



УТВЕРЖДЕНЫ

17-м Национальным Конгрессом Терапевтов
и 25-м съездом Научного общества
гастроэнтерологов России
Москва, 12–14 октября 2022 г.

Разработчики, профессиональные ассоциации:

Российское научное
медицинское общество терапевтов (РНМОТ);
Научное общество гастроэнтерологов России (НОГР)



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-208-12-4-68>

Поражения органов пищеварения при постковидном синдроме. Клинические рекомендации

Гриневич В.Б.¹, Лазебник Л.Б.², Кравчук Ю.А.¹, Радченко В.Г.¹, Ткаченко Е.И.¹, Першко А.М.¹, Селивёрстов П.В.¹, Саликова С.П.¹, Жданов К.В.¹, Козлов К.В.¹, Макиенко В.В.¹, Потапова И.В.¹, Иванюк Е.С.¹, Егоров Д.В.¹, Сас Е.И.¹, Коржева М.Д.¹, Козлова Н.М.³, Ратникова А.К.⁴, Ратников В.А.⁴, Ситкин С.И.^{10,16}, Болиева Л.З.¹⁷, Туркина С.В.⁸, Абдулганиева Д.И.⁹, Ермолова Т.В.¹⁰, Кожевникова С.А.¹¹, Тарасова Л.В.¹², Мязин Р.Г.⁸, Хомерики Н.М.¹³, Пилат Т.Л.⁵, Кузьмина Л.П.^{5,6}, Ханферьян Р.А.⁷, Новикова В.П.¹⁴, Полунина А.В.¹⁴, Хавкин А.И.¹⁵

- ¹ Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, 194044, Санкт-Петербург, улица Академика Лебедева, д.6, Россия
- ² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1, Россия
- ³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Иркутский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д.1, Россия
- ⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства, 194291, Санкт-Петербург, пр. Культуры, д.4, Россия
- ⁵ Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова, 105275, Россия, Москва, проспект Буденного, д.31, Россия
- ⁶ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2, Россия
- ⁷ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Российский университет дружбы народов, 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6, Россия
- ⁸ Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 400131, Волгоградская область, г. Волгоград, площадь Павших борцов, д.1, Россия
- ⁹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Казанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 420012, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бултерова, д.49, Россия
- ¹⁰ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Министерства здравоохранения Российской Федерации, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41, Россия
- ¹¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д.10, Россия
- ¹² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, Чувашская Республика, 428015, г. Чебоксары, Московский проспект, д.15, Россия
- ¹³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области Московский областной научно-исследовательский клинический институт им.М.Ф.Владимирского, 129110, Москва, ул.Щепкина д.61/2, Россия
- ¹⁴ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава Российской Федерации, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2, Россия

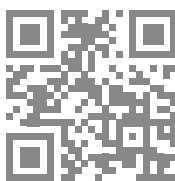
- ¹⁵ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева ФГБАУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, Россия
- ¹⁶ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России), 197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2, Россия
- ¹⁷ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России), 362019 Республика Северная Осетия-Алания, г. Владикавказ, ул.Пушкинская, 40, Россия

Для цитирования: Гриневич В. Б., Лазебник Л. Б., Кравчук Ю. А., Радченко В. Г., Ткаченко Е. И., Першко А. М., Селивёрстов П. В., Саликова С. П., Жданов К. В., Козлов К. В., Макиенко В. В., Потапова И. В., Иванюк Е. С., Егоров Д. В., Сас Е. И., Коржева М. Д., Козлова Н. М., Ратникова А. К., Ратников В. А., Ситкин С. И., Болиева Л. Э., Туркина С. В., Абдулганиева Д. И., Ермолова Т. В., Кожевникова С. А., Тарасова Л. В., Мязин Р. Г., Хомерики Н. М., Пилат Т. Л., Кузьмина Л. П., Ханферьян Р. А., Новикова В. П., Полунина А. В., Хавкин А. И. Поражения органов пищеварения при постковидном синдроме. Клинические рекомендации. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;208(12): 4–68. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-208-12-4-68

Резюме

Термин «постковидный синдром» используется для обозначения долгосрочных последствий перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19, включающих совокупность симптомов, развивающихся или сохраняющихся после перенесенного COVID-19. Симптомы поражения органов пищеварения при постковидном синдроме, обусловленные стойким хроническим воспалением, последствиями повреждения органов, продолжительной госпитализацией, социальной изоляцией и другими причинами, могут иметь стойкий характер и требуют мультидисциплинарного подхода. В представленных клинических рекомендациях рассмотрены основные профилактические и лечебно-диагностические подходы к ведению пациентов с гастроэнтерологическими проявлениями постковидного синдрома. Рекомендации утверждены 17-м Национальным конгрессом терапевтов и 25-м съездом Научного общества гастроэнтерологов России.

EDN: FARMYK



Ключевые слова: постковидный синдром, рекомендации, COVID-19, поражения органов пищеварения, SARS-CoV-2

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-208-12-4-68>

Gastrointestinal disorders in post-COVID syndrome. Clinical guidelines

V.B. Grinevich¹, L.B. Lazebnik², Yu.A. Kravchuk¹, V.G. Radchenko¹, E.I. Tkachenko¹, A.M. Pershko¹, P.V. Seliverstov¹, C.P. Salikova¹, K.V. Zhdanov¹, K.V. Kozlov¹, V.V. Makienko¹, I.V. Potapova¹, E.S. Ivanyuk¹, D.V. Egorov¹, E.I. Sas¹, M.D. Korzheva¹, N.M. Kozlova³, A.K. Ratnikova⁴, V.A. Ratnikov⁴, S.I. Sitkin^{10,16}, L.Z. Bolieva¹⁷, C.V. Turkina⁸, D.I. Abduganieva⁹, T.V. Ermolova¹⁰, S.A. Kozhevnikova¹¹, L.V. Tarasova¹², R.G. Myazin⁸, N.M. Khomeriki¹³, T.L. Pilat⁵, L.P. Kuzmina^{5,6}, R.A. Khanferyan⁷, V.P. Novikova¹⁴, A.V. Polunina¹⁴, A.I. Khavkin¹⁵

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov, 6 Akademika Lebedev street, St. Petersburg, 194044, Russia

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20, p. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

³ Irkutsk State Medical University, 1 str. Krasnogo Vosstaniya, Irkutsk, 664003, Russia

⁴ North-West District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov Federal Medical and Biological Agency, 4 Kulturi avenue, St. Petersburg, 194291, Russia

⁵ Scientific Research Institute of labour medicine named after academician N.F. Izmerov, 31 Budenova avenue, Moscow, 105275, Russia

⁶ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8,2 Trubetskaya, Moscow, 119991, Russia

⁷ Peoples' Friendship University of Russia, 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

⁸ Volgograd State Medical University, 1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia

⁹ Kazan State Medical University, 49 Butlerova st., Tatarstan, Kazan, Russia

¹⁰ North-Western state medical University named after I.I. Mechnikov, 41 Kirochnaya street, Str., Petersburg, 191015, Russia

¹¹ Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, 12 Studencheskaya Street, 394036 Voronezh, Russia

¹² Chuvash State University n.a. I.N. Ulyanov, 15 Moskov avenue, Cheboksary, 428015, Russia

¹³ Moscow Regional Research Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirov, 61/2, Schepkina str., Moscow, 129110, Russia

¹⁴ St. Petersburg State Pediatric Medical University, 2, Litovskaya st., St. Petersburg, 194100, Russia

¹⁵ Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, 1, Ostrovityanova, Moscow, 125412, Russia

¹⁶ Almazov National Medical Research Centre, 2 Akkuratova Str., St. Petersburg, 197341, Russia

