52
3.3 Показатели иммунитета при новой коронавирусной инфекции, протекающей с диарейным синдромом.....	57
3.4 Анализ взаимосвязей клинико-лабораторных данных.....	61

ГЛАВА 4 БИОМАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ, ПРОТЕКАЮЩЕЙ С ДИАРЕЙНЫМ СИНДРОМОМ.....	67
4.1 Сравнительная характеристика интестинального воспаления.....	67
4.2 Иммунный статус и уровень интестинального воспаления.....	72
4.3 Оценка уровня матриксной металлопротеиназы-9	80
ГЛАВА 5 КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ РАЗВИТИЯ ТЯЖЁЛЫХ ФОРМ НКВИ.....	87
ГЛАВА 6 ПРИМЕНЕНИЕ ЦИТОМУКОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ДИАРЕЙНОМ СИНДРОМЕ У ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ	97
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	104
ВЫВОДЫ	117
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	118
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	119
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	121

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Пандемия, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, привела к резкому росту заболеваемости и смертности во всем мире [79, 124, 145]. Особенностью этого заболевания стало развитие не только респираторных, но и системных проявлений, включая полиорганную дисфункцию, что определяет актуальность совершенствования диагностических алгоритмов и терапевтических стратегий [145].

Обнаружено, что коронавирус поражает клетки желудочно-кишечного тракта и способствует избыточному иммунологическому ответу, с последующим синтезом цитокинов (IL6, TNF-а, INF-а), запускающих активацию лейкоцитов [45, 142, 163]. Последние, особенно нейтрофилы, вырабатывают кальпротектин [45, 123, 142], который относят к более чувствительным (93,0%) и специфичным (96,0%) биомаркерам активности процесса при воспалительных заболеваниях кишечника [145].

Кишечник и легкие – это взаимосвязанные органы, влияющие на гомеостаз друг друга. Нарушение целостности кишечного барьера вследствие изменения кишечной микробиоты может привести к транслокации вируса SARS-CoV-2 из лёгких в просвет кишечника через кровеносную и лимфатическую системы [45, 104, 145].

В отечественной литературе имеются исследования о применении цитомукопротекторов при острых кишечных инфекциях [67, 90]. В ряде публикаций зарубежных исследователей сообщается о применении пробиотиков при тяжелых формах COVID-19 инфекции [56, 102, 119].

Матриксным металлопротеиназам (ММП) принадлежит регулирующая роль практически во всех физиологических и патологических катаболических процессах соединительной ткани. Провоспалительные цитокины и факторы роста могут изменять экспрессию ММП и способствовать нарушению клеточного матрикса.

Анализ имеющихся в литературе данных позволяет предполагать, что обширное и детальное исследование экспрессии матриксных металлопротеиназ может стать ключевым методом в диагностике, оценке прогноза, коррекции терапии при состояниях, связанных с дисфункцией соединительной ткани [83, 170]. Коронавирус SARS-CoV-2 индуцирует повышение уровня коллагена I типа, что в дальнейшем приводит к развитию фиброза легких. Поэтому, изменение метаболизма коллагена вносит свой вклад в исходы клиники COVID-19 [164]. Таким образом, особую значимость приобретает исследование взаимосвязи между иммунным ответом, воздействием вируса SARS-CoV-2 на клетки кишечника, изменением клеточной проницаемости и клеточного матрикса.

Степень разработанности темы исследования

На сегодня исследован ряд биомаркеров, определяющих прогноз и тяжесть новой коронавирусной инфекции: уровень лимфоцитов, соотношение лимфоцитов и нейтрофилов, С-реактивный белок, ферритин, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли альфа, Д-димер, тромбин, иммунный спектр, сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF F-B), ЛДГ, КФК [36, 66, 86, 101, 122, 145, 178].

В настоящее время изучена роль ряда матриксных металлопротеиназ ММП (ММП-1, ММП-8, ММП-9) в патогенезе воспалительных заболеваний легких [17, 21], которые продуцируются преимущественно мононуклеарными фагоцитами с нейтрофилами и играют ключевую роль в воспалении у больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [21, 47, 83]. Матриксные металлопротеиназы нарушают тканевой гомеостаз и активируют воспаление [47, 48, 111].

Часть исследований при COVID-19 была посвящена точечным оценкам провоспалительных маркеров, либо анализу множественных факторов – но в экспериментальных моделях [4, 102]. Исследования оси «легкие-кишечник» при COVID-19 находятся в стадии накопления знаний. Требуется дальнейшее исследование особенностей патогенеза COVID-19, в частности, роли ключевых

хемокинов. Результаты данного исследования позволят оптимизировать терапевтические стратегии и повысить прогностическую точность.

Цель исследования

Выявить клинико-иммунологические особенности, оценить диагностическую значимость маркеров воспаления и эффективность цитомукопротективной терапии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), протекающей с диарейным синдромом.

Задачи исследования

1. Установить клинико-лабораторные и иммунологические особенности COVID-19 инфекции, протекающей с диарейным синдромом.

2. Изучить динамику матричной металлопротеиназы-9 (ММП-9) в острый период и период реконвалесценции COVID-19 с диарейным синдромом и выявить её связь с маркерами системного воспаления.

3. Выявить предикторы тяжёлого течения COVID-19 инфекции, протекающей с диарейным синдромом, и оценить их вклад в формирование прогностической модели риска.

4. Определить эффективность цитомукопротективной терапии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), протекающей с диарейным синдромом.

Научная новизна работы

Впервые определено, что уровень фекального кальпротектина (ФКП) коррелирует с длительностью клинических проявлений и тяжестью НКВИ с диарейным синдромом.

Установлена роль матричной металлопротеиназы-9 в качестве интегрального биомаркера, сопряжённого с риском длительного течения COVID-19. Доказана взаимосвязь уровня матричной металлопротеиназы-9 с маркерами системного воспаления (С-реактивным белком ($r=0,5$; $p=0,027$),

креатинфосфокиназой ($r=0,5$; $p=0,027$), лактатдегидрогеназой ($r=0,5$; $p=0,013$) и фагоцитарной активностью нейтрофилов ($r=-0,5$; $p=0,002$) в период реконвалесценции.

Впервые для когорты пациентов COVID-19 с диарейным синдромом выявлены независимые факторы риска: сочетание повышенного уровня ФКП– ОШ 3,86 (95% ДИ 1,88, 7,93; $p=0,0003$) и артериальной гипертензии – ОШ 15,24 (95% ДИ 1,83, 126,60; $p=0,0121$) формируют клиническую модель с высокой чувствительностью (88,3%) и специфичностью (70,4%) для прогнозирования среднетяжёлого и тяжёлого течения заболевания.

Доказано, что дополнительным негативным фактором риска COVID-19 с диарейным синдромом выступают фенотипические признаки дисфункции соединительной ткани, которые ассоциированы с большей продолжительностью гастроинтестинальных симптомов ($r=0,78$, $p<0,001$).

Теоретическая значимость работы

Полученные данные исследования расширяют концепции острого инфекционного процесса на примере НКВИ у пациентов с диарейным синдромом, при этом эффективно использован комплекс современных лабораторных подходов, включая метод определения матричных металлопротеиназ и фекального кальпротектина. Установлена значимость ФКП и артериальной гипертензии как предикторов тяжести COVID-19 инфекции. Доказана роль фенотипических признаков дисплазии в патогенезе НКВИ с гастроинтестинальными симптомами. Изменение клеточной проницаемости и клеточного матрикса определяет степень поражения легочной ткани при новой коронавирусной инфекции с симптомами диареи.

Практическая значимость работы

Результаты диссертационной работы позволяют утверждать, что:

- фекальный кальпротектин и наличие артериальной гипертензии целесообразно использовать для способа прогноза высокого риска среднетяжелого/тяжелого течения НКВИ с диарейным синдромом;
- мониторинг иммунологических показателей (лимфоцитов, CD4⁺, CD 8⁺-клеток, фагоцитарной активности нейтрофилов) и ММП-9 в период реконвалесценции помогает выявить пациентов с признаками персистирующего системного воспаления и повышенным риском затяжных симптомов;
- эффективность терапии с применением цитомукопротекторов при диарее у пациентов с COVID-19 приводит к уменьшению продолжительности диареи в 1,8 раза и снижению системного воспалительного ответа (в 1,7 раза, $p < 0,05$) при отсутствии побочных реакций.

Методология и методы исследования

Теоретической основой настоящего исследования послужил анализ трудов отечественных и зарубежных авторов, изучавших особенности течения, иммунопатогенез новой коронавирусной инфекции (COVID-19) с диарейным синдромом с определением цели и задач исследования. Данная работа представляет собой клиническое исследование, состоящее из двух частей.

Первая часть включает в себя анализ историй болезни пациентов с диагнозом U07.1 «Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), вирус идентифицирован легкой и среднетяжелой степени тяжести», с определением уровня фекального кальпротектина, иммунного статуса в острый период и период реконвалесценции, а также оценкой поражения легочного матрикса путём определения сывороточной матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9).

Вторая часть исследования является проспективным клиническим исследованием эффективности цитомукопротективной терапии пациентов с диарейным синдромом при НКВИ.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), протекающая с диарейным синдромом, характеризуется высоким уровнем фекального кальпротектина, выраженными иммунными нарушениями (лимфопения, дефицит Т-лимфоцитов), большей продолжительностью гастроинтестинальных симптомов и более тяжёлым течением заболевания.

2. Матриксная металлопротеиназа-9 в фазу реконвалесценции отражает сохранение системного воспаления и иммунной дисрегуляции и может рассматриваться как маркер персистирующего воспалительного процесса.

3. Повышенный уровень фекального кальпротектина и артериальная гипертензия – независимые факторы риска для среднетяжёлого и тяжёлого течения COVID-19 в сочетании с диарейным синдромом. Фенотипические признаки дисфункции соединительной ткани ассоциированы с большей продолжительностью гастроинтестинальных симптомов.

4. Включение цитомукопротективной терапии в комплексное лечение пациентов с COVID-19 и диарейным синдромом обеспечивает более быстрое купирование диареи, сопровождается снижением выраженности системного воспалительного ответа и характеризуется благоприятным профилем переносимости.

Личное участие автора в исследовании

Автор самостоятельно изучил литературные данные о новой коронавирусной инфекции, разработал концепцию и дизайн исследования, определил цели и задачи работы, а также провел сбор и обработку клинического материала. Лично автором было организовано и проведено ведение первичной медицинской документации по исследованию, включая подписание добровольного информированного согласия, осмотр пациентов с новой коронавирусной инфекцией и лиц из контрольной группы. На основе проведенного анализа были сделаны выводы и разработаны практические рекомендации. Автором разработан «Способ прогнозирования риска среднетяжёлого течения COVID-19 инфекции у пациентов с диарейным

синдромом», подана заявка на патент, получена приоритетная справка (ФИПС) № 2026101036 от 20.01.2026г. Результаты диссертационного исследования неоднократно представлялись автором на международных и российских научных конференциях.

Степень достоверности результатов исследования

За время исследования накоплено необходимое количество клинических и лабораторных данных, репрезентативных для рассматриваемой выборки. Основная и контрольная группы создавались по установленным параметрам, что обеспечило корректность их сопоставления. В работе применялись современные лабораторные методы диагностики, лечения и математической обработки результатов, что обеспечило получение достоверных научных данных, ставших основой выводов и практических рекомендаций.

Апробация работы

Ключевые выводы исследования были представлены: на XI Международной конференции Евразийской ассоциации терапевтов «Внутренние болезни в 2021 году. Уроки пандемии»; VII Внеочередном онлайн-конгрессе Международной общественной организации «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням» 19–21 мая 2021 г.; VI Конгрессе Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням Санкт-Петербург в 2020 г.; Конгрессе инфекционистов Уральского Федерального Округа, 2020 г.; IX Конгрессе Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням 23-25 мая 2023 г.; Международной научно-практической конференции «Современные аспекты инфекционных болезней и микробиологии 14.09-15.09.2022 г. Гомель», Республика Беларусь; Международной научно-практической конференции «Новое в диагностике, лечении и профилактике социально значимых инфекций», 27-28 октября 2022 г., г. Уфа; VII Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» 19-20 апреля 2022 г. г. Екатеринбург; VIII Международной

научно-практической конференции молодых учёных и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения», 19-20 апреля 2023 г., г. Екатеринбург; IX Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения», 17-18 апреля 2024 г., г. Екатеринбург; проблемной научной комиссии «Инфекционные болезни, эпидемиология и микробиология» при ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, 02.05.2025 г.

В рамках диссертационного исследования опубликовано 14 научных статей. Пять из них размещены в журналах, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией (ВАК) при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Одна работа включена в международную базу данных Scopus.

Соответствие паспорту научной специальности

Положения, представленные в диссертации, соответствуют паспорту специальности 3.1.22 «Инфекционные болезни», как области клинической медицины занимающейся изучением этиологии, иммунопатогенеза, клинических проявлений, методов диагностики и лечения, а также прогнозированием исходов инфекционных заболеваний у человека. Результаты исследования охватывают пункты 1, 2, 3, 4 и 7 паспорта специальности «Инфекционные болезни».

Внедрение результатов в практику

Результаты диссертационного исследования нашли практическое применение в работе инфекционных стационаров городов Свердловской области. Материалы, полученные в ходе выполнения диссертации, интегрированы в образовательный процесс кафедры инфекционных болезней, фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России и используются при подготовке врачей, клинических ординаторов.

Объём и структура диссертации

Диссертация включает 141 страницу машинописного текста, 26 таблиц и 19 рисунков. Состоит из введения, обзора литературы, подробного описания материалов и методов исследования, а также шесть глав собственных исследований. Работа завершается заключением, выводами, практическими рекомендациями и списком литературы, состоящим из 99 отечественных и 80 зарубежных источников.

Благодарность

Благодарность заведующей лабораторией биостатистики ИПЭ УрО РАН, кандидату физико-математических наук Е. Д. Константиновой, а также старшим научным сотрудникам Т. А. Маслаковой и А. А. Живодерову за ценные консультации по выбору методов статистического анализа и интерпретации результатов.

ГЛАВА 1 НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (COVID-19) С ДИАРЕЙНЫМ СИНДРОМОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Клинико-иммунологические особенности COVID-19

COVID-19 – это острое респираторное заболевание, возбудителем которого является SARS-CoV-2 из семейства бета-коронавирусов. Данный штамм был зарегистрирован в 2019 году в городе Ухань провинции Хубэй, КНР [79]. В январе 2020 вспышка COVID-19 приобрела масштабы пандемии, когда число ежедневно диагностированных случаев перевалило за тысячу [33]. Интерактивная панель Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на январь 2026 года насчитывает 704, 753, 890 случаев заболевания коронавирусом в мире. В РФ заболеваемость составляет 24 миллиона 927 450 случаев по состоянию на 11 января 2026 года [171]. SARS-CoV-2 представляет собой оболочечный одноцепочечный РНК-вирус с положительной полярностью, содержащий вирусные структурные белки, такие как нуклеокапсидный белок (N), мембранный гликопротеин (M) и шиповидный (спайковый) гликопротеин (S), которые являются основными детерминантами вирулентности и функционирования [79].

Клинические проявления и тяжесть новой коронавирусной инфекции (НКВИ) варьируют в зависимости от возраста, преморбидного фона и иммунного статуса индивидуума. Типичная клиническая картина заболевания характеризуется развитием лихорадки, кашля, аносмии, слабости, пневмонии и миалгии, и может протекать как в легкой форме, с незначительной симптоматикой или бессимптомно, так и в тяжелой, прогрессируя до острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), шока, полиорганной недостаточности вплоть до летального исхода [35, 60, 163]. У большинства пациентов, инфицированных SARS-CoV-2,

симптомы отсутствуют, или у них развиваются легкие или умеренные симптомы, и они выздоравливают через 1–2 недели. Однако приблизительно у 20% пациентов развивается пневмония, а 5% пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью нуждаются в искусственной вентиляции легких и попадают в отделения интенсивной терапии [60, 79, 112]. Имеющиеся данные, свидетельствуют об одинаковой частоте заболевания COVID-19 у мужчин и женщин, однако показатели тяжести, смертности и летальности различаются между мужчинами и женщинами. Мужчины с COVID-19 более подвержены риску худших исходов и смерти. Мужской пол является независимым фактором риска, связанным с рефрактерными заболеваниями и смертностью (2,8% у мужчин и 1,7% у женщин) [69].

Кроме повышенной тропности вируса к тканям бронхолегочного тракта, некоторые исследования демонстрируют манифестацию НКВИ с желудочно-кишечных симптомов: диареи, тошноты, рвоты и абдоминальных болей, а также описано выделение вирусной РНК из кала [92, 96, 108, 113]. Согласно недавно проведенному обзору распространенность проявлений инфекции со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) широко варьирует в пределах от 17 до 53% [119, 125]. Лихорадка, кашель и усталость являются наиболее распространенными симптомами COVID-19. Более 80% пациентов также сообщают о проблемах с восприятием вкуса, включая потерю обоняния и снижение вкусовой чувствительности [60, 165, 166].

1.2 Гастроинтестинальные проявления новой коронавирусной инфекции

Среди гастроинтестинальных проявлений COVID-19 наиболее распространённой является анорексия. Тошнота и рвота регистрируются у 66,7% пациентов, диарейный синдром – у 33,3%, абдоминальный болевой синдром – у 25% пациентов с желудочно-кишечной симптоматикой [46, 72]. У большинства пациентов с новой коронавирусной инфекцией отмечается умеренное повышение активности печёночных ферментов [68, 155].

Таблица1 – Распространенность симптомов при НКВИ

Автор, год, ссылка	Выборка	Острая дыхательная недостаточность	Компьютерная томография легких	Лихорадка	Интоксикация	Диарея	Диспепсия
1.Черешнева Н.Д., 2022 [93]	334	ОДН-1: 80,4% ОДН-2: 100%	-	-	-	-	-
2.Wang Y., 2021 [168]	625	ОДН: 9%	-	82,1%	-	-	-
3.Кречетова Л.В., 2021 [84]	62	ОДН 1: 27,4% против ОДН 2 25,8 %	КТ-3:25,8% КТ-1-2:27,4%	46,7%	46,7%	-	-
4.Ишмурзин Г.П., 2022 [57]	70	ОДН-1:44,2% ОДН-2:10%	-	-	-	-	-
5. Хутаева К.А., 2024 [91]	69 (49+20)	ОДН-1:53,1% ОДН-2:42,8% ОДН-3:4,1%	КТ-2:20,4% КТ-3:71,4% КТ-4:8,2%	-	-	-	-
6.Праскурничий Е.А., 2022 [38]	43	59%	-	-	75%	-	-
7.Неймарк М. И., 2023 [3]	204 (106+98)	ОДН 100%: ИВЛ 6%, НИИВЛ 46%, ВП 48%	ОРДС 100% КТ-3:62% КТ-4:37%	-	-	-	-

Продолжение таблицы 1

Автор, год, ссылка	Выборка	Острая дыхательная недостаточность	Компьютерная томография легких	Лихорадка	Интоксикация	Диарея	Диспепсия
8.Калашников Е.С., 2023[29]	5304	ОДН-3:53,0%	КТ-4:39,2%	-	-	-	
9.Демидик С.Н., 2023 [63]	170	ОДН:75,3%	КТ-1: 28,8%, КТ-2: 51,2%, КТ-3: 17,6%, КТ-4: 2,4%	-	-	-	-
10. Wang D., 2020 [165]	189	ОРДС у 61,1 %	КТ ОГК: у 100%	89,6%	69,6%	10,1%	10%
11.Docherty A., 2020 [112]	17 452	55%	-	71,6%	-	-	29%
12.Vanichkachorn G., 2021[162]	100	49%	-	80%	-	-	-
13.Маркелова О.А., 2021 [60]	145	ОДН: 9,6–37%	КТ-1: 30,1% КТ-2: 33,6% КТ-3: 18,2% КТ-4: 2,1%	38 С: 44,1%, 37-38 С: 35,9%, менее 37С :20%	-	17%	48%
14.Макарьянц Н. Н., 2023 [44]	77	ОДН 96,3% против ОДН 84,2%	КТ-1:9,37% КТ-2: 34,38% КТ-3: 43,75%, КТ-4: 2,5 %	-	100%	-	-

Продолжение таблицы 1

Автор, год, ссылка	Выборка	Острая дыхательная недостаточность	Компьютерная томография легких	Лихорадка	Интоксикация	Диарея	Диспепсия
15.Гуменюк Л.Н., 2022 [27]	110	ОДН: 56,9%	КТ-1:22,6% КТ-2: 37,4% КТ-3:29,1% КТ-4:10,9%	94,2%	-	22,1%	33,6%
16.Струтынская А.Д., 2021 [64]	92	ОДН: 62,5%	КТ-3: 96,6%, КТ-2: 21,2	-	-	-	-
17. Садыкова К.Ж., 2023 [37]	958	47,4%	-	56,7%	-	3%	12,5%
18.Борчев К.Ф., 2023 [8]	264	ОДН у 50% после ходьбы	КТ-1:23% КТ-2: 43% КТ-3: 30% КТ-4: 4%	-	-	-	-
19. Кучеренко Н.Г., 2021 [35]	1180	ОДН:62,0%	КТ1-2: 62%, КТ 3-4:17,4%	-	-	32%	26,7%
20.Sadiye M., 2020 [146]	210	-	-	62%	76,6%	25%	13,6%
21.Yomogida. K., 2021 [174]	366	10,4%	-	36,9%	48,4%	29,9%	25,7%
22.Karaarslan F., 2021 [133]	300	0,3%	-	-	-	1,3%	-

Продолжение таблицы 1

Автор, год, ссылка	Выборка	Острая дыхательная недостаточность	Компьютерная томография легких	Лихорадка	Интоксикация	Диарея	Диспепсия
23. Ка, S.Ch. 2020 [132]	59	-	-	-	-	38,5%	25,4%
24.Фомина Л.А., 2022 [89]	503	-	66,7%	-	-	43,8%	14,2%
25.Садретдинова Л. Д., 2022 [70]	4177	-	-	-	-	8,4%	4,1%
26.Liu L., 2020 [137]	46 959	38,3%	69,9%	87,3%	-	-	-
27.Исаева А.В., 2023 [41]	665	71,9%	КТ-1:19,4 %, КТ-2:4,4%, КТ-3:1,1%, КТ-4:0,4%	66,3%	99,5%	-	65,4%
28. Carfi A., 2020 [106]	143	43,4%	-	53,1%	-	-	-
29.Garrigues E., 2020 [120]	120	42-66%	изменения на КТ>50%	55%	-	-	-

Наличие гастроинтестинальной симптоматики ассоциировано с более выраженными клиническими проявлениями заболевания. Согласно данным исследований, среди пациентов с желудочно-кишечными нарушениями лихорадка выше 38,5°C наблюдалась в 39% случаев, астения – в 31,1%, диспноэ – в 10,8%, цефалгия – в 21,62% случаев [68, 155]. Прямое воздействие SARS-CoV-2 на желудочно-кишечный тракт потенцирует тяжесть инфекционного процесса и замедляет формирование адекватного иммунного ответа даже при лёгких формах заболевания [1].

Диарея – один из наиболее частых симптомов, связанных с поражением желудочно-кишечного тракта, при новой коронавирусной инфекции COVID-19 [4]. В рамках системы мероприятий по раннему выявлению и лечению пациентов с COVID-19, одним из значимых аспектов является диагностика гастроэнтерологических симптомов, которые могут приводить к увеличению показателей летальности [68, 155], что обуславливает необходимость разработки новых подходов к дифференциальной диагностике и терапии [68, 70, 155, 166]. Особую актуальность приобретает разработка дифференциально-диагностических критериев, позволяющих разграничивать лёгкую и среднетяжёлую формы течения COVID-19. Анализ частоты встречаемости основных клинических симптомов новой коронавирусной инфекции (Таблица 1).

Среди независимых факторов, которые могут привести к поражениям кишечника при течении новой коронавирусной инфекции, выделяют женский пол, пожилой возраст, избыточную массу тела, а также наличие сопутствующих психических и других хронических заболеваний [30, 35].

Для объяснения механизма возникновения диареи у пациентов с COVID-19 были выдвинуты несколько гипотез [131, 145]. Среди них выделяются следующие: снижение абсорбционной способности энтероцитов, микроскопические воспалительные поражения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и нарушение функционирования ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), который играет ведущую роль в поддержании гомеостаза системы пищеварения [68]. ACE2, как ключевой рецептор для вируса SARS-CoV-2, играет важную роль в

патогенезе COVID-19. Взаимодействие коронавируса с этим ферментом может ингибировать его активность, что в свою очередь, приводит к дисбалансу микробиома кишечника [68, 70, 104]. Исследования показывают, что экспрессия ACE2 снижается в ответ на SARS-CoV-2 инфекцию, что может способствовать развитию диарейного синдрома у пациентов. Эти наблюдения подчеркивают многогранность воздействия вируса на организм и необходимость дальнейшего изучения механизмов, лежащих в основе желудочно-кишечных проявлений COVID-19 [175].

Недавние исследования, посвящённые изучению устойчивости вируса SARS-CoV-2 в желудочно-кишечном тракте человека, показали, что в отличие от ротавируса, SARS-CoV-2 быстро теряет свою активность и способность вызывать заболевание в содержимом кишечника [114].

Согласно имеющейся информации, желудочно-кишечные симптомы при инфицировании SARS-CoV-2 значительно чаще (67,0%) наблюдались у людей с отягощенным преморбидным фоном [24, 25].

1.3 Конституциональные факторы риска

Эпидемиологические исследования подтверждают высокую распространённость коморбидной патологии среди пациентов с COVID-19, (Таблица 2). Наиболее часто встречаются артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца. Причём наличие этих заболеваний верифицировано как фактор, повышающий риск тяжёлого течения и летальности, что согласуется с результатами исследований [93, 166]. Систематизация данных различных исследований показывает, что наибольшая распространённость среди пациентов с COVID-19 отмечается у артериальной гипертензии (гипертонической болезни) – до 81% в отдельных выборках.

Таблица 2 – Частота встречаемости основных коморбидных патологий при COVID-19

Патология	Диапазон частоты (%)	Среднее значение (%)	Основные источники
Артериальная гипертензия (гипертоническая болезнь)	24–81	≈52,5	Черешнева Н.Д., 2022, [93], Маркелова О.А., 2021, [60], Wang Y., 2021[166], Исаева А.В., 2023, [41], Иванис В.А., 2023 [26], Глыбочко П.В., 2020 [88], Подзолков В.И., 2023[5].
Ожирение	10,5–71,4	≈41,0	Исаева А.В., 2023, [41], Иванис В.А., 2023, [26], Docherty A., 2020, [112], Логинова А.О., 2023 [61], Кравчук Е.Н., 2020 [55].
Сахарный диабет	4,5–31,3	≈17,9	Черешнева Н.Д., 2022, [93], Маркелова О.А., 2021, [60], Docherty A., 2020, [112], Wang Y., 2021[166], Глыбочко П.В., 2020 [88], Ишмурзин Г.П., 2022 [57].
Ишемическая болезнь сердца	6,1–35,3	≈20,7	Черешнева Н.Д., 2022, [93], Маркелова О.А., 2021, [60], Иванис В.А., 2023, [26], Логинова А.О., 2023 [61].

Этот фактор можно рассматривать как наиболее значимый предиктор тяжёлого течения инфекции и неблагоприятного исхода.

На втором месте по частоте встречаемости находится ожирение, которое варьирует от 10,5% до 71,4%. Несмотря на широкий диапазон, усреднённые значения (около 41%) свидетельствуют о высокой клинической значимости данного фактора (Таблица 2).

Сахарный диабет встречается у 5–31% пациентов. При этом диабет 2 типа имеет существенно большее эпидемиологическое и прогностическое значение по сравнению с диабетом 1 типа.

Ишемическая болезнь сердца выявляется в 6–35% случаев. При этом отмечено, что у пациентов с неблагоприятным исходом частота ИБС существенно выше, чем среди выздоровевших.

Интересно, что поражения желудочно-кишечного тракта, напротив, не демонстрируют достоверной ассоциации с ростом смертности: относительный риск (ОШ) составляет 0,88 при 95% ДИ: 0,71–1,09 ($p=0,23$) [166]. Однако при этом отдельное внимание заслуживает группа пациентов с синдромом дисплазии соединительной ткани (СДСТ), характеризующимся системным вовлечением органов и высоким уровнем иммунопатологических нарушений. СДСТ проявляется множеством фенотипических стигм и сочетанными висцеральными аномалиями, а также сопряжён с изменениями клеточного и гуморального иммунитета [39, 43, 52, 53]. Это позволит отнести их к категории часто болеющих пациентов и формирует предпосылки для более тяжёлого течения инфекционных заболеваний, включая COVID-19. Особое значение имеют гастроэнтерологические проявления СДСТ, поскольку желудочно-кишечный тракт представляет собой одну из ключевых «коллагенизированных» систем организма. Дезорганизация соединительнотканых компонентов серозной оболочки, мышечных слоёв и слизистой приводит к морфофункциональной изменчивости органов пищеварения и предрасполагает к нарушению моторики, микроциркуляции и местного иммунного ответа [18, 32, 53]. В контексте COVID-19 это может реализовываться в виде повышенной вероятности кишечных дисфункций, более выраженного повреждения тканей и затяжного течения заболевания [52, 53]. Синдром дисплазии соединительной ткани (СДСТ), являясь мультисистемным заболеванием, характеризуется не только выраженными фенотипическими признаками, но и комплексным нарушением иммунологического статуса. Эти отклонения включают снижение функциональной активности цитотоксических Т-лимфоцитов ($CD8^+$), дисрегуляцию процессов фагоцитоза и существенные отклонения в уровне иммуноглобулинов классов IgA, IgM и IgG. Дополнительно отмечается дисфункция в формировании и элиминации циркулирующих иммунных комплексов, обусловленная угнетением макрофагально-моноцитарного звена

иммунного ответа. Важным аспектом патогенеза СДСТ является также нарушение локального иммунитета, что проявляется в снижении концентрации секреторного IgA (sIgA) и сывороточного IgA в слюне [28, 75, 76]. При синдроме дисплазии соединительной ткани коморбидные состояния представлены вовлечением одновременно нескольких органов и систем. Маркеры дисплазии соединительной ткани оказывают значительное влияние на патогенез различных заболеваний пищеварительной системы. Научные исследования демонстрируют высокую частоту сопутствующих патологий у пациентов с фенотипическими проявлениями дисплазии соединительной ткани [18, 27, 28].

Также выявлены особенности клинического течения гастроэнтерологических заболеваний в данной группе пациентов [18, 27, 28, 32, 43].

COVID-19 является заболеванием с системным патогенезом, где ключевую роль играют возраст, кардиометаболическая коморбидность и особенности соединительной ткани. Наибольший вклад в неблагоприятный прогноз вносят артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца. У пациентов с ДСТ сочетание врождённой сосудистой уязвимости COVID-индуцированной эндотелиопатии формирует особую группу риска, требующую наблюдения [26, 41]. Дополнительно обсуждается гипотеза о повышенном риске развития кишечных дисфункций у пациентов с признаками дисплазии соединительной ткани при COVID-19. Предполагается, что это обусловлено нарушениями микроциркуляции в кишечном тракте, атонией гладкой мускулатуры кишечной стенки, замедлением кишечной перистальтики и формированием иммунологической недостаточности. Эти механизмы могут существенно влиять на течение COVID-19, приводя к более выраженному повреждению тканей и органов [52, 53, 78].

1.4 Иммунологические механизмы при COVID-19 с диарейным синдромом

Иммунная система – это система биологических структур и процессов, обеспечивающая защиту от любой инфекции, проявляющаяся естественной

способностью человека защищать от чужеродных патогенов (вирусов, бактерий, грибков, простейших и червей) и сопротивляться инфекциям [34].

При новой коронавирусной инфекции иммунный ответ направлен на определенные белки (антигены), структурные компоненты вируса. Определенные белки и специфические последовательности вирусного генома, известны как патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP) [34]. Вирусная двуцепочечная РНК, нуклеокапсид, мембранный белок и поверхностный гликопротеин являются одними из важных вирусных PAMP.

PAMP воспринимаются специфическими внутриклеточными рецепторами (PRR) [34, 150]. Рецепторы запускают экспрессию цитокинов, противовирусных генов, ответственных за продукцию определенных интерферонов, таких как IFN β , IFN γ и интерлейкинов (IL) [71, 79]. Вместе они ингибируют репликацию вируса и предотвращают его распространение.

Врожденный иммунитет является первой линией защиты и включает неспецифический иммунный ответ с привлечением нейтрофилов и макрофагов и выработкой цитокинов и хемокинов [45]. Нейтрофилы являются первыми клетками, которые привлекаются к очагам острого воспаления и способствуют воспалительным реакциям путем фагоцитоза, дегрануляции с выделением противовирусных пептидов и образования внеклеточных ловушек (сеток) нейтрофильных клеток [34, 71, 110, 124]. Все тяжелые формы COVID-19 инфекции характеризуются нейтрофилией и увеличением количества маркеров активации нейтрофилов, включая респираторный взрыв, пептоз и фагоцитоз [10, 65, 71, 81, 133]. При анализе бронхоальвеолярной лаважной жидкости (BALF) были выявлены более высокие уровни цитокинов и хемокинов IL-6 и IL-8 ассоциированных с нейтрофилами. Моноциты происходят из гемопоэтических миелоидных предшественников в костном мозге и попадают в кровотоки [7, 71].

При тяжелой форме инфекции изменения моноцитов, принимают три формы: моноцитопения с истощением неклассических моноцитов, снижение экспрессии HLA-DR, CD11c и повышенная экспрессия генов семейства S100A [65, 149, 150]. Доказана роль моноцитов, которые рекрутируются в легкие [65, 149]. Макрофаги

M2 способствуют фиброзу легких, высвобождая TGF β 1 и PDGF, которые вызывают дифференцировку фибробластов в миофибробласты [141, 158, 155, 170]. В большинстве случаев врожденные иммунологические реакции способны привести к разрешению инфекции, однако у некоторых пациентов возникает дисфункциональный иммунный ответ, который может вызвать тяжелую легочную или системную патологию [7, 79, 81, 133, 139].