¹⁷ North Ossetian State Medical Academy, 40 Pushkinskaya st., Vladikavkaz, 362019, Republic of North Ossetia-Alania, Russia

For citation: Grinevich V.B., Lazebnik L.B., Kravchuk Yu. A., Radchenko V.G., Tkachenko E.I., Pershko A.M., Seliverstov P.V., Salikova C.P., Zhdanov K.V., Kozlov K.V., Makienko V.V., Potapova I.V., Ivanyuk E.S., Egorov D.V., Sas E.I., Korzheva M.D., Kozlova N.M., Ratnikova A.K., Ratnikov V.A., Sitkin S.I., Bolieva L.Z., Turkina C.V., Abduganieva D.I., Ermolova T.V., Kozhevnikova S.A., Tarasova L.V., Myazin R.G., Khomeriki N.M., Pilat T.L., Kuzmina L.P., Khanferyan R.A., Novikova V.P., Polunina A.V., Khavkin A.I. Gastrointestinal disorders in post-COVID syndrome. Clinical guidelines. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;208(12): 4–68. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-208-12-4-68

Summary

Post-COVID syndrome refers to the long-term consequences of a new coronavirus infection COVID-19, which includes a set of symptoms that develop or persist after COVID-19. Symptoms of gastrointestinal disorders in post-COVID syndrome, due to chronic inflammation, the consequences of organ damage, prolonged hospitalization, social isolation, and other causes, can be persistent and require a multidisciplinary approach. The presented clinical practice guidelines consider the main preventive and therapeutic and diagnostic approaches to the management of patients with gastroenterological manifestations of post-COVID syndrome. The Guidelines were approved by the 17th National Congress of Internal Medicine and the 25th Congress of Gastroenterological Scientific Society of Russia.

Keywords: post-COVID syndrome, guidelines, COVID-19, gastrointestinal disorders, SARS-CoV-2

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

ACE – ангиотензинпревращающий фермент
 ARNI – ангиотензиновые рецепторы и неприлизина ингибиторы
 MasR – Mas-рецептор
 OR – odds ratio – отношение шансов
 rhACE2 – человеческий рекомбинантный ангиотензинпревращающий фермент 2
 TMPRSS2 – трансмембранная сериновая протеаза II типа
 АГ – артериальная гипертензия
 АД – артериальное давление
 АРА – антагонисты рецепторов ангиотензиногена II
 АТ – ангиотензин
 БК – болезнь Крона
 ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
 ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
 ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
 иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
 ИПП – ингибиторы протонной помпы
 НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
 НАСГ – неалкогольный стеатогепатит
 НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
 РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
 СИБР – синдром избыточного бактериального роста
 СО – слизистая оболочка
 СРК – синдром раздраженного кишечника
 УДХК – урсодезоксихолевая кислота
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность
 ЯК – язвенный колит

Кодирование по МКБ 10

- U09.9 Состояние после COVID-19
- постковидное состояние, постковидный синдром (Post COVID-19 condition). Позволяет связать изменения в состоянии здоровья пациента с COVID-19, не используется при текущей инфекции COVID-19;
- U08.9 Личный анамнез COVID-19 неуточненный
- неуточненный личный анамнез COVID-19. Отражает более ранний случай подтвержденного или вероятного COVID-19, который повлиял на состояние здоровья пациента;
- U10.9 Мультисистемный воспалительный синдром, связанный с COVID-19 неуточненный
- мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19, синдром Кавасаки, связанный с COVID-19 [1, 2].

Краткая информация

В настоящее время огромное значение представляет проблема длительного COVID-19 со значимыми разрушительными последствиями для качества жизни, мировой экономики и общественного здравоохранения в целом. По данным Управления национальной статистики Великобритании на 31 января 2022 г. 1,5 миллиона человек (2,4% населения) сообщили о длительных симптомах COVID-19, а 65% из них отметили негативное влияние симптомов на их повседневную деятельность и трудоспособность. Неблагоприятные последствия для здоровья от длительного COVID-19 варьируются от усталости и трудностей с концентрацией внимания до неврологических и нейропсихи-

атрических симптомов, респираторных и сердечно-сосудистых проблем, метаболических заболеваний и гастроэнтерологических проявлений [3].

Продольное когортное исследование, проведенное в Китае, показало, что, как минимум у 68% пациентов через 6 месяцев, а через 2 года – у 55% после госпитализации по поводу COVID-19 наблюдался по крайней мере 1 симптом [4].

В целях изучения долгосрочных последствий COVID-19, обмена научно обоснованной информацией разработана электронная платформа Altea (<https://www.altea-network.com/en/long-covid/symptoms-overview>).

Определение «постковидного гастроэнтерологического синдрома»

- ▶ Эксперты полагают, что к «постковидному гастроэнтерологическому синдрому» необходимо отнести последствия перенесенной новой коронавирусной инфекции в виде различных долгосрочных симптомов, возникающих впервые после выздоровления от острой инфекции COVID-19 или сохраняющихся после первоначального заболевания, характеризующих поражения системы органов пищеварения, которые не могут быть объяснены альтернативным диагнозом (УУР – В, УДД – 4).
- ▶ К гастроэнтерологическому постковидному синдрому наиболее целесообразно относить симптомы поражения ЖКТ, продолжающиеся (возникшие) после 4 -й недели от манифестации COVID-19 при условии доказанной элиминации вируса из респираторного тракта (УУР – С, УДД – 4)

Комментарии

ВОЗ, используя метод Дельфийского консенсуса, разработала клиническое определение случая состояния после COVID-19 (post COVID-19 condition):

Последствия после перенесенного COVID-19 возникают у лиц с вероятной или подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 в анамнезе, обычно через 3 месяца от начала COVID-19, с симптомами, которые длятся не менее 2 месяцев и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом. Наиболее распространенные симптомы включают утомляемость, одышку, когнитивную дисфункцию, а также другие признаки, которые обычно влияют на повседневную деятельность. Симптомы могут возникать впервые после выздоровления от острого эпизода COVID-19 или сохраняться после первоначального заболевания. Симптомы также могут изменяться или рецидивировать с течением времени [5].

В целом не противоречат этой позиции и сохраняют свою актуальность ранее представленные определения The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) совместно с The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) и The Royal College of General Practitioners (RCGP):

- острый COVID-19 (Acute COVID-19) – признаки и симптомы инфекции COVID-19 выявляются в срок до 4 недель от манифестации заболевания;
- продолжающийся симптоматический COVID-19 (Ongoing symptomatic COVID-19) – проявления COVID-19 длятся с 4 до 12 недель;
- постковидный синдром (Post-COVID-19 syndrome): признаки и симптомы, возникшие во время или после инфекции COVID-19, продолжают более 12 недель, не объясняются альтернативным диагнозом, изменяются и рецидивируют со временем, характеризуются полисистемностью.

Помимо указанных определений клинических случаев, термин «long COVID» (длительный COVID) обычно применяется для описания признаков и симптомов, которые продолжаются или развиваются после острого COVID-19 и может включать как продолжающийся симптоматический COVID-19, так и постковидный синдром [6].

European Respiratory Society (ERS) в своем заявлении (2022) поддержало определение NICE, уточнив терминологию, исходя из временных интервалов после постановки диагноза: для постковидного синдрома более 12 недель после постановки диагноза [7].

Методические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов, Национального научного общества инфекционистов и союза реабилитологов России (2022), основываясь на анализе многих публикаций предлагают понимать под термином «лонг-ковид» клинические проявления заболевания длительностью более 4 но менее 12 недель с начала инфекции. Термины «хронический ковид» или «постковидный синдром» – использовать при наличии симптомов в период после 12 недель с момента развития заболевания. Также отмечено, что положительный тест на COVID-19 в анамнезе (для лабораторного подтверждения диагноза) не может быть обязательным условием для постановки лонг-ковида и постковидного синдрома, так как нередко выявляются ложноотрицательные результаты [1].

По нашему мнению, для обозначения долгосрочных последствий перенесенной новой коронавирусной инфекции практикующему врачу наиболее оптимально использовать термин «постковидный синдром».

Этиология и патогенез поражений органов пищеварения при постковидном синдроме

В настоящее время описаны следующие механизмы патогенеза постковидного синдрома: прямое воздействие измененного под действием SARS-CoV-2 вирусно-микробно-тканевого комплекса кишечника, повреждающие воздействия лекарственных препаратов, нарушения кишечной микробиоты (дисбиоз) и повышенная проницаемость кишечного барьера, иммунная дисрегуляция и развитие аутоиммунных процессов; синдром системного воспалительного ответа; нарушение гемостаза (тромбоз) и васкулопатия; эндокринная, метаболическая, нервная и вегетативная дисфункция; измененный метаболизм серотонина, дисбаланс

пептидов, образующихся в результате воздействия на рецепторы ангиотензинпревращающего фермента (ACE) 1 и 2 типов; последствия терапии критических состояний [1, 8].

Поражение ЖКТ при COVID-19 связано со способностью SARS-CoV-2 напрямую его инфицировать путем присоединения к ACE 2 типа. Эти рецепторы экспрессируются в мышечной и слизистой оболочке кишечника, включая эпителиальные клетки, в холангиоцитах, гепатоцитах, клетках протоков поджелудочной железы, ацинарных и островковых клетках, а также в сосудистой сети ЖКТ [9–11].

АСЕ 2 типа играют значимую роль в гомеостазе и функциях кишечника. Они регулирует перфузию кровотока за счет увеличения сосудистого сопротивления (особенно мезентериальной сосудистой сети); способны усиливать выработку слизистой оболочкой окиси азота, которая регулирует свойства эпителиального барьера, модулируют ионный транспорт и парацеллюлярную проницаемость; индуцируют дуоденальную секреторную реакцию бикарбоната слизистой оболочки на кислоту из желудка и стимулируют абсорбцию натрия и воды; участвуют в расслаблении мускулатуры ЖКТ.

Современные данные свидетельствуют о том, что:

- АСЕ 2 типа участвуют в регуляции воспаления и иммуномодуляции [11, 12];
- регулируют гомеостаз и всасывание аминокислот в кишечнике, выработку антимикробных пептидов, перистальтику кишечника и кишечную микробиоту независимо от ренин-ангиотензиновой системы [11, 13];
- влияют на электрофизиологические и синаптические функции нейронов энтеральной нервной системы, изменяя моторику, чувствительность и механизмы воспаления в ЖКТ [14].

Кишечный АСЕ2 функционирует как шаперон для переносчика аминокислот В0АТ1, комплекс В0АТ1/АСЕ2 в эпителии кишечника действует как регулятор состава и функции кишечной микробиоты. Изменения комплекса В0АТ1/АСЕ2 приводят к микробному дисбактериозу за счет усиления местных и системных иммунных реакций [8].

Желудочно-кишечные проявления могут возникать в результате прямого цитопатического действия вируса на эпителий слизистых оболочек, последующей мальабсорбции, индуцированной воспалительной реакцией с инфильтрацией плазматическими клетками и лимфоцитами собственной пластинки кишечника [15, 16].

Стало известно также, что вирус SARS-CoV-2 может быть инактивирован в просвете кишечника биоактивными молекулами, вырабатываемыми в толстой кишке при низком рН (индукция интерферона III типа, опосредованная митохондриальным противовирусным сигнальным белком) [17–19].

Прямое повреждение ЖКТ продолжается при затяжном течении инфекции вследствие тропности вируса к клеткам органов пищеварительной системы, дополнительно реализуется на фоне проведения реанимационных мероприятий и многокомпонентной интенсивной терапии, а также при обострении в этом периоде хронических заболеваний органов пищеварения [20].

Через 4 месяца после острого COVID-19 выявляются повышенные сывороточные уровни интерферонов β , $\lambda 1$, γ ; хемокинов CXCL9, CXCL10; IL-8; растворимого Т-клеточного иммуноглобулина и содержащего муцин-домена-3 TIM3. При этом, у пациентов с постковидным синдромом по сравнению с выздоровевшими от COVID-19 через 8 месяцев после заражения были достоверно выше циркулирующие уровни интерферонов β и $\lambda 1$, экспансия Т-клеток памяти, активированных (CD86+, CD38+) плазмацитоидных дендритных клеток и CD14+, CD16+ моноцитов [21].

Нейротропность вируса нарушает центральную регуляцию, изменяет взаимоотношения симпатической и парасимпатической систем, с преобладанием симпатикотонии, что дискордирует основные функции ЖКТ, приводя к нарушению секреции, тонуса, моторной активности [22].

Механизмы повреждения нервной системы при COVID-19 реализуются посредством нейровоспаления, нейродегенерации, тяжелого системного воспаления, микрососудистого тромбоза [23–25].

Выраженность иммунной активации ассоциируется с когнитивно-поведенческими изменениями и развитием посттравматического стрессового расстройства [26, 27].

Иммунотромботический синдром, индуцированный вирусом, также приводит к системному поражению ЖКТ [28].

Микро- и макротромбоз сосудов, эндотелиальная дисфункция и тромботическая микроангиопатия у пациентов с COVID-19 и в постковидном периоде возникают на фоне гипоксии, гиперовоспаления и гиперкоагуляции, вследствие высвобождения провоспалительных цитокинов, активации комплемента и тромбоцитов (взаимодействия тромбоцитов с лейкоцитами) [29–31].

Установлена длительная персистенция вируса в ЖКТ, дыхательных путях, нервной системе, моноцитах, макрофагах [32–38].

Выделение вируса в пробах кала после респираторной его элиминации может продолжаться до 10 недель с момента начала заболевания. Систематический обзор с метаанализом (95 исследований) показал, что у 64% пациентов вирус определялся в кале в среднем 12,5 дней (максимум до 33 дней) после отрицательного респираторного мазка [39, 40].

В другом систематическом обзоре (55 исследований; 1348 пациентов) вирус обнаруживался в кале почти в половине случаев, а ПЦР в образцах кала (в среднем 19 дней) определялась дольше, чем в респираторных пробах [41].

Установлена экспрессия РНК SARS-CoV-2 в слизистой оболочке кишечника примерно через 7 месяцев после легкого острого COVID-19 у 32 из 46 пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Вирусный нуклеокапсидный белок сохранялся у 24 из 46 пациентов в эпителии кишечника и CD8+ Т-клетках. Персистенция вирусного антигена не была связана с тяжестью острого COVID-19, иммуносупрессивной терапией и воспалением кишечника [42].

Хроническая дисрегуляция иммунной системы способствует низкоинтенсивному воспалению, ведущему к полиорганной дисфункции, синдрому активации тучных клеток, стойкой персистенции хронических инфекций, индукции аутоиммунных реакций [38, 43, 44].

Гуморальные эндокринные и метаболические нарушения связаны с изменением содержания серотонина, что нарушает механизмы формирования и восприятия боли, способствует развитию депрессии; с повышением уровня брадикинина, что способствует увеличению проницаемости сосудов, отеку тканей, потенцированию боли; с активацией тучных клеток, связанной с формированием

и потенцированием хронической воспалительной реакции [46, 47].