Напротив, адаптивный иммунитет действует точно и обеспечивает более персонализированный ответ на вирус. Ключевую роль в этом процессе выполняют клетки CD8⁺ и дендритные клетки. Они захватывают, обрабатывают и демонстрируют вирусные антигены CD8⁺ цитотоксическим Т-лимфоцитам и естественным клеткам-киллерам (NK) с последующей индукцией воспалительной реакции, приводящей к перемещению моноцитов и нейтрофилов к инфицированным вирусом клеткам, которые вместе с интерлейкинами–IL-1,6,8,21 и медиаторами воспаления (TNF- β) ингибируют репликацию вируса. Все жизненно важные иммунные клетки продуцируют цитокины и обеспечивают эффективный иммунный ответ против COVID-19, который зависит от состояния, питания организма и уровня метаболизма [65, 71, 103, 103, 150]. В настоящее время накоплен значительный материал о механизмах иммунного ответа при новой коронавирусной инфекции. У некоторых заболевших вирус SARS-CoV-2 способен индуцировать феномен гиперцитокинемии, характеризующийся гиперактивацией иммунной системы и не обладающий защитной функцией. В местах внедрения вируса SARS CoV-2 наблюдается аккумуляция макрофагов и нейтрофилов, которые выступают в роли ключевых продуцентов цитокинов и хемокинов. Хемокины обеспечивают направленную миграцию лейкоцитов из циркуляторного русла в очаг воспаления и вместе с другими цитокинами модулируют адгезивные свойства клеток и их функциональную активность [71, 73, 107, 150, 161]. Воздействие окислительного стресса и воспаления в лёгочной ткани вызывает повреждение эндотелия, альвеолярного эпителия и базальной мембраны, что приводит к структурным нарушениям. Альвеолярные макрофаги выделяют хемотаксический фактор, привлекающий фибробласты. Фибробласты синтезируют

фибронектин, TGF- β 1 и коллаген, усиливая фиброз. В легких они превращаются в миофибробласты, увеличивая коллагенообразование. У 60% пациентов матриксные металлопротеиназы разрушают коллаген IV типа, ускоряя прогрессирование фиброза [111, 155, 169, 172]. Вирус SARS-CoV-2 вызывает лимфопению [65, 150, 151], которая приводит к нарушению иммунорегуляторной функции и противовирусного иммунитета. Исследования показали, что смертность при COVID-19 коррелирует с лимфопенией, что позволяет использовать уровень лимфоцитов в периферической крови как биомаркер для прогнозирования исхода заболевания [79, 150, 165]. Соответственно по данным научных источников установлено, что пациенты с начальными значениями лимфоцитов менее 20% на момент первичной верификации диагноза включались в категорию тяжелого течения болезни. По прошествии временного промежутка длительностью 17–19 дней после формирования первой симптоматики, пациенты с лимфоцитами выше 20% демонстрировали положительную динамику и улучшение общего состояния. Группа пациентов с уровнем лимфоцитов в границах от 5 до 20% была отнесена к промежуточному классу риска по прогностическим критериям утяжеления патогенеза. Особенно пристальное наблюдение потребовалось пациентам с абсолютным содержанием лимфоцитов ниже 5%, которые характеризовались наивысшим риском критически тяжелого состояния и летальных исходов [65, 74, 147, 165]. Таким образом, иммунологические биомаркеры периферической крови и некоторые цитокины могут выступать маркерами прогрессирования и развития тяжёлых форм COVID-19 инфекции.

1.5 Биомаркеры воспаления (матриксная металлопротеиназа-9, фекальный кальпротектин)

Патогенез COVID-19 характеризуется повреждением эндотелиального барьера, проявляющимся истончением гликокаликса вследствие дисбаланса протеогликанов: повышения уровня синдекана-1 и гепараназы-1 при одновременном снижении концентрации гепариназы-2 – физиологического

ингибитора гепараназы-1 [3, 65, 77]. Указанные изменения способствуют увеличению сосудистой проницаемости и потенцируют развитие системного воспалительного ответа.

Корреляция между уровнем биомаркеров воспаления и клиническими формами COVID-19 демонстрирует четкий градиент – от малосимптомного течения до крайне тяжелых форм с полиорганной недостаточностью и летальным исходом.

Однако патогенетические механизмы, детерминирующие степень тяжести инфекционного процесса, остаются недостаточно изученными [8, 10, 58, 65].

Матриксные металлопротеиназы (ММП) относятся к семейству внеклеточных протеиназ и играют важную роль в физиологических и патологических процессах, таких как эмбриогенез, репарация тканей, неоангиогенез, процессы опухолевой трансформации и метастазирования при различных злокачественных заболеваниях. Ингибиторы этих ферментов применяются в качестве терапевтических средств в ревматологии, онкологии, неврологии, кардиологии и гинекологии [47, 48, 170]. Семейство матриксных металлопротеиназ (ММП) включает порядка 20 ферментов, способствующих гидролизу большинства компонентов внеклеточного матрикса соединительных тканей. Согласно спектру своей субстратной активности, ММП классифицируют на коллагеназные (ММП-1, ММП-8, ММП-13), разрушающие структуру коллагена; желатиназные (ММП-2, ММП-9), активно участвующие в деградации денатурированных форм коллагена; и стромелизиновые (ММП-3, ММП-10), проявляющие действие на фибронектин, ламинин, ряд разновидностей коллагена и протеогликаны. Характерной особенностью всей группы является выработка неактивных предшественников, преобразующихся в биологически активную форму под влиянием факторов внешней среды. Основным источником продукции ММП выступают различные клеточные популяции, среди которых особенно важны фибробласты, макрофаги, гладкомышечные клетки сосудистого эндотелия и нейтрофилы, деятельность которых существенно регулируется под влиянием цитокинов [47, 48, 160, 170]. В молекулярной биологии внеклеточный матрикс

(ВКМ) представляет собой сложную, высокоорганизованную структуру, состоящую из множества макромолекул, включая протеогликаны, коллагены и эластин. Коллагеновые волокна, обладающие исключительной механической прочностью и долговечностью, играют ключевую роль в обеспечении структурной целостности и функциональных характеристик соединительной ткани. Коллагены являются одними из наиболее распространенных белков как в составе ВКМ [49], так и в самой соединительной ткани, что подчеркивает их фундаментальное значение для поддержания гомеостаза и биомеханических свойств тканей [49]. Ремоделирование ВКМ, включающее процессы деградации и протеолиза, осуществляется посредством ММП [17]. Эти ферменты катализируют деградацию широкого спектра компонентов ВКМ, включая интерстициальные коллагены, коллагены базальной мембраны, протеогликаны, а также структурные гликопротеины, такие как декорин, фибромодулин и фибронектин. Нарушение баланса между синтезом и деградацией компонентов ВКМ, обусловленное избыточной активностью ММП, является ключевым патогенетическим механизмом ряда серьезных заболеваний [17]. Несбалансированный протеолиз ВКМ, вызванный гиперэкспрессией ММП, ассоциирован с развитием различных патологических состояний, таких как артрит, онкологические заболевания, атеросклероз, аневризматическое расширение аорты и фиброз [47]. Эти заболевания характеризуются прогрессирующим повреждением тканей и нарушением их функциональных свойств, что подчеркивает критическую роль ВКМ и ММП в поддержании структурной и функциональной целостности организма [47, 48, 111, 143]. В целом нарушение функции белков внеклеточной матрицы могут приводить к дисплазии соединительной ткани [18, 38, 49]. Генетически предопределенные дефекты различных компонентов соединительной ткани приводят к снижению ее стабильности, устойчивости, прочности, снижению функции и формированию клинических проявлений [18, 38, 49]. Ключевым принципом в изучении организации соединительной ткани является принцип системного подхода. У лиц со стигмами дисэмбриогенеза на молекулярном уровне выявляется дисбаланс ферментативного и белкового обмена с повышенной

секрецией или активностью металлопротеиназ, повышенной активностью лизилоксидазы и трансглутаминазы, отклонения в работе РНК [18, 38, 49].

Есть исследования, подтверждающие, что повышенный уровень ММП-9 коррелирует с высокой концентрацией интерлейкина-6, С-реактивного белка и фибриногена в плазме, что свидетельствует о высоком прогностическом значении данного фермента [17, 47, 48, 111].

Примечательно, что протеолитическая активация ММП может происходить с помощью ангиотензина II, иммунных клеток, цитокинов и прооксидантных компонентов. Однако исчерпывающая информация о влиянии ММП на различные физиологические системы при прогрессировании заболевания до конца не изучена. Многочисленные исследования показали увеличение содержания различных классов ММП в спинномозговой жидкости, легких, миокарде, клетках периферической крови, сыворотке и плазме у пациентов с COVID-19 по сравнению с неинфицированными лицами [111, 127, 143].

Металлопротеиназы демонстрируют множественные взаимодействия с системой цитокинов. Экспрессия металлопротеиназ находится под контролем воспалительных цитокинов и ростовых факторов. Под влиянием цитокинов наблюдается усиление преобразования неактивных предшественников металлопротеиназ в активные ферменты. Некоторые цитокины и их рецепторные комплексы сами становятся мишенями для разрушения соответствующими металлопротеиназами. Например, провоспалительный цитокин IL-1 β способен подвергаться деградации и последующей инактивации благодаря действию ММП-1, -2, -3 и -9. Нейтрофильная активация, сопровождающаяся высвобождением миелопероксидазы, дополнительно способствует отщеплению синдекана-1 и разрушению гликокаликса, усиливая сосудистую дисфункцию [17, 111, 127].

В настоящее время изучена роль ряда ММП (ММП-1, ММП-8, ММП-9) в патогенезе воспалительных заболеваний легких [21, 83]. Данные ферменты продуцируются мононуклеарными фагоцитами, которые во взаимодействии с нейтрофилами участвуют в воспалении у больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [83, 143, 160, 170]. Активация матриксной

металлопротеиназы-9 (ММП-9) и её тканевого ингибитора первого типа (ТИМП-I) являются характерными признаками сердечно-сосудистых и церебральных структурных изменений, демонстрируя прочную связь этих биомаркеров с поражением органов-мишеней при гипертонической болезни. Установлено наличие прямой зависимости между уровнем интерлейкина-1 β (IL-1 β) и комплексом ММП-9/ТИМП-I, что свидетельствует о стимулирующем воздействии данного цитокина как на синтез матричной металлопротеиназы-9, так и её специфического ингибитора [78, 83, 143, 160]. В рамках китайских научных исследований, направленных на изучение патогенетических механизмов новой коронавирусной инфекции, установлено, что матриксные металлопротеиназы третьего типа (ММП-3) могут играть существенную роль в патогенезе повреждений легочной ткани, включая интерстициальные поражения, острый респираторный дистресс-синдром и фиброз легких [158]. Дополнительно было продемонстрировано, что дефицит ММП-3 способствует синтезу легочного сурфактанта, обеспечивая защиту легочной ткани от повреждений, вызванных физиологическими стрессами. Это указывает на регуляторную функцию ММП-3 в процессах повреждения и регенерации легочной ткани. Информация о механизмах регенерации легочной ткани после повреждения остается ограниченной [158]. Предполагается, что данный процесс имеет значительное сходство с эмбриональным развитием легких. В начальный период после повреждения легочной ткани наблюдается повышенная активность ММП-7, ММП-8 и ММП-9. [143, 170]. Вышеизложенные данные подчеркивают значимость выявления циркулирующих маркеров для мониторинга прогрессирования острых инфекционных заболеваний [109]. Совокупность данных указывает на тесную взаимосвязь между деградацией гликокаликса, системным воспалением и активацией ММП. Повреждение эндотелиального барьера сопровождается выбросом маркеров (синдекан-1, гепараназа), а воспалительный ответ усиливает экспрессию металлопротеиназ. В свою очередь, избыточная протеолитическая активность ММП способствует дальнейшему разрушению внеклеточного матрикса и прогрессированию органических повреждений. Таким образом, эндотелиальная

дисфункция и активация матриксных металлопротеиназ являются ключевыми патогенетическими механизмами при COVID-19 [111, 127, 143]. ММП-9 рассматривается как перспективный биомаркер тяжести заболевания с потенциальной мишенью для терапевтического воздействия [111]. Изучение взаимодействия между воспалением и ММП позволяет лучше понять патогенез COVID-19 и определить направления для разработки новых методов прогнозирования и лечения.

Фекальный кальпротектин представляет собой кальцийсвязывающий и в первую очередь специфичный для нейтрофилов белок, который выделяется во внеклеточную среду в результате каскада распада нейтрофилов во время острого воспаления. Интересно, что концентрация фекального кальпротектина, на долю которого приходится 60% цитозольного белка в нейтрофилах, пропорциональна концентрации нейтрофилов в слизистой оболочке кишечника [42, 45, 135, 142].

Ишемия в стенке кишечника коррелирует с уровнем ФКП [115, 123, 138]. Гиперкоагуляция и микроваскулярный тромбоз кишечника являются причинами ишемического колита. Кроме того, гастроинтестинальные признаки заболевания могут являться следствием прямого цитопатического действия вируса SARS-CoV-2 на клетки эпителия желудочно-кишечного тракта, приводящего к развитию воспалительного процесса с присутствием плазматических клеток и лимфоцитарной инфильтрации в тканях кишечника, нарушению механизмов всасывания и формированию интерстициального отека в собственной пластинке слизистой оболочки [138, 142, 145]. Предполагается, что циркулирующие в организме воспалительные цитокины способствуют привлечению клеток иммунной системы в кишечник, вызывая выделение кальпротектина [138, 142, 145]. [102, 115]. Поэтому ФКП может выступать биомаркером при повреждении кишечника у пациентов с COVID-19 инфекцией [101, 102, 104].

Исследование, проведенное в Италии, продемонстрировало значительную корреляцию между повышенным уровнем ФКП и уровнем легочного повреждения при COVID-19 [144, 150, 148]. Другие исследования также показали, что повышенный уровень фекального кальпротектина может быть признаком

прогрессирования НКВИ [138, 144, 147, 148]. Множество соединений образуются в качестве промежуточных или конечных продуктов микробного метаболизма и могут влиять на биологические функции как в периферической, так и в центральной нервной системе (ЦНС) посредством активации нейронов, выработки цитокинов, нейротрансмиттеров и через системный кровоток [50, 73, 128, 131]. Метаболиты, вырабатываемые кишечником, не только модулируют желудочно-кишечный иммунитет, но и влияют на отдаленные органы, такие как легкие и мозг [50, 73, 128, 131]. Кальпротектин является основным компонентом цитозоля нейтрофилов, составляя около 60% общего количества растворимых белков, он также обнаруживается в меньших количествах в макрофагах, гранулоцитах и моноцитах, выделяясь в окружающую среду при развитии воспалительного процесса [135, 142].

Таким образом, концентрация ФКП может быть высокой у пациентов с COVID-19 из-за механизма двойного поражения кишечника (воспалительного и ишемического). Активация нейтрофилов и системы комплемента поддерживает прокоагулянтный статус, наблюдаемый у пациентов с COVID-19. У некоторых пациентов могут развиваться тяжелые желудочно-кишечные осложнения, и ФКП может использоваться для мониторинга уровня активности кишечных заболеваний. Тем не менее, необходимы дополнительные исследования для дальнейшего определения роли фекального кальпротектина у пациентов с COVID-19 [115, 142, 145].

1.6 Подходы к терапии, перспективы цитомукопротекции

Диарея относится к числу наиболее частых внепульмональных проявлений COVID-19, встречаясь приблизительно у трети пациентов [4, 27, 60, 96, 174]. Развитие кишечного синдрома обусловлено повреждением слизистого барьера, активацией воспалительных медиаторов и нарушением проницаемости эпителия [68, 96]. Отсутствие специфических методов коррекции данных изменений

определяет необходимость применения средств, направленных на поддержание целостности и функциональной активности слизистой оболочки кишечника.

В отечественной литературе имеются исследования о применении цитомукопротекторов при острых кишечных инфекциях [56, 97]. В России данная группа цитомукопротекторов представлена единственным препаратом Адиарин. Основным действующим веществом препарата является желатина таннат, создающий биобарьер на поверхности слизистой оболочки кишечника и препятствующий агрессивному воздействию вирусов, токсинов и бактерий [56, 97]. Клинический эффект характеризуется сокращением частоты эпизодов и продолжительности диарейного синдрома уже в первые 12 часов от начала терапии, быстрым купированием симптомов общей интоксикации [56, 97].

В последнее время во многих европейских странах широко применяется для лечения острых инфекционных диарей цитомукопротектор желатина таннат (ЖТ) [116, 140]. Желатина таннат представляет собой комплекс дубильной кислоты и защитного желатина. Точные механизмы, с помощью которых желатина таннат может оказывать свое действие при диарейных заболеваниях, изучены недостаточно [116, 140]. Фармакодинамика препарата обусловлена комплексным воздействием его активных компонентов, включая танины, которые характеризуются следующими эффектами: оказывают вяжущее действие, осаждают провоспалительные белки, включая кишечные муко-протеины, что способствует уменьшению интенсивности локального воспаления [97, 99, 116, 140]; демонстрируют антибактериальную активность, подавляя рост болезнетворных микроорганизмов, таких как *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Salmonella typhimurium*, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) и *Listeria monocytogenes* [90, 99]; обладают противовоспалительным эффектом, замедляя образование цитокинов и молекул адгезии, принимающих участие в процессе воспаления [90, 116, 140]; дополнительно установлено, что танины способны ингибировать активность отдельных бактериальных токсинов, включая токсины бактерии *Vibrio cholerae*, что подтверждено исследованиями *in vitro* [116, 140]. Дубильная кислота также обладает потенциальным противопаразитарным

действием. На моделях белых мышей было показано, что употребление дубильных веществ может повысить устойчивость к различным нематодам [116, 140].

На сегодня широко используется концепция активного применения средств, сокращающих тяжесть и продолжительность острых инфекционных диарей вне зависимости от этиологии возбудителя [4, 90, 97, 99]. Данный вариант лечения – это поддержание физиологической функции защитного барьера слизистой оболочки кишечника. Желатина таннат является стабильным соединением, способным создавать на поверхности слизистой оболочки кишечника пленкообразующее покрытие на основе белковых комплексов. Механизм действия данного препарата заключается в восстановлении нормального кишечного гомеостаза, поддержании целостности слизистой оболочки, уменьшении выраженности воспалительных процессов и нормализации качественного состава кишечной микрофлоры [67, 116, 140]. В настоящее время клинические исследования сосредоточены на оценке противодиарейного эффекта желатина танната в ранние сроки острого инфекционного заболевания [67, 99, 140]. Имеется опыт применения данного препарата коротким курсом (3–5 дней) [67, 97, 140].

В условиях отсутствия специфической терапии кишечной формы COVID-19, актуальным представляется патогенетически направленное восстановление слизистого барьера кишечника. Несмотря на ограниченность прямых клинических наблюдений в данной популяции, имеющиеся экспериментальные и клинические данные позволяют выделить цитомукопротекторы в число перспективных средств комплексной терапии, как компонент комплексной патогенетической терапии, направленной на купирование диареи, восстановление барьерной функции кишечника и сокращение длительности заболевания.

Резюме

Обобщение представленных в литературе данных показывает, что накопленный к настоящему времени опыт изучения новой коронавирусной инфекции не всегда даёт возможность выстроить целостное представление о её патогенезе и клиническом течении. Особенно это касается подгруппы пациентов с гастроинтестинальными проявлениями.

Несмотря на многочисленные сообщения о диарейном синдроме при COVID-19, большинство публикаций ограничиваются описанием его частоты или клинических особенностей, тогда как комплексный анализ, включающий клинику, иммунные изменения и лабораторные биомаркеры, встречается крайне редко. Это существенно затрудняет понимание системных механизмов болезни в условиях вовлечения желудочно-кишечного тракта.

Отдельного внимания заслуживает роль конституциональных факторов. Если влияние сахарного диабета, ожирения и хронических заболеваний лёгких на прогноз COVID-19 изучено достаточно подробно, то значение дисплазии соединительной ткани освещено минимально. Между тем, имеющиеся наблюдения указывают, что именно эти факторы могут определять не только характер гастроинтестинальных проявлений, но и исход заболевания в целом.

Не менее актуальным остаётся вопрос о биомаркерах. Работы последних лет подтвердили повышение уровня фекального кальпротектина и матриксных металлопротеиназ у пациентов с COVID-19, однако их прогностическая ценность и взаимосвязь с клиническим течением и исходами болезни до настоящего времени остаются неясными. Особенно мало данных о динамике этих показателей в период реконвалесценции, что препятствует оценке рисков формирования постковидных осложнений.

Наконец, в литературе практически отсутствуют сведения о возможностях цитомукопротективной терапии у пациентов с COVID-19 и диарейным синдромом. Между тем, учитывая поражение слизистой оболочки кишечника, нарушение

барьерной функции и формирование системного воспалительного ответа, именно такой подход представляется патогенетически обоснованным.

Таким образом, выявленные пробелы формируют проблему, которая может быть решена в рамках комплексного клинико-иммунологического исследования. Актуальным является одновременное изучение клинических проявлений, иммунного ответа, уровней биомаркеров и конституциональных факторов риска, а также оценка терапевтической эффективности цитомукопротективных средств. Решение этой задачи позволит не только уточнить патогенетические механизмы диарейного синдрома при COVID-19, но и обосновать новые подходы к его лечению и профилактике осложнений.

ГЛАВА 2 ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

2.1 Характеристика пациентов

Исследование проведено на кафедре инфекционных болезней, фтизиатрии и пульмонологии (зав. кафедрой д. м. н., проф. А. У. Сабитов) ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Отбор клинического материала проводился на базе ГАУЗ СО «ГКБ № 40» г. Екатеринбурга (главный врач – А. И. Прудков) в период с мая 2021-го по январь 2022 года.

Проведено открытое сравнительное проспективное исследование, в котором участвовали 164 человека: пациенты с верифицированным диагнозом новой коронавирусной инфекции (НКВИ) (n=129), состоящие из основной группы (диарея+), n=90, и группы сравнения (диарея-), n=39; пациенты группы контроля (n=35). Контроль № 1 – здоровые доноры, n=25, и контроль № 2 – бактериальные пневмонии, n=10. Во всех группах пациенты отобраны случайным методом из смещённой выборки и были сопоставимы по возрасту, полу и сопутствующей патологии (Рисунок 1).

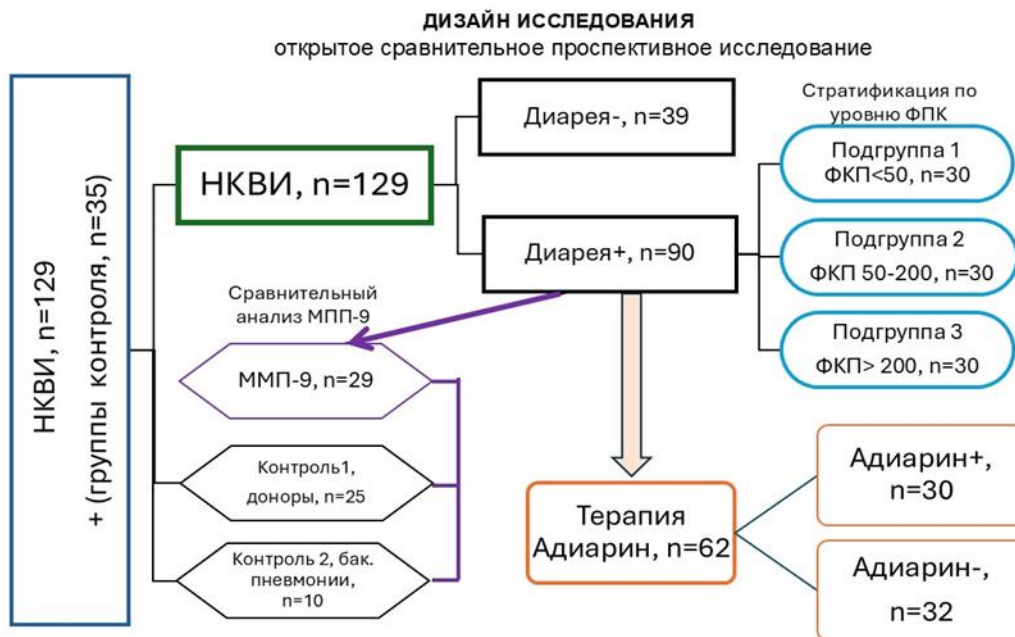


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Рандомизация пациентов с новой коронавирусной инфекцией, сопровождающейся диарейным синдромом, проводилась на основании уровня фекального кальпротектина (ФКП) и выраженности диарейного синдрома:

1) основная группа (*диарея+*), n=90 имеющая положительный тест на фекальный кальпротектин и симптомы диареи; 2) группа сравнения (*диарея-*), пациенты с отрицательным тестом на фекальный кальпротектин и отсутствием диареи, n=39.

Основная группа была дополнительно стратифицирована по уровню ФКП:

- подгруппа 1 (n=30): уровень ФКП менее 50 мкг/г,
- подгруппа 2 (n=30): уровень ФКП 50-200 мкг/г,
- подгруппа 3 (n=30): уровень ФКП более 200 мкг/г.

Соблюдение этических стандартов: работа одобрена на заседании локального этического комитета МАУ «Городская клиническая больница № 40» (протокол № 2/2020 от 11.12.2020, с коррекцией от 20.10.2023 года) г. Екатеринбург. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на обработку персональных данных и участие в исследовании.

Проведение проспективной части исследования предполагало сравнительный анализ результатов применения двух схем лечения новой коронавирусной инфекции с симптомами диареи в двух группах, сопоставимых по полу, возрасту и значению индекса Чарльсона: группа «Адиарин+», n=30, участникам которой дополнительно назначался препарат Адиарин – новое противодиарейное средство с противовоспалительным и антибактериальным действием, и группа «Адиарин-», n=32, которая получала базисную терапию (Рисунок 2).

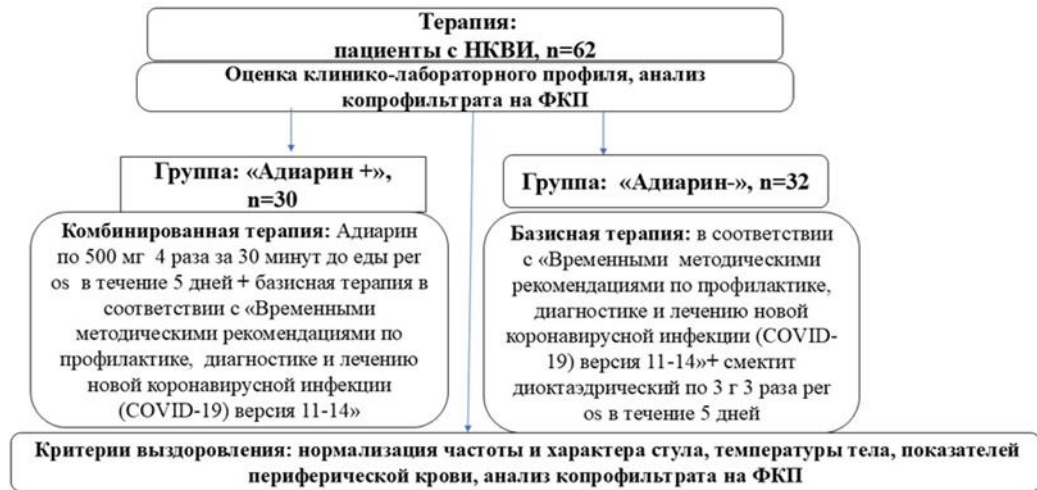


Рисунок 2 – Дизайн цитомукопротективной терапии у пациентов НКВИ с диарейным синдромом

2.2 Критерии включения и исключения

Критерии включения:

1. Мужчины и женщины старше 18 лет.
2. Подтвержденный лабораторно диагноз новая коронавирусная инфекция COVID-19.
3. Наличие диарейного синдрома.

Критерии исключения:

1. Беременность
2. Заболевания опорно-двигательного аппарата.
3. Хронические лимфопролиферативные заболевания.
4. ВИЧ-инфекция.
5. Онкогематологические заболевания.
6. Хронические заболевания почек.
7. Аутоиммунные заболевания.
8. Острые кишечные инфекции.
9. Энтероколит, вызванный *Clostridium difficile* [40].

10. Острый коронарный синдром.
11. Воспалительные заболевания кишечника.
12. Опухоли кишечника.

Критерии невключения: отказ от участия в исследовании.

Таблица 3 – Общая характеристика пациентов

Уровень ФКП	Основная группа, <i>диарей+</i> (n=90)	Группа сравнения, <i>диарей-</i> (n=39)
	M±m (min-max)	
Возраст	53,1±8,2 (32,0-69,0)	52,3±10,7 (35,0-69,0)
	Распространенность фоновой патологии, %	
ГБ	50,0	20,5
Ожирение	37,8	28,2
ИБС	5,6	0,0
Charlson Comorbidity index, CCI	1,34	1,25

Анализ данных, представленных в таблице 3, показывает, что в группу пациентов НКВИ (n=129) вошли: 90 человек основной группы с признаками диареи и 39 человек группы сравнения без признаков диареи. В структуре пациентов НКВИ (n=129) преобладали женщины 77,5%, чем мужчины 22,5%. Средний возраст пациентов в основной группе (*диарей+*) составил 53,1±8,2, в группе сравнения (*диарей-*) – 52,3±10,7, (p=0,677), различия в возрасте между двумя группами не имеют статистической значимости. Оценка коморбидного фона по индексу Чарльсона показала сопоставимость групп: 1,34±0,91 в основной группе против 1,25±0,98 группы сравнения (p=0,625).

Анализ распространенности фоновой патологии выявил преобладание артериальной гипертензии у 50,0% пациентов в группе (*диарей+*), в сравнении с группой (*диарей-*) – 20,0%, (p=0,0017).

Морбидное ожирение занимало второе место по частоте встречаемости: 37,8% в основной группе и 28,2% в группе сравнения ($p=0,398$). Наименьшую долю в структуре коморбидной патологии составила ишемическая болезнь сердца: 5,6% у пациентов (*диарея*)⁺ и 0,0% у пациентов (*диарея*)⁻ ($p < 0,001$).

По степени тяжести течения НКВИ ($n=129$) преобладала среднетяжелая форма (79,1%), легкая форма заболевания отмечалась у 20,9% пациентов.

В группу контроля вошли ($n=35$): контроль № 1 – здоровые доноры ($n=25$) средний возраст мужчин составил ($51,3 \pm 3,42$), средний возраст женщин в данной группе ($49,10 \pm 6,50$), ($p=0,362$); контроль № 2: пациенты с бактериальной пневмонией ($n=10$). Средний возраст мужчин в данной группе составил $52,33 \pm 7,71$ года, женщин – $55,64 \pm 8,12$ лет, без статистически значимых различий ($p=0,571$).

Таблица 4 – Общая характеристика пациентов в группах по уровню ФКП

Уровень ФКП	Группа сравнения, ($n=39$)	Подгруппа 1 ФКП (<50 мкг/г), ($n=30$)	Подгруппа 2 ФКП (50-200 мкг/г), ($n=30$)	Подгруппа 3 ФКП (>200 мкг/г), ($n=30$)
	M±m (min-max)			
Возраст	52,3±10,7 (35,0-69,0)	51,6±8,3 (35,0-69,0)	52,6±7,8 (38,0-68,0)	55,0±8,5 (32,0-68,0)
	Распространенность фоновой патологии, %			
АГ	20,5	26,7	40,0	83,3
Ожирение	28,2	33,3	40,0	40,0
ИБС	0,0	3,3	0,0	13,3

При сравнении групп с разным уровнем фекального кальпротектина по индексу коморбидности Чарльсона статистически значимых различий не обнаружено. Подгруппа 1 и группа сравнения ($p=0,5547$), подгруппа 2 и группа сравнения ($p=0,9085$), подгруппа 3 и группа сравнения ($p=0,1701$) не различались. Также не было значимых различий между подгруппами 1 и 2 ($p=0,5602$), подгруппами 1 и 3 ($p=0,0602$), подгруппами 2 и 3 ($p=0,1414$).

Анализ структуры коморбидной патологии показал, что наиболее распространенным заболеванием во всех группах была артериальная гипертензия.

Наибольшая частота артериальной гипертензии отмечалась в группе с максимальным уровнем ФКП (83,3%), тогда как в группах с умеренным, низким уровнем ФКП и группе сравнения этот показатель составлял 40,0%, 26,7% и 20,5% соответственно (Таблица 4).

Наиболее высокая распространённость ожирения и ишемической болезни сердца наблюдалась именно в группе с наибольшим показателем концентрации (ФКП): ожирение диагностировано у 40,0% больных (при 33,3 и 28,2% соответственно в остальных группах), а ишемическая болезнь сердца зарегистрирована у 13,3% обследованных (в отличие от 3,3% и полного отсутствия случаев в подгруппах сравнения).

Анализ тяжести течения НКВИ показал, что среднетяжелая форма заболевания регистрировалась в 100% случаев в группе с максимальным уровнем ФКП и в 96,7% случаев в группе с умеренным уровнем ФКП. Легкая форма течения инфекции в группе с высоким уровнем ФКП была зафиксирована лишь у 3,3% пациентов.

2.3 Клинические и лабораторные методы

Проведен анализ клинико-лабораторной характеристики новой коронавирусной инфекции, протекающей с диарейным синдромом, изучены особенности иммунного ответа в острый период и период реконвалесценции у пациентов с НКВИ в четырёх группах, исследован фекальный кальпротектин и анализ интестинального воспаления у пациентов с НКВИ с диарейным синдромом в четырёх группах.

Сравнительная оценка уровня ММП-9 проводилась в трёх группах, n=64:

- пациенты с новой коронавирусной инфекцией, n=29;
- контроль № 2, пациенты с бактериальной пневмонией, n=10;
- контроль № 1, группа здоровых доноров (группа нормативных значений), n=25

Полученные данные от здоровых доноров послужили референсными значениями для сравнительного анализа.

Проведена оценка эффективности применения цитомукопротективной терапии у пациентов с НКВИ с диарейным синдромом.

Все пациенты с COVID-19 проходили стандартное комплексное обследование. Программа включала лабораторную диагностику: общий анализ крови с определением гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и лейкоцитарной формулы; биохимический анализ крови с оценкой уровня С-реактивного белка и функции печени, почек, поджелудочной железы; коагулограмму; общий анализ мочи и копрологическое исследование. Параллельно проводился тщательный сбор анамнеза, эпидемиологический опрос и физикальное обследование с последующим динамическим наблюдением.

При наличии клинических показаний дополнительно выполнялось ультразвуковое исследование соответствующих органов и систем, а также назначались консультации профильных специалистов.

Обследование и лечение новой коронавирусной инфекции проводилось согласно «Временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версии 11–14». Лабораторным подтверждением диагноза служили ПЦР-диагностика и рентгенологическая картина (компьютерная томография/рентгенография органов грудной клетки) [11–14].

Диарейный синдром определялся как ≥ 3 дефекаций/сутки в течение ≥ 2 дней с изменением консистенции стула по Бристольской шкале формы кала (типы 5–7: мягкие комки с неровными краями, кашицеобразный или полностью жидкий водянистый стул без твердых частиц) при отсутствии патологических примесей (кровь, слизь, гной).

Диагностическая процедура стигм дисэмбриогенеза включала комплексный подход, охватывающий детальный анализ анамнеза пациента, тщательную оценку внешних фенотипических проявлений и применение современных методов диагностики, согласно «Клиническим рекомендациям Российского научного

медицинского общества терапевтов (РНМОТ) по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани» [39]. Исследование проводилось при поступлении пациента в инфекционный стационар ГАУЗ СО «ГКБ № 40» города Екатеринбурга. Использовалась анкета, где фиксировались стигмы дисэмбриогенеза. Для диагностики гипермобильности суставов применялся комплекс тестов. Они включали проверку способности к чрезмерному разгибанию в локтевых и коленных суставах. Также оценивалась возможность соприкосновения большого пальца с предплечьем при полном сгибании запястья. Дополнительно измеряли положение пальцев относительно предплечья при полном разгибании запястья и пястно-фаланговых суставов. Важным критерием являлось измерение дорсального разгибания стопы, превышающего 45 градусов. Присутствие трех положительных критериев из пяти предложенных свидетельствовало о наличии гипермобильности суставов. Диагностика миопии выполнялась путем сбора анамнеза и клинического осмотра. Патологии ушных раковин, включая отвисшие или сросшиеся мочки, их асимметрию и другие аномалии, выявлялись с помощью визуального осмотра. Варикозное расширение вен нижних конечностей, стрии, сосудистые звездочки кожных покровов оценивали анамнестически и клинически. Плоскостопие оценивали с помощью индекса Фриденда (подометрического индекса), по формуле: $\text{высота стопы в мм} \times 100 / \text{длина стопы в мм}$. В норме индекс равен 29–31 (%). При выявлении стигм дисэмбриогенеза, баллы присваивались на основании модифицированного опросника, где учитывалась значимость выявленных стигм, а именно малым и большим признакам присваивался один балл (один балл за каждую стигму), висцеральным признакам, которые рассматривались, как тяжелые признаки (два балла за каждую стигму).

Индекс коморбидности Чарльсона представляет собой инструмент, который учитывает не только наличие различных сопутствующих заболеваний у пациента, но и их влияние на прогноз выживаемости в течение последующих 10 лет. Разработан на основе первоначальной шкалы, предложенной в 1987 году М. Чарльсоном и соавторами [100].

Общеклинический анализ крови с лейкоцитарной формулой проводился на анализаторе BC-5380 фирмы Mindray, Россия. Биохимические показатели сыворотки крови (АЛТ, АСТ, билирубина, СРБ, КФК, ЛДГ, общего белка, амилазы, креатинина, мочевины, глюкозы) осуществлялись на автоматическом анализаторе фирмы BECKMAN COULTER AU 680, Япония. Исследование коагулограммы осуществлялась на автоматическом коагулометре Technology Solution 190, Россия. Исследование проводилось в клиничко-диагностической лаборатории ГАУЗ СО «ГКБ № 40».

Методы инструментальной диагностики включали выполнение компьютерной томографии органов грудной клетки, которая проводилась в строгом соответствии с действующими «Временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению «новой коронавирусной инфекции версии 11–14» [11–14]. Исследование проводилось на мультиспиральном 32/64 срезовом компьютерном томографе SOMATOM.go.Up. производства компании SIEMENS. Лабораторная верификация острых кишечных инфекций бактериальной природы осуществлялась посредством бактериологического метода, предусматривающего выделение и идентификацию инфекционного агента, согласно методическим указаниям (МУ 4.2.2723–10 «Лабораторная диагностика сальмонеллёзов, обнаружение сальмонелл в пищевых продуктах и объектах окружающей среды»; СП 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологическим требованиям по профилактике инфекционных болезней» (с изменениями на 25 мая 2022 года) «Профилактика острых кишечных инфекций»; Федеральному закону № 52–ФЗ от 30.03.99 «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения РФ»). Лабораторная диагностика клостридиальной инфекции проводилась, согласно клиническим рекомендациям: «Энтероколит, вызванный *Clostridioides difficile* (*C. difficile*)» от 2024 года [40].

2.4 Иммунологическое исследование

Иммунологическое исследование проводилось на базе Клиничко-диагностического центра (ГАУЗ СО «Клиничко-диагностический центр», г.

Екатеринбург), под руководством главного врача д. м. н. Лагеревой Ю. Г. Иммуный статус или иммунофенотипирование лимфоцитов оценивали с помощью моноклональных антител CD3-FITC/CD20-PE, CD3-FITC/CD4-PE, CD3-FITC/CD8-PE, CD3-FITC/CD16+56-PE (IO Test) методом проточной цитофлюорометрии на цитометре FACScan (Becton Dickinson). Для количественного анализа концентрации иммуноглобулинов классов М и G применялся метод радиальной иммунодиффузии в агарозном геле по методике, разработанной G. Mancini (1965). Количество иммуноглобулинов классов М, G в сыворотке крови определяли методом радиальной иммунодиффузии в агаровом геле, предложенным G. Mancini (1965). Содержание циркулирующих иммунных комплексов определяли методом преципитации их в 4%-ном растворе ПЭГ-6000 по V. Haskova в модификации Ю. А. Гриневич (1981). Функционирование НАДФ-оксидазной системы нейтрофилов оценивали при помощи спонтанного НСТ-теста (Демин А. А., 1981). Функцию фагоцитов оценивали методами, разработанными в лаборатории клинической иммунологии Института иммунологии ФМБА России. [34].

2.5 Определение биомаркеров (фекальный кальпротектин, матриксная металлопротеиназа-9)

Определение фекального кальпротектина проводилось: методом иммунохроматографического исследования кала тестом «РЭД кальпротектин 50+200», *in vitro*, Россия. Исследование проводилось в микробиологической лаборатории ГАУЗ СО «ГКБ №40». Результаты оценивались в соответствии с референсными значениями данной тест-системы. В норме концентрация кальпротектина в фекалиях в возрасте старше четырех лет – меньше 50 мгк/г.

Кальпротектин стабилен в кале в течение нескольких дней. Определение основано на принципе иммунохроматографического анализа. Анализируемый образец жидкого биологического материала абсорбируется поглощающими участками тест полосок А и В. В том случае, если в анализируемом образце

кальпротектин отсутствует или его концентрация ниже 50 мкг/г, на тест-полосках А и В образуется по одной зеленой контрольной линии (С). В том случае, если в анализируемом образце присутствует кальпротектин в концентрации от 50 до 200 мкг/г, на тест-полоске А образуются две параллельные окрашенные линии (красная аналитическая Т и зеленая контрольная С), а на тест-полоске В – одна зеленая контрольная линия (С). В том случае, если в анализируемом образце присутствует кальпротектин в концентрации выше 200 мкг/г, на тест-полосках А и В образуются по две параллельные окрашенные линии (красные аналитические Т и зеленые контрольные С). Оценка результатов проводилась в соответствии с референсными значениями тест-системы. Чувствительность теста составляет >94%. Время проведения анализа – 10 минут. Копрологическое исследование кала проводилось в микробиологической лаборатории ГАУЗ СО «ГКБ № 40».

Определение матричной металлопротеиназы-9 (ММП-9) выполнялось методом иммуноферментного анализа для количественного определения общей ММП-9 в образцах клеточных культур сыворотки матричной металлопротеиназы 9 (общая ММП-9), в образцах супернатантов клеточных культур сыворотки, бедной тромбоцитами плазмы, (Quantikine™ ELISA Human MMP-9 (total) Immunoassay. ЗАО «БиоХимМак», производитель Китай). У здоровых доноров, показатели которых были взяты за нормативные значения, уровень ММП-9 составил (167–705 нг/мл), Me 184 (92–216) нг/мл. Исследование проводилось в отделении лабораторной диагностики ГБУЗ СО «Областной клинический медицинский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний г. Екатеринбург» (заведующий – к. м. н. Камаев Е. Ю).

2.6 Применение цитомукопротективной терапии

С целью оптимизации лечения у пациентов с НКВИ с диарейным синдромом исследовался препарат из группы цитомукопротекторов «Желатина таннат» (торговое название ®Адиарин). ®Адиарин – новое противодиарейное средство с противовоспалительным и антибактериальным действием. Лекарственное средство

успешно прошло все необходимые испытания в соответствии с требованиями Министерства здравоохранения Российской Федерации. Оно было официально зарегистрировано и разрешено к применению. Регистрационный номер препарата – РЗН–2017/5412, который был выдан 19 июля 2021 года. Адиарин применялся по схеме: по 500 мг за 30 минут до еды 4 раза в день в течение 5 дней.

2.7 Статистические методы исследования

Для достижения поставленных целей и решения задач использовались методы статистического анализа, принятые в доказательной медицине. Выбор метода определялся типом исходных данных и видом их распределения. Были использованы методы описательной статистики (средние значения и стандартная ошибка – $M \pm m$ для показателей с нормальным распределением; медианы и их процентиля – Me (25–75%) для показателей с распределением, отличным от нормального). Критерии Стьюдента, Манна – Уитни и Kraskal – Wallis использовались для определения статистической значимости различий средних и медиан. Для оценки различий распространенности показателей применялся метод сравнения долей (критерий χ -квадрат Пирсона).

Корреляционные матрицы были построены на основе тепловых карт и реализованы в пакете R.

Прогностическая значимость некоторых показателей определялась посредством ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic). Этот метод позволяет построить ROC-кривые, которые служат для анализа диагностических критериев.

ROC-кривая показывает соотношение между числом верно положительных результатов и числом ложноположительных, что помогает найти оптимальное соотношение между чувствительностью и специфичностью. Важность теста определяется тем, насколько ROC-кривая расположена выше диагонали. Точка, где кривая пересекает диагональ, называется точкой отсечения и характеризует уровень диагностического критерия.

Рассчитаны значения ОШ влияния предикторов на тяжесть течения НКВИ в однофакторном приближении. Для оценки многофакторного воздействия предикторов на тяжесть течения НКВИ построена модель бинарной логистической регрессии. Были рассчитаны ОШ и 95% ДИ.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica 10 (TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA, USA). Статистическая значимость различий оценивалась на уровне значимости $p < 0,05$.

ГЛАВА 3 КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ, ПРОТЕКАЮЩЕЙ С ДИАРЕЙНЫМ СИНДРОМОМ

3.1 Клинико-иммунологическая характеристика новой коронавирусной инфекции, протекающей с диарейным синдромом

Клиническая картина новой коронавирусной инфекции у пациентов основной группы характеризовалась сочетанием респираторных и гастроинтестинальных проявлений на фоне выраженного инфекционно-токсического синдрома. Следует отметить, что у подавляющего большинства пациентов (99%) заболевание протекало с развитием двусторонней полисегментарной пневмонии, которая в большинстве случаев сопровождалась явлениями острой дыхательной недостаточности.

Характерным признаком инфекционного процесса являлась высокая лихорадка – температура тела достигала 38,8°C, что отражало значительную степень интоксикации и активность воспалительного процесса.

Наиболее частыми симптомами являлись: общая слабость (100%), дыхательная недостаточность (100%), лихорадка (97,8%) и кашель (96,7%), что представлено в таблице 5.

При сравнительном анализе с группой сравнения были установлены различия в частоте встречаемости некоторых катаральных проявлений. В частности, кашель отмечался достоверно чаще в основной группе (96,7% против 87,2%; $p=0,0474$). Аналогичная закономерность наблюдалась и в отношении дыхательной недостаточности (100% против 94,9%; $p=0,0309$). В когорте пациентов основной группы, абдоминальные боли были выявлены у 41,1% участников. В группе сравнения, этот симптом наблюдался лишь у 12,8 % испытуемых, ($p=0,2204$).

Клиническая картина в группе сравнения характеризовалась меньшей выраженностью симптоматики, что подтверждается данными, представленными в таблице 5. Это наблюдение свидетельствует о том, что пациенты группы сравнения имели менее интенсивные проявления болевого синдрома по сравнению с основной группой пациентов.

Таблица 5 – Частота ведущих клинических симптомов новой коронавирусной инфекции, %

Симптомы	Основная группа НКВИ, (n=90)	НКВИ сравнения, (n=39)	p-значение
Лихорадка	88 (97,8%)	39 (100,0 %)	0,3506
Кашель	87 (96,7%)	34 (87,2%)	0,0474*
Дыхательная недостаточность	90 (100,0%)	37 (94,9%)	0,0309*
Диарея	90 (100,0%)	-	-
Общая слабость	90 (100,0%)	39 (100,0%)	1,000
Головная боль	75 (83,3%)	30 (76,9%)	0,4457
Боли в животе	37 (41,1%)	5 (12,8%)	0,2204

Примечание: * различие между показателями статистически значимо

В ходе данного исследования было выявлено различие в медианах продолжительности лихорадочного, катарального, интоксикационного синдромов, острой дыхательной недостаточности между двумя группами ($p=0,0237$, $p=0,0023$, $p=0,0082$, $p=0,0051$ соответственно), что отражено в таблице 6. Диарейный синдром в основной группе наблюдался у 100 % пациентов, которые жаловались на жидкий водянистый стул без наличия патологических примесей в течение четырёх дней, с частотой от трёх до пяти дефекаций в сутки (Таблица 5).

Одним из простых методов регистрации острой дыхательной недостаточности служит показатель сатурации на атмосферном воздухе. В

основной группе у 56,7% (51) пациентов показатель сатурации был ниже уровня 95%, в отличие от этого, в группе сравнения, у 94,8% (37) исследуемых показатель сатурации соответствовал 95% и выше, $\chi^2=18,318$, $p < 0,001$ (Таблица 6).

Таблица 6 – Продолжительность ведущих клинических симптомов новой коронавирусной инфекции, Me (25–75%)

Симптомы	Основная группа НКВИ, (n=90)	НКВИ сравнения, (n=39)	p-значение
Лихорадка	10 (7-14)	7 (6-11)	0,0237*
Кашель	8 (6-13)	5 (3-8)	0,0023*
Дыхательная недостаточность	12 (8-13)	8 (3-11)	0,0051*
Диарея	4 (2-8)	-	-
Общая слабость	12 (8-15)	10 (8-13)	0,143
Головная боль	6 (3-9)	3 (2-6)	0,0082*
Боли в животе	0 (0-4)	0 (0-0)	0,0011*

Примечание: * различие между показателями статистически значимо

3.2 Инструментально-лабораторная характеристика новой коронавирусной инфекции, протекающей с диарейным синдромом

Согласно данным, представленным в таблице 7, в группе пациентов с проявлениями диареи интерстициальные изменения (25–50%) легочной ткани, наблюдались у 46,7% участников. В группе сравнения, напротив, аналогичные изменения были выявлены лишь у 5,1% испытуемых. Статистический анализ подтвердил достоверность полученных данных ($p < 0,0001$), что свидетельствует о разнице в объеме интерстициальных поражений легких между двумя группами (Таблица 7).

Таблица 7 – Поражение легких при НКВИ (%)

Степень поражения лёгких	Основная группа НКВИ, (n=90)	НКВИ сравнения, (n= 39)	p-значение
КТ-1 (<25%)	40 (44,4%)	37 (94,9%)	0,2478
КТ-2 (25-50%)	42 (46,7%)	2 (5,1%)	<0,0001*
КТ-3 (>50%)	8 (8,9%)	0 (0,0%)	-

Примечание: * различие между показателями статистически значимо

В острой фазе заболевания у пациентов основной группы был выявлен нормоцитоз в общем анализе крови, при этом показатели группы сравнения также находились в пределах референсных значений. При детальном анализе лейкоцитарной формулы в основной группе пациентов было зафиксировано снижение содержания нейтрофилов в 1,3 раза (Me 2,07 против Me группы сравнения 2,68, $p=0,0407$), моноцитов в 1,8 раза (Me 0,20 против Me группы сравнения 0,36, $p=0,0050$), (таблица 8). У пациентов с тяжелой формой COVID-19 альвеолярные макрофаги усиленно продуцируют провоспалительные цитокины, включая IL-6, IL-1 β и TNF- α . Это вызывает значительное повышение количества моноцитов и нейтрофилов в тканях, пораженных вирусом, таких как легкие и кишечник [45, 65, 66]. Можно предположить, что моноциты активно рекрутируются в легочную ткань и являются основным источником провоспалительных цитокинов и хемокинов при COVID-19 [65, 161].

В рамках биохимического анализа крови пациентов, находящихся в острой фазе заболевания, были выявлены различия в уровнях лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и С-реактивного белка (СРБ) между двумя исследуемыми группами. В основной группе пациентов наблюдался повышенный уровень СРБ, 41,3 мг/л, который превышал референсные значения в 8,3 раза и в 2,4 раза аналогичные показатели в группе сравнения ($p=0,0027$). Важно отметить, что в группе сравнения уровень СРБ

был повышен, но в меньшей степени – в 3,4 раза относительно нормы ($p < 0,05$, таблица 8).

В основной группе в остром периоде содержание ЛДГ в сыворотке крови составило 242 [187-279] Ед/л и превышало аналогичный показатель в группе сравнения ($p=0,0269$, таблица 8). Не исключается, что повышенный уровень ЛДГ может быть обусловлен более выраженной гипоксемией, что, в свою очередь, активирует анаэробный гликолиз в различных органах и тканях. Это наблюдение согласуется с ранее опубликованными данными о патогенезе и клинических проявлениях данного заболевания [80, 86].

Таблица 8 – Лабораторные показатели при новой коронавирусной инфекции острый период, Ме (25– 75%)

Лабораторные показатели	Основная группа НКВИ, (n=90)	НКВИ сравнения, (n=39)	p-значение
Лейкоциты, $10^9/л$	4,45 (3,30 – 5,90)	4,60 (3,60 - 6,60)	0,6044
Нейтрофилы, с/я $10^9/л$	2,07 (1,53-3,20)	2,68 (1,44 - 2,65)	0,0407*
Лимфоциты, $10^9/л$	1,21 (0,89-1,65)	1,45 (1,05-1,75)	0,3847
Тромбоциты, $10^9/л$	213,00 (175,00-275,00)	221,00 (169,00-272,00)	0,9428
Моноциты, $10^9/л$	0,20 (0,15-0,40)	0,36 (0,20-0,50)	0,0050*
КФК, Ед/л	134 (69-198)	135 (74-190)	0,8435
ЛДГ, Ед/л	242 (187-279)	212 (172-254)	0,0269*
СРБ, мг/л	41,3 (19,7-58,8)	17,2 (7,1-41,1)	0,0027*

Примечание: * различие между показателями статистически значимо

В период ранней реконвалесценции лабораторные показатели находились в пределах нормы и сохраняли межгрупповые различия, как показано в таблице 9.

В основной группе пациентов отмечалась лейкопения за счет снижения уровня нейтрофилов в 1,3 раза относительно группы сравнения ($p=0,0002$). Уровень СРБ в основной группе достиг 19,3 мг/л – в 3,8 раза выше нормы и в 2,6 раза выше показателя группы сравнения ($p=0,0042$). В группе сравнения уровень СРБ приблизился к нормативным значениям.

Концентрация креатинфосфокиназы (КФК) в основной группе достигла 142,5 [86,0–189,0] Ед/л, против 96,0 [63,0–167,0] в группе сравнения ($p=0,0331$). Это наблюдение может быть связано с тем, что внутриклеточный фермент КФК является индикатором состояния всей мышечной системы человека [6].

Полученные результаты позволяют предположить наличие нарушений энергетического обмена в скелетной мускулатуре и развитие нейродегенеративных процессов в контексте острого инфекционного заболевания. Важно отметить, что не было диагностировано поражений сердца у пациентов, что исключает их влияние на выявленные метаболические изменения [6, 80].

Таблица 9 – Лабораторные показатели при новой коронавирусной инфекции, период реконвалесценции, Ме (25–75%)

Лабораторные показатели	Основная группа НКВИ, (n=90)	НКВИ, сравнения, (n=39)	p-значение
Лейкоциты, 10^9 /л	3,99 (3,20-5,40)	4,40 (3,50-5,80)	0,4507
Нейтрофилы, с/я 10^9 /л	1,56 (0,46 -2,93)	1,99 (1,43-2,74)	0,0002*
Лимфоциты, 10^9 /л	1,40 (1,03-1,73)	1,56 (1,12-1,80)	0,3014
Тромбоциты, 10^9 /л	221,50 (180,00-280,00)	234,00 (180,00-289,00)	0,7524
Моноциты, 10^9 /л	0,27 (0,19-0,42)	0,34 (0,23-0,45)	0,0951
КФК, Ед/л	142,5 (86,0-189,0)	96,0 (63,0-167,0)	0,0331*
ЛДГ, Ед/л	236 (204-269)	210 (174-236)	0,0064*
СРБ, мг/л	19,3 (6,0-33,7)	7,5 (3,9-22,5)	0,0042*

Примечание: * различие между показателями статистически значимо

Таким образом, клиническая картина новой коронавирусной инфекции у пациентов основной группы характеризовалась сочетанием респираторных и кишечных проявлений на фоне выраженной интоксикации. У 99% пациентов была диагностирована двусторонняя полисегментарная пневмония, сопровождавшаяся явлениями острой дыхательной недостаточности различной степени тяжести. Анализ клинической симптоматики выявил достоверно более высокую частоту катаральных проявлений в группе с диарейным синдромом: кашель отмечался у 96,7% против 87,2% ($p=0,0474$), а дыхательная недостаточность – у 100% против 94,9% ($p=0,0309$) в группе сравнения соответственно. В группе с диарейным синдромом у 56,7% пациентов отмечалась сатурация ниже 95%, в то время как в группе сравнения этот показатель регистрировался лишь у 5,2% пациентов, $\chi^2=18,318$, $p < 0,001$. Лучевая диагностика легких показала более выраженное поражение легочной ткани у пациентов с кишечными проявлениями. Интерстициальные изменения (25–50%) выявлялись у 46,7% пациентов основной группы против 5,1% в группе сравнения ($p < 0,0001$). Тяжелые поражения (КТ-3) отмечались исключительно в группе с диарейным синдромом (8,9%).

Лабораторные показатели свидетельствовали о более выраженном системном воспалении у пациентов с диарейным синдромом. Уровень С-реактивного белка в острый период достигал 41 мг/л, что более чем в два раза превышал показатель группы сравнения. Аналогичная динамика наблюдалась и для лактатдегидрогеназы.

С учетом имеющихся у пациентов симптомов поражения кишечника был проведен анализ копрограммы в острый период заболевания, который не выявил различий между группами по уровню лейкоцитов— <10 в основной группе у 91,1% против 84,6% группы сравнения ($p=0,3090$), ≥ 10 в основной группе у 8,9% против 15,4% группы сравнения ($p=0,7079$); по уровню слизи у 37,8% в основной группе против 46,2% группы сравнения ($p=0,3565$); по уровню нейтрального жира у 23,3% в основной группе против 25,6% группы сравнения ($p=0,5253$), но выявлены различия по количеству эпителия в копрокультуре— в основной группе у 38,9%

против 28,2% группы сравнения ($p=0,0243$) (Таблица 10). Возможно данное обстоятельство является индикатором наличия повреждения кишечного эпителия и возможного прогрессирования воспалительного процесса в стенке кишечника [34].

Таблица 10 – Копрограмма при НКВИ, разгар заболевания, %

	Основная группа НКВИ, (n=90)	НКВИ сравнения, (n= 39)	p-значение
<10	82 (91,1%)	33 (84,6%)	0,3090
≥10	8 (8,9%)	6 (15,4%)	0,7079
эритроциты	-	-	-
крахмал	-	-	-
слизь	34 (37,8%)	18 (46,2%)	0,3565
эпителий	35 (38,9%)	11 (28,2%)	0,0243*
нейтральный жир	21 (23,3%)	10 (25,6%)	0,5253

Примечание: * различие между показателями статистически значимо

Таким образом, наличие диарейного синдрома при НКВИ ассоциировано с более тяжелым течением заболевания, что проявляется: более выраженной и продолжительной респираторной симптоматикой, значительным увеличением объема поражения легочной ткани, высокими показателями системного воспаления, пролонгированным периодом реконвалесценции.

3.3 Показатели иммунитета при новой коронавирусной инфекции, протекающей с диарейным синдромом

В остром периоде заболевания наблюдались изменения преимущественно в клеточном звене иммунитета. В группе пациентов с диарейным синдромом было зафиксировано снижение абсолютного количества CD3⁺-лимфоцитов на 30 % (0,96 [0,59–1,28] против 1,35 [0,84–1,50] ×10⁹/л; $p=0,0398$) против группы сравнения, на

фоне снижения уровня НК-клеток (0,14 [0,09–0,19] против 0,20 [0,11–0,30] $\times 10^9/\text{л}$; $p=0,0010$).

Возможно, это показывает о выраженном угнетении клеточного иммунитета у пациентов с гастроинтестинальными проявлениями COVID-19 (Таблица 11).

Таблица 11 – Иммунограмма при НКВИ в острый период, Ме (25–75%)

Показатели	Основная группа НКВИ, (n=90)	НКВИ сравнения, (n=39)	p-значение
CD3 ⁺ , $10^9/\text{л}$	0,96 (0,59-1,28)	1,35 (0,84-1,50)	0,0398*
CD4 ⁺ , $10^9/\text{л}$	0,67 (0,36-0,92)	0,66 (0,45-0,94)	0,3111
CD8 ⁺ , $10^9/\text{л}$	0,30 (0,18-0,44)	0,35 (0,25-0,48)	0,1023
НК, $10^9/\text{л}$	0,14 (0,09-0,19)	0,20 (0,11-0,30)	0,0010*
ЦИК, МЕ/мл	80,5(60,0 -110,0)	87,0 (67,0 -104,0)	0,4571
НСТ- тест (стимулированный), %	3 (2 -5)	4 (2 -5)	0,1291
НСТ- тест (спонтанный), %	8,5 (5,0 -14,0)	8,0 (6,0 -15,0)	0,9243
Бактерицидная активность лейкоцитов, $10^9/\text{л}$	39,80 (32,00 -46,30)	40,20 (34,50 -48,50)	0,6891
Поглотительная активность моноцитов, $10^9/\text{л}$	89,65(82,70 -94,90)	90,10 (84,60 -96,20)	0,8095
Поглотительная активность нейтрофилов, $10^9/\text{л}$	95,55 (91,40 -97,40)	96,30 (93,90 -97,90)	0,2331
IgA, г/л	2,27 (1,84-2,91)	2,18 (1,80-3,26)	0,7427
IgG, г/л	10,47 (8,79-11,95)	10,50 (9,50-11,40)	0,7700
IgM, г/л	1,06 (0,71-1,44)	1,25 (0,91-1,67)	0,1029

Примечание: * различие между показателями статистически значимо

В фазе ранней реконвалесценции отмечалась тенденция к нормализации большинства показателей. Статистический анализ не подтвердил достоверность различий между группами по всем изучаемым иммунологическим параметрам ($p > 0,05$ для всех показателей) (Таблица 12).

Таблица 12 – Иммунограмма при НКВИ в период реконвалесценции, Me (25–75%)

Показатели	Основная группа НКВИ, (n=90)	НКВИ сравнения, (n=39)	p-значение
CD3 ⁺ ,10 ⁹ /л	1,28 (0,73-1,79)	1,39 (0,99-1,84)	0,2537
CD4 ⁺ ,10 ⁹ /л	0,81 (0,48-1,12)	0,87 (0,61-1,27)	0,2432
CD8 ⁺ ,10 ⁹ /л	0,41 (0,21-0,65)	0,43 (0,29-0,56)	0,5708
NK,10 ⁹ /л	0,13 (0,08-0,19)	0,16 (0,10-0,20)	0,0663
ЦИК, МЕ/мл	68,5 (44,0 -97,0)	68,0 (42,0 -103,0)	0,8495
НСТ- тест (стимулированный), %	3 (1 -5)	3 (1 -4)	0,7186
НСТ- тест (спонтанный), %	8 (4 -14)	7 (4 -17)	0,9754
Бактерицидная активность лейкоцитов,10 ⁹ /л	38,80 (32,00 - 50,00)	40,20 (35,50 - 49,40)	0,2736
Поглотительная активность моноцитов,10 ⁹ /л	91,80 (84,00- 96,70)	91,10 (88,00- 96,50)	0,4936
Поглотительная активность нейтрофилов,10 ⁹ /л	95,20 (90,80 - 97,30)	96,00 (93,30 - 97,90)	0,0630
IgA, г/л	2,19 (1,80-2,85)	2,00 (1,69-2,38)	0,0743
IgG, г/л	9,85 (8,41-11,58)	10,30 (8,98-11,27)	0,4727
IgM, г/л	1,05 (0,73-1,51)	1,13 (0,88-1,60)	0,3680

Не исключается, что полученные данные показывают взаимосвязь между наличием диарейного синдрома (дополнительным поражением кишечника) и характером иммунологических нарушений при COVID-19. У пациентов с

диарейным синдромом наблюдалось угнетение клеточного звена иммунитета за счёт снижения $CD3^+$ -лимфоцитов и НК-клеток в остром периоде заболевания.

Статистический анализ с применением пошагового отбора переменных показал, что количество $CD4^+$ -лимфоцитов ассоциировано с острым периодом НКВИ ($p=0,014811$).

Для изучения взаимосвязи между уровнем субпопуляций $CD4^+$ -лимфоцитов и риском развития диареи у больных с COVID-19 применялся ROC-анализ. Данный метод позволяет найти «оптимальный порог» — диагностический показатель, при котором достигается наилучшее соотношение чувствительности и специфичности. В ходе исследования был определён этот порог для уровня $CD4^+$ -лимфоцитов $0,85 \times 10^9/\text{л}$. AUC (Area under the ROC curve-площадь под кривой) = 0,75 (95% ДИ 0,64, 0,85; $p < 0,001$) (Рисунок 3).

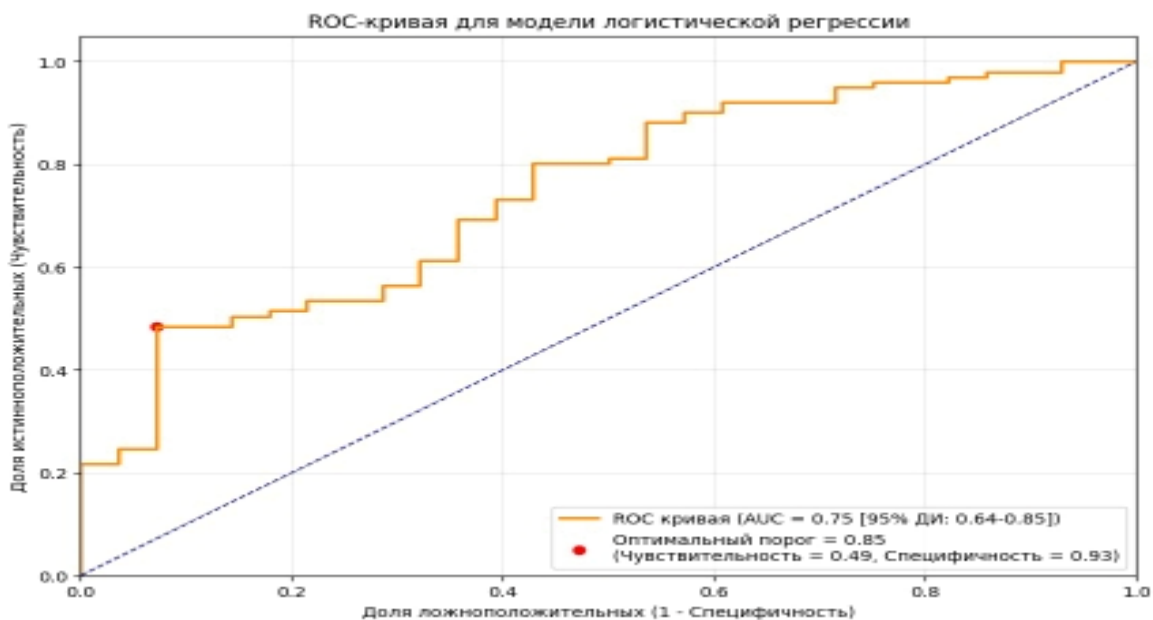


Рисунок 3 – ROC-кривая уровня $CD4^+$ -лимфоцитов

Примечание: площадь под ROC-кривой (AUC) составляет 0,75 (95% ДИ 0,64,0,85, $p < 0,001$)
 Чувствительность теста достигает 49%, а его специфичность – 93%. + LR (Positiv likelihood ratio) – отношение правдоподобия для появления диареи составил 6,44
 -LR (Negativ likelihood ratio) – отношение правдоподобия для отсутствия диареи составил 0,47

Таким образом, уровень CD4⁺-клеток выше $0,85 \times 10^9/\text{л}$ указывает на специфичность в 93%. Это свидетельствует о том, что у 93% пациентов с более высоким уровнем CD4⁺-лимфоцитов диарея не возникает. Положительное отношение правдоподобия (+LR – Positiv likelihood ratio) для развития диареи при уровне CD4⁺-лимфоцитов ниже $0,85 \times 10^9/\text{л}$ составляет 6,44. Это означает, что вероятность диареи у пациентов с низким уровнем CD4⁺-лимфоцитов в 6,44 раза выше, чем у тех, у кого этот уровень превышает $0,85 \times 10^9/\text{л}$. Отрицательное отношение правдоподобия (- LR – Negativ likelihood ratio) для отсутствия диареи составляет 0,47. Это подтверждает значительное снижение риска диареи при высоком уровне CD4⁺-лимфоцитов.

3.4 Анализ взаимосвязей клинико-лабораторных данных

Выполнен корреляционный анализ между клиническими симптомами и биомаркерами, определяющими тяжесть НКВИ у пациентов с диарейным синдромом. Корреляционные матрицы построены на основе тепловых карт, которые относятся к методам визуализации многомерных данных с помощью цветных индикаторов. Интерпретацию подобных корреляционных матриц проводят, опираясь на цветовую шкалу, расположенную справа от основного рисунка. Значение корреляций между предикторами закодировано интенсивностью окраски и размером круга. Большой в диаметре и более интенсивно окрашенный круг говорит о большей силе связи. Синим цветом закодирована прямая (положительная) корреляция, красным – обратная (отрицательная). Наличие звездочки в центре круга указывает на статистическую значимость связи между предикторами ($p < 0,05$).