В основе патофизиологии «гастроэнтерологического постковидного синдрома» лежат уникальные особенности иммунного компартмента слизистой оболочки ЖКТ, которые реализуются на фоне изменений микробиома кишечника, нарушения кишечного барьера, микровоспаление слизистой оболочки, неадекватных нейроиммунных взаимодействий, с учетом персистенции вируса и aberrантной иммунной активации в пищеварительном тракте в условиях психологического стресса. В результате прогрессируют изменения микробиоты, формируются постинфекционная желудочно-кишечная дисфункция, гепатобилиарное поражение, расстройство вегетативной нервной регуляции, приводящие к возникновению симптомов [38, 47, 48].

Дисбаланс кишечной микробиоты установлен у лиц, инфицированных SARS-CoV-2 и перенесших заболевание, у таких пациентов по сравнению со здоровым контролем выявлено значительное снижение бактериального разнообразия, более высокая относительная численность условно-патогенных микроорганизмов (*Streptococcus*, *Rothia*, *Veillonella*, *Clostridium hathewayi*, *Actinomyces viscosus* и *Bacteroides nordii*), обладающих провоспалительным потенциалом [49, 50].

Обнаруженная корреляция между тяжестью заболевания и исходной численностью определенных родов и штаммов позволяет предположить системное участие микробиоты кишечника в реакциях иммунной системы: прямая зависимость наблюдалась с *Coprobacillus*, *Clostridium ramosum* и *Clostridium hathewayi*, отрицательная связь – с *Faecalibacterium prausnitzii* (продуцирует бутират из ацетата) [50].

Нарушение гомеостаза кишечника может возникать у пациентов во время острого заболевания COVID-19 и сохраняться после разрешения заболевания даже у тех, у кого не было желудочно-кишечных расстройств, что объясняется как поражением ЖКТ вирусом, так и связью между двумя системами через ось «кишечник-легкие». Связь реализуется возникновением заболеваний легких, потенцирующихся вследствие кишечного микробного дисбаланса, воспаления слизистой оболочки и повышенной проницаемости [51].

Увеличение численности таких бактериальных видов, как *Bacteroides massiliensis*, *Bacteroides dorei*, *Bacteroides thetaiotaomicron* и *Bacteroides ovatus*, было обратно связано с содержанием SARS-CoV-2 в кале. Все эти виды продемонстрировали снижение экспрессии ACE2 в толстой кишке мышей, что позволяет предположить возможность их использования для профилактики инфицирования SARS-CoV-2. Напротив, бактерия из семейства *Erysipelotrichaceae* положительно коррелирует с фекальным содержанием SARS-CoV-2 [50, 52].

При ферментации *Lactobacillaceae* продуцируются биоактивные пептиды, способные ингибировать ACE2 (198, 199), что снижает концентрацию

ангиотензина II, отвечающего за провоспалительные сигналы у пациентов с COVID-19 [53, 54].

В стуле пациентов с COVID-19 выявлены значимые изменения метаболома, что коррелирует с измененными метаболитами сыворотки и кишечным микробиомом. После выздоровления ряд показателей (уровни оксалатов и 2-пальмитоил-глицерина) отличались от группы здоровых [55].

Другие неинфекционные факторы также могут играть значимую роль в патофизиологии гастроэнтерологических проявлений постковидного синдрома.

Лечение COVID-19 включает широкий спектр лекарственных препаратов и биологически активных добавок, которые могут усилить дисбиотические изменения.

Так, антибиотики широкого спектра действия вызывают быстрое и значительное снижение таксономического богатства, разнообразия и равномерности, что может сохраняться длительно после окончания лечения. Антибиотики могут нарушать экспрессию генов, активность белков и метаболизм кишечной микробиоты. В целом эти изменения могут предрасполагать к кишечным инфекциям, чрезмерному росту и патогенному поведению резидентных условно-патогенных микроорганизмов, нарушению иммунологического равновесия с системными и отдаленными последствиями [56].

Антибиотики широкого спектра действия также могут вызывать нарушение функции кишечного барьера, изменяя экспрессию и локализацию белков плотных контактов, усиливая провоспалительное состояние за счет активации инфламмосомы NLRP3 и способствуя аутофагии [57].

В частности, азитромицин, который часто назначается при COVID-19, может вызывать снижение микробного богатства и разнообразия, а также изменения в составе микробиоты с дисбалансом актинобактерий, снижением относительной численности *Proteobacteria* и *Verrucomicrobia* (включая *Akkermansia muciniphila*) и уменьшением уровня бифидобактерий [58, 59].

Использование кортикостероидов в тяжелых случаях COVID-19, может также вызвать дисбактериоз и изменять гомеостаз кишечника, что подтверждается влиянием стероидных гормонов на бактериальные сообщества кишечника в исследованиях на животных [60, 61].

У людей с кортикостероидным ожирением, получавших преднизолон в течение как минимум трех месяцев, наблюдается значительное снижение микробного разнообразия кишечника по сравнению со здоровыми людьми, наряду с повышенным уровнем *Firmicutes* и *Actinobacteria* и истощением *Bacteroidetes*. Таксономический анализ выявил значительное снижение относительной численности *Bacteroides*, *Bifidobacterium* и *Eubacterium*, более высокие количества *Streptococcus* и *Geobacillus*. Содержание в фекалиях короткоцепочечных жирных кислот (пропионат и бутират), являющихся продуктами ферментации углеводов кишечными бактериями, было значительно ниже по сравнению со здоровым контролем [62].

Применение этих препаратов может способствовать развитию дисбиотического состояния (снижению альфа-разнообразия микробиоты кишечника) [63, 64].

В отношении ранее используемого в лечении COVID-19 гидроксихлорохина установлен дозозависимый эффект в отношении развития дисбиоза [65].

Тоцилизумаб, моноклональное антитело, которое ингибирует рецептор IL-6, также влияет на кишечную микробиоту. Исследование у пациентов с ревматоидным артритом показало, что биологические препараты, в том числе тоцилизумаб, значительно снижали общее количество бактерий и приводили к уменьшению группы *Clostridium coccooides*, *Bifidobacterium*, штаммов *Lactobacillus plantarum* и *Lactobacillus gasseri* через 6 месяцев [66].

Значимый дисбаланс в популяциях комменсальных бактерий также может быть вызван полифармакотерапией (нестероидные противовоспалительные препараты, ингибиторы протонной помпы, слабительные средства, метформин) [58].

Важным элементом патогенеза является активация системы гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы вследствие острых или хронических стрессовых состояний, связанных с инфекцией. Этот сигнальный путь влияет на функции кишечника, регулируя симпатическую и парасимпатическую активности, высвобождение катехоламинов, иммунитет слизистой оболочки, функцию кишечного барьера, внутренний кровоток, а также состав и рост кишечной микробиоты. Иммунная активация и кишечное микровоспаление могут повышать проницаемость кишечника, модулировать периферическую сенсибилизацию афферентных нейронов слизистой оболочки и рекрутирование «молчащих» ноцицепторов, участвующих в гиперчувствительности. Дисбактериоз, вызванный стрессом, модулирует нейро-иммунно-эндокринную систему и изменяет работу оси «мозг-кишечник». COVID-19 оказывает значительное влияние на психическое здоровье во всем мире, с пандемией связаны различные факторы, ассоциированные с психологическим стрессом. Долгосрочные психологические последствия (тревога, депрессия, посттравматическое стрессовое расстройство, бессонница, раздражительность, ухудшение памяти, утомляемость и травматические воспоминания) часто отмечают у переболевших и могут напрямую способствовать фармированию патологических изменений в ЖКТ [67, 68].

Состав микробиоты кишечника при манифестации COVID-19 связан с возникновением постковидного синдрома. У пациентов без постковидного синдрома через 6 месяцев был восстановлен профиль кишечного микробиома, сравнимый с контрольной группой без COVID-19. Микробиом кишечника при постковидном синдроме характеризуется более высоким уровнем *Ruminococcus gnavus*, *Bacteroides vulgatus* и более низким уровнем *Faecalibacterium prausnitzii*.