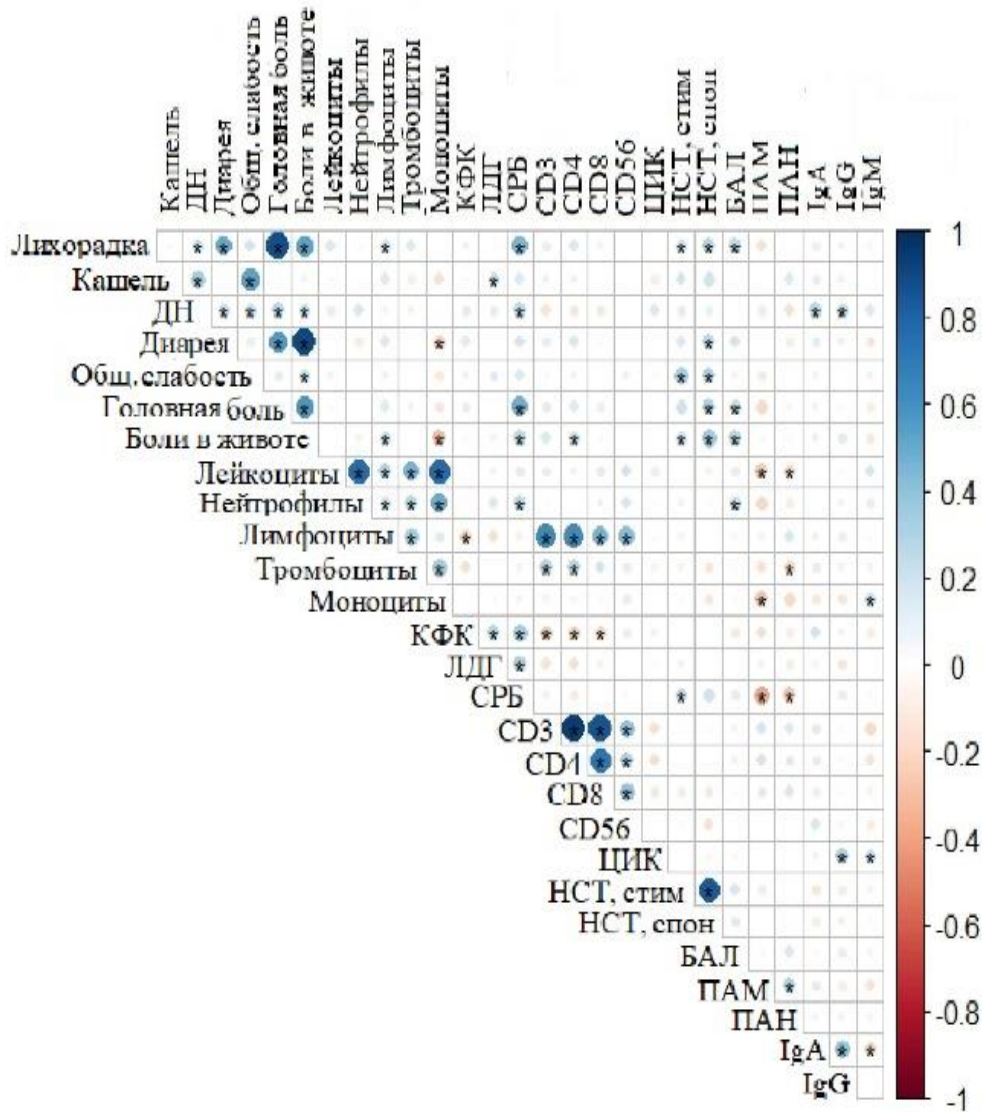


Рисунок 4 – Матрица корреляций (основная группа, n=90), острый период

Примечание: $p < 0,05^*$ /синий цвет – положительная связь, красный цвет – отрицательная связь, звездочка в центре означает наличие статистической значимости

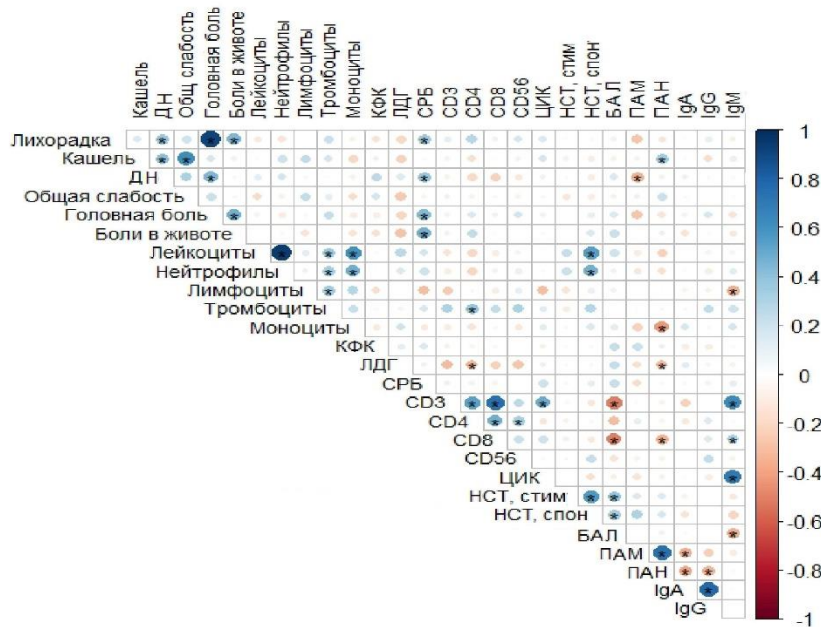


Рисунок 5 – Матрица корреляций (группа НКВИ сравнения, n=39), острый период
Примечание: $p < 0,05^*$ /синий цвет – положительная связь, красный цвет – отрицательная связь, звездочка в центре означает наличие статистической значимости

Рисунок 4 иллюстрирует, что у пациентов с НКВИ с проявлениями диареи в острый период заболевания установлены сильные взаимосвязи между лихорадкой и такими клиническими симптомами, как диареей ($r=0,5$; $p=0,0001$), головными болями ($r=0,9$; $p=0,001$), болями в животе ($r=0,5$; $p=0,0001$); между лихорадкой и уровнем СРБ ($r=0,5$; $p=0,0001$), диареей и головными болями ($r=0,6$; $p=0,0001$). Аналогичные корреляции выявлены между головной болью и уровнем СРБ ($r=0,5$; $p=0,0001$), между диареей и болями в животе ($r=0,9$; $p=0,001$), головной болью и НСТ- спонтанным тестом ($r=0,3$; $p=0,003$). В разгар заболевания у пациентов основной группы выявлены клеточные кооперации между лейкоцитами и нейтрофилами ($r=0,8$; $p=0,0001$), моноцитами ($r=0,8$; $p=0,0001$), лимфоцитами и их субпопуляциями $CD3^+$ ($r=0,6$; $p=0,0001$), $CD4^+$ ($r=0,6$; $p=0,0001$), $CD8^+$ ($r=0,5$; $p=0,0001$).

Таким образом, установлена взаимосвязь между повышенным уровнем ФКП и выраженностью клинических проявлений, а также активностью системного воспалительного ответа у пациентов основной группы с проявлениями диареи.

По данным рисунка 5 можно констатировать, что у пациентов группы сравнения без признаков диареи в острый период заболевания количество корреляционных взаимосвязей зафиксировано значительно меньше. Значимые корреляции сохранялись между лихорадкой и головной болью ($r=0,9$; $p=0,0001$), кашлем и слабостью ($r=0,6$; $p=0,0001$); между головной болью и СРБ ($r=0,4$; $p=0,006$); между лейкоцитами и нейтрофилами ($r=0,9$; $p=0,001$), лейкоцитами и моноцитами соответственно ($r=0,6$; $p=0,0001$).

Полученные данные свидетельствуют о менее выраженном симптомокомплексе и более высокой иммунологической резистентности у пациентов группы сравнения.

В период ранней реконвалесценции у пациентов основной группы сохранялись значимые корреляции (Рисунок 6) между лихорадкой и симптомами интоксикации ($r=0,8$; $p=0,001$), между диареей и уровнем СРБ ($r=0,6$; $p=0,0001$); уровнем СРБ и абдоминальным синдромом ($r=0,6$; $p=0,0001$); уровнем СРБ и головной болью ($r=0,6$; $p=0,0001$); лейкоцитами и нейтрофилами ($r=0,7$; $p=0,0001$), лейкоцитами и лимфоцитами ($r=0,9$; $p=0,001$) соответственно. Эти данные свидетельствуют о продолжающемся субклиническом воспалительном процессе в периоде ранней реконвалесценции. У пациентов группы сравнения в периоде реконвалесценции (Рисунок 7) не прослеживались значимые взаимосвязи между маркерами воспаления и клиническими симптомами, но сохранялись корреляции между катаральными симптомами и слабостью ($r=0,6$; $p=0,0001$), а также между лейкоцитами и нейтрофилами ($r=0,9$; $p=0,0001$), лимфоцитами и моноцитами ($r=0,5$; $p=0,001$) соответственно.

Таким образом, исследование показало различную динамику клинических и лабораторных показателей в группах в зависимости от наличия диарейного синдрома. У пациентов основной группы подтверждена монотонная зависимость ($r=0,7-1,0$) между результатом ФКП и длительностью клинических симптомов. Гастроинтестинальные симптомы демонстрируют наиболее выраженную корреляцию с ФКП. Полученные данные подтверждают гипотезу о роли оси «кишечник – легкие» в патогенезе НКВИ.

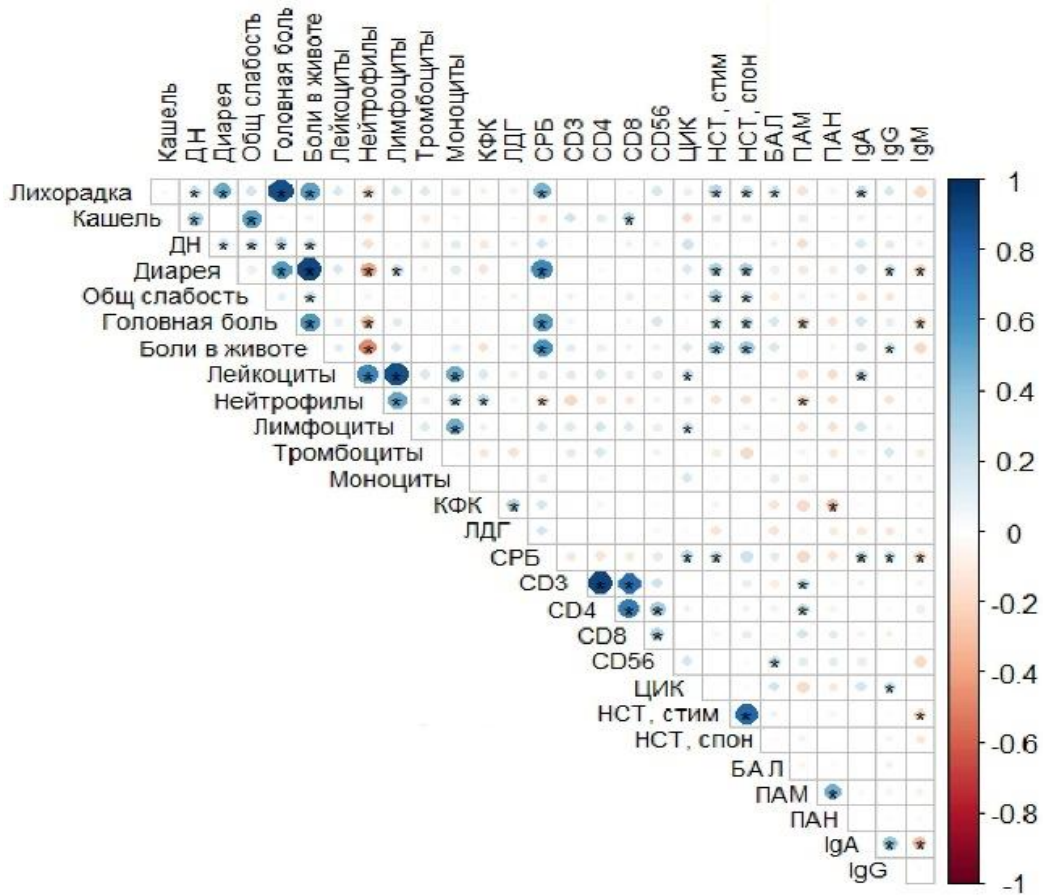


Рисунок 6 – Матрица корреляций, (основная группа, n=90), период
реконвалесценции

Примечание: $p < 0,05^*$ / синий цвет – положительная связь, красный цвет – отрицательная связь,
звездочка в центре означает наличие статистической значимости

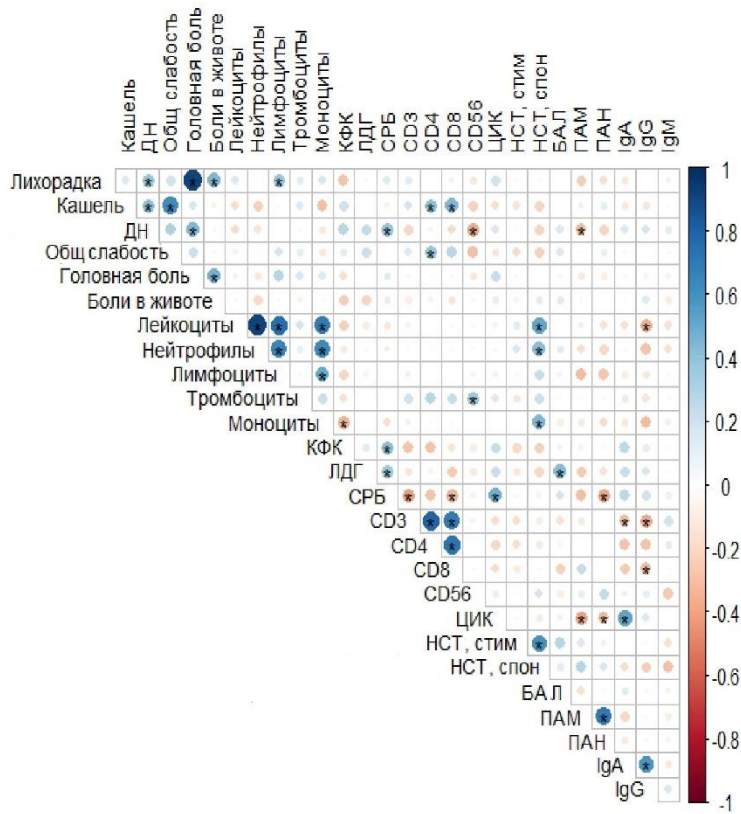


Рисунок 7 – Матрица корреляций, (группа НКВИ сравнения, n=39), период
реконвалесценции

Примечание: $p < 0,05^*$ / синий цвет – положительная связь, красный цвет – отрицательная связь,
звездочка в центре означает наличие статистической значимости

ГЛАВА 4 БИОМАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ, ПРОТЕКАЮЩЕЙ С ДИАРЕЙНЫМ СИНДРОМОМ

4.1 Сравнительная характеристика интестинального воспаления

В острый период заболевания у пациентов с диарейным синдромом был выявлен повышенный уровень фекального кальпротектина. В период реконвалесценции у 61,5% пациентов данной группы наблюдалась нормализация уровня кальпротектина на фоне проводимой терапии (Рисунок 8).

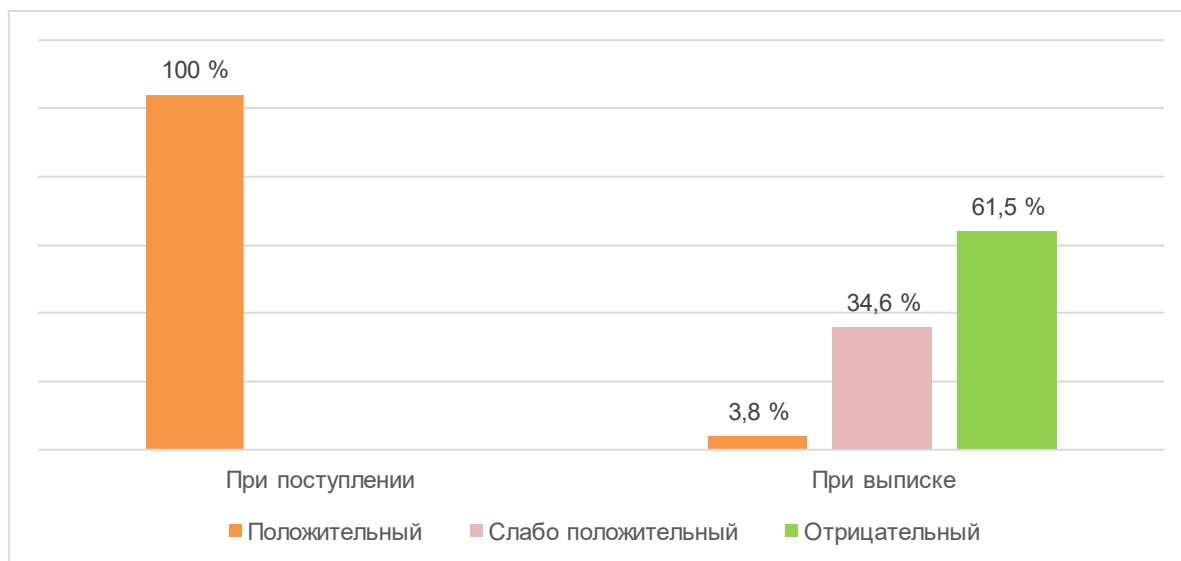


Рисунок 8 – Динамика ФКП в группе НКВИ с диарейным синдромом, %

Все пациенты с НКВИ с диарейным синдромом были обследованы на наличие острых кишечных инфекций и клостридиальной инфекции, возбудители которых не были выявлены.

Для анализа взаимосвязей между выраженностью кишечного воспаления и клинико-лабораторными характеристиками пациентов с диарейным синдромом была проведена стратификация на три группы по уровню ФКП – маркера активности воспаления в кишечнике:

1) подгруппа 1 с низкой воспалительной активностью ($n=30$) – ФКП <50 мкг/г;

2) подгруппа 2 с умеренным воспалением ($n=30$) – ФКП 50-200 мкг/г;

3) подгруппа 3 с высоким уровнем воспаления ($n=30$) – ФКП >200 мкг/г.

Такое распределение позволило дифференцированно оценить особенности НКВИ в зависимости от степени воспалительных изменений в кишечнике.

Наиболее благоприятная клиническая картина отмечалась у пациентов с нормальными показателями ФКП (группа сравнения), где лёгкие формы заболевания диагностировались у 48,7% случаев, а среднетяжёлое течение – у 51,3% пациентов (Таблица 13). При переходе к группам с повышенным уровнем ФКП наблюдалось последовательное нарастание тяжести состояния. В группе с умеренно повышенным ФКП (<50 мкг/г) частота лёгких форм составила 23,3%, тогда как среднетяжёлые случаи преобладали в 76,7%. Наиболее выраженные изменения регистрировались в группах с высокими показателями ФКП (50-200 мкг/г и >200 мкг/г), где среднетяжёлые формы отмечались практически у всех пациентов (100% и 96,7% соответственно), а лёгкие случаи были крайне редки (3,3%) или отсутствовали полностью. Примечательно, что даже между группами с разной степенью повышения ФКП сохранялись различия в тяжести заболевания ($p=0,0053-0,0283$). Полученные данные свидетельствуют о чёткой корреляции между уровнем кишечного воспаления (по показателям ФКП) и тяжестью клинических проявлений НКВИ. Анализ данных о продолжительности клинических проявлений НКВИ в зависимости от ФКП позволил выявить ряд важных закономерностей (Таблица 14). Наиболее выраженные изменения наблюдались в группе пациентов с максимально повышенным уровнем ФКП >200 мкг/г), где все симптомы сохранялись значительно дольше по сравнению с другими группами. Особого внимания заслуживает динамика лихорадки, которая в группе с высоким ФКП продолжалась в среднем 14 дней, что почти вдвое превышало аналогичный показатель у пациентов с нормальным уровнем маркера воспаления ($p_{03}<0,0001$). Аналогичная картина прослеживалась и для других симптомов: продолжительность кашля увеличивалась с 5 до 9,5 дней, $p_{03}=0,0001$, а дыхательная

недостаточность – с 8 до 12,5 дней при переходе от группы с нормальными показателями ФКП к группе с его максимальным уровнем $p_{03}=0,0001$.

Таблица 13 – Тяжесть течения НКВИ и уровень ФКП, %

Степень тяжести	Группа сравнения, n=39	Подгруппа 1 (ФКП <50 мкг/г), n=30	Подгруппа 2 (ФКП 50-200 мкг/г), n=30	Подгруппа 3 (ФКП >200 мкг/г), n=30	p-значение
Легкая	19 (48,7%)	7 (23,3%)	0 (0,0%)	1 (3,3%)	$p_{01}=0,2442$
Среднетяжёлая	20 (51,3%)	23 (76,7%)	30 (100,0%)	29 (96,7%)	$p_{01}=0,0818$ $p_{02}<0,0001$ * $p_{03}=0,0002$ * $p_{12}=0,0053$ * $p_{13}=0,0283$ * $p_{23}=0,3158$

Примечание: * различие между показателями статистически значимо

Наиболее заметные различия отмечались со стороны гастроинтестинальных проявлений. Так, диарейный синдром у пациентов с высоким ФКП сохранялся в среднем 8,5 дней, тогда как в других группах этот показатель не превышал 3-х дней. Примечательно, что абдоминальные боли регистрировались исключительно в группе с уровнем ФКП >200 мкг/г, где их продолжительность составляла около 5 дней ($p<0,0001$). Симптомы инфекционного токсикоза также демонстрировали четкую зависимость от уровня кишечного воспаления. Продолжительность слабости прогрессивно увеличивалась по мере роста уровня ФКП, достигая 14 дней в группе с наиболее выраженным воспалением. Максимальные значения цефалгии наблюдались в группе с ФКП >200 мкг/г и превышали аналогичный показатель в группе сравнения (Me 8 дней против Me 3-х дней, $p_{03}<0,0001$ соответственно).

Таблица 14 – Продолжительность ведущих клинических симптомов при НКВИ и уровень ФКП в днях, Me (25–75%)

Клинические проявления	Группа сравнения, (n=39)	Подгруппа 1(ФКП <50 мкг/г), (n=30)	Подгруппа 2(ФКП 50-200 мкг/г), (n=30)	Подгруппа 3(ФКП >200 мкг/г), (n=30)	p-значение
Лихорадка	7,0 (6,0-11,0)	9,0 (7,0-13,0)	7,5 (4,0-10,0)	14,0 (11,0-17,0)	$p_{01}=0,1239$ $p_{02}=0,2991$ $p_{03}<0,0001^*$ $p_{12}=0,0528$ $p_{13}<0,0001^*$ $p_{23}<0,0001^*$
Кашель	5,0 (3,0-8,0)	5,5 (4,0-7,0)	9,0 (6,0-13,0)	9,5 (8,0-14,0)	$p_{01}=0,8406$ $p_{02}=0,0023^*$ $p_{03}=0,0001^*$ $p_{12}=0,0008^*$ $p_{13}<0,0001^*$ $p_{23}=0,3201$
Дыхательная недостаточность	8,0 (3,0-11,0)	8,5 (4,0-13,0)	11,5 (8,0-13,0)	12,5 (11,0-15,0)	$p_{01}=0,5436$ $p_{02}=0,0458^*$ $p_{03}=0,0001^*$ $p_{12}=0,1865$ $p_{13}=0,0011^*$
Диарея	-	3,0 (2,0-5,0)	2,0 (0,0-4,0)	8,5 (7,0-10,0)	$p_{12}=0,0448^*$ $p_{13}<0,0001^*$ $p_{23}<0,0001^*$
Слабость	10,0 (8,0-13,0)	8,0 (8,0-11,0)	12,5 (9,0-17,0)	14,0 (12,0-18,0)	$p_{01}=0,0644$ $p_{02}=0,0604$ $p_{03}=0,0006^*$ $p_{12}=0,0015^*$ $p_{13}<0,0001^*$

Продолжение таблицы 14

Клинические проявления	Группа сравнения, (n=39)	Подгруппа 1(ФКП <50 мкг/г), (n=30)	Подгруппа 2(ФКП 50-200 мкг/г), (n=30)	Подгруппа 3(ФКП >200 мкг/г), (n=30)	р-значение
Головная боль	3,0 (2,0-6,0)	5,0 (2,0-7,0)	3,5 (0,0-7,0)	8,0 (7,0-9,0)	p ₀₁ =0,1868 p ₀₂ =0,9951 p₀₃<0,0001* p ₁₂ =0,2752 p₁₃<0,0001* p₂₃<0,0001*
Боли в животе	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-2,0)	0,0 (0,0-0,0)	5,0 (4,0-6,0)	p ₀₁ =0,1502 p ₀₂ =0,9670 p₀₃<0,0001* p ₁₂ =0,2074 p₁₃<0,0001* p₂₃<0,0001*

Примечание: * различие между показателями статистически значимо

Наиболее выраженная клиническая картина наблюдалась в группе с высоким уровнем интестинального воспаления. Полученные результаты свидетельствуют о том, что уровень фекального кальпротектина может служить прогностическим маркером течения НКВИ.

4.2 Иммуный статус и уровень интестинального воспаления

Сравнительный анализ показателей иммунного статуса в четырёх группах в зависимости от выраженности кишечного воспаления представлен в таблице 15.

В подгруппе с высоким уровнем ФКП (>200 мкг/г) при первичном обследовании выявлена наиболее выраженная лимфопения – $1,16 (0,85-1,53) \times 10^9/\text{л}$, что ниже, чем в группе сравнения ($1,45 (1,05-1,75) \times 10^9/\text{л}$; $p=0,0432$). Несмотря на общую положительную динамику в ходе заболевания, прирост лимфоцитов в этой подгруппе оказался минимальным ($1,20 (0,77-1,56) \times 10^9/\text{л}$; $p=0,015$) по отношению к группе сравнения ($1,56 (1,12-1,80) \times 10^9/\text{л}$; $p<0,0001$).

Содержание $CD3^+$ -лимфоцитов при первом исследовании не различалось между группами ($p=0,1247$), однако к моменту реконвалесценции выявлены межгрупповые различия ($p=0,0389$): повышение $CD3^+$ наблюдалось при ФКП <50 мкг/г и $50-200$ мкг/г (до $1,41 (0,92-1,79) \times 10^9/\text{л}$ и $1,62 (1,02-1,79) \times 10^9/\text{л}$ соответственно), тогда как при ФКП >200 мкг/г уровень оставался низким ($0,81 (0,59-1,40) \times 10^9/\text{л}$).

Аналогичные особенности отмечены для $CD4^+$ -лимфоцитов: в группе сравнения их содержание увеличилось с $0,66 (0,45-0,94)$ до $0,87 (0,61-1,27) \times 10^9/\text{л}$ ($p=0,0001$), в то время как у пациентов с высоким уровнем ФКП изменений не наблюдалось ($0,66 (0,46-0,92) \rightarrow 0,65 (0,44-0,88) \times 10^9/\text{л}$; $p=0,0135$).

В динамике $CD8^+$ -лимфоцитов выявлены разнонаправленные сдвиги: в группе сравнения регистрировался прирост показателя ($0,35 (0,25-0,48) \rightarrow 0,43 (0,29-0,56) \times 10^9/\text{л}$; $p<0,0001$), тогда как при ФКП >200 мкг/г – снижение ($0,29 (0,18-0,44) \rightarrow 0,23 (0,16-0,47) \times 10^9/\text{л}$; $p<0,0001$). Межгрупповые различия во втором исследовании были статистически значимы ($p=0,0073$).

Уровень НК-клеток оставался сниженным во всех группах, достигая минимальных значений при ФКП <50 мкг/г ($0,09 (0,06-0,16) \times 10^9/\text{л}$). Различия были значимыми как при первом обследовании ($p=0,0047$), так и в динамике ($p=0,0017$).

Корреляционный анализ подтвердил связь между уровнем ФКП и показателями клеточного иммунитета: выявлены отрицательные корреляции с количеством CD3⁺- ($r = -0,42$; $p=0,0389$) и CD4⁺-лимфоцитов ($r = -0,39$; $p=0,0817$).

Таким образом, высокий уровень фекального кальпротектина ассоциировался с более выраженными нарушениями клеточного иммунитета у пациентов с новой коронавирусной инфекцией и диарейным синдромом. У больных с ФКП >200 мкг/г сохранялись лимфопения, дефицит CD8⁺- клеток и отсутствие восстановления CD3⁺- и CD4⁺-лимфоцитов, что указывает на глубокое угнетение адаптивного иммунного ответа, вероятно, связанное с системным воспалением и поражением кишечного эпителия вирусом.

Снижение числа NK-клеток во всех группах может отражать истощение эффекторного звена врождённого иммунитета при более тяжёлом течении COVID-19.

Таблица 15 – Показатели клеточного иммунитета при НКВИ и уровень ФКП в динамике, Ме (25–75%)

Показатели	Группа сравнения, n=39		р-значение I иссл. / II иссл.	Подгруппа 1 (ФКП <50 мкг/г), n=30		р-значение I иссл. / II иссл.	Подгруппа 2 (ФКП 50-200 мкг/г), n=30		р-значение I иссл. / II иссл.	Подгруппа 3 (ФКП >200 мкг/г), n=30		р-значение I иссл. / II иссл.	р-значение I иссл.	р-значение II иссл.
	Острый период	Реконвалесценция		Острый период	Реконвалесценция		Острый период	Реконвалесценция		Острый период	Реконвалесценция			
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,45 (1,05-1,75)	1,56 (1,12-1,80)	<0,0001*	1,37 (1,10-2,03)	1,58 (1,40-1,87)	<0,0001*	1,40 (1,11-1,84)	1,53 (1,4-1,87)	<0,0001*	1,16 (0,85-1,53)	1,20 (0,77-1,56)	<0,0001*	0,0432	0,0150*
Нейтрофилы, с/я 10 ⁹ /л	2,68 (1,44-2,65)	1,99 (1,43-2,74)	<0,00068*	2,36 (1,75-3,14)	2,65 (1,73-3,42)	0,7103	2,92 (1,42-5,7)	1,60 (1,25-2,98)	<0,0001*	2,24 (1,60-3,61)	1,96 (1,34-2,92)	0,0001*	0,9460	<0,0001*

Продолжение таблицы 15

Показатели	Группа сравнения, n=39		р-значение I / II иссл.	Подгруппа 1 (ФКП <50 мкг/г), n=30		р-значение I / II иссл.	Подгруппа 2 (ФКП 50-200 мкг/г), n=30		р-значение I / II иссл.	Подгруппа 3 (ФКП >200 мкг/г), n=30		р-значение I иссл. / II иссл.	р-значение I иссл.	р-значение II иссл.
	Острый период	Реконвалесценция		Острый период	Реконвалесценция		Острый период	Реконвалесценция		Острый период	Реконвалесценция			
Моноциты, 10 ⁹ /л	0,36 (0,20 - 0,50)	0,34 (0,23 - 0,45)	<0,001*	0,17 (0,12 - 0,20)	0,36 (0,23 - 0,46)	<0,001*	0,35 (0,22 - 0,51)	0,28 (0,19 - 0,51)	<0,001*	0,35 (0,20-0,53)	0,23 (0,19 - 0,36)	<0,001*	<0,0001*	0,0876
CD3 ⁺ ,10 ⁹ /л	1,35 (0,84 - 1,50)	1,39 (0,99 - 1,84)	0,0921	1,02 (0,80 - 1,42)	1,41 (0,92 - 1,79)	0,0326*	0,86 (0,39 - 1,28)	1,62 (1,02 - 1,79)	0,7787	0,88 (0,67-1,26)	0,81 (0,59 - 1,40)	0,3401	0,1247	0,0389*
CD4 ⁺ ,10 ⁹ /л	0,66 (0,45 - 0,94)	0,87 (0,61 - 1,27)	0,0001*	0,73 (0,42 - 1,00)	0,89 (0,64 - 1,28)	<0,001*	0,52 (0,24 - 0,79)	0,90 (0,65 - 1,20)	0,5894	0,66 (0,46-0,92)	0,65 (0,44 - 0,88)	0,0135*	0,1622	0,0817

Продолжение таблицы 15

Показатели	Группа сравнения, n=39		р-значение I / II иссл.	Подгруппа 1 (ФКП <50 мкг/г), n=30		р-значение I / II иссл.	Подгруппа 2 (ФКП 50-200 мкг/г), n=30		р-значение I / II иссл.	Подгруппа 3 (ФКП >200 мкг/г), n=30		р-значение I иссл. / II иссл.	р-значение I иссл.	р-значение II иссл.
	Острый период	Реконвалесценция		Острый период	Реконвалесценция		Острый период	Реконвалесценция		Острый период	Реконвалесценция			
CD8 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,35 (0,25 - 0,48)	0,43 (0,29 - 0,56)	<0,0001*	0,35 (0,20 - 0,48)	0,51 (0,25 - 0,74)	<0,0001*	0,26 (0,15 - 0,43)	0,45 (0,23 - 0,79)	0,0003*	0,29 (0,18 - 0,44)	0,23 (0,16 - 0,47)	<0,0001*	0,2102	0,0073*
NK, 10 ⁹ /л	0,20 (0,11 - 0,30)	0,16 (0,10 - 0,20)	<0,0001*	0,12 (0,08 - 0,16)	0,09 (0,06 - 0,16)	<0,0001*	0,14 (0,09 - 0,21)	0,13 (0,08 - 0,19)	<0,0001*	0,16 (0,10 - 0,22)	0,17 (0,11 - 0,22)	<0,0001*	0,0047*	0,0017*

Примечание: * различие между показателями статистически значимо

Анализ взаимосвязи уровней СРБ и ФКП в остром периоде заболевания выявил закономерности в характере распределения значений системного (СРБ) и местного (ФКП) маркеров воспаления. При прогрессировании локального воспаления (увеличении ФКП) наблюдается усиление системного воспалительного ответа (Таблица 16). В группах с нормальными и умеренно повышенными значениями ФКП (<200 мкг/г) уровни СРБ распределялись относительно равномерно: у 20% пациентов регистрировались нормальные показатели (0-5 мг/л), у 60-63% – умеренное повышение (6-50 мг/л), и лишь у 16,7-20% – значительное увеличение (>50 мг/л). В отличие от этого, в группе с выраженным кишечным воспалением (ФКП>200 мкг/г) отсутствовали случаи нормального уровня СРБ, а доля пациентов с выраженной воспалительной реакцией (>50 мг/л) достигала 63,3%, что в три раза превышало аналогичные показатели в других группах. Выявленные различия указывает на тесную взаимосвязь между выраженностью кишечного и системного воспаления.

Таблица 16 – Частота повышенного уровня СРБ и ФКП, острый период, %

Уровень СРБ	Группа сравнения, (n=39)	Подгруппа 1 (ФКП <50 мкг/г), (n=30)	Подгруппа 2 (ФКП 50-200 мкг/г), (n=30)	Подгруппа 3 (ФКП >200 мкг/г), (n=30)	р-значение
СРБ (0-5), мг/л	8 (20,5%)	6 (20,0%)	6 (20,0%)	0 (0,0%)	p ₀₁ =0,9816 p ₀₂ =0,9816 p ₁₂ =1,000
СРБ (6-50), мг/л	24 (61,5%)	18 (60,0%)	19 (63,3%)	11 (36,7%)	p ₀₁ =0,9215 p ₀₂ =0,9037 p ₀₃ =0,1719 p ₁₂ =0,8365 p ₁₃ =0,2232 p ₂₃ =0,1592
СРБ>50, мг/л	7 (18,0%)	6 (20,0%)	5 (16,7%)	19 (63,3%)	p ₀₁ =0,9269 p ₀₂ =0,9534 p₀₃=0,0404* p ₁₂ =0,8884 p ₁₃ =0,0821 p ₂₃ =0,0630

Примечание: * различие между показателями статистически значимо

В период реконвалесценции в группе пациентов с минимальными проявлениями местного воспалительного процесса (ФКП <50 мкг/г) отмечался наиболее благоприятный профиль значений СРБ, где у каждого пятого пациента регистрировались нормальные показатели, что свидетельствовало о полноценном восстановлении регуляторных механизмов воспалительного ответа (Таблица 17).

Переходя к анализу группы с умеренным кишечным воспалением (ФКП 50-200 мкг/г), следует отметить, что сохранялась примерно та же доля пациентов с нормальными значениями СРБ (20%), что может свидетельствовать о сохранности компенсаторных механизмов у части больных. Наряду с этим отмечалось увеличение доли (до 63,3%) пациентов с уровнем СРБ в диапазоне 6-50 мг/л.

Наиболее показательные изменения наблюдались в группе с выраженным интестинальным воспалением (ФКП>200 мкг/г). Здесь обращало на себя внимание полное отсутствие случаев нормализации СРБ, что свидетельствует о глубоких нарушениях в регуляции воспалительного процесса. Особую клиническую значимость имеет тот факт, что у 63,3% пациентов в этой группе регистрировались повышенные значения СРБ (>50 мг/л), что существенно превышало аналогичные показатели в других группах, ($p<0,05$).

Таблица 17 – Уровень СРБ и ФКП в период реконвалесценции при НКВИ, Ме (25–75%)

Уровень СРБ	Группа сравнения, (n=39)	Подгруппа 1(ФКП <50 мкг/г), (n=30)	Подгруппа 2(ФКП 50-200 мкг/г), (n=30)	Подгруппа 3(ФКП >200 мкг/г, (n=30)	р-значение
СРБ (0 – 5), мг/л, (n=20)	3,95 (2,7-4,5) (n=8)	2,7 (0,7-5,2) (n=6)	2,5 (0,3-5,5) (n=6)	–	$p_{01}=0,8461$ $p_{02}=0,6052$ $p_{12}=0,7488$
СРБ (6–50), мг/л, (n=72)	20,4 (14,6-39,6) (n=24)	24,0 (10,9-40,6) (n=18)	35,6 (19,1-42,0) (n=19)	29,2([23,7-40,6) (n=11)	$p_{01}=0,6200$ $p_{02}=0,0286^*$ $p_{03}=0,0485^*$ $p_{12}=0,2239$ $p_{13}=0,1996$ $p_{23}=0,9828$

Продолжение таблицы 17

Уровень СРБ	Группа сравнения, (n=39)	Подгруппа 1(ФКП <50 мкг/г), (n=30)	Подгруппа 2(ФКП 50-200 мкг/г), (n=30)	Подгруппа 3(ФКП >200 мкг/г, (n=30)	р-значение
СРБ>50, мг/л. (n=37)	55,7 (51,9-63,5) (n=7)	58,3 (52,3-67,7) (n=6)	66,5 (61,6-69,0) (n=5)	63,3 (54,5-79,0) (n=19)	p ₀₁ =0,5677 p ₀₂ =0,0882 p ₀₃ =0,1653 p ₁₂ =0,2733 p ₁₃ =0,5040 p ₂₃ =0,8590

Примечание: * – различие между показателями статистически значимо

Результаты исследования подтверждают наличие тесной связи между воспалительными процессами в кишечнике и системным воспалением. Также выявлено, что уровень ФКП может служить важным индикатором сохранения воспалительной активности даже после выздоровления.

Таким образом, в ходе данного исследования установили следующие клиничко-лабораторные особенности течения COVID-19 инфекции с диарейным синдромом: у пациентов с уровнем ФКП>200 мкг/г зарегистрирована достоверно более высокая частота среднетяжелых форм заболевания (96,7% против 51,3% в сравнении, p=0,0002). Продолжительность основных симптомов в этой группе существенно превышала показатели сравнения: лихорадка сохранялась 14 (11–17) дней против 7 (6–11) дней (p<0,0001), диарейный синдром – 8,5 (7–10) дней против 3 (0–4) дней (p<0,0001), дыхательная недостаточность – 12,5 (11–15) дней против 8 (3–11) дней (p=0,0001).

В группе с уровнем ФКП>200 мкг/г отмечалась стойкая лимфопения (1,20 (0,77–1,56) ×10⁹/л против 1,56 (1,12–1,80) ×10⁹/л в сравнении, p=0,015), дефицит CD8⁺- клеток и отсутствие восстановления CD3⁺- и CD4⁺-лимфоцитов.

Выявлена отрицательная корреляция клеточного звена иммунитета с уровнем ФКП: CD3⁺ (r = -0,42; p=0,0389) и CD4⁺-лимфоцитов (r = -0,39; p=0,0817).

Уровень системного воспаления достоверно коррелировал с показателями ФКП (r=+0,83, p <0,001). В группе с выраженным кишечным воспалением частота повышенного СРБ (>50 мг/л) составляла 63,3% против 18% в сравнении (p=0,0404),

отношение шансов для этой ассоциации достигло 7,77 (95% ДИ 3,45,17,50; $p < 0,001$). В период реконвалесценции нормализация СРБ у данных пациентов не происходила ($p < 0,05$).

Таким образом, уровень фекального кальпротектина был взаимосвязан с тяжестью течения НКВИ и длительностью клинических симптомов, особенно гастроинтестинальных проявлений. Высокий уровень ФКП ассоциирован с выраженными изменениями клеточного иммунитета, включая лимфопению и дефицит основных субпопуляций Т-лимфоцитов. Показатели СРБ и ФКП параллельно нарастали по мере увеличения воспалительной активности, что подтверждает связь между кишечным и системным воспалением. Пациенты с $\text{ФКП} > 200$ мкг/г характеризовались наиболее неблагоприятным клинико-лабораторным профилем.

4.3 Оценка уровня матриксной металлопротеиназы -9

Вирус SARS-CoV-2 вызывает гипервоспаление и неконтролируемые изменения в иммунной системе. Так, ключевым моментом НКВИ является истощение противовирусной защиты, связанной с врожденным иммунным ответом, а также повышенная продукция провоспалительных цитокинов [71, 150]. На данный момент особый интерес представляет изучение данных характеристик биологических маркеров. COVID-19 характеризуется полиморфизмом клинических проявлений, варьирующихся от бессимптомного течения до тяжелых форм, сопровождающихся полиорганной дисфункцией и летальным исходом [79]. Матриксные металлопротеиназы – это важная группа цинксодержащих ферментов, отвечающих за разрушение компонентов внеклеточного матрикса соединительной ткани. В научных исследованиях было показано, что ММП-9 приводит не только к разрушению коллагена интимы и внутренней базальной мембраны сосудов, но и играет важную роль в воспалении дыхательных путей путем разрушения коллагена легочной ткани [17, 47, 170]. Поскольку основным патологическим субстратом при

НКВИ является поражение легких, в ходе данного исследования, проведена оценка повреждения легочного матрикса. Для оценки степени поражения легочного матрикса были проанализированы показатели 64 пациентов, которые были разделены на три группы: первая группа 1 (n=29) – вирусные пневмонии на фоне НКВИ с диарейным синдромом, вторая группа 2 (n=10) – бактериальные пневмонии и группа здоровых доноров, (n=25). В таблице 18 представлены данные о содержании матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) у пациентов с различными вариантами пневмоний, а также у здоровых доноров.

В остром периоде заболевания медиана ММП-9 у пациентов с вирусными пневмониями (группа 1, n=29) составила 377 (166–578) нг/мл. У больных с внебольничными пневмониями (группа 2, n=10) уровень ММП-9 был сопоставимым – 416,5 (308,0–429,0) нг/мл. Существенных различий между группами не наблюдалось ($p=0,9743$), что указывает на аналогичный характер активации протеолитического компонента воспалительного процесса независимо от этиологии заболевания. При сопоставлении с нормативными данными здоровых доноров уровень ММП-9 был значительно выше, как при вирусном, так и бактериальном характере воспаления ($p=0,001$ и $p=0,004$ соответственно).

В период реконвалесценции наблюдалось снижение концентрации ММП-9 как у пациентов с вирусными, так и у пациентов с внебольничными пневмониями. В первой группе медианные значения составили 266 (102–462) нг/мл, во второй – 311,5 (198,0–509,0) нг/мл. При этом межгрупповые различия оставались статистически незначимыми ($p=0,4401$). Для сопоставления был проанализирован уровень ММП-9 у здоровых доноров (n=25), медианное значение которого составило 184 (92–216) нг/мл. Отмечалась тенденция к снижению уровня ММП-9 в динамике заболевания, что возможно отражало постепенное восстановление баланса между протеазами и их ингибиторами после перенесённого воспалительного процесса. При вирусных и бактериальных пневмониях в период реконвалесценции уровень ММП-9 снижался, но не достиг показателя нормативных значений здоровых доноров. Известно, что матриксные металлопротеиназы играют ключевую роль в деградации ткани легкого в острой

стадии заболевания. Эпителиальные клетки особенно восприимчивы к действию бактерий, при воздействии которых происходит активация металлопротеиназ, направленная на уничтожение бактерий [94]. Таким образом, увеличение активности металлопротеиназ у пациентов с бактериальными пневмониями может рассматриваться как часть общего ответа на бактериальную инфекцию [73].

Проведён анализ изменения уровня ММП-9 в зависимости от степени поражения легких по данным КТ ОГК (Таблица 19).

Таблица 19 – Концентрация ММП-9 в динамике и степень поражения легких при НКВИ, Ме (25–75%)

Степень поражения легких	КТ-1 (<25%) n=15	КТ-2 (>25%) n=15	р-значение
ММП-9 Острый период (n=30)	332,5 (91,0-578,0)	377,0 (287,0-695,0)	0,3709
ММП-9 Период реконвалесценции (n=30)	194,0 (80,0-462,0)	378,0 (120,0-485,0)	0,3480

У пациентов с уровнем поражения легких (КТ<25%) разница (Δ , дельты) между концентрацией ММП-9 в острый период и период реконвалесценции составила (- Δ 41,65%), $p=0,4762$, напротив, у пациентов с уровнем поражения легких (КТ 25-50%), зафиксирован незначительный, но рост разницы (Δ , дельты) концентрации ММП-9 (+ Δ 0,27%), $p=0,3297$, что подтверждало сохранение активности воспалительного процесса в периоде реконвалесценции у пациентов с более выраженным поражением легочной ткани.

Таким образом, ММП-9 является маркером активности деструкции легочного матрикса при пневмонии. Сохранение повышенных уровней ММП-9 у пациентов с большим объемом поражения по КТ указывает на затяжной характер воспаления и ремоделирования легочной ткани.

Таблица 18 – Уровень ММП-9 при разной пневмонии, n=64, Ме (25–75%)

	Острый период			Период реконвалесценции			Здоровые доноры (n=25)
	Группа 1 Вирусные пневмонии (n=29)	Группа 2 Внебольничные пневмонии (n=10)	р- значение	Группа 1 Вирусные пневмонии (n=29)	Группа 2 Внебольничные пневмонии (n=10)	р- значение	
МПП-9, n=64	377 (166- 578)	416,5 (308-429)	0,9743	266 (102-462)	311,5 (198-509)	0,4401	184 [92- 216]

Примечание: * различие между показателями статистически значимо

Корреляционный анализ показал, что у пациентов с НКВИ, протекающей с диарейным синдромом наблюдалась Т-клеточная кооперация (лимфоциты и CD4⁺ ($r = +0,7$; $p=0,0001$) и CD8⁺ ($r = +0,8$; $p=0,0001$) на фоне высокого уровня ММП-9 и угнетения фагоцитарного звена иммунитета (ММП-9 и ПАН ($r=-0,5$, $p=0,002$), возможно это увеличивает вероятность прогрессирования течения заболевания (Рисунок 9).

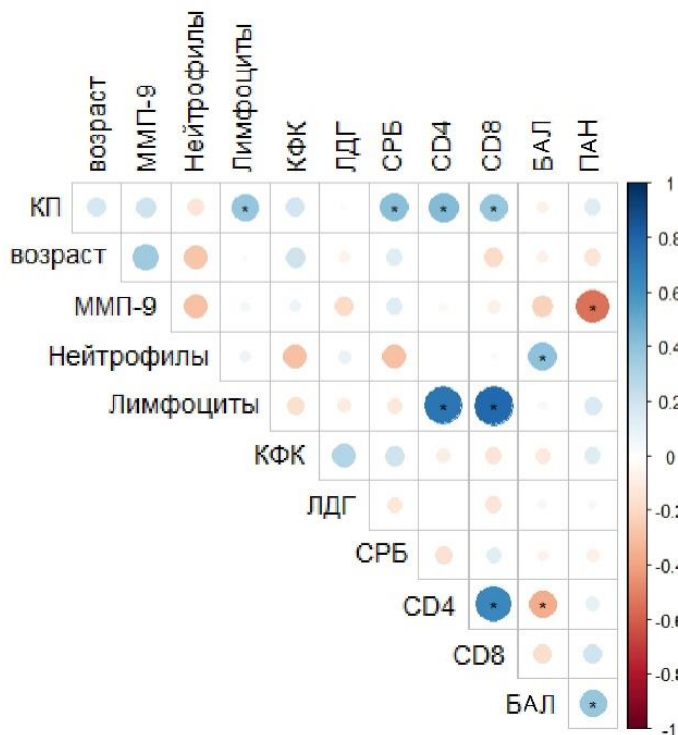


Рисунок 9 – Матрица корреляций ММП-9 при НКВИ, острый период
Примечание: $p < 0,05^*$ (синий цвет – положительная связь, красный цвет – отрицательная связь, звездочка в центре означает статистическую значимость)

Данный факт свидетельствует о том, что протеолитическая активность ММП-9 не только опосредует повреждение тканей (в частности, легочной), но и вносит вклад в иммуносупрессию врожденных механизмов защиты.

В ранний период реконвалесценции (после нормализации основных маркеров системного воспаления) (Рисунок 10) сохраняющийся повышенный уровень ММП-9 коррелировал с уровнем С-реактивного белка и креатинфосфокиназы ($r=+0,5$ соответственно, $p=0,027$). Кроме того, обнаружены

положительные корреляции между уровнями КФК и ЛДГ ($r=+0,5$, $p=0,013$), на фоне увеличения функциональной активности фагоцитов ($r=+0,5$, $p=0,006$). Не исключено, что уровень ММП-9 поддерживал резидуальное воспаление и повреждение тканей в периоде клинического выздоровления. Проведенное исследование показывает, что концентрация матриксной металлопротеиназы-9 остается повышенной, несмотря на нормализацию традиционных биомаркеров системного воспаления при НКВИ, а в период реконвалесценции сохраняет связь с маркерами тканевого повреждения (СРБ, КФК, ЛДГ). Это подтверждает значение ММП-9 как раннего диагностического и прогностического биомаркера.

Также в период выздоровления установлена корреляция между фекальным кальпротектином и уровнем $CD8^+$ ($r=+0,5$, $p=0,019$). Данное взаимодействие подтверждает концепцию активного вовлечения иммунной системы в восстановлении после повреждения кишечника.

В рамках данного исследования была изучена частота рецидива пневмоний у пациентов с новой коронавирусной инфекцией ($n=29$) и сопутствующим диарейным синдромом. В течение двух лет катамнеза после перенесённого COVID-19 риск повторного развития пневмонии у данной группы пациентов был выше в 3,9 раза – ОШ 3,9 (95% ДИ 1,20,16,40; $p<0,001$).

Не исключается, что повышенный уровень ММП-9 служит индикатором высокого риска повторных воспалительных заболеваний легких, особенно у пациентов с поражением кишечника. Это подчеркивает важность мониторинга уровня ММП-9 данной группы пациентов и необходимость дополнительных обследований после перенесенной вирусной инфекции.

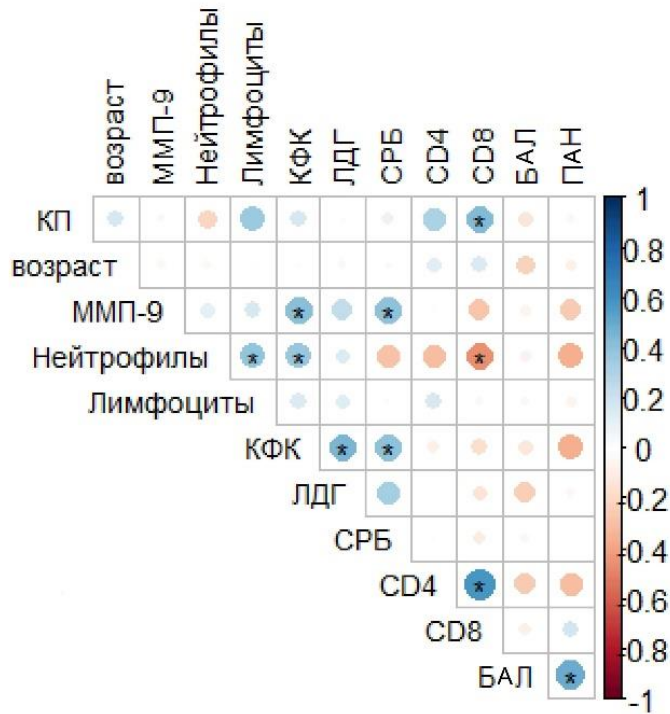


Рисунок 10 – Матрица корреляций ММП-9 при НКВИ, период реконвалесценции.
 Примечание: $p < 0,05^*$ (синий цвет – положительная связь, красный цвет – отрицательная связь, звездочка в центре означает статистическую значимость)

ГЛАВА 5 КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ РАЗВИТИЯ ТЯЖЁЛЫХ ФОРМ НКВИ

Концепция мультиморбидности представляет собой комплексный подход, включающий анализ не только основного заболевания, но и сопутствующих фоновых состояний или проблем со здоровьем, которые могут влиять на развитие патологического процесса [39]. Коморбидный фон является критически важным фактором, влияющим на клинические проявления и тяжесть COVID-19. По данным Н.Д. Черешневой и соавторов (2022 год) у пожилых пациентов, госпитализированных в стационар с новой коронавирусной инфекцией в 71,1% случаев, диагностировали артериальную гипертензию, иные сердечно-сосудистые заболевания – в 41,2%, а сахарный диабет – в 21,6% случаев. Хотя тяжесть инфекции не всегда коррелировала с количеством сопутствующих заболеваний, наличие двух и более из них ассоциировалось с более высоким риском тяжелого течения [93].

Для анализа фоновой патологии была применена балльная оценочная шкала, где каждое заболевание, включая стигмы дисплазии, оценивалось в один балл. Этот подход обеспечил количественную оценку вклада коморбидных состояний в общую патологию и объективность сравнения групп. В ходе исследования стигмы дизэмбриогенеза были выявлены в двух группах пациентов.

Было установлено, что пациенты в основной группе имели достоверно более высокий коморбидный балл по сравнению с пациентами группы сравнения. В основной группе 53,3% пациентов набрали 4-5 баллов, в то время как в группе сравнения – 67,5% пациентов имели лишь 1-2 балла, ($p < 0,05$) (Рисунок 11). Не исключается, что выраженный коморбидный фон ассоциирован с полиорганным поражением при COVID-19. Можно предположить, что стигмы дисэмбриогенеза, отражающие системные нарушения развития, могут являться одним из патогенетических факторов для поражения кишечника.

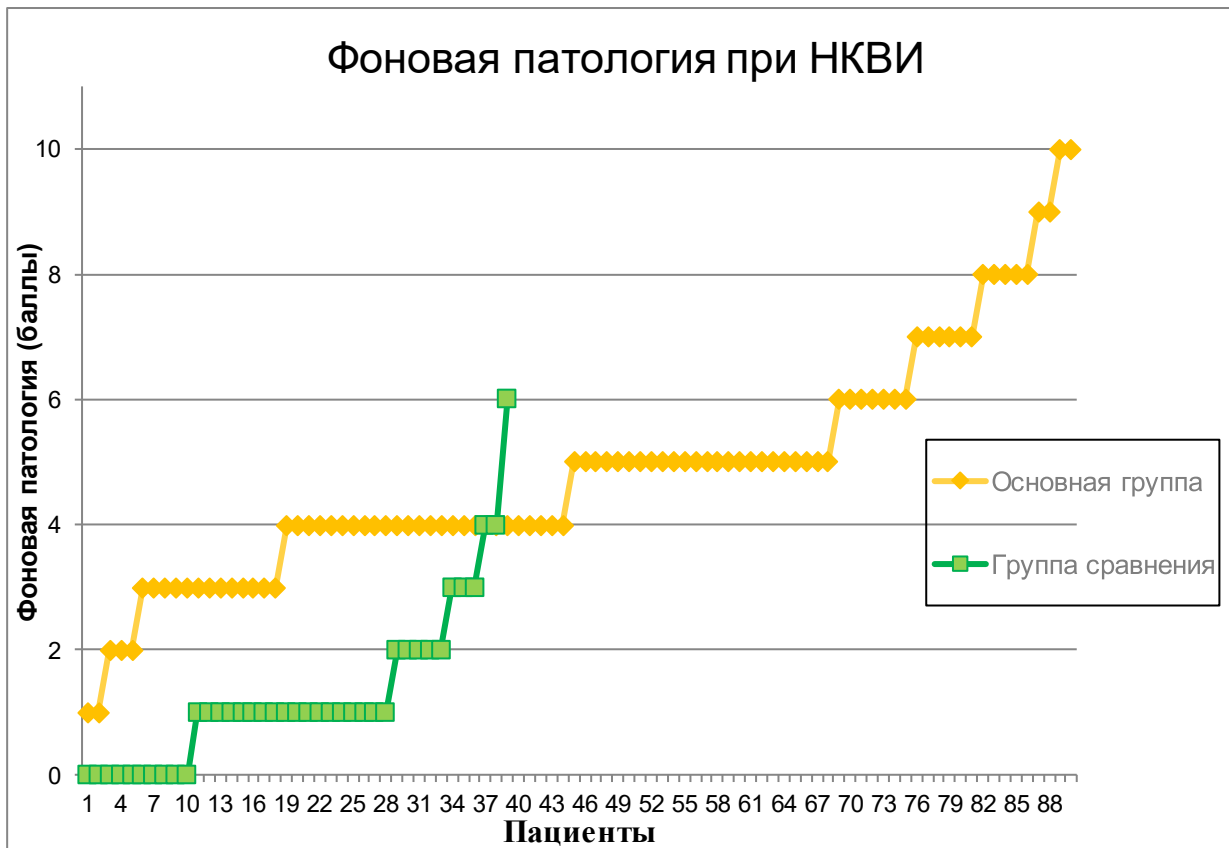


Рисунок 11 – Анализ фоновой патологии при НКВИ, баллы, n=129

Желудочно-кишечные симптомы при инфицировании SARS-CoV-2 значительно чаще (в 67,0% случаев) наблюдались у пациентов с отягощенным преморбидным фоном [24, 25]. В качестве дополнительного предиктора течения новой коронавирусной инфекции выступают состояния, характеризующиеся иммунопатологическими нарушениями. В рамках данной категории коморбидных заболеваний особое внимание уделяется пациентам с недостаточностью соединительной ткани, которая проявляется в виде стигм дисэмбриогенеза [52, 53].

Для выявления стигм дисэмбриогенеза использовали «Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани» [39], затем стигмы ранжировали по степени тяжести: легкая (0–3 стигм), средняя (4–8 стигм). Более 8 стигм в исследуемых группах зафиксировано не было. Характеристика стигм по значимости признаков представлена в таблице 20 [18, 75]. У пациентов в исследуемых группах наиболее

часто регистрировались стигмы, ассоциированные с поражением сосудистой стенки (телеангиоэктазии у 80%, варикозно расширенные вены нижних конечностей у 43,3%), скелетной мускулатуры (плоскостопие у 67,8%, гипермобильность суставов у 58,9%) и желудочно-кишечного тракта (грыжа пищеводного отверстия диафрагмы у 23,3%, рефлюкс-гастрит у 13,3%).

Таблица 20 – Характеристика стигм дисплазии в группе НКВИ

Категория стигм (баллы)	Примеры
Малые (1 балл)	Сросшаяся мочка уха, телеангиоэктазии, уплощение свода стопы, идиопатическая дистония, склонность к кровоточивости.
Большие (1 балл)	Варикозное расширение вен нижних конечностей (ВРВНК), плоскостопие, гипермобильность суставов (ГМС), стрии кожи, сколиоз, кифоз.
Висцеральные (2 балла)	Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), паховая грыжа, рефлюкс-гастрит, пупочная грыжа, пролапс тазовых органов, миопия.

Степень выраженности стигм соединительной ткани представлена в таблице 21.

Изучение данных таблицы 21 выявило различия в выраженности легкой и средней степени проявлений соединительнотканной недостаточности между группами с разной концентрацией ФКП (подгруппой 1 и подгруппой 3).

В группе с самым высоким уровнем ФКП средняя степень выраженности СДСТ была выявлена у 96,7% пациентов, что в 7,3 раза превышает показатель в группе с низким ФКП (13,3%, $p < 0,0001$). Возможно, это говорит о связи между

выраженностью соединительнотканной дисплазии и интенсивностью интестинального воспаления при COVID-19.

Таблица 21 – Распределение пациентов в исследуемых группах по количеству стигм дисэмбриогенеза

Количество стигм дисэмбриогенеза	Группа сравнения, (n=39)		Подгруппа 1(ФКП <50 мкг/г), (n=30)		Подгруппа 2(ФКП 50-200 мкг/г), (n=30)		Подгруппа 3(ФКП >200 мкг/г), (n=30)		Группа здоровых доноров, (n=25)		p-значение
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
0-3 стигмы	39	100,0	26	86,7	1	3,3	1	3,3	0	0,0	p₁₂=0,0193*
4-8 стигмы	0	0,0	4	13,3	29	96,7	29	96,7	25	100,0	p₁₂<0,0001* p₁₃<0,0001* p_{1зд}=0,0001* p ₂₃ =1,0 p _{2зд} =0,4208 p _{3зд} =0,4208
Всего	39	100	30	100	30	100	30	100	25	100	

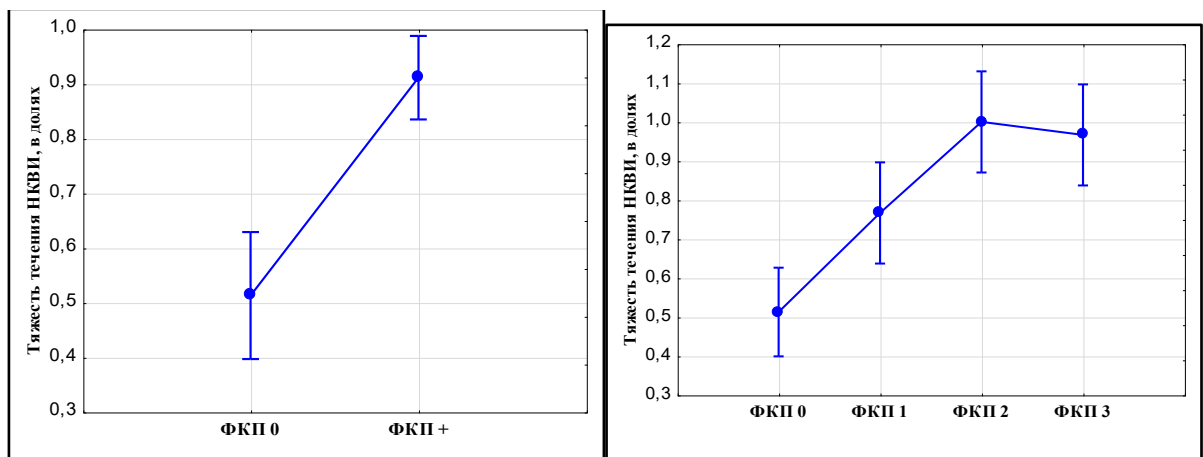
Примечание: * – различие между показателями статистически значимо

Таким образом, коморбидный фон, количественно оцененный по балльной системе, достоверно тяжелее у пациентов с COVID-19, протекающей с диарейным синдромом, по сравнению с пациентами без диареи (53,3% с высоким баллом против 67,5% с низким баллом соответственно, $p < 0,05$). Риск среднетяжелого течения COVID-19 с диареей был связан с выраженностью СДСТ. Рассчитанный показатель отношения шансов – ОШ 1,79 (95% ДИ 1,39, 2,31; $p < 0,0001$) означает, что с каждой дополнительной стигмой вероятность развития кишечного синдрома при COVID-19 возрастает в 1,79 раза. Наличие и количество стигм дисэмбриогенеза можно рассматривать как важный прогностический маркер сопутствующего поражения кишечника у пациентов с COVID-19.

Был проведен однофакторный анализ для идентификации потенциальных предикторов, ассоциированных с тяжестью течения новой коронавирусной

инфекции (COVID-19) у пациентов с диарейным синдромом. Были проанализированы клинико-лабораторные параметры, включая: уровень фекального кальпротектина (ФКП), наличие артериальной гипертензии, индекс коморбидности Чарльсона, стигмы дисплазии (сумма), возраст, объем поражения легочной ткани, абсолютное количество нейтрофилов и лимфоцитов, уровень СРБ, КФК, ЛДГ, субпопуляции CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитов, а также показатели фагоцитарной активности нейтрофилов и моноцитов.

Первичный анализ выявил нелинейное распределение тяжести течения заболевания в зависимости от уровня кишечного воспаления (Рисунок 12). При отсутствии повышенного уровня ФКП (группа сравнения) распределение по степени тяжести было примерно равномерным. В группах с повышенным уровнем ФКП (>50 мкг/г) наблюдалась статистически значимая тенденция к преобладанию среднетяжелых и тяжелых форм течения заболевания ($p < 0,001$).



а)

б)

Рисунок 12 – НКВИ и уровень ФКП

По результатам однофакторного логистического регрессионного анализа пять независимых переменных продемонстрировали статистически значимую ассоциацию с развитием среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19 (Таблица 22). Анализ данных из таблицы 22 выявил, что идентифицированные факторы риска оказывали значимое влияние на тяжесть течения НКВИ с диарейным синдромом.

Таблица 22 – Результаты однофакторного логистического регрессионного анализа

Предиктор/Переменная	ОШ	95% ДИ	р-значение
Уровень ФКП	4,22	2,19-8,13	<0,0001
Артериальная гипертензия	27,04	3,47-210,98	0,0019
Степень повреждения лёгких	2,83	1,12-7,10	0,0275
СРБ	1,03	1,01-1,05	0,0087
Суммарное количество стигм дисплазии	1,79	1,39-2,31	<0,0001

Наибольшее значение отношения шансов ОШ 27,04 (95% ДИ 3,47, 210,98; $p=0,0019$) было выявлено для артериальной гипертензии, что указывает на ее роль как наиболее значимого фактора риска тяжелого течения заболевания.

Важно подчеркнуть, что в данном исследовании у 83,3% участников группы с наибольшим количеством факторов риска (подгруппа 3) была диагностирована артериальная гипертензия. Кроме того, в этой же группе у 96,7% пациентов зафиксировано наибольшее количество стигм дисэмбриогенеза, что указывает на возможную патогенетическую связь между этими состояниями.

Исследования в области патофизиологии артериальной гипертензии демонстрируют, что признаки дисэмбриогенеза часто ассоциируются с нарушениями в структуре и функции соединительной ткани, что, в свою очередь, может способствовать развитию АГ, особенно у лиц молодого возраста. Аномалии соединительной ткани, характеризующиеся нарушениями морфогенеза органов и систем, играют ключевую роль в патогенезе АГ у пациентов с дисфункцией соединительной ткани. Эти аномалии приводят к системным изменениям, которые

могут усугублять клинические проявления гипертензионного синдрома и влиять на его течение [15, 43, 52, 53].

Кроме того, выявлено наличие выраженной связи между уровнем фекального кальпротектина и тяжестью COVID-19: с возрастанием концентрации данного маркера кишечного воспаления происходит увеличение вероятности развития среднетяжелых и тяжелых форм заболевания. Анализ данных выявил градиент риска: при переходе от группы с нормальными показателями ФКП к каждой последующей категории с более высокой концентрацией маркера относительный риск тяжелого течения инфекции последовательно возрастал. Согласно расчетам, каждое повышение категории уровня фекального кальпротектина было ассоциировано с увеличением вероятности среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19 в 4,22 раза ОШ 4,22 (95% ДИ 2,19, 8,13; $p < 0,0001$). Не исключается зависимость между степенью воспалительной активности в кишечнике и тяжестью системных проявлений COVID-19.

Для построения итоговой прогностической модели был применен метод многофакторного логистического регрессионного анализа. Учитывая низкую частоту встречаемости тяжелых форм заболевания ($n=6$), была использована бинарная регрессионная модель, где зависимой переменной выступало объединенное течение заболевания (среднетяжелое/тяжелое и легкое). Было разработано и проанализировано шесть многофакторных логистических регрессионных моделей, включающих различные комбинации переменных, продемонстрировавших статистическую значимость в однофакторном анализе, в таблице 23 представлены наборы переменных для шести созданных моделей (четыре двухфакторных и две трехфакторных) с оценкой качества классификации (Se , Sp).