Стойкие респираторные симптомы коррелировали с условно-патогенными микроорганизмами кишечника, а нервность были связаны с внутрибольничными кишечными патогенами (*Clostridium innocuum* и *Actinomyces naeslundii*). Бактерии, продуцирующие бутират (*Bifidobacterium pseudocatenulatum* и *Faecalibacterium prausnitzii*) показали наибольшую обратную корреляцию с постковидным синдромом через 6 месяцев [69].

Дисбиоз микробиома полости рта воспалительного типа ассоциируется с длительностью симптомов COVID-19 и постковидного синдрома. У пациентов с длительными симптомами было значительно более высокое содержание провоспалительной микробиоты (представители родов *Prevotella* и *Veillonella*). Микробиом полости рта у пациентов с длительным COVID-19 был подобен таковому у пациентов с синдромом хронической усталости [70].

Инфекция SARS-CoV-2 вызывает изменения в микробиоте кишечника, включая общее снижение микробного разнообразия, обогащение условно-патогенными микроорганизмами, такими как *Fusobacterium nucleatum*, бактериемия и истощение полезных комменсалов (бактерии, продуцирующие бутират). Эти изменения приводят к усилению воспаления толстой кишки, что способствует нарушению кишечного барьера, экспрессии генов, управляющих онкогенезом колоректального рака, и иммуносупрессии существующей опухоли, что еще больше усугубляет ее прогрессирование [71].

Механизмы повреждения печени включают прямое повреждение вирусом холангиоцитов и гепатоцитов; гепатотоксичность при применении противовирусных средств (ремдесивир, фавипиравир), препаратов упреждающей противовоспалительной терапии, антибиотиков, кортикостероидов, НПВП, парацетамола; нарушение барьера слизистой оболочки ЖКТ и системную воспалительную реакцию; гипоксию вследствие респираторного дистресс-синдрома, иммунотромботический синдром, сепсис и полиорганную дисфункцию [72, 73].

Инфекцирование SARS-CoV-2 способствует повреждению поджелудочной железы. Механизмы, участвующие в этом, включают прямой цитопатический эффект вируса, а также системный и локальный воспалительный ответ. Вирус поражает эндокринную часть поджелудочной железы, в меньшей степени – экзокринную. Существует двунаправленная связь между COVID-19 и диабетом: диабет связан с тяжестью и смертностью от COVID-19, в то же время у пациентов с COVID-19 был выявлен дебют диабета [74].

Вирусная инфекция SARS-CoV-2 усугубляет уже существующую гипергликемию за счет негативного влияния на функциональную состоятельность островков Лангерганса. Существенной причиной дисфункции железы является негативное действие препаратов, применяемых для лечения инфекции (глюкокортикоиды, лопинавир, ритонавир, ремдесивир, интерферон-β1 и азитромицин) [75, 76].

Распространенность поражений органов пищеварения при постковидном синдроме

По данным систематического обзора и мета-анализа (2021 г., 47910 пациентов) установлено, что у инфицированных SARS-CoV-2 в 80% случаев (95% ДИ 65–92) развился один или несколько долгосрочных симптомов [22].

В систематический обзор и метаанализ (2022) было включено 12 исследований (4664 выздоровевших пациентов). Общая распространенность проявлений пост-COVID-19 колебалась от 35% до 90,5% [77].

Обзор 35 исследований (1393355 пациентов) показал, что вероятность развития синдрома длительного COVID-19 у женщин была выше, чем у пациентов мужского пола, ОШ (95% ДИ): 1,22 (1,13–1,32), в том числе со стороны желудочно-кишечного тракта: 1,60 (1,04–2,44) [78].

У детей описана более низкая заболеваемость (в Российской Федерации –7,6%), высокая частота субклинических форм (25%), преобладание легкого и среднетяжелого течения COVID-19 у 82% [79–84].

Прогностическими факторами постковидного синдрома по данным систематического обзора и метаанализа (20 статей, 13340 пациентов) были: женский пол – развитие любых симптомов (в том числе симптомов психического здоровья и с утомляемостью); тяжесть острого заболевания и развитие респираторных симптомов [85].

В проспективном исследовании. Arnold D. T. et al. (2021) независимыми факторами риска длительного существования симптомов после COVID-19 отмечены женский пол, ожирение, пожилой возраст, сопутствующие психические нарушения, наличие хронических заболеваний, тяжелое течение COVID-19, нахождение в ОРИТ [86].

Наиболее полный глобальный метаанализ 194 исследований (2023) показал, что общая распространенность длительного COVID-19 составляла в среднем 45% среди госпитализированных и не госпитализированных пациентов.

Совокупная распространенность была самой высокой в Европе (62,7%).

Наиболее распространенными симптомами явились утомляемость, одышка (диспноэ), нарушение сна и боль/дискомфорт [87].

Глобальная распространенность продолжительных желудочно-кишечных симптомов у выживших после COVID-19 была оценена в систематическом обзоре и метаанализе (Yusuf F. et al., 2021).

Длительная тошнота отмечалась у 3,23%, рвота сохранялась у 3,19%, продолжительная диарея была обнаружена у 4,12%, 4,41% жаловались на стойкое снижение или потерю аппетита, кумулятивная распространенность длительной боли в животе составила 1,68%, стойкая дисгевзия выявлена у 7,04% [88].

Проспективное наблюдение 203 пациентов перенесших COVID-19 показало, что через 3 месяца после выписки у 15,7% имели желудочно-кишечные проявления (боль/дискомфорт в животе, запор, жидкий стул, тошнота и рвота и стойкое снижение аппетита). При многомерном регрессионном анализе тяжелая инфекция COVID-19, потребность в дополнительном кислороде, пребывание в отделении интенсивной терапии и введение стероидов во время госпитализации были значимыми предикторами последующих желудочно-кишечных симптомов с поправкой на возраст, пол и профиль симптомов во время госпитализации [89].

Многоцентровое ретроспективное исследование 17462 госпитализированных взрослых пациентов в Нью-Йорке с последующим наблюдением длительностью 3 и/или 6 месяцев продемонстрировало, что желудочно-кишечные проявления выявлялись у 18,5% в острый период, у 22,1% – в течение 3–6 мес., которые разрешались более чем в 90% случаев за период наблюдения [90].

В проспективной когорте 1783 пациента, перенесших COVID-19, через 6 месяцев у 29% отмечались желудочно-кишечные симптомы, которые включали диарею (10%), запор (11%), боль в животе (9%), тошнота и/или рвота (7%) и изжога (16%) [91].

В другом исследовании (73435 пациентов Veterans Health Administration) сообщалось о нарушениях моторики (включая запор и диарею) (3,6%), расстройствах пищевода (6,9%), дисфагии (2,8%), боли в животе (5,7%), повышении активности аланинаминотрансферазы в сыворотке (7,6%). Эти состояния сопровождалась более частым применением слабительных (9,2%), противорвотных средств (9,2%), антагонистов гистамина (4,83%), других антацидов (1,07%) и противодиарейных средств (2,87%) [92].

У детей частота гастроэнтерологических симптомов при этом заболевании, по данным разных авторов, составляет от 5% до 66% [93–95].

Классификация «гастроэнтерологического постковидного синдрома»

Методические рекомендации РНМОТ (2022) предлагают объединить основные гастроэнтерологические жалобы в постковидном периоде в следующие клинические синдромы: желудочно-кишечный (верхних и нижних отделов) и гепатобилирный [2, 96].

Единая классификация гастроэнтерологических проявлений постковидного синдрома не представлена. В качестве рабочего варианта эксперты считают возможным использование следующей систематизации.