При оценке прогностической эффективности моделей позволило выявить существенные различия в их диагностической ценности (Таблица 23). Наибольшую клиническую значимость продемонстрировала Модель 1, включающая два независимых предиктора: уровень фекального кальпротектина (ФКП) и наличие артериальной гипертензии. Данная модель показала значимые ассоциации с

исходом инфекции: повышение уровня ФКП на одну градацию было ассоциировано с увеличением вероятности среднетяжелого и тяжелого течения заболевания в 3,86 раза ОШ 3,86 (95% ДИ 1,88, 7,93; $p=0,0003$), а наличие артериальной гипертензии увеличивало риск в 15,24 раза ОШ 15,24 (95% ДИ 1,83, 126,60; $p=0,0121$).

Модель 1 продемонстрировала лучшие показатели прогностической эффективности: чувствительность – 88,24%, специфичность – 70,37%, общая точность классификации – 84,5%. Высокая чувствительность модели указывает на ее способность корректно идентифицировать пациентов с высоким риском развития тяжелых форм заболевания.

На основании Модели 1 разработан способ прогнозирования риска среднетяжелого течения COVID-19 инфекции у пациентов с диарейным синдромом.

Способ осуществляют следующим образом: при поступлении пациента с COVID-19 инфекцией с диарейным синдромом в стационар (госпитализация), при обязательных обследованиях определяют уровень фекального кальпротектина и выявляют наличие/отсутствие артериальной гипертензии. Рассчитывается вероятность среднетяжелого течения COVID-19 инфекции по формуле:

$$W = \frac{e^{-0,366+1,350 \cdot \text{ФКП}+2,724 \cdot \text{АГ}}}{1 + e^{-0,366+1,350 \cdot \text{ФКП}+2,724 \cdot \text{АГ}}}$$

где W – вероятность среднетяжелого течения COVID-19 инфекции. W принимает значения от 0 до 1,

ФКП – присвоенный код уровня фекального кальпротектина: 0 – нет фекального кальпротектина в пробе; 1 – <50 мкг/г, 2 – 50-200 мкг/г, 3 – >200 мкг/г,

АГ – отсутствие/наличие диагноза артериальная гипертензия: 0 - отсутствует АГ, 1 - наличие АГ.

При $W < 0,5$ прогнозируют легкое течение COVID-19 инфекции,

при $W \geq 0,5$ прогнозируют среднетяжелое течение COVID-19 инфекции.

По результатам расчета разрабатывается оптимальный план лечения пациента.

Клинический пример. Пациент М. поступил в стационар с диагнозом новая коронавирусная инфекция (COVID-19), вирус идентифицирован от 10.10.2025. При сборе жалоб установлено наличие диареи в течение четырёх дней по три раза в день водянистого характера без патологических примесей. Из анамнеза жизни имеется наличие АГ I степени. Проведено стандартное обследование, по клинико-иммунологическим исследованиям определен уровень фекального кальпротектина – ФКП (50-200 мкг/г), и наличие артериальной гипертензии АГ- 1.

Произведен расчёт вероятности течения COVID-19 инфекции по предлагаемой формуле: $W=0,994$ т.е. $W \geq 0,5$ модель прогнозирует среднетяжелое течение COVID-19 инфекции.

Сравнительный анализ других моделей показал, что добавление третьего предиктора – суммарного количества фенотипических признаков дисплазии (Модель 2) – привело к потере статистической значимости для уровня ФКП ($p=0,1489$) и самого показателя количества фенотипических признаков дисплазии ($p=0,5362$), а также к снижению специфичности до 66,67% и общей точности до 81,4%. Наблюдалось последовательное снижение прогностической ценности при включении дополнительных параметров.

В частности, добавление к базовой модели маркеров системного воспаления (СРБ в Модели 3 и комбинации СРБ с АГ в Модели 5), а также показателей степени повреждения легочной ткани (КТ-данные в Модели 4) не только не улучшило, но и статистически значимо снизило диагностическую эффективность моделей. Таким образом, Модель 1, включающая только два клинически доступных параметра – уровень кишечного воспаления (ФКП) и наличие артериальной гипертензии – показала наилучшие прогностические характеристики и может быть рекомендована для использования в клинической практике для стратификации риска у пациентов с COVID-19 и диарейным синдромом, угрожаемых по развитию тяжелых форм заболевания.

Таблица 23 – Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа

	Предиктор 1	ОШ, 95% ДИ	р-значение	Предиктор 2	ОШ, 95% ДИ	р-значение	Предиктор 3	ОШ, 95% ДИ	р-значение	Se (чувствительность)	Sp (специфичность)
Модель 1	уровень ФКП	3,86 [1,88-7,93]	0,0003*	АГ	15,24 [1,83-126,60]	0,0121*	–	–	–	88,24	70,37
Модель 2	уровень ФКП	2,67 [0,70-10,16]	0,1489	АГ	15,72 [1,89-131,15]	0,0113*	Фенотипические признаки дисплазии (сумма)	1,18 [0,70-1,99]	0,5362	88,24	66,67
Модель 3	уровень ФКП	4,00 [2,05-7,80]	<0,0001*	СРБ	1,01 [0,99-1,04]	0,2081	–	–	–	92,16	48,15
Модель 4	уровень ФКП	4,93 [2,27-10,72]	<0,0001*	Степень повреждения легких	0,98 [0,93-1,03]	0,4222	–	–	–	92,16	40,74
Модель 5	уровень ФКП	3,64 [1,76-7,54]	<0,0001*	АГ	15,12 [1,82-125,75]	0,0124*	СРБ	1,02 [0,99-1,04]	0,2199	91,18	59,26
Модель 6	Фенотипические признаки дисплазии (сумма)	1,67 [1,27-2,20]	<0,0001*	АГ	16,84 [2,06-137,87]	0,0089*	–	–	–	86,27	66,67

ГЛАВА 6 ПРИМЕНЕНИЕ ЦИТОМУКОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ДИАРЕЙНОМ СИНДРОМЕ У ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

С целью оптимизации лечения новой коронавирусной инфекции с диарейным синдромом применен препарат из группы цитомукопротекторов «Желатина таннат» (®Адиарин). В соответствии с применяемой терапией пациенты были рандомизированы по группам лечения. Пациенты в двух группах получали идентичную базисную терапию: противовирусную, патогенетическую, симптоматическую в соответствии с «Временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19», версии 11–14 [11–14]. Пациентам в группе («Адиарин+»), (n=30), дополнительно назначался предложенный нами Адиарин – новое противодиарейное средство с противовоспалительным и антибактериальным действием, группа («Адиарин-»), (n=32), не получала в комплексной терапии цитомукопротектор Адиарин. Препарат прошёл полный цикл экспериментальных и клинических исследований в соответствии с требованиями Министерства здравоохранения Российской Федерации, был зарегистрирован в Российской Федерации и разрешён к применению (регистрационное удостоверение РЗН – 2017/5412 от 19.07.2021). Адиарин применялся по схеме: по 500 мг за 30 минут до еды 4 раза в день в течение пяти дней.

Группы были сопоставимы по возрасту, индексу коморбидности, исходной частоте диарейного синдрома ($\chi^2=0,090$, $p=0,764$) и по уровню концентрации фекального кальпротектина в копрофильtrate – $150,2 \pm 55$ мкг/г.

Медиана уровня повышения температуры тела в первые сутки соответствовала в группе («Адиарин+») 38,2 С (37,9–38,5), в группе («Адиарин-») 38,1 С (37,8–38,6), $p=0,5864$. По уровню дыхательной недостаточности различий также не было (Ме 8,0 (6,0–11,0) против Ме 8,0 (5,0–10,0), $p=0,392$).

На фоне проведенной терапии обращает внимание тот факт, что в случае использования комбинированной терапии в группе («Адиарин+») были отмечены различия в продолжительности симптомов гастроинтестинального и интоксикационного характера. В частности, наблюдалось укорочение продолжительности диареи в 1,8 раза, абдоминальных болей – в 1,6 раза и головных болей – в 1,8 раза по сравнению с группой пациентов, не получавших препарат (с Me 7 дней до Me 4 дней, ($p < 0,0001$); с Me 4 дней до Me 2,5 дней, ($p < 0,0001$); с Me 7 дней до Me 4-х дней, ($p < 0,0001$). Эти результаты свидетельствуют о положительном влиянии Адиарина на клиническую картину заболевания (Таблица 24).

Таблица 24 – Длительность основных клинических симптомов НКВИ у пациентов изучаемых групп, дни, Me (25–75%)

Клинические симптомы	Группы пациентов, n=62		p-значение
	Группа 1 (n=30) «Адиарин +»	Группа 2 (n=32) «Адиарин-»	
Лихорадка	6,0 (5,0-7,0)	7,0 (6,0-8,0)	0,1270
Кашель	5,0 (4,0-7,0)	5,0 (4,0-6,0)	0,6382
Дыхательная недостаточность	6,0 (5,0-7,0)	7,0 (5,5-9,0)	0,0525
Диарея	4,0 (4,0-5,0)	7,0 (6,5-8,0)	<0,0001*
Слабость	7,0 (5,0-8,0)	7,0 (6,0-7,0)	0,3630
Головная боль	4,0 (4,0-5,0)	7,0 (6,0-7,5)	<0,0001*
Боли в животе	2,5 (2,0-3,0)	4,0 (4,0-5,0)	<0,0001*

Примечание: * различие между показателями статистически значимо

Анализ биохимических показателей крови, представленных в таблице 25, показывает снижение маркеров воспалительного процесса в обеих группах.

Однако в группе, получавшей Адиарин (Рисунок 13), снижение концентрации СРБ было более выраженным (в 1,7 раза; $p=0,0041$), чем в группе с базисной терапией (в 1,4 раза; $p=0,0033$). Динамика показателей КФК и ЛДГ

значимо не отличалась между группами (Таблица 25).

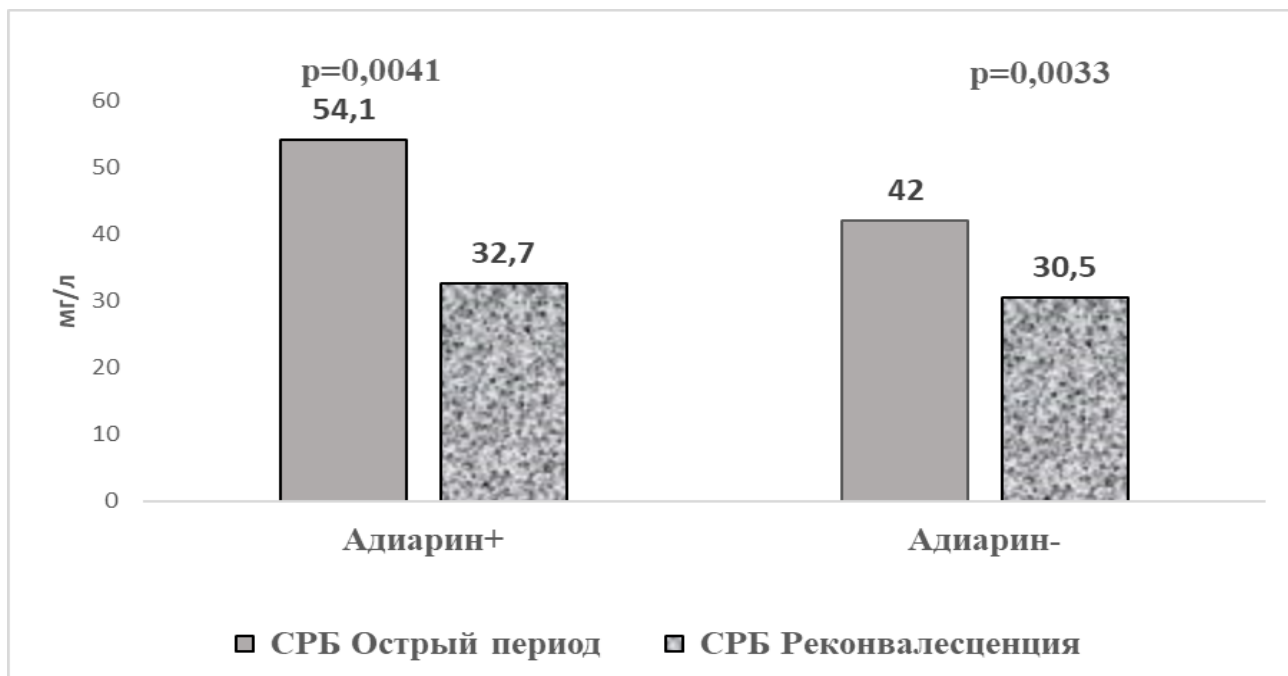


Рисунок 13 – Динамика СРБ у пациентов изучаемых групп, медианы

Таблица 25 – Показатели биохимического анализа крови у больных НКВИ в динамике, Ме (25–75%)

Показатели	Группа «Адиарин+», n=30		р-значение	Группа «Адиарин-», n=32		р-значение
	Острый период	Период реконвалесценции		Острый период	Период реконвалесценции	
КФК, Ед/л	127,5 (54,0-241,0)	112,0 (47,0-188,0)	0,3598	170,0 (106,5-263,0)	148,0 (75,0-278,5)	0,5105
ЛДГ, Ед/л	238,0 (186,0-290,0)	221,0 (174,0-273,0)	0,4048	246,0 (212,0-274,5)	237,5 (197,0-269,5)	0,6673
СРБ, мг/л	54,1 (33,7-63,3)	32,7 (20,6-46,7)	0,0041*	42,0 (30,8-52,1)	30,5 (24,0-40,6)	0,0033*

Примечание: * – различие между показателями статистически значимо

В таблице 26 представлена динамика показателей иммуннограммы у пациентов изучаемых групп.

Таблица 26 – Показатели иммунограммы у больных НКВИ в динамике, Ме (25–75%)

Показатели	Группа «Адиарин+», n=30		р-значение	Группа «Адиарин-», n=32		р-значение
	Острый период	Период реконвалесценции		Острый период	Период реконвалесценции	
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	4,85 (3,90-6,70)	4,85 (3,90-6,70)	1,000	4,50 (3,10-7,67)	3,50 (2,55-6,15)	0,1269
Нейтрофилы, $10^9/\text{л}$	2,36 (1,75-3,10)	2,13 (1,25-5,39)	0,7681	2,04 (1,31-3,41)	1,58 (1,19-3,21)	0,3754
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	1,39 (1,10-1,86)	1,53 (1,33-1,87)	0,3602	1,05 (0,77-1,35)	1,35 (0,90-1,92)	0,0286*
Отношение Нейтрофилы/лимфоциты (ОНЛ), $10^9/\text{л}$	1,62 (1,21-2,09)	1,39 (1,01-1,74)	0,0482*	1,88 (1,24-3,94)	1,70 (1,14-2,06)	0,1146
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	209,50 (177,00 - 243,00)	212,50 (182,00-245,00)	0,5704	239,50 (164,50-285,50)	243,50 (176,00-297,00)	0,6479
CD3 ⁺ , $10^9/\text{л}$	0,98 (0,84-1,54)	1,41 (0,92-1,67)	0,1261	0,75 (0,47-1,38)	0,75 (0,47-1,19)	0,7472
CD4 ⁺ , $10^9/\text{л}$	0,77 (0,57-1,05)	0,82 (0,64-1,12)	0,2839	0,55 (0,30-0,91)	0,50 (0,30-0,76)	0,6770
CD8 ⁺ , $10^9/\text{л}$	0,34 (0,22-0,41)	0,48 (0,25-0,74)	0,0605	0,30 (0,17-0,39)	0,25 (0,16-0,37)	0,6190
NK, $10^9/\text{л}$	0,14 (0,10-0,22)	0,16 (0,09-0,22)	0,8258	0,12 (0,09-0,21)	0,13 (0,07-0,19)	0,7161

Продолжение таблицы 26

Показатели	Группа «Адиарин+», n=30		р-значение	Группа «Адиарин-», n=32		р-значение
	Острый период	Период реконвалесценции		Острый период	Период реконвалесценции	
IgA, г/л	2,62 (1,70-3,59)	2,56 (1,77-3,55)	0,9927	2,27 (1,87-2,79)	2,27 (1,84-2,79)	0,8037
IgG, г/л	11,17 (9,41-12,23)	10,91 (9,19-11,68)	0,6737	10,51 (9,17-12,30)	10,51 (9,07-11,96)	0,9038
IgM, г/л	0,86 (0,68-1,24)	0,87 (0,74-1,25)	0,8980	1,10 (0,66-1,45)	1,21 (0,70-1,48)	0,4723
ЦИК, МЕ/мл	78,50 (65,00-112,00)	71,50 (57,00-106,00)	0,5702	95,00 (69,50-114,50)	80,00 (57,50-112,50)	0,3333

Примечание: * – различие между показателями статистически значимо

На фоне применения Адиарина наблюдается выраженная тенденция к увеличению уровня лейкоцитов, а также субпопуляций CD3⁺-, CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитов по сравнению с группой без Адиарина. Кроме того, зафиксирована тенденция к увеличению абсолютного числа CD8⁺-лимфоцитов в 1,4 раза (p=0,0605) в группе «Адиарин+» (Рисунок 14).

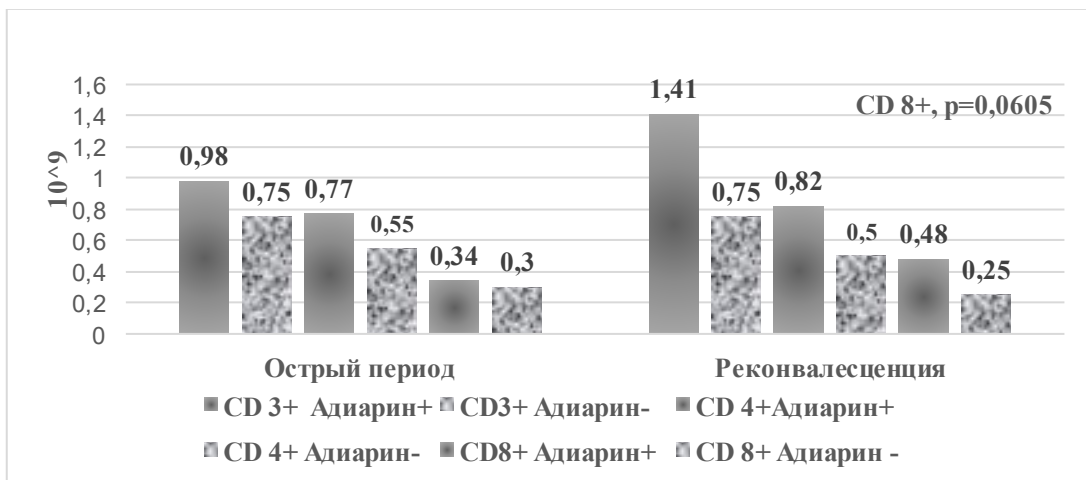


Рисунок 14 – Динамика Т-лимфоцитов в изучаемых группах, медианы

Также на фоне приёма препарата произошло снижение отношения нейтрофилов/лимфоцитов (ОНЛ) в 1,2 раза ($p=0,0482$), тогда как в группе без Адиарина динамика данного показателя была незначимой ($p=0,1146$). Данный индекс служит индикатором системного воспалительного процесса [52]. Снижение его уровня в результате применения препарата Адиарин указывает на терапевтический эффект. Не исключается, что фармакологическое вмешательство с использованием Адиарина привело к уменьшению воспалительной реакции и активизации адаптивных механизмов иммунной системы (Рисунок 15).

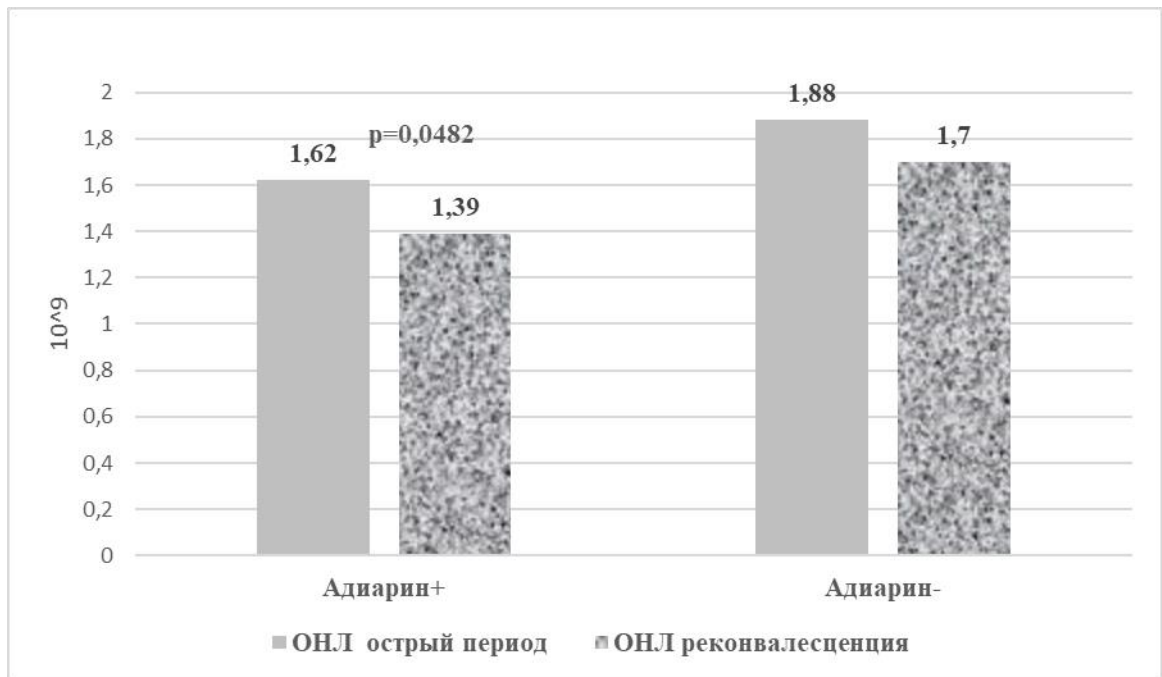


Рисунок 15 – Динамика отношения нейтрофилов/лимфоцитов в изучаемых группах, медианы

После завершения курса терапии препаратом Адиарин был проведён контрольный анализ копрофильтрата на уровень фекального кальпротектина, по результатам которого в группе («Адиарин+») у 67,5% выявлен отрицательный результат, у 28,7% – слабоположительный, у 3,8% – положительный. В группе («Адиарин-») у 26,5 % получен отрицательный результат на ФКП, у 42,3% – слабоположительный, у 31,2% – положительный, ($\chi^2=9,619$, $p=0,002$). Полученные результаты подтверждают эффективность применения Адиарина у пациентов с НКВИ с синдромом диареи.

На основании проведенного клинико-лабораторного исследования была подтверждена эффективность цитомукопротектора Адиарин (желатина танната) в терапии пациентов с COVID-19, протекающей с диарейным синдромом: сокращение длительности диареи в 1,8 раза ($p < 0,0001$), абдоминального болевого синдрома (в 1,6 раза, $p < 0,0001$), цефалгии (в 1,8 раза, $p < 0,0001$). Наряду с клиническими улучшениями отмечено снижение уровня С-реактивного белка и нормализация индекса нейтрофил-лимфоцитарного соотношения – маркера системного воспалительного ответа [51, 65], что свидетельствует о модулирующем влиянии препарата на воспалительный процесс. Особого внимания заслуживает подтвержденное влияние Адиарина на состояние кишечного барьера. Результаты исследования фекального кальпротектина показали, что в группе Адиарина доля пациентов с нормализацией данного показателя была достоверно выше (67,5% против 26,5%; $p = 0,002$), что доказывает купирование интестинального воспаления и восстановление целостности кишечной стенки. При этом Адиарин продемонстрировал хороший профиль безопасности без зафиксированных нежелательных побочных реакций.

Полученные данные обосновывают целесообразность применения Адиарина для оптимизации лечения данной категории больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция (НКВИ, COVID-19) продолжает оставаться одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. Помимо респираторных проявлений, заболевание часто сопровождается гастроинтестинальными симптомами, среди которых диарейный синдром занимает особое место. Он не только отражает локальное воспаление в кишечнике, но и является маркером системной активации иммунного ответа, способной утяжелять течение болезни.

Кишечник может являться не только входными воротами для SARS-CoV-2, но и органом-мишенью, вовлечённым в формирование воспалительного ответа [4, 68, 70, 74]. В связи с этим детальное изучение клинико-иммунологических особенностей COVID-19 у пациентов с диарейным синдромом приобретает ключевое значение. Особенно перспективным является анализ фекального кальпротектина (ФКП) как маркера кишечного воспаления и его взаимосвязи с системными проявлениями заболевания.

Цель настоящего исследования – выявить клинико-иммунологические особенности, обосновать диагностическую значимость маркеров воспаления и оптимизировать терапию новой коронавирусной инфекции (COVID-19) с диарейным синдромом.

Для решения поставленных задач нами было обследовано 164 человека: пациенты с верифицированным диагнозом новой коронавирусной инфекции (n=129), состоящие из основной группы (диарея+), n=90 и группы сравнения (диарея-), n=39; пациенты группы контроля (n=35). Контроль №1 – здоровые доноры, n=25 и контроль № 2 – бактериальные пневмонии, n=10. Во всех группах пациенты отобраны случайным методом из смещённой выборки и были сопоставимы по возрасту, полу и сопутствующей патологии.

Рандомизация проводилась по уровню ФКП, были выделены две крупные группы: пациенты с диареей и положительным результатом на ФКП, (n=90) и

больные без диареи и отрицательным показателем на ФКП ($n=39$). В первой группе дополнительно были выделены три подгруппы по концентрации ФКП: менее 50 мкг/г, от 50 до 200 мкг/г и более 200 мкг/г. Такое разделение позволило проследить зависимость клинических проявлений и лабораторных показателей от степени выраженности кишечного воспаления. По распространенности фоновой патологии в выборке преобладала артериальная гипертензия – 50,0 % у основной группы и 20,5% у группы сравнения. Группы были сопоставимы по индексу Чарльсона: $p_{01}=0,5547$, $p_{02}=0,9085$, $p_{03}=0,1701$, $p_{12}=0,5602$, $p_{13}=0,0602$, $p_{23}=0,1414$.

Клиническая картина новой коронавирусной инфекции у пациентов основной группы отличалась выраженным полиморфизмом проявлений. У подавляющего большинства пациентов (99%) была диагностирована двусторонняя полисегментарная пневмония, сопровождающаяся острой дыхательной недостаточностью. Температурная реакция достигала $38,8^{\circ}\text{C}$, что свидетельствовало о высокой активности инфекционного процесса. Катаральные симптомы со стороны респираторного тракта сочетались с выраженными желудочно-кишечными расстройствами и явлениями инфекционного токсикоза.

Клинический анализ пациентов основной группы выявил несколько характерных особенностей. Наиболее часто встречающимися симптомами в этой группе были слабость (100%), дыхательная недостаточность (100%), лихорадка (97,8%) и кашель (96,7%). Диарейный синдром в основной группе наблюдался у 100% пациентов, который характеризовался жидким, водянистым стулом без наличия патологических примесей в течение четырёх дней, с частотой от трёх до пяти дефекаций в сутки (Рисунок 16).

Согласно литературным данным [20, 22], диарея при SARS CoV-2, возможно, имеет смешанный характер: секреторный и иммунно-опосредованный механизмы (калий-зависимая хлоридная секреция, активация местного воспалительного ответа), что приближает механизм патогенеза к «энтеротоксин подобному» эффекту. Схематично это выглядит так: фаза 1: инвазия в энтероциты посредством прикрепления S-белка вируса SARS CoV- 2 к рецепторам ACE2 → цитопатия → осмотическая диарея; фаза 2: интенсивный воспалительный ответ (цитокины,

нейтрофилы) → выделение ФКП и ММП → вторичное повреждение → воспалительная диарея; фаза 3: персистирующее состояние при недостаточной регенерации.

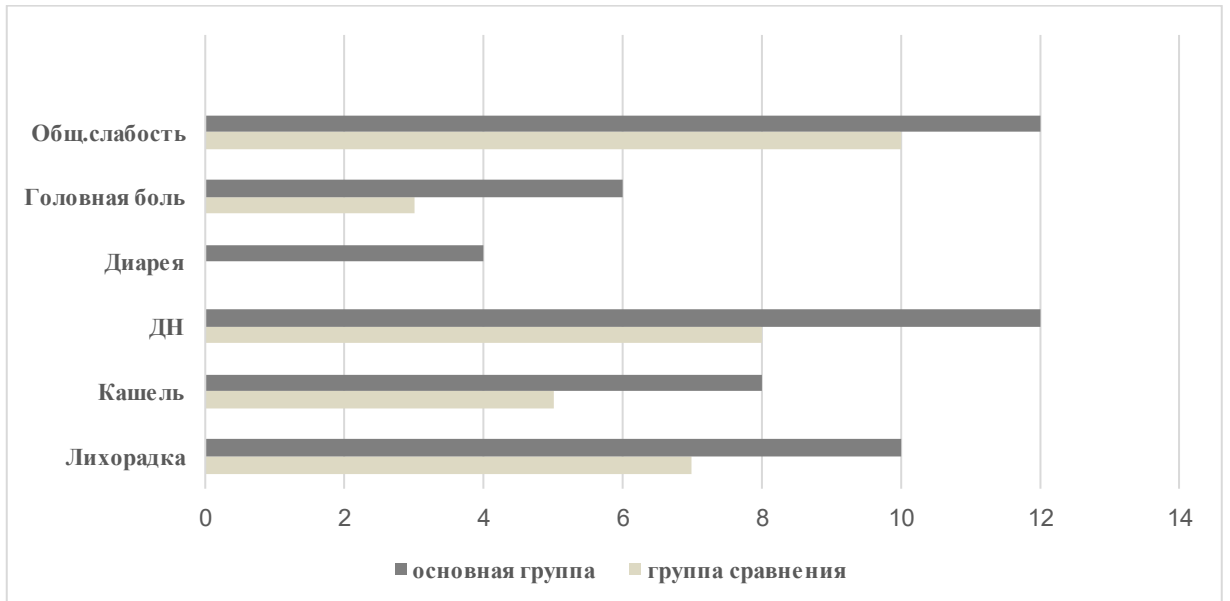


Рисунок 16 – Продолжительность симптомов НКВИ в двух группах, медианы

Лабораторные показатели отражали системность воспалительного процесса. Выявлено снижение уровня моноцитов в 1,8 раза ($p < 0,05$) и нейтрофилов в 1,3 раза ($p < 0,05$) в основной группе по сравнению с группой сравнения. Отмечено значительное повышение уровня СРБ как в острой фазе заболевания (в 2,4 раза), так и в период реконвалесценции (в 2,6 раза). Уровень ЛДГ увеличивался в 1,2 раза, а КФК – в 1,5 раза ($p < 0,05$) (Рисунок 17).

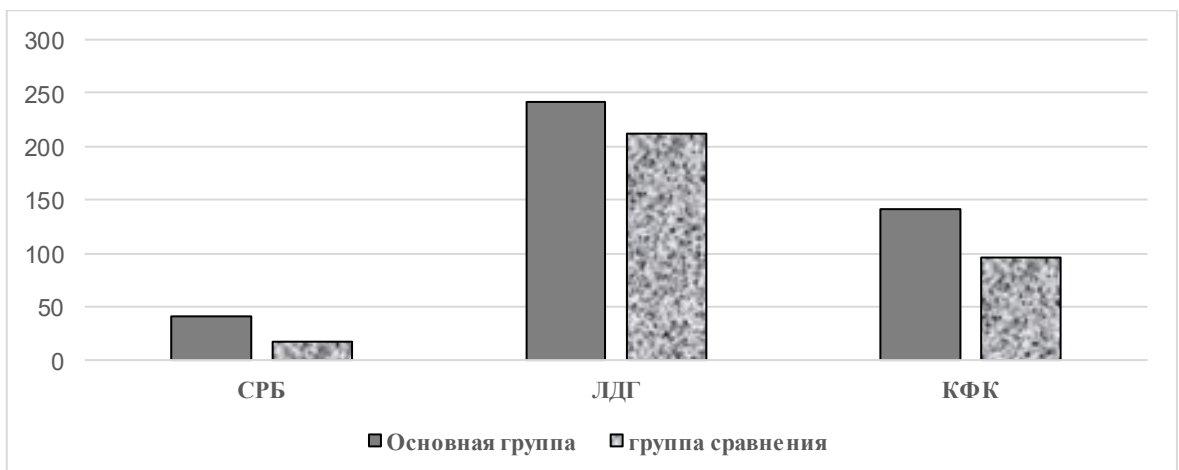


Рисунок 17 – Маркеры воспаления при НКВИ в двух группах, медианы

В группе с диарейным синдромом у 56,7% пациентов отмечалась сатурация ниже 95%, в то время как в группе сравнения этот показатель регистрировался лишь у 5,2% пациентов, $\chi^2=18,318$, $p<0,001$.

У пациентов с COVID-19, протекающей с диарейным синдромом, нами были выявлены значимые изменения в клеточном звене иммунитета. В первую очередь обращало на себя внимание угнетение Т-клеточного компонента. Количество CD3⁺- лимфоцитов было снижено в 1,4 раза по сравнению с пациентами без кишечных проявлений ($p=0,0398$). Возможно, что вирусная нагрузка и воспалительный процесс в кишечнике усугубляют дефицит Т-клеточного звена, играющего ключевую роль в контексте вирусной инфекции [115, 145]. Не менее показательным снижением активности натуральных киллеров (NK-клеток) – в среднем в 1,4 раза ($p <0,05$). Учитывая, что именно NK-клетки ответственны за быструю элиминацию инфицированных клеток и сдерживание распространения вируса на ранних стадиях [150], можно предположить, что их угнетение способствует более затяжному течению заболевания.

Помимо этого, у пациентов наблюдались сниженные показатели поглотительной способности нейтрофилов до 95,20 (90,80–97,30), что тоже отражает нарушение механизмов врождённого иммунитета.

Таким образом, иммунологический профиль пациентов с диарейным синдромом характеризуется выраженным дисбалансом: угнетением Т-клеточного звена, снижением активности NK-клеток и ослаблением фагоцитарных свойств нейтрофилов. В совокупности эти изменения создают картину системного иммунодефицита, обусловленного как прямым воздействием SARS-CoV-2, так и дополнительной нагрузкой, связанной с кишечным воспалением (Рисунок 18).