Гастроэнтерологический постковидный синдром

1. С поражением пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки
2. С поражением кишечника
3. С поражением гепатобилиарной системы
4. С поражением поджелудочной железы

При длительном персистировании гастроэнтерологических клинических проявлений возможна модификация диагноза либо в направлении функ-

циональных заболеваний органов пищеварения (по мере соответствия Римским критериям), либо, при развитии органических изменений – в опре-

деленные ноозологические формы. В этих случаях целесообразно указывать инфекцию COVID-19 в качестве этиологического фактора заболевания.

Клиническая картина поражений органов пищеварения при постковидном синдроме

ERS, ссылаясь на Национальный институт исследований в области здравоохранения Великобритании, выделяет ряд клинических состояний после перенесенной коронавирусной инфекции: синдром «после пребывания в отделении интенсивной терапии», синдром усталости, необратимое повреждение внутренних органов (как основной механизм, объясняющий длительные симптомы), долгосрочный COVID-синдром [7].

По данным систематического обзора и мета-анализа (2021) пятью наиболее частыми долгосрочными симптомами COVID-19 были усталость (58%), головная боль (44%), нарушение внимания (27%), выпадение волос (25%) и одышка (24%). В патогенезе этих симптомов большую роль играют изменения проницаемости кишечного барьера [22].

Систематический обзор (Abdel-Gawad M. et al, 2022) показал, что от 35% до 90,5% пациентов, перенесших COVID-19, имеют широкий спектр клинических проявлений, наиболее частыми из

них являются: утомляемость, одышка, нейропсихические расстройства и боль [77].

В проспективном исследовании (599 пациентов) оценка состояния пациентов проводилась в среднем на 191-й день после начала COVID-19. Проявления постковидного синдрома составили 40,2%. Среди них 22,9% сообщили как минимум об одном симптоме, 10,8% – о двух симптомах и 6,5% – о трех и более симптомах [97].

Симптомы после перенесенной новой коронавирусной инфекции имеют непрерывные (постоянные), рецидивирующие или ремиттирующие (периодические) проявления [98].

Частота постковидного синдрома у детей составляет от 20% до 70% [99, 100], при этом наиболее типичны частые ОРВИ и тонзиллиты в последующие 6 месяцев, утомляемость и слабость, нарушения сна, длительная потеря вкуса и запаха. Из гастроэнтерологических проявлений частота диареи составляет 25%, потеря вкуса-35% [99].

- Клиническими проявлениями, вплоть до некротических изменений и пепфорации кишечника, постковидного гастроэнтерологического синдрома являются: гастроэзофагеальный рефлюкс, анорексия, снижение аппетита, абдоминальная боль, тошнота или рвота, диарея или запор, уменьшение массы тела, повышение активности АЛТ и АСТ, увеличение содержания билирубина и гипоальбуминемия (УУР – В, УДД – 1)

Комментарии

У пациентов с постковидным синдромом желудочно-кишечные симптомы включают потерю аппетита, тошноту, потерю веса, боль в животе, изжогу, дисфагию, нарушение моторики кишечника с последующим развитием синдрома раздраженного кишечника (СРК). Частота этих симптомов до настоящего времени окончательно не определена [101, 102].

Так, в систематическом обзоре с мета-анализом, выполненном Lopez-Leon S. et al. (2021), вошло только одно исследование, характеризующее частоту тошноты или рвоты (16%), нарушения пищеварения (12%), снижения массы тела (12%) [22].

Последующий систематический обзор и мета-анализ 22 исследований в постковидном периоде (2021) показал, что глобальная распространенность длительной тошноты составила 3,23%, рвоты – 3,19%, диареи – 4,12%, стойкого снижения или потери аппетита – 4,41%, боли в животе – 1,68%, дисгевзии – 7,04% [88].

В систематическом обзоре Joshee S. Et al. (2022) указаны такие симптомы как потеря аппетита, тошнота, кислотный рефлюкс, диарея и нарушение стула, вздутие живота, отрыжка, рвота [103].

В обзоре Anaya J.-M. et al. (2021) показано, что у пациентов, перенесших тяжелую форму новой коронавирусной инфекции, распространенность

диареи составила в среднем 40% (максимально – 56,1%), боли в животе – 24% (максимально – 40%) [104].

Испанские клинические рекомендации по первичной медико-санитарной помощи для диагностики и лечения long-COVID-19 (2021) выделили следующие гастроэнтерологические симптомы (боль в животе, тошнота, рвота, диарея, анорексия) с наибольшей частотой через 4–8 недель и последующим значимым ее снижением через 12 недель [105].

Наличие желудочно-кишечных симптомов (абдоминальная боль, тошнота, диарея, снижение аппетита и анорексия) у пациентов после перенесенного COVID-19 отражено и в британских рекомендациях [6].

В проспективной когорте 1783 пациента, перенесших COVID-19, через 6 месяцев у 29% отмечались желудочно-кишечные симптомы, которые включали диарею (10%), запор (11%), боль в животе (9%), тошноту и/или рвоту (7%) и изжогу (16%) [91].

В другом исследовании (73435 пациентов Veterans Health Administration) сообщалось о нарушениях моторики (включая запор и диарею) (3,6%), расстройствах пищевода (6,9%), дисфагии (2,8%), боли в животе (5,7%), повышении активности аланинаминотрансферазы в сыворотке (7,6%). Эти состояния сопровождались более частым применением

слабительных (9,2%), противорвотных средств (9,2%), антагонистов гистамина (4,83%), других антацидов (1,07%) и противодиарейных средств (2,87%) [92].

Перспективное наблюдение 203 пациентов перенесших COVID-19 показало, что через 3 месяца после выписки у 15,7% имели желудочно-кишечные проявления (боль/дискомфорт в животе, запор, жидкий стул, тошнота и рвота и стойкое снижение аппетита). При многомерном регрессионном анализе тяжелая инфекция COVID-19, потребность в дополнительном кислороде, пребывание в отделении интенсивной терапии и введение стероидов во время госпитализации были значимыми предикторами последующих желудочно-кишечных симптомов с поправкой на возраст, пол и профиль симптомов во время госпитализации [89].

Содержание маркеров воспаления в остром периоде заболевания напрямую коррелировало с диареей после выписки из стационара (в течение 12 недель) [106].

Многоцентровое ретроспективное исследование 17462 госпитализированных взрослых пациентов в Нью-Йорке с последующим наблюдением длительностью 3 и/или 6 месяцев продемонстрировало, что желудочно-кишечные проявления выявлялись у 18,5% в острый период, у 22,1% – в течение 3–6 мес., которые разрешились более чем в 90% случаев за период наблюдения [90].

Данные исследований, проведенных в Российской Федерации, подтверждают широкую распространенность проявлений гастроэнтерологического постковидного синдрома.

Московское городское научное общество терапевтов отмечает в качестве наиболее частого симптома диарею (25,4% пациентов) [107].

В исследование Шилова С. Н. (2022) включено 847 пациентов, перенесших 4–6 месяцев назад легкую или среднетяжелую форму COVID-19. До перенесенной инфекции у пациентов не было проявлений заболеваний органов пищеварения, 37,9% получали антибактериальные препараты при лечении новой коронавирусной инфекции.

У 27,9% обследованных через 4–6 месяцев после перенесенной инфекции были выявлены гастроэнтерологические симптомы. По сравнению с лицами без клинических проявлений, в данной группе преобладали молодые пациенты, а также мужчины. Большинство (60,6%) пациентов этой группы получали антибактериальные препараты при лечении COVID-19. Изжога отмечена у 11,8%, боли в животе – у 32,2%, диарея – у 40,3%, запоры – у 48,3% пациентов [108].