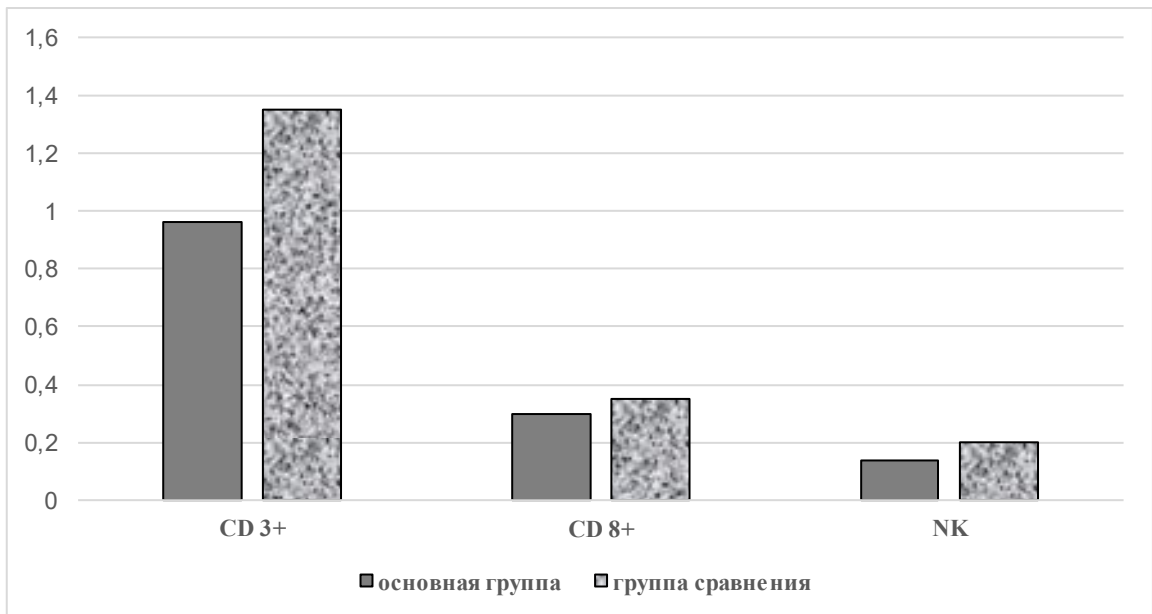


Рисунок 18 – Клеточное звено иммунитета в острый период в двух группах, медианы

Кальпротектин – это металлсвязывающий белок с высоким сродством, особенно к кальцию, а также к цинку, железу и марганцу [115, 135].

При гибели нейтрофилов кальпротектин высвобождается во внеклеточную среду, связывается с ионами цинка и марганца и выполняет бактерицидную и псевдоцитотоксическую функции [115, 134, 135, 138]. Учитывая его относительно небольшой размер, легкую диффузию из тканей в кровь и устойчивость к ферментативному распаду, кальпротектин является чувствительным маркером активации нейтрофилов [115]. Высвобождение кальпротектина также ослабляет клеточную адгезию, способствуя экстравазации лейкоцитов [115, 138].

Разделение пациентов основной группы по уровню фекального кальпротектина позволило установить четкие патогенетические закономерности. Были выявлены следующие клинико-лабораторные особенности течения COVID-19, протекающим с диарейным синдромом: у пациентов с уровнем ФКП >200 мкг/г зарегистрирована достоверно более высокая частота среднетяжелых форм заболевания (96,7% против 51,3% в группе сравнения, $p=0,0002$). Продолжительность основных симптомов в этой группе существенно превышала показатели сравнения: лихорадка сохранялась 14 (1–17) дней против 7 (6–11) дней

($p < 0,0001$), диарейный синдром – 8,5 (7–10) дней против 3 (0–4) дней ($p < 0,0001$), дыхательная недостаточность – 12,5 (11–15) дней против 8 (3–11) дней ($p = 0,0001$).

По данным лучевой диагностики интерстициальные изменения лёгочной ткани, захватывающие 25-50% объёма, отмечались у 46,7% пациентов с диареей и высоким уровнем ФКП, тогда как в группе без кишечных проявлений – лишь у 5,1% ($p < 0,0001$). Эти данные убедительно свидетельствуют о том, что кишечное воспаление не является изолированным процессом, а тесно связано с лёгочным поражением и усугубляет системное течение COVID-19.

Обнаруженная ассоциация между интестинальным и респираторным воспалением позволяет выдвинуть гипотезу о вовлечении механизмов оси «кишечник–лёгкие» (gut-lung axis), которая реализуется через дисрегуляцию системного иммунного ответа [112]. В рамках проверки данной гипотезы был проведён анализ иммунологических параметров.

Корреляционный анализ подтвердил связь между уровнем ФКП и показателями клеточного иммунитета: выявлены отрицательные корреляции с количеством $CD3^+$ - ($r = -0,42$; $p = 0,0389$) и $CD4^+$ -лимфоцитов ($r = -0,39$; $p = 0,0817$).

В группе с уровнем ФКП > 200 мкг/г отмечалась стойкая лимфопения ($1,20$ ($0,77$ – $1,56$) $\times 10^9$ /л против $1,56$ ($1,12$ – $1,80$) $\times 10^9$ /л в сравнении с другими подгруппами с более низкими уровнями ФКП, $p = 0,015$), дефицит $CD8^+$ -клеток и отсутствие восстановления $CD3^+$ - и $CD4^+$ -лимфоцитов, что указывает на глубокое угнетение адаптивного иммунного ответа, вероятно, связанное с системным воспалением и поражением кишечного эпителия вирусом.

Уровень системного воспаления коррелировал с показателями ФКП ($r = +0,83$, $p < 0,001$). В группе с выраженным кишечным воспалением частота повышенного СРБ (> 50 мг/л) составляла 63,3% против 18% в сравнении ($p = 0,0404$), отношение шансов для этой ассоциации достигло 7,77 (95% ДИ 3,45, 17,50; $p < 0,001$). В период реконвалесценции нормализация СРБ у данных пациентов не происходила ($p < 0,05$).

Таким образом, высокий уровень ФКП ассоциирован с выраженными изменениями клеточного иммунитета, включая лимфопению и дефицит основных

субпопуляций Т-лимфоцитов. Показатели СРБ и ФКП демонстрируют параллельное нарастание по мере увеличения воспалительной активности, что подтверждает связь между кишечным и системным воспалением. Пациенты с ФКП > 200 мкг/г характеризуются наиболее неблагоприятным клинико-лабораторным профилем.

Ассоциативная связь между уровнем субпопуляций CD4⁺-лимфоцитов и риском развития диареи у пациентов с НКВИ определялась с применением ROC-анализа. Значение «оптимального порога отсечения» уровня CD4⁺-лимфоцитов составило $0,85 \times 10^9$ /л. AUC (Area Under the ROC Curve, площадь под кривой) = 0,75 (95% ДИ 0,64, 0,85; $p < 0,001$). Установлено, что у пациентов с уровнем CD4⁺-лимфоцитов менее $0,85 \times 10^9$ /л вероятность развития диареи в 6,44 раза выше, чем у пациентов с уровнем CD4⁺-лимфоцитов более $0,85 \times 10^9$ /л.

По данным научных источников доказано, что патогенетической основой при новой коронавирусной инфекции является повреждение легочной ткани, за счёт активной инфильтрации и пролиферации лейкоцитарных клеток, таких как нейтрофилы и лимфоциты, в альвеолярные структуры легких [22, 68, 87, 89]. Исследования показывают, что у пациентов с COVID-19 наблюдалось значительное снижение лимфоцитов CD8⁺ в крови, по сравнению с аналогичными показателями у здоровых индивидов [66, 78]. Это может быть связано с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов, таких как IL-6, IL-1β и TNF-α, которые привлекают большое количество моноцитов и нейтрофилов в лёгкие [65, 66, 150].

Причины, по которым COVID-19 протекает в легкой форме или у некоторых пациентов прогрессирует в тяжелое полиорганное, а иногда и фатальное заболевание с дыхательной недостаточностью, малоизучены [79, 150]. В настоящее время изучена роль ряда металлопротеиназ (ММП-1, ММП-8, ММП-9) в патогенезе воспалительных заболеваний легких и системного воспалительного ответа у больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [47, 48]. В одном из исследований уровни ММП-7 и ММП-9 были значительно выше в сыворотке пациентов с ожирением и сахарным диабетом при болезни COVID-19, чем в группе

без ожирения и без сахарного диабета при COVID-19. Оба маркера также были значительно повышены у пациентов с ожирением и сахарным диабетом, у которых развился острый респираторный дистресс синдром (ОРДС), по сравнению с теми, у кого ОРДС не развился в течение всего периода наблюдения [143].

ММП-9 секретируется широким спектром клеток, включая кардиомиоциты, фибробласты, макрофаги, тесно коррелирует с концентрацией ИЛ-6, С-реактивного белка и фибриногена [47, 48]. Установлено, что экспрессия гена ММП-9 повышается у пациентов с COVID-19 [111, 127], является индикатором риска развития дыхательной недостаточности и летального исхода, особенно у тех, кто переносит болезнь в тяжелой форме [111, 160].

ММП-9, как наиболее индуцируемый фермент семейства металлопротеиназ, демонстрирует значительное повышение своей концентрации по нескольким причинам. Одним из ключевых механизмов является миграция лейкоцитов через эндотелиальный монослой в базальную мембрану сосудов, что инициирует каскад иммунных реакций. Активация Т-клеточного звена иммунной системы с последующей секрецией провоспалительных интерлейкинов становится центральным механизмом в регуляции воспалительного ответа и его локализации в лёгочной ткани [111, 160].

В условиях гипоксии, возникающей при дыхательной недостаточности, патологические формы кислорода способствуют усилению деградации соединительнотканного матрикса. Данный процесс приводит к формированию структурных дефектов тканей и развитию воспалительного процесса [47, 48, 111, 160].

В рамках комплексного исследования поражения легочного матрикса проведено исследование уровня матриксной металлопротеиназы-9 у пациентов с новой коронавирусной инфекцией и внебольничными пневмониями. Сравнительный статистический анализ не выявил значимых различий в уровнях ММП-9 между группами, $p > 0,05$. При сопоставлении с нормативными данными здоровых доноров уровень ММП-9 был значительно выше, как при вирусном, так и бактериальном характере воспаления ($p = 0,001$ и $p = 0,004$ соответственно).

В ранний период реконвалесценции сохраняющийся повышенный уровень ММП-9 коррелировал с уровнем С-реактивного белка и креатинфосфокиназы ($r=+0,5$ соответственно, $p=0,027$). Кроме того, обнаружены положительные корреляции между уровнями КФК и ЛДГ ($r=+0,5$, $p=0,013$), на фоне увеличения функциональной активности фагоцитов ($r=+0,5$, $p=0,006$). Не исключено, что уровень ММП-9 поддерживал резидуальное воспаление и повреждение тканей в периоде клинического выздоровления. Проведенное исследование показывает, что концентрация матриксной металлопротеиназы-9 остается повышенной, несмотря на нормализацию традиционных биомаркеров системного воспаления при НКВИ, а в период реконвалесценции сохраняет связь с маркерами тканевого повреждения (СРБ, КФК, ЛДГ). Это подтверждает значение ММП-9 как раннего диагностического и прогностического биомаркера.

В течение двух лет катамнеза после перенесённого COVID-19 риск повторного развития пневмонии у данной группы пациентов был выше в 3,9 раза – ОШ 3,9 (95% ДИ 1,20, 16,40; $p<0,001$).

Концепция мультиморбидности представляет собой комплексный подход, включающий анализ не только основного заболевания, но и сопутствующих фоновых состояний или проблем со здоровьем, которые могут влиять на развитие патологического процесса [23]. Среди независимых факторов, которые могут привести к поражению кишечника при новой коронавирусной инфекции, выделяют женский пол, пожилой возраст, избыточную массу тела, а также наличие сопутствующих психических и других хронических заболеваний [20, 24, 30, 35]. Был проведен анализ фоновой патологии, влияющей на течение COVID-19 инфекции. Важно отметить, что в условиях патологии соединительной ткани наблюдается нарушение структурно-функциональной целостности органов и тканей, что значительно снижает их резистентность к инфекционным агентам и затрудняет адаптационные процессы в организме [26, 37]. Среди больных НКВИ с диареей продолжительность острого периода заболевания была связана с количеством соединительнотканых диспластических проявлений ($r=0,78$; $p<0,001$). Пациенты с максимальным количеством соединительнотканых стигм

(4–8) переносили заболевание дольше. Медиана длительности госпитализации подгруппы 3 с высоким уровнем ФКП соответствовала 11,0 (9,0–16,0) дням. В группе сравнения этот показатель был равен 7,0 (7,0–8,0) дням, $p < 0,0001$.

Установлено, что предиктором тяжести течения заболевания является частота дисэмбриогенетических стигм – ОШ 1,79 (95% ДИ 1,39, 2,31; $p < 0,0001$). Это означает, что у пациентов с дисфункцией соединительной ткани при увеличении количества стигм на единицу, вероятность среднетяжелого течения НКВИ с диарейным синдромом возрастает в 1,79 раза.

По результатам однофакторного логистического регрессионного анализа шесть независимых переменных были ассоциированы с развитием среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19. Наибольшее значение отношения шансов – ОШ 27,04 (95% ДИ 3,47, 210,98; $p = 0,0019$) было выявлено для артериальной гипертензии.

В подгруппе с высоким уровнем ФКП у 96,7% пациентов зафиксировано наибольшее количество стигм дисэмбриогенеза, что указывает на возможную патогенетическую связь между этими состояниями. Кроме того, выявлено наличие выраженной связи между уровнем фекального кальпротектина и тяжестью COVID-19: с возрастанием концентрации данного маркера кишечного воспаления происходит увеличение вероятности развития среднетяжелых и тяжелых форм заболевания. Анализ данных выявил градиент риска: при переходе от группы с нормальными показателями ФКП к каждой последующей категории с более высокой концентрацией маркера, относительный риск тяжелого течения инфекции последовательно возрастал. Согласно расчетам, каждое повышение категории уровня фекального кальпротектина было ассоциировано с увеличением вероятности среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19 в 4,22 раза, ОШ 4,22 (95% ДИ 2,19, 8,13; $p < 0,0001$). Не исключается зависимость между степенью воспалительной активности в кишечнике и тяжестью системных проявлений COVID-19.

Для построения итоговой прогностической модели был применен метод многофакторного логистического регрессионного анализа. Учитывая низкую

частоту встречаемости тяжелых форм заболевания ($n=6$), была использована бинарная регрессионная модель, где зависимой переменной выступало объединенное течение заболевания (среднетяжелое/тяжелое и легкое). Было разработано и проанализировано шесть многофакторных логистических регрессионных моделей, включающих различные комбинации переменных, продемонстрировавших статистическую значимость в однофакторном анализе, (четыре двухфакторных и две трехфакторных) с оценкой качества классификации (Se , Sp).

Наибольшую клиническую значимость продемонстрировала Модель 1, включающая два независимых предиктора: уровень фекального кальпротектина (ФКП) и наличие артериальной гипертензии. Данная модель показала значимые ассоциации с исходом инфекции: повышение уровня ФКП на одну градацию было ассоциировано с увеличением вероятности среднетяжелого и тяжелого течения заболевания в 3,86 раза – ОШ 3,86 (95% ДИ 1,88,7,93; $p=0,0003$), а наличие артериальной гипертензии увеличивало риск в 15,24 раза – ОШ 15,24 (95% ДИ 1,83,126,60; $p=0,0121$).

Наилучшее качество классификации (84,5%) показала модель 1 с включением двух предикторов: уровень ФКП и АГ. Остальные представленные модели имеют также хорошее общее качество (81,4–84,5%), но более низкую специфичность (Рисунок 19).

На основании Модели 1 разработан способ прогнозирования риска среднетяжелого течения COVID-19 инфекции у пациентов с диарейным синдромом. Подана заявка на патент, получена приоритетная справка (ФИПС) № 2026101036 от 20.01.2026 г.

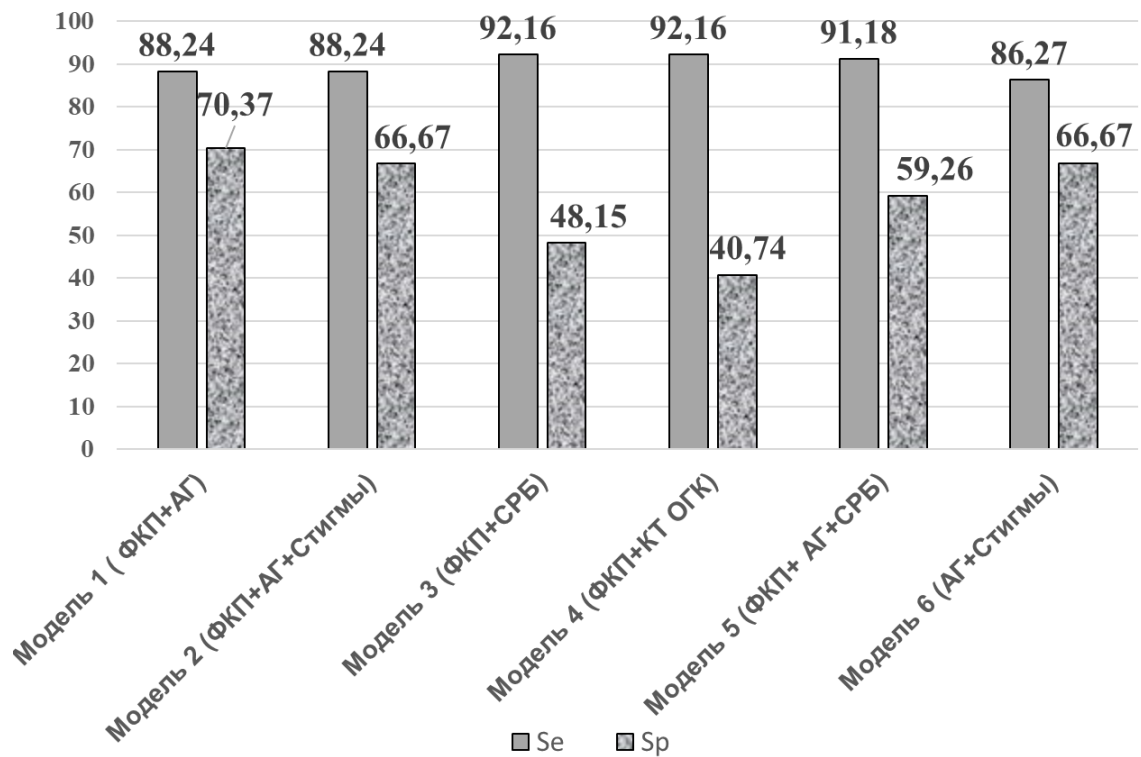


Рисунок 19 – Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа

Для оптимизации терапевтической тактики у пациентов с НКВИ, протекающей с диарейным синдромом, применялся курс цитомукопротективной терапии. Пациенты с НКВИ были разделены на 2 группы: группа «Адиарин+», (n=30), получавшая в комплексной терапии Адиарин, вторая группа («Адиарин-», n=32), не получавшая в комплексной терапии цитомукопротектор Адиарин. Группы были сопоставимы по возрасту, индексу коморбидности, исходной частоте диарейного синдрома ($\chi^2=0,090$, $p=0,764$) и по уровню концентрации фекального кальпротектина в копрофильtrate – $150,2 \pm 55$ мкг/г. Пациенты в двух группах получали идентичную базисную терапию: противовирусную, патогенетическую, симптоматическую в соответствии с «Временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19», версии 11–14 [11–14]. Цитомукопротектор Адиарин (МНН – желатина таннат) назначался по схеме: внутрь по 500 мг за 30 минут до еды через каждые 6 часов в течение 5 дней. Терапия оказала положительное влияние на клинично-лабораторные показатели. В отличие от группы с базисной терапией выраженность диарейного и интоксикационного синдромов была ниже в 1,8 раза,

воспалительного синдрома – в 1,7 раза, а показатель отношения нейтрофилов к лимфоцитам (ОНЛ) уменьшился в 1,2 раза ($p=0,0482$). Отмечалась тенденция к увеличению содержания $CD8^+$ -лимфоцитов в 1,4 раза ($p=0,0605$) без зарегистрированных побочных эффектов, что свидетельствует о хорошей переносимости.

После курса терапии препаратом Адиарин в группе «Адиарин+» у 67,5% был отрицательный результат на фекальный кальпротектин, у 28,7% – слабоположительный, у 3,8% – положительный. В группе «Адиарин-» – у 26,5% отрицательный, у 42,3% слабоположительный, у 31,2% положительный ($\chi^2=9,619$, $p=0,002$). Эти данные подтверждают эффективность применения Адиарина у пациентов с НКВИ с синдромом диареи.

ВЫВОДЫ

1. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), протекающая с диарейным синдромом, характеризуется высоким уровнем фекального кальпротектина, выраженными иммунными нарушениями (лимфопения, дефицит Т-лимфоцитов), большей продолжительностью гастроинтестинальных симптомов и более тяжёлым течением заболевания.

2. В период реконвалесценции выявлена значимая положительная корреляция ММП-9 с С-реактивным белком ($r=0,5$; $p=0,027$), креатинфосфокиназой ($r=0,5$; $p=0,027$) и лактатдегидрогеназой ($r=0,5$; $p=0,013$), а также отрицательная корреляция с показателями фагоцитарной активности нейтрофилов ($r=-0,5$; $p=0,002$), что подтверждает роль ММП-9 как маркера персистирующего воспаления и иммунной дисфункции.

3. Независимыми предикторами среднетяжёлого/тяжёлого течения COVID-19 при наличии диарейного синдрома являются: повышение уровня ФКП – ОШ 3,86 (95% ДИ 1,88,7,93; $p=0,0003$) и артериальная гипертензия – ОШ 15,24 (95% ДИ 1,83,126,60; $p=0,0121$), которые формируют клиническую модель с чувствительностью 88,3% и специфичностью 70,4% для прогнозирования среднетяжёлого и тяжёлого течения заболевания. Дополнительный фактор риска COVID-19 с диарейным синдромом – фенотипические признаки дисфункции соединительной ткани, которые ассоциированы с большей продолжительностью гастроинтестинальных симптомов ($r=0,78$, $p<0,001$).

4. Цитомукопротективная терапия пациентов с диарейным синдромом при COVID-19 уменьшала выраженность диареи в 1,8 раза по сравнению с группой, получающей базисную терапию, а также снижала системный воспалительный ответ (в 1,7 раза, $p<0,05$) при отсутствии побочных реакций.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Материалы, полученные в процессе выполнения данного исследования, позволят врачам первичного звена здравоохранения и врачам инфекционистам на амбулаторном этапе:

1) определить показания для госпитализации в стационар при верифицированном диагнозе новая коронавирусная инфекция (COVID-19), наличии артериальной гипертензии и симптомах диареи;

2) рекомендовать при среднетяжелом/тяжёлом течении для коррекции базисной терапии COVID-19 назначение препарата ®Адиарин в дозе 500 мг каждые 6 часов до полного регресса клинических симптомов (при наличии диарейного синдрома с длительностью более 3-5 дней и уровня ФКП >100 мкг/г.

На уровне инфекционного стационара:

3) проводить мониторинг уровня лимфоцитов, CD4⁺, CD8⁺ субпопуляций, фагоцитарной активности нейтрофилов, ММП-9 для выявления пациентов с персистирующим системным воспалением в периоде реконвалесценции COVID-19 с диарейным синдромом для определения необходимости пролонгированного наблюдения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	-	артериальная гипертензия
АПФ	-	ангиотензинпревращающий фермент
рАПФ-2	-	ангиотензинпревращающий фермент второго типа
АПК	-	антигенпредставляющие клетки
АСТ	-	аспартаттранспептидаза
АЛТ	-	аланинтранспептидаза
БАЛ	-	бронхоальвеолярный лаваж
ВД	-	вегетативная дистония
ВКМ	-	внеклеточная матрица
ВП	-	высокопоточная кислородотерапия
ГБ	-	гипертоническая болезнь
ДНК	-	дезокирибонуклеиновая кислота
Д-димер	-	продукт распада фибрина
ДН	-	дыхательная недостаточность
ЖКТ	-	желудочно-кишечный тракт
ИЛ	-	интерлейкин
ИЛ-6	-	интерлейкин-6
ИБС	-	ишемическая болезнь сердца
ИК	-	индекс коморбидности
КТ ОГК	-	компьютерная томография органов грудной клетки
КП	-	кальпротектин
КФК	-	креатинфосфокиназа
НКВИ	-	новая коронавирусная инфекция
НК	-	натуральные клетки киллеры
ЛПС	-	липополисахарид
ЛДГ	-	лактатдегидрогеназа
ММП	-	металлопротеиназы
ОКИ	-	острые кишечные инфекции
ОРДС	-	острый респираторный дистресс-синдром
ОДН	-	острая дыхательная недостаточность
ПАМ	-	поглотительная активность моноцитов
ПАН	-	поглотительная активность нейтрофилов
ПТИ	-	протромбиновый индекс
ПМК	-	пролапс митрального клапана
ПЦР	-	полимеразная цепная реакция
РНК	-	рибонуклеиновая кислота
СТ	-	соединительная ткань
СРБ	-	С-реактивный белок
СДСТ	-	Синдром дисплазии соединительной ткани
ХОБЛ	-	хроническая обструктивная болезнь легких
ФКП	-	фекальный кальпротектин

ФНО	-	фактор некроза опухоли
УЗИ	-	ультразвуковое исследование
ЦИК	-	циркулирующие иммунные комплексы
ЦНС	-	центральная нервная система
ЭКГ	-	электрокардиография
Эхо-КГ	-	эхокардиография
ADAM	-	металлопротеиназа, принадлежащая к семейству пептидазы
ADAMTS	-	металлопротеиназа, которая расщепляет фактор Виллебранта
CD 3 ⁺	-	рецептор, определяющий Т-лимфоциты
CD 4 ⁺	-	рецептор, определяющий Т-хелперы
CD 8 ⁺	-	рецептор, определяющий цитотоксические Т-лимфоциты
CD 56 ⁺	-	рецептор, определяющий натуральные киллеры
COVID-19	-	коронавирусная инфекция 2019 года
ECM	-	внеклеточный матрикс
EC	-	эндоплазматический ретикулум
IFN	-	интерферон
INF- α	-	интерферон альфа
Ig	-	иммуноглобулин
GALT	-	лимфоидная ткань, ассоциированная с кишечником
HIF	-	индуцированный фактор гипоксии
MNP	-	система моноклеарных фагоцитов
ММП-2	-	желатиназа А
ММП-7	-	протеаза
ММП -9	-	коллагеназа IV типа
PRR	-	специфические внутриклеточные рецепторы патоген-
PAMP	-	ассоциированные молекулярные паттерны
SARS-Cov e2-	-	коронавирус острого респираторного синдрома -2
TNF- α	-	фактор некроза опухоли
TGF- β 1	-	трансформирующий фактор роста
TLR	-	класс клеточных рецепторов с одним трансмембранным фрагментом
TMPRSS2	-	ген, кодирует белок сериновых протеаз
Th 1	-	хелперы 1-го порядка
Th 2	-	хелперы 2-го порядка
ТИМР	-	тканевые ингибиторы металлопротеиназы
VEG-F-B	-	сосудистый эндотелиальный фактор роста

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеева, А. С. Клиническое значение кальпротектина при ревматических заболеваниях / А. С. Авдеева // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т. 56, № 4. – С. 494–499.

2. Автоматический анализ поражения легких при COVID-19: сравнение стандартной и низкодозной компьютерной томографии/ И. А. Блохин, А. В. Соловьев, А. В. Владзимирский [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2022. – Т.37, № 4. – С.114–123.

3. Анализ связи нарушений гемостаза со степенью выраженности дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19: проспективное наблюдательное исследование / М. И. Неймарк, А. П. Момот, М. Г. Николаева, А. Н. Мамаев // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2023. – № 2. – С.77–90.

4. Ардатская, М. Д. Гастроэнтерологические симптомы у пациентов с COVID-19 легкой тяжести: возможности оптимизации антидиарейной терапии / М. Д. Ардатская, Л. И. Буторова, М. А. Калашникова // Терапевтический архив. – 2021. – Т.93, № 8. – С. 923–931.

5. Артериальная гипертензия и неблагоприятное течение COVID-19 среди госпитализированных больных: данные когортного исследования из России / В. И. Подзолоков, А. Е. Брагина, А. И. Тарзиманова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2023. – Т.19, № 1. – С. 4–10.

6. Балмасова, И. П. Современная лабораторная диагностика и биомаркеры инфекционных болезней / И. П. Балмасова // Журнал для непрерывного медицинского образования врачей. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2015. – № 2. – С.18–25.

7. Биомаркеры острого респираторного дистресс-синдрома: проблемы и перспективы их применения / В. А. Пугач, М. А. Тюнин, Т. Д. Власов [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т 16, № 4. – С. 38–46.

8. Борчев, К. Ф. Связь степени поражения легочной ткани с функциональными возможностями пациентов, переболевших коронавирусной пневмонией / К. Ф. Борчев // Журнал медико-биологических исследований. – 2023. – Т. 11, № 4. – С. 440–450.

9. Вершинина, М. В. Бронхолёгочный синдром при дисплазии соединительной ткани: клинико-патогенетическое обоснование принципов диагностики и лечения: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.04 / М. В. Вершинина. – Санкт-Петербург, 2015. – 42 с.

10. Влияние фармакотерапии на иммунный ответ у пациентов с COVID-19 / Н. И. Баранова, Л. А. Чащина, А. И. Болгова, О. Н. Лесина // Казанский медицинский журнал. – 2023. – Т. 104, № 6. – С. 805–812.

11. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 11 (07.05.2021) / Авдеев С. Н., Адамян Л. В., Алексеева Е. И. [и др.]. – URL: <https://clck.ru/3RWn8M> (дата обращения – 10.01.2026).

12. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 12 (21.09.2021) / С. Н. Авдеев, Л. В. Адамян, Е. И. Алексеева [и др.]. – URL: <https://clck.ru/VfSQD> (дата обращения – 10.01.2026).

13. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 13 (14.10.2021) / Авдеев С. Н., Адамян Л. В., Алексеева Е. И. [и др.]. – URL: <https://clck.ru/3RWn8M> (дата обращения – 10.01.2026).

14. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 14 (27.12.2021) / Авдеев С. Н., Адамян Л. В., Алексеева Е. И. [и др.]. – URL: <https://clck.ru/3RWn8M> (дата обращения – 10.01.2026).

15. Гипертоническая болезнь как исход нейроциркуляторной дистонии у пациентов с дисплазией соединительной ткани / Л. А. Демидова, Т. Н. Панова, А.

А. Демидов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 3. – С. 31–38.

16. Глотов, А. В. Клиническая и структурно-функциональная характеристика иммунной системы при дисплазии соединительной ткани: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.04 / А. В. Глотов. – Новосибирск, 2002. – 42 с.

17. Григоркевич, О. С. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы/ О. С. Григоркевич, Г. В. Мокров, Л. Ю. Косова // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2019. – № 2. – С. 3–16.

18. Джулай, Т. Е. Диспластикозависимые патологические состояния как структурные предикторы заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта / Т. Е. Джулай // Верхневолжский медицинский журнал. – 2015. – Т. 14, № 2. – С. 40–44.

19. Диагностика наследственных нарушений соединительной ткани / Э. В. Земцовский, Э. Г. Малев, С. В. Реёва [и др.] // Трансляционная медицина. – 2015. – № 5. – С.73–82.

20. Диарейный синдром у пациентов с новой коронавирусной инфекцией / М. Е. Жарова, И. О. Иваников, Ю. В. Григорьева [и др.] // Доказательная гастроэнтерология. – 2022. – Т. 11, № 4. – С. 46–56.

21. Динамика уровня матриксной металлопротеиназы -9 при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / А. У. Сабитов, Ю. Б. Хаманова, Ю. Н. Москалёва [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2024. – Т. 69, № 7–8. – С. 30–36.

22. Долгих, Т. И. Поражение желудочно-кишечного тракта при COVID-19. Фекальный трансферрин и кальпротектин как лабораторные маркеры повреждения кишечника / Т. И. Долгих // Справочник заведующего КДЛ. – 2021. – № 6. – С. 47–56.

23. Драпкина, О. М. Коморбидность, мультиморбидность, двойной диагноз – синонимы или разные понятия? / О. М. Драпкина, А. М. Шутов, Е. В. Ефремов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т.18, № 2. – С. 65–69.

24. Еремина, Е. Ю. Желудочно-кишечные симптомы у инфицированных SARSCoV-2: акцент на повышенную проницаемость слизистой оболочки / Е. Ю. Еремина // Медицинский алфавит. – 2021. – №20. – С.13–20.
25. Ермолаева, Л. Г. Состояние кишечной микробиоты как прогностический фактор тяжести течения COVID-19 / Л. Г. Ермолаева, С. О. Белозеров, А. А. Добродеева // Заметки ученого. – 2020. – № 13. –С. 32–35.
26. Иванис, В. А. Анализ летальных исходов от COVID-19 в Приморском крае / В. А. Иванис, А. Ф. Попов // ТМЖ. – 2023. – № 2. – С. 54–59.
27. Изменения микробиоты кишечника и их связь с тяжестью заболевания и некоторыми показателями цитокинового профиля у пациентов с COVID-19 / Л. Н. Гуменюк, М. В. Голод, Н. В. Силаева, Л. Е. Сорокина // Вестник РГМУ. – 2022. – Т. 5, № 1. – С. 23–30.
28. Ильина, И. Ю. Особенности иммунного статуса у женщин с дисплазией соединительной ткани / И. Ю. Ильина, В. О. Маликова, Ю. Э. Доброхотова // Вестник РГМУ. – 2011. – № 5. – С. 27–29.
29. Калашников, Е.С. Факторы риска неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19 на основе анализа данных инфекционного госпиталя / Е. С. Калашников, А. Г. Сердюков, Е. А. Полунина // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2023. – № 2. – С. 605–624.
30. Катюхин, В. Н. Фатальные поражения кишечника при коронавирусной инфекции / В. Н. Катюхин, К. Л. Авякян, Н. Г. Хадикова // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2024. – Т.103, № 2. – С. 57–60.
31. Кишкун, А. А. Руководство по лабораторным методам диагностики: для врачей и фельдшеров, оказывающих первичную медицинскую помощь / А. А. Кишкун. – Москва: Ассоц. мед. о-в по качеству: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 779 с.
32. Клеменов, А. В. Первичная недостаточность баугинеевой заслонки как висцеральный фенотипический маркер дисплазии соединительной ткани / А. В. Клеменов, В. Л. Мартынов // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2008. – № 2. – С.83–87.