По данным Турчиной М. С. (2021) наблюдение за пациентами с диареей, ассоциированной с инфекцией COVID-19 (n=109) показало, что у половины больных диарея возникла после отмены антибактериальных препаратов, что в большей степени связано с нарушением кишечной микрофлоры. Бактериологическое исследование кала показало избыточный рост энтеробактерий на фоне уменьшения содержания лакто- и бифидобактерий (у 42%), увеличения численности энтеробактерий, протей и цитробактера при снижении количества лакто- и бифидобактерий (у 28%),

повышение содержания энтеробактерий в сочетании с ростом количества клостридий (у 19%), уменьшение численности лакто- и бифидобактерий практически без избыточного роста условно-патогенной микрофлоры (у 11%). Положительный анализ кала на токсины А и В *Cl. difficile* отмечен у 12,8% пациентов и был связан с тяжелой диареей. Большинство (85%) таких пациентов были старше 50 лет, у всех инфекция *Cl. difficile* возникла после комбинированной антибактериальной терапии [109].

Наблюдение за 900 пациентами с новой коронавирусной инфекцией показало, что наиболее частым гастроэнтерологическим проявлением была диарея: у 225 – во время заболевания, у 14 – в постковидном периоде, инфекция *Cl. difficile* выявлена в 2 случаях [110].

Повреждение печени при COVID-19 у пациентов ассоциировано с продолжительной госпитализацией, как правило, обусловленной тяжелым течением заболевания [111].

Частота гипербилирубинемии в 1,7 раз была выше у пациентов с COVID-19 в критическом состоянии, гипоальбуминемия – в семь раз чаще при тяжелой форме заболевания [112].

Более высокая активность АЛТ и АСТ, повышенный уровень билирубина у пациентов с тяжелой формой COVID-19 сохранялись до 4–6 месяцев после выписки из стационара [113].

Исследование цитокинового статуса у детей с COVID-19 показало, что такие симптомы, как боль в животе и диарея не были связаны с уровнем цитокинов. При этом уровень IL6 у детей с рвотой (2,45 (2,22–4,88 мкг / мл) был выше, чем при ее отсутствии (0,82 мкг / мл (0,23–2,68 мкг / мл) $p=0,027$, а уровень прокальцитонина у детей с рвотой (0,097 нг / мл (0,052–0,461) был выше, чем при ее отсутствии (0,034 нг / мл (0,022–0,062) $p=0,008$ [93].

У 82% детей, переносящих легкую и среднетяжелую инфекцию COVID-19 методом ПЦР выявляется Sars-Cov-2 в кале в начале болезни, у 14%-на момент выздоровления и у 6%- через месяц после выздоровления [114].

Также через месяц после выздоровления выявлены начальные изменения кишечной микрофлоры и увеличение индекса биоразнообразия Шеннона (p -value = 0.003979). Для группы детей перенесших COVID-19 характерно преобладание таких групп организмов, как – *Escherichia/Shigella*, *Lactonifactor longoviformis*. Для группы детей, наблюдаемых через месяц после выздоровления COVID-19 характерно преобладание таких групп организмов, как – *Gordonibacter pamelaee*, *Lachnospiraceae*, *Family XIII UCG-001* [114].

При этом через месяц значимо ухудшается проницаемость кишечной стенки (значимо увеличивается уровень зонулина в стуле). Выявленные изменения не связаны с лечением, т.к. обследованные дети получали только симптоматическую терапию [115].

Имеются единичные наблюдения, свидетельствующие об отсутствии подобных изменений при использовании пробиотика в течение 1 месяца после выздоровления [114, 458].

Гастроэнтерологический постковидный синдром с поражением пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки

За счет изменения локальной нейрогуморальной регуляции и проницаемости барьера слизистых оболочек ЖКТ, инфекция COVID-19 нарушает работу верхнего пищеводного сфинктера, что способствует возникновению и усугублению патологического рефлюкса [116].

- Проявлениями поражения пищевода при постковидном синдроме являются типичные симптомы рефлюкса (изжога, отрыжка), дисфагия и внепищеводные проявления (сухой кашель, изменение голоса, першение в горле) (УУР – В, УДД – 1)

Комментарии

Больные после перенесенной инфекции COVID-19 часто предъявляют жалобы на изжогу, отрыжку, сухой кашель, изменение (осиплость) голоса [116, 103].

Частыми желудочно-кишечными проявлениями при обследовании 117 пациентов через 3 месяца после выписки были кислотный рефлюкс (18%) и отрыжка (10%) [117].

Изжога была наиболее частым гастроэнтерологическим симптомом (16%), выявленным через 6 месяцев после перенесенного COVID-19 (n=1783) [91, 47].

В исследовании Veterans Health Administration (n=73435) расстройства пищевода выявлены в 6,9% случаев после COVID-19 [92].

По данным Шилова С. Н. у 11,8% обследованных после перенесенной инфекции (через 4–6 месяцев) отмечена изжога [108].

У пациентов с ранее диагностированной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью отмечено усиление симптоматики и более выраженные эндоскопические изменения после инфекции COVID-19 [118].

- На поражение гастродуоденальной зоны у пациентов с постковидным синдромом могут указывать такие симптомы как дискомфорт (жжение, переполнение) и боль в эпигастральной области, чувство раннего насыщения, снижение / потеря аппетита, тошнота, рвота. Симптоматический рефлюкса (изжога) у таких пациентов, как правило, свидетельствует о желудочной гиперсекреции. (УУР – В, УДД – 1)

Комментарии

Симптомы, которые могут быть связаны с поражением желудка и двенадцатиперстной кишки в постковидном периоде были установлены в ряде систематических обзоров с мета-анализами: Lopez-Leon S. et al. (2021) – тошнота / рвота (16%), снижения веса (12%), нарушения пищеварения (12%); Yusuf F. et al. (2021) – стойкое снижение / потеря аппетита (4,41%), тошнота (3,23%), рвота (3,19%), боли в животе – 1,68%; Joshee S. Et al. (2022) – потеря аппетита, тошнота, рвота [88, 22, 103].

Боль в животе, тошнота, рвота, анорексия – как гастроэнтерологические проявления постковидного синдрома выделены в испанских (2021) и британских (2020) клинических рекомендациях [104, 105].

Указанные симптомы (дискомфорт и боль в эпигастрии, чувство раннего насыщения, снижение или отсутствие аппетита, тошнота, рвота) установлены у пациентов с постковидным синдромом во многих исследованиях [89, 91, 92, 108].

Вирусный гастроэнтерит является одним из частых проявлений COVID-19, ассоциированным

с развитием диспептических проявлений постковидного синдрома. Факторами риска постинфекционной диспепсии являлись женский пол, тяжелый гастроэнтерит, психологический дистресс, использование антибиотиков во время лечения инфекции [119].

С учетом способности SARS-CoV-2 поражать ЖКТ, а также связанного с пандемией стресса, предполагается рост распространенности функциональных заболеваний органов пищеварения (диспепсии) в популяции [120, 121, 98].

Эрозивно-язвенное поражение гастродуоденальной слизистой оболочки во время и после перенесенной коронавирусной инфекции может быть обусловлена ишемией вследствие развития тромботических осложнений [122].

Согласно утвержденным официальным рекомендациям, эрадикационная антихеликобактерная терапия должна быть проведена по показаниям и в полном объеме, в том числе и больным, перенесшим COVID-19.

Гастроэнтерологический постковидный синдром с поражением кишечника

Острый инфекционный (SARS-CoV) гастроэнтерит, является важнейшим патогенетическим фактором хронического постинфекционного СРК. Постинфекционный СРК чаще развивается у женщин, после тяжелого энтерита, при психологи-

ческого дистрессе, вследствие применение антибиотиков в период лечения инфекции COVID-19. В ближайшее время ожидается значимый и продолжительный рост частоты СРК в том числе и антибиотик-ассоциированная диарея [119–121, 98].