33. Карта распространения коронавируса 2026: онлайн статистика за сегодня [Электронный ресурс]. - URL: <https://www.kp.ru/doctor/bolezni/karta-rasprostraneniya-koronavirusa/> (дата обращения 16.12.2025).

34. Климов, В. В. Основы иммунологии: учеб. пособие / В. В. Климов. – Томск: СибГМУ, 2017. – 169 с.

35. Клиника и семиотика поражения органов пищеварения при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / Н. Г. Кучеренко, А. К. Ратникова, В. Б. Гриневич [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – № 2. – С. 20–26.

36. Клинико-лабораторные особенности госпитализированных пациентов с инфекцией COVID-19 и ишемической болезнью сердца / О. А. Маркелова, Н. Н. Везикова, И. С. Егорова, Н. В. Корякова // Терапия. – 2022. – № 10. – С. 21–30.

37. Клиническая картина COVID-19 у взрослых пациентов Туркестанской области в зависимости от сопутствующих заболеваний / К. Ж. Садыкова, О. Г. Нускабаева, К. М. Меденбай [и др.] // Наука и здравоохранение. – 2023. – Т. 25, № 5 – С.17–26.

38. Клинические проявления реконвалесценции у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19, в зависимости от длительности постковидного периода и степени поражения легких / Е. А. Праскурничий, С. И. Зенкова, И. В. Триголосова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т. 15, № 6. – С. 78–84.

39. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани / А. И. Мартынов, Г. И. Нечаева, Е. В. Акатова [и др.]; Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ). – URL: <https://clck.ru/3RWpd5> (дата обращения 10.01.2026).

40. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике энтероколита, вызванного *Clostridioides difficile* (*C. difficile*)» / Российская гастроэнтерологическая ассоциация. – URL: <https://clck.ru/3RWpYr> (дата обращения 10.01.2026).

41. Клинические фенотипы и особенности течения постковидного синдрома / А. В. Исаева, М. В. Ветлужская, А. Н. Коробейникова, А. В. Власова // Профилактическая медицина. – 2023. – Т.26, № 9. – С. 66–73.
42. Концентрация фекального кальпротектина в дифференциальной диагностике заболеваний кишечника / М. Ф. Осипенко, М. А. Ливзан, М. И. Скалинская, Е. А. Лялюкова // Терапевтический Архив. – 2015. – № 2. – С. 30–33.
43. Конюшевская, А. А. Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Пульмонологические аспекты / А. А. Конюшевская, М. А. Франчук // Огляд літератури. – 2012. – Т. 42, № 7. – С. 147–154.
44. Макарьянц, Н. Н. Применение физической легочной реабилитации в составе комплексной терапии у пациентов с интерстициальными поражениями легких различной этиологии / Н. Н. Макарьянц, А. З. Ахмедова, А. А. Тарасова // Практическая пульмонология. – 2023. – № 3. – С. 43–50.
45. Маркеры местного и системного воспаления при диарейном синдроме при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / Ю. Н. Москалёва, А. У. Сабитов, Ю. Н. Хаманова [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. – 2023. – Т. 31, № 10. – С.62–70.
46. Маркова, Т. Н. Влияние ожирения на исходы COVID-19 у госпитализированных пациентов / Т. Н. Маркова, А. А. Анчутина, А. А. Бодранец // Альманах клинической медицины. – 2022. – Т. 50, № 8. – С. 471–480.
47. Матриксные металлопротеиназы как медиатор патогенетических процессов / Т. В. Василькова, А. Ю. Тимофеев, П. Ю. Данович [и др.] // Интернаука. – 2017. – № 27. – С. 10–11.
48. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (Обзор) / Л. Н. Рогова, Н. В. Шестернина, Т. В. Замечник, И. А. Фастова // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. 18, № 2. – С. 86–89.
49. Метаболизм коллагеновых волокон на фоне возрастных изменений / О. Капулер, Б. Сельская, А. Галеева, Ф. Камилов // Врач. – 2015. – № 8. – С. 64–68.

50. Микробиота кишечника как отдельная система организма / Ю. В. Юдина, А. А. Корсунский, А. И. Аминова [и др.] // Доказательная гастроэнтерология. – 2019. – Т. 8, № 4-5. – С. 36–43.

51. Нейтрофилы, лимфоциты и их соотношение как предикторы исходов у больных COVID-19 / Б. И. Кузник, Ю. Н. Смоляков, В. Х. Хавинсон, К. Г. Шаповалов // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2021. – Т. 65, № 4. – С. 34–41.

52. Нечаева, Г. И. Патология органов пищеварения у пациентов с дисплазией соединительной ткани / Г. И. Нечаева, Е. А. Лялюкова, Н. Н. Мекина // Казанский медицинский журнал. – 2007. – Т. 88, № 5. – С. 76–81.

53. Нечаева, Г.И. Диагностика дисплазии соединительной ткани у лиц среднего и пожилого возраста в практике семейного врача / Г. И. Нечаева, И. А. Викторова, И. Ю. Калинина // Российский семейный врач. – 2004. – Т. 8, № 2. – С. 47–54.

54. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения / В. Т. Ивашкин, О. Ю. Зольникова, А. В. Охлобыстин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2020. – Т. 30, № 3. – С. 7–13.

55. Ожирение и COVID 19 / Е. Н. Кравчук, А. Е. Неймарк, А. Ю. Бабенко, Е. Н. Гринева // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т.26, № 4. – С. 439–445.

56. Опыт применения желатина танната в комплексной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) / Ю. Н. Москалёва, Ю. Б. Хаманова [и др.] // Лечащий врач. – 2023. – Т. 26, № 2. – С. 53–58.

57. Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы при респираторных вирусных инфекциях / Г. П. Ишмурзин, О. А. Серебрякова, К. Н. Сюзев [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2022. – Т.37, № 4. – С. 31–37.

58. Особенности гематологических и гемостазиологических показателей при коронавирусной инфекции COVID-19 и внебольничной пневмонии / Е. А.

Бородулина, Ж. П. Васнева, Е. С. Вдоушкина [и др.] // Acta Biomedica Scientific. – 2021. – Т.6, № 1. – С. 40–47.

59. Особенности иммунных нарушений при внебольничных пневмониях / Г. А. Мавзютова, Р. М. Фазлыева, Е. Б. Тюрина [и др.] // Медицинская иммунология. – 2007. – Т. 9, № 6. – С. 605–612.

60. Особенности клинической картины пациентов с COVID-19, госпитализированных в многопрофильный соматический стационар / О. А. Маркелова, Н. Н. Везикова, С. Н. Кондричина, О. Ю. Барышева // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». – 2021. – № 5. – С. 23–33.

61. Особенности течения ИБС у пациентов, перенёсших COVID-19, с аортокоронарным шунтированием в анамнезе / А. О. Логинова, Е. И. Тарловская, Л. Н. Анцыгина, П. В. Пименова // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2023. – Т.4, № 2. – С.46–55.

62. Ось «легкие – кишечник» и COVID-инфекция / В. П. Новикова, А. И. Хавкин, А. В. Горелов, А. В. Полунина // Инфекционные болезни. – 2021. – Т. 19, № 1. – С. 91–96.

63. Отдаленные результаты лечения COVID-19-ассоциированных пневмоний у пациентов Гродненской области / С. Н. Демидик, С. Б. Вольф, О. Н. Могилевец [и др.] // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2023. – Т. 21, № 3. – С. 231–236.

64. Оценка взаимосвязи рентгенологических изменений и степени тяжести заболевания у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 / А. Д. Струтынская, Д. С. Кошурников, И. Е. Тюрин, М. А. Карнаушкина // Альманах клинической медицины. – 2021. – Т.49, № 2. – С. 171–178.

65. Патогенез COVID-19 / А. Е. Абатуров, Е. А. Агафонова, Е. Л. Кривуша, А. А. Никулина // Здоровье ребенка. – 2020. – Т. 15, № 2. – С. 133–144.

66. Патогенез начальных стадий тяжелой формы COVID-19 / А. С. Голота, Т. А. Камилова, О. В. Шнейдер [и др.] // Клиническая практика. – 2021. – Т.12, № 2. – С. 83–102.

67. Патогенетические аспекты цитомукопротективной терапии острых кишечных инфекций / А. А. Плоскирева, Т. А. Руженцова, И. Т. Щербаков [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – Т.125, № 1. – С. 65–73.

68. Патология пищеварительной системы, ассоциированной с COVID-19/ Е. В. Мороз, Е. С. Тарасова, С. Ю. Агафонова, Е. Н. Грачева // Медицинский вестник ГВКГ им. Н. Н. Бурденко. – 2021. – Т. 3, № 1. – С. 26–36.

69. Половые и гендерные особенности новой коронавирусной инфекции (COVID-19)/ А. Мамыева, Ш. Мусаева, С. Жыргалбекова [и др.] // Бюллетень науки и практики. – 2022. – Т. 8, № 5. – С. 362–378.

70. Поражение желудочно-кишечного тракта при COVID-19 / Л. Д. Садретдинова, Х. Х. Ганцева, Д. С. Вишняков [и др.] // Профилактическая медицина. – 2022. – Т. 25, № 7. – С. 106–115.

71. Потапнев, М. П. Цитокиновый шторм: причины и последствия / М. П. Потапнев // Иммунология. – 2021. – Т.42, № 2. – С. 175–188.

72. Потапов, М. П. Клинико-лабораторные критерии неспецифической дисплазии соединительной ткани как предикторы рецидива варикозной болезни нижних конечностей / М. П. Потапов // Флебология. – 2013. – № 4. – С. 25–31.

73. Потенциальные предикторы тяжелого течения и исхода внебольничной пневмонии / Е. В. Волочкова, О. Н. Титова, Н. А. Кузубова, Е. С. Лебедева // Пульмонология. – 2023. –Т. 33, № 2. – С. 225–232.

74. Предикторы тяжелого течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19): дизайн исследования / Т. А. Мищенко, П. А. Ермакова, А. А. Ермакова [и др.] // Терапевтический архив. – 2022. – Т.94, № 11. – С. 1246–1251.

75. Распространенность дисплазии соединительной ткани (обзор литературы) / В. О. Дедова, Н. Я. Доценко, С. С. Боев, И. А. Шехунова // Медицинские и фармацевтические науки. – 2011. – № 2. – С. 1–10.

76. Распространенность эндокринной патологии у больных с синдромом дисплазии соединительной ткани / Л. А. Иванова, С. Г. Канорский, И. В. Король,

Н. В. Выткалова // Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке». – 2007. – Т. 9, № 8. – С. 310–311.

77. Роль нарушений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в генезе дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19 / М. И. Неймарк, Д. П. Эпп, М. Г. Николаева [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 3. – С. 14–22.

78. Роль циркулирующих биомаркеров у пациентов, перенесших COVID-19 / О. А. Осипова, Р. Н. Шепель, О. А. Каруцкая [и др.] // Актуальные проблемы медицины. – 2023. – Т.46, № 3. – С. 231–244.

79. SARS-CoV-2: что позволило вирусу вызвать длительную пандемию? / Д. В. Печкуров, А. А. Романова, О. А. Савватеева [и др.] // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2023. – Т.11, № 7. – С. 742–750.

80. Саливончик, Д. П. Энергетический коллапс при COVID-19: новые маркёры диагностики, аспекты лечения / Д. П. Саливончик, Е. И. Саливончик // Журнал кардиореспираторных исследований. – 2021. – № 2. – С. 68–76.

81. Смирнов, В. С. Врожденный иммунитет при коронавирусной инфекции / В. С. Смирнов, А. А. Тотолян // Инфекция и иммунитет. – 2020. – Т. 10, № 2. – С. 259–268.

82. Смольнова, Т. Ю. Динамика фенотипических признаков синдрома дисплазии соединительной ткани в различные возрастные периоды. Актуальность проблемы в акушерстве и гинекологии / Т. Ю. Смольнова, Л. В. Адамян // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 4. – С. 74–79.

83. Содержание свободной металлопротеиназы ММР-9 и комплекса ММР-9/ТИМР-1 в сыворотке крови при стабильном течении хронической обструктивной болезни легких, ассоциированной с ишемической болезнью сердца / В. А. Невзорова, Т. В. Тилик, Е. А. Гирифанов [и др.] // Пульмонология. – 2011. – Т. 2. – С. 75–80.

84. Состояние иммунной системы у пациентов с различной степенью тяжести COVID-19 / Л. В. Кречетова, Е. В. Инвиева, В. Ф. Садыков [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 8. – С. 75–85.

85. Сравнение основных шкал оценки тяжести поражения легких при COVID-19 по данным компьютерной томографии и оценка их прогностической ценности / Ю. С. Кудрявцев, М. М. Берегов, А. Б. Бердалин, В. Г. Лелюк // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2021. – Т. 102, № 5. – С. 296–303.

86. Сравнительный анализ применения тоцилизумаба при тяжелых COVID-19-ассоциированных пневмониях у пациентов разных возрастных групп / Д. С. Фомина, Н. Г. Потешкина, И. П. Белоглазова [и др.] // Пульмонология. – 2020. – Т. 30, № 2. – С. 164–172.

87. Структура коморбидности при аневризме восходящей аорты / И. А. Гончарова, Д. С. Панфилов, С. А. Беляева [и др.] // РКЖ. – 2022. – Т. 27, № 12. – С. 64–73.

88. Факторы риска раннего развития септического шока у больных тяжелым COVID-19 / П. А. Глыбочко, В. В. Фомин, С. В. Моисеев [и др.] // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 11. – С. 17–23.

89. Фомина, Л. А. Гастроэнтерологические проявления SARS-COV-2 и возможные последствия перенесенной инфекции / Л. А. Фомина, К. Е. Немиров, Е. М. Сахарова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – Т. 200, № 4. – С. 9–13.

90. Хасаева, Е. И. Противодиарейные препараты / Е. И. Хасаева, Л. Е. Деулина // Инновации. Наука. Образование. – 2021. – № 48. – С. 2567–2570.

91. Хутаева, К. А. Уровень белка BCL-2 у пожилых пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-COV-2 при выписке в зависимости от степени дыхательной недостаточности, степени поражения легких по данным компьютерной томографии и количества коморбидных заболеваний / К. А. Хутаева, А. А. Демидов // Вестник новых медицинских технологий. – 2024. – Т. 31, № 1 – С. 19–23.

92. Чамсутдинов, Н. У. Поражение органов пищеварения у пациентов с COVID-19 / Н. У. Чамсутдинов, Д. Н. Абдулманапова // Вестник ДГМА. – 2020. – Т. 37, № 4. – С. 63–73.

93. Черешнева, Н.Д. Влияние вакцинации и сопутствующей патологии на тяжесть течения COVID-19 у пожилых пациентов / Н. Д. Черешнева, В. И. Тимошилов // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2022. – Т. 24, № 5. – С. 88–94.
94. Чучалин, А. Г. Затяжная пневмония / А. Г. Чучалин // Терапевтический архив. – 2015. – Т. 87, № 3. – С. 4–9.
95. Шампейбун, С. Кальций-связывающие петли I и II кальпротектин S100A9 необходимы для устойчивости кератиноцитов к бактериальной инвазии / С. Шампейбун // Молекулярные основы клеточной биологии и биологии развития. – 2009. – № 11. – С. 7078–7090.
96. Шептулин, А. А. Диарея у пациентов с инфекцией COVID-19 / А. А. Шептулин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2020. – Т.30, № 6. – С. 51–56.
97. Эффективность патогенетической терапии при инфекционных диареях у детей в условиях эпидемии COVID-19 / Д. А. Хавкина, Т. А. Руженцова, Р. В. Попова [и др.] // Медицинский совет. – 2020. – № 18. – С. 95–100.
98. Эффективность применения сорбированных пробиотиков в комплексной терапии пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. Часть 1. Период разгара клинических проявлений / Е. Р. Мескина, Е. Е. Целипанова, М. К. Хадисова [и др.] // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93, № 4. – С. 456–464.
99. Эффективность энтеросорбентов в лечении диспептических нарушений у пациентов с новой коронавирусной инфекцией / С. Н. Орлова, О. В. Дудник, М. А. [и др.] // Главный врач. – 2021. – Т. 76, № 1. – С. 35–38.
100. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M. E. Charlson, P. Pompei, K. L. Ales, C. R. McKenzie // J. Chron. Dis. – 1987. – Vol. 40, № 5. – P. 373–383.
101. Ahlawat, S.A. Immunological co-ordination between gut and lungs in SARS-CoV-2 infection / S. A. Ahlawat, K. K. Sharma // Virus Res. – 2020. – Vol. 286. – P.1 – 10.

102. Altered gut microbiota patterns in COVID-19: Markers for inflammation and disease severity / C. Chakraborty, A. R. Sharma, M. Bhattacharya [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2022. – Vol. 28, № 25. – P. 2802–2822.

103. Blanco-Melo, D. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19 / D. Blanco-Melo, B. E. Nilsson-Payant, W.-C. Liu // *Cell.* – 2020. – Vol. 181, № 5. – P. 1036–1045.

104. Budden, K. F. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut–lung axis / K. F. Budden, S. L. Gellatly, D. L. A. Wood // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2017. – Vol. 15, № 1. – P. 55–63.

105. Cao, Y. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis / Y. Cao // *J. Med. Virol.* – 2020. – Vol. 92. – P. 1449 – 1459.

106. Carfi, A. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19 / A. Carfi, R. Bernabei // *JAMA.* – 2020. – Vol. 324, № 6. – P. 603–605.

107. Chan, J.F.W. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan / J.F.W. Chan, K. H. Kok, Z. Zhu // *Emerg. Microbes Infect.* – 2020. – Vol. 9, № 1. – P. 221–236.

108. Concas, G. Twelve Months with COVID-19: What Gastroenterologists Need to Know / G. Concas, M. Barone, R. Francavilla // *Dig. Dis. Sci.* – 2022. – Vol. 67, № 7. – P. 2771–2791.

109. Costela-Ruiza V. J. SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease / V. J. Costela-Ruiza, R. Illescas-Montesa // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2020. – Vol. 54. – P. 62–75.

110. Cytokine storm in COVID-19 – immunopathological mechanisms clinical considerations and therapeutic approaches: the REPROGRAM consortium position paper / S. Bhaskar, A. Sinha, M. Banach [et al.] // *Front. Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 1648.

111. D'Avila-Mesquita, C. MMP-2 and MMP-9 levels in plasma are altered and associated with mortality in COVID-19 patients / C. D'Avila-Mesquita, A. E. S. Couto // *Biomed. Pharmacother.* – 2021. – Vol. 142. – P. 1–9.

112. Docherty, A. Features of 16,749 hospitalised UK patients with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol / A. B. Docherty, E. M. Harrison // *BMJ*. – 2020. – Vol. 369. – DOI: 10.1136/bmj.m1985.

113. Dzhulay, G. S. Clinical and pathogenic features of COVID-19- associated diarrhea syndrome / G. S. Dzhulay, T. E. Dzhulay // *Exp. Clin. Gastroenterol.* – 2022. – Vol. 9. – P. 276–283.

114. Estes, M. K. G. Rotaviruses / M. K. G. Estes // *Fields Virology* / Eds. M. K. G. Estes, D. M. Knipe, P. M. Howley [et al.]. - 6th Edition. – Wolter Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2013. – P. 1347–1401.

115. Faecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19 / M. Effenberger, F. Grabherr, L. Mayr [et al.] // *Gut*. – 2020. – Vol. 69, № 8. – P. 1543–1544.

116. Farahdina, C. Effectiveness of gelatin tannate among children with acute diarrhea: a systematic review and meta-analysis / C. Farahdina // *BIRCI-Journal*. – 2021. – Vol. 4, № 3. – P. 4518–4528.

117. Fernandes, Q. Emerging COVID-19 variants and their impact on SARS-CoV-2 diagnosis, therapeutics and vaccines / Q. Fernandes, V. P. Inchakalody, M. Merhi // *Ann. Med.* – 2020. – Vol. 54, № 1. – P. 524–540.

118. Ferreira, C. Gut microbiota dysbiosis – immune hyperresponse – inflammation triad in coronavirus disease 2019 (COVID-19): Impact of pharmacological and nutraceutical approaches / C. Ferreira, S. D. Viana, F. Reis // *Microorganisms*. – 2020. – Vol. 8. – DOI:10.3390/microorganisms8101514.

119. Gao, Q.Y. 2019 Novel coronavirus infection and gastrointestinal tract / Q. Y. Gao, Y. X Chen, J. Y. Fang // *J. Dig. Dis.* – 2020. – Vol. 21, № 3. – P. 125–126.

120. Garrigues, E. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19 / E. Garrigues, P. Janvier // *J. Infect.* – 2020. – Vol. 81, № 6. – P. 847–998.

121. Gastrointestinal disease and COVID-19: a review of current evidence / F. Chen, Z. Dai, C. Huang [et al.] // *J. Dig. Dis.* – 2022. – Vol. 40, № 4. – P. 506–514.

122. Giron, L. B. Plasma Markers of Disrupted Gut Permeability in Severe COVID-19 Patients / L. B. Giron, H. Dweep, X. Yin // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 1–16.
123. Gisbert, J.P. Questions and answers on the role of faecal calprotectin as a biological marker in inflammatory bowel disease / J.P. Gisbert // *Dig. Liver Dis.* – 2009. – Vol.41. – P. 56—66.
124. Golonka, R. M. Harnessing innate immunity to eliminate SARS-CoV-2 and ameliorate COVID-19 disease / R. M. Golonka, P. Saha, B. S. Yeoh // *Physiol. Genomics.* – 2020. – Vol. 52, № 5. – P. 217– 221.
125. Gu, J. COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal- Oral Transmission / J. Gu, B. Han, J. Wang // *Gastroenterology.* – 2020. – Vol. 158, № 6. – P. 1518–1519.
126. Gut microbiota disruption in COVID-19 or Post-COVID Illness Association with severity biomarkers: A Possible Role of Pre /Pro-biotics in manipulating microflora / K. S Alharbi, Y. Singh, W. Hassan Almalki [et al.] // *Chem. Biol. Interact.* – 2022. – Vol. 358. – P.1–12.
127. Hardy, E. Targeting MMP-regulation of inflammation to increase metabolic tolerance to COVID-19 pathologies: a hypothesis / E. Hardy // *Biomolecules.* – 2021. – Vol.11, № 390. – P.1-20.
128. Hashimoto, T. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation / T. Hashimoto, T. Perlot, A. Rehman // *Nature.* – 2012. – Vol. 487, № 7408. – P. 477–481.
129. Hohlfeld, J. M. The role of surfactant in asthma / J. M. Hohlfeld // *Respir. Res.* –2002. –Vol. 3, № 1–P. 1–8.
130. Huffnagle, G. B. The microbiota and allergies/asthma / G. B. Huffnagle // *PLoS Pathog.* – 2010. – Vol. 6, № 5. – P. 1–3.
131. Joyce, S.A. The gut microbiota and the metabolic health of the host / S.A. Joyce // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 30. – P. 120-127.

132. Ka, S. Ch. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong cohort: systematic review and meta-analysis / S. C. Ka, I. F. N. Hung // *Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 159, № 1. – P. 81–95.

133. Karaarslan, F. Post discharge rheumatic and musculoskeletal symptoms following hospitalization for COVID 19: prospective follow up by phone interviews / F. Karaarslan, F. Demircioğlu Güneri // *Rheumatol. Int.* – 2021. – Vol. 41. – P. 1263–1271.

134. Kim, J. Fecal Calprotectin Level Reflects the Severity of Clostridium difficile Infection / J. Kim, H. Kim, H. J. Oh // *Ann. Lab. Med.* – 2017. – Vol. 37, № 1. – C. 53–57.

135. Kyle, B. D. Fecal calprotectin, CRP and leucocytes in IBD patients: comparison of biomarkers with biopsy results / B. D. Kyle, T. A. Agbor, S. Sharif // *J. Can. Assoc. Gastroenterol.* – 2020. – Vol. 4, № 2. – P. 84-90.

136. Leung, J. S. M. Interaction between gut microbiota and COVID-19 and its vaccines / J. S. M. Leung // *World J. Gastroenterol.* – 2022. – Vol. 28, № 40 – P. 5801–5806.

137. Liu, L. Potent neutralizing antibodies against multiple epitopes on SARS-CoV-2 spike / L. Liu, P. Wang, M. S. Nair // *Nature*. – 2020 – Vol. 584. – P. 450–456.

138. Mago, S. The usefulness of fecal calprotectin in the era of the COVID-19 pandemic / S. Mago, H. Vaziri, M. Tadros // *Gastroenterology*. – 2021. – Vol. 160, №7 – P. 2623–2625.

139. Mazza, S. A fatal case of COVID-19 pneumonia occurring in a patient with severe acute ulcerative colitis / S. Mazza, A. Sorce, F. Peyvandi // *Gut*. – 2020. – Vol. 69, № 6 – P. 1148–1149.

140. Michałek, D. Efficacy and safety of gelatine tannate for the treatment of acute gastroenteritis in children: protocol of a randomized controlled trial / D. Michałek, M. Kołodziej // *BMJ Open*. – 2016. – Vol. 6. – P.1–4.

141. Mönkemüller, K. COVID-19 coronavirus, SARS-CoV-2 and the small bowel / K. Mönkemüller, L. Fry, S. Rickes // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* – 2020. – Vol.112, № 5 – P. 383–388.

142. Mori, A. Evaluation of serum calprotectin levels in patients with inflammatory bowel disease / A. Mori, K. Mitsuyama, R. Sakemi // *Kurume Med. J.* – 2021. – Vol. 66, № 4. – P. 209–215.
143. Nasr, El-Din A. Impact of high serum levels of MMP-7, MMP-9, TGF- β and PDGF macrophage activation markers on severity of COVID-19 in obese-diabetic patients / El-Din A. Nasr, K. A. E. Ata, A. R. Abdel-Gawad // *Infect. Drug. Resist.* – 2021. – Vol. 14. – P. 4015–4025.
144. Nobel, Y. R. Relationship between body composition and death in patients with COVID-19 differs based on the presence of gastrointestinal symptoms / Y. R. Nobel, S. H. Su, M. R. Anderson // *Dig. Dis. Sci.* – 2022. – Vol. 67, № 9. – P. 4484–4491.
145. Ojetti, V. COVID-19 and intestinal inflammation: Role of fecal calprotectin / V. Ojetti, A. Saviano, M. Covino // *Dig. Liver Dis.* – 2020. – Vol. 52, № 11. – P. 1231–1233.
146. Sadiye, M. Clinical presentations of pain in patients with COVID-19 infection / M. Sadiye // *Ir. J. Med. Sci.* – 2021. – Vol. 190. – P. 913–917.
147. Sahu, T. Current understanding of the impact of COVID-19 on gastrointestinal disease: Challenges and openings / T. Sahu, A. Mehta, Y. K. Ratre // *World J. Gastroenterol.* – 2021. – Vol. 27, № 6. – P. 449–469.
148. Samuelson, D. R. Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota / D. R. Samuelson, D. A. Welsh, J. E. Shellito // *Front. Microbiol.* – 2015. – Vol. 6, № 1085. – P. 1–14.
149. Sánchez-Cerrillo, I. COVID-19 severity associates with pulmonary redistribution of CD1c⁺ DCs and inflammatory transitional and nonclassical monocytes / I. Sánchez-Cerrillo, P. Landete, B. Aldave // *J. Clin. Invest.* – 2020. – Vol. 130, № 12. – P. 6290-6300.
150. Shafqat, A. Mechanistic insights into the immune pathophysiology of COVID-19; an in-depth review / A. Shafqat, S. Shafqat, S.A. Salameh // *Front. Immunol.* – 2022. – Vol. 13, № 835104. – P. 1–25.

151. Songqiao, L. Clinical characteristics and risk factors of patients with severe COVID-19 in Jiangsu province, China: a retrospective multicentre cohort study / L. Songqiao // *BMC Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 20, № 584. – P. 1-9.

152. Tajmirriahi, M. The clinical manifestation and outcome of COVID-19 in patients with a history of ischemic heart disease; a retrospective case-control study / M. Tajmirriahi, R. Sami // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2023. – Vol. 23, № 241 –P. 1–9.

153. Tarik, A. Gastrointestinal manifestations with COVID-19 virus infection: A Moroccan prospective study / A. Tarik, R. Soukaina, M. Samir // *Arab. J. Gastroenterol.* – 2021– Vol. 22, № 4. – P. 305–309.

154. Tesini, B. L. COVID-19 [Electronic resource] / B. L Tesini // *MSD.* – 2023. – URL: <https://www.msdmanuals.com/professional/infectious-diseases/covid-19/covid-19> (date of request: 10.01.2026).

155. Thakur, V. Multi-Organ Involvement in COVID-19: Beyond Pulmonary Manifestations / V. Thakur, R. K. Ratho, P. Kumar // *JCM.* – 2021. – Vol. 10, № 3. – P.1–19.

156. The COVID-19 puzzle: deciphering pathophysiology and phenotypes of a new disease entity / F. Marcin, M. F. Osuchowski, M. S. Winkler, T. Skirecki // *Lancet Respir. Med.* – 2021. – Vol. 9. – P. 622–642.

157. Thuluvath, P. J. What GI physicians need to know during COVID-19 pandemic / P. J. Thuluvath, J. J. Alukal, N. Ravindran // *Dig. Dis. Sci.* – 2021. – Vol. 66. – P. 2865–2875.

158. Tiotropium bromide inhibits TGF- β -induced MMP production from lung fibroblasts by interfering with Smad and MAPK pathways in vitro / K. Asano, Y. Shikama, N. Shoji [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2010. – Vol.5. – P. 277-286.

159. Troisi, J. COVID-19 and the gastrointestinal tract: Source of infection or merely a target of the inflammatory process following SARS-CoV-2 infection? / J. Troisi, G. Venutolo, M. Tanyà // *World J. Gastroenterol.* – 2021. – Vol. 27, № 14. – P. 1406–1418.

160. Ueland, T. Distinct and early increase in circulating MMP-9 in COVID-19 patients with respiratory failure / T. Ueland, J. Holter, A. Holten // *J. Infect.* – 2020. – Vol. 81. – P. 41–43.

161. Vanderbeke, L. Monocyte-driven atypical cytokine storm and aberrant neutrophil activation as key mediators of COVID-19 disease severity / L. Vanderbeke, P. Van Mol, Y. Van Herck // *Nat. Commun.* – 2021. – Vol. 12, № 4117. – P.1–15.

162. Vanichkachorn, G. Post COVID-19 syndrome (Long Haul Syndrome): description of a multidisciplinary clinic at Mayo clinic and characteristics of the initial patient / G. Vanichkachorn, R. Newcomb // *Mayo Clin. Proc.* – 2021. – Vol. 96, № 7. – P. 1782–1791.

163. Vernia, F. COVID-19 and Gastrointestinal Tract: From Pathophysiology to Clinical Manifestations / F. Vernia, H. Ashktorab // *Medicina.* – 2023. – Vol. 59, № 10. – DOI: 10.3390/medicina59101709.

164. Wang, C.-Y. SARS coronavirus papain-like protease up-regulates the collagen expression through non-Samd TGF- β 1 signaling / C.-Y. Wang, C.-Y. Lu // *Virus Res.* – 2017. – Vol. 235. – P. 58–66.

165. Wang, D. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China / D. Wang // *JAMA.* – 2020. – Vol. 323, № 11. – P. 1061–1069.

166. Wang, Y. Are gastrointestinal symptoms associated with higher risk of Mortality in COVID-19 patients? A systematic review and meta-analysis / Y. Wang, Y. Li, Y. Zhang // *BMC Gastroenterol.* – 2022. – Vol. 22, № 106. – P. 1–15.

167. Wang, Y. Associations between CT pulmonary opacity score on admission and clinical characteristics and outcomes in patients with COVID-19 / Y. Wang, H. Luo // *Intern. Emerg. Med.* – 2022. – Vol. 17. – P. 153–163.

168. Wang, Y. Respiratory failure among patients with COVID-19 in Jiangsu province, China: a multicentre retrospective cohort study / Y. Wang, H. Luo, S. Liu // *Epidemiol. Infect.* – 2021. – Vol. 149. – P.1-8.

169. Willeford, A. CaMKII δ -mediated inflammatory gene expression and inflammasome activation in cardiomyocytes initiate inflammation and induce fibrosis / A. Willeford, T. Suetomi, A. Nickle // *JCI Insight*. – 2018. – Vol. 3, № 12. – P.1–19.
170. Woessner, J. F. Jr. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling / J. F. Woessner Jr. // *FASEB J*. –1991. – Vol. 5. –P. 2145–2154.
171. World Health Organization 2023 data.who.int, WHO Coronavirus (COVID-19) dashboard > Cases [Electronic resource] // World Health Organization: site. – URL: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases> (date of request: 12.06.2025).
172. Wynn, T. A. Macrophages in tissue repair, regeneration, and fibrosis / T. A. Wynn, K. M. Vannella // *Immunity*. – 2016. – Vol. 44, №3. – P. 450–462.
173. Xiao, F. Infectious SARS-CoV-2 in feces of patient with severe COVID-19 / F. Xiao, J. Sun, Y. Xu // *Emerg. Infect. Dis*. – 2020. – Vol. 26, № 8. – P. 1920–1922.
174. Yomogida, K. Post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection among adults aged ≥ 18 years - Long Beach, California, April 1 - December 10 / K. Yomogida // *MMWR*. – 2021. – Vol. 70, № 37. – P. 1274--1277.
175. Zang, R. TMPRSS2 and TMPRSS4 promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes / R. Zang, M. F. G. Castro, B. T. Mc Cune // *Sci. Immunol*. – 2020. – Vol. 5, № 47. – P.1–14.
176. Zhang, H. Pathogenesis and Mechanism of Gastrointestinal Infection with COVID-19 / H. Zhang, B. Shao, Q. Dang // *Front. Immunol*. –2021. – Vol.12, № 674074. – P.1–12.
177. Zheng, H. Y. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients / H. Y. Zheng, M. Zhang, C. X. Yang // *Cell Mol. Immunol*. – 2020. – Vol. 17, № 5. – P. 541–543.
178. Zheng, M. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients / M. Zheng, Y. Gao, G. Wang // *Cell Mol. Immunol*. – 2020. – Vol. 17, № 5. – P. 533–535.

179. Zhihua, Y. Traditional Chinese medicine against COVID-19: Role of the gut microbiota / Y. Zhihua, L. Yangxi, L. Wang // *Biomed. Pharmacother.* – 2022. – Vol. 149. – DOI: 10.1016/j.biopha.2022.112787.