- К проявлениям поражения кишечника при постковидном синдроме относятся боль в животе, диарея, запор, снижение массы тела (УУР – В, УДД – 1)

Комментарии

На поражение кишечника у пациентов с постковидным синдромом указывают такие симптомы, как боль в животе, нарушение моторики кишечника

(диарея / запор) с последующим развитием СРК [101].

Прогрессирующая потеря веса требует исключения органических заболеваний кишечника.

Признаки поражения кишечника у пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции отражены в систематическом обзоре с мета-анализом Lopez-Leon S. et al. (2021) – нарушение пищеварения (12%), снижение массы тела (12%) [22];

Yusuf F. et al. (2021) – диарея (4,12%), боли в животе (1,68%) [88];

Joshee S. et al. (2022) – диарея и нарушение стула, вздутые живота [103];

Большая распространенность диареи (в среднем 40%, максимально до 56,1%), боли в животе (в среднем 24%, максимально до 40%) после перенесенной тяжелой формы COVID-19 установлена в обзоре Anaya J.-M. et al. (2021) [104];

Боль в животе, тошнота, рвота, диарея, анорексия как проявления постковидного синдрома отражены в ряде клинических рекомендаций (Испания, Великобритания) [105, 6].

В ЖКТ ишемический энтероколит является наиболее значимым и грозным последствием COVID-19 [123].

Через 6 месяцев после перенесенного COVID-19 по данным наблюдения за проспективной когортой (n=1783) диарея выявлялась у 10%, запор – у 11%, боль в животе – у 9% пациентов [91].

По данным исследования Veterans Health Administration (n=73435) нарушения моторной функции кишечника (запор / диарея) определялись в 3,6%, боли в животе – в 5,7% случаев [92].

Через 3 месяца после выписки из стационара 15,7% пациентов имели кишечные проявления (запор / диарея, дискомфорт / боль в животе, снижение аппетита) [89].

Наличие диареи в течение 3 месяцев после выписки напрямую зависело от уровня маркеров воспаления при остром COVID-19 [106].

Исследования в Российской Федерации показывают высокую частоту диареи (25–40%), запора (48%), боли в животе (32%) [107, 108, 110].

У половины пациентов диарея развивалась после отмены антибиотиков, что определяет приоритетную роль нарушений кишечной микробиоты в патогенезе симптома. При бактериологическом исследовании кала выявлены различные варианты дисбактериоза с повышенным ростом энтеробактерий, протей, цитробактера, клостридий на фоне снижения содержания лакто и бифидобактерий [109].

Изменения микробиоты кишечника ассоциируются с тяжестью течения инфекции COVID-19 и сохраняются в течение длительного времени [50].

Антибиотик-ассоциированная диарея (ААД)

ААД – диарея, ассоциированная с лечением антибиотиками, развившаяся во время их приема, или в течение 8 недель (до 3 месяцев) после отмены, характеризующаяся широким спектром проявлений от легкой диареи, лихорадки, боли в животе, метеоризма, лейкоцитоза, белково-энергетической недостаточности и электролитных нарушений различной выраженности до токсического мегаколона с шоком и полиорганной дисфункцией. Бактериологическое исследование кала выявляет признаки дисбиоза, а в ряде случаев рост таких патогенов, как *Clostridium difficile*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* [124, 125].

C. difficile обуславливает около 20% случаев колитов, ассоциированных с приемом антибиотиков, наиболее тяжелой формой является псевдомембранозный колит, протекающий с высокой летальностью (до 30%), а при отсутствии специфической терапии – до 100% [126].

Факторами риска развития инфекции *C. difficile* являются статус пациента (иммунодефицит, полиморбидность (воспалительные заболевания кишечника, сахарный диабет, ВИЧ-инфекция), пожилой возраст), возможностям инфицирования ее спорами (пребывание в стационарах, в учреждениях социального обслуживания), нарушение микробиоты кишечника (прием антибиотиков и ряда других лекарств (ингибиторов протонной помпы, иммуносупрессивных (кортикостероиды, такролимус) и противоопухолевых препаратов, хирургические вмешательства, энтеральное питание).

Прием любого антибактериального препарата может быть связан с развитием ААД (инфекции *C. difficile*), однако наиболее часто ее вызывают линкосамиды (линкомицин и клиндамицин), цефалоспорины 3 поколения, пенициллины и фторхинолоны.

Несмотря на то, что продолжительность приема антибактериального препарата повышает риск ААД, она может развиваться от однократного применения антибиотика, а отсутствие эффекта от отмены лекарства может указывать на *C. difficile* в качестве этиологического фактора заболевания [126, 127].

У пациентов, получавших лечение по поводу COVID-19, имеются все вышеуказанные факторы риска ААД и инфекции *C. difficile*. Более того, повреждение слизистой оболочки ЖКТ вирусом SARS-CoV-2 и последующее нарушение микробиоты кишечника значительно повышают риски ААД (инфекции *C. difficile*).

Несмотря на четко сформулированную рекомендацию ВОЗ по использованию эмпирических антибиотиков широкого спектра действия у госпитализированных пациентов с COVID-19, страдающих бактериальными ко/суперинфекциями, применение противомикробных препаратов в таких случаях неоправданно, особенно у лиц с бессимптомным или легким и среднетяжелым течением болезни. Последующее нарушение равновесия в составе микробиоты кишечника человека может играть заметную роль в пролиферации ряда условно-патогенных микроорганизмов, в том числе *C. difficile*.

Большинство бессимптомных или госпитализированных пациентов с симптомами COVID-19 (почти 72%) лечились антибиотиками широкого спектра действия, в основном хинолонами, для предотвращения бактериальных ко/суперинфекций [128–130].

Имеются данные о коинфекции COVID-19 и *C. difficile*; Sandhu A. et al. недавно сообщили о серии случаев девяти пациентов с коинфекцией SARS-CoV-2 и *C. difficile* у госпитализированных

пожилых женщин, получавших антибиотикотерапию [131].

Отечественное ретроспективное исследование 809 пациентов с COVID-19 показало, что у 55 была инфекция *C. difficile*, у 23 – ААД, отрицательная по

C. difficile Инфекция *C. difficile* ассоциировалась с повышенным риском смерти, особенно после 20 дней болезни. Диарея, связанная с инфекцией *C. difficile*, была более продолжительной и тяжелой, чем *C. difficile* – отрицательная ААД [132].

Гастроэнтерологический постковидный синдром с поражением гепатобилиарной системы

- К проявлениям поражения гепатобилиарной системы при постковидном синдроме относятся тошнота, желтуха, повышение активности АЛТ, АСТ, увеличение уровня билирубина, гипоальбуминемия (УУР – В, УДД – 3)

Комментарии

Представленные систематические обзоры и мета-анализы свидетельствуют, что признаки поражения печени (увеличение активности АСТ и АЛТ, содержания билирубина, гипоальбуминемия и удлинение протромбинового времени) ассоциируются с тяжелым клиническим течением COVID-19 и выявляются в 14–53% случаев заболевания [133–138].

По сравнению с легким и среднетяжелым течением COVID-19, повышение уровня билирубина отмечено в 1,7 раз чаще в критическом состоянии,

а снижение содержания альбумина – в 7 раз чаще при тяжелом течении заболевания [112, 139, 140].

При этом, повышенная активность АЛТ и АСТ, увеличенный уровень билирубина отмечались в течение 4–6 месяцев после выписки из стационара пациентов, перенесших тяжелую форму COVID-19 [113].

В наблюдении Veterans Health Administration (73435 пациентов) повышение активности АЛТ в сыворотке крови в постковидном периоде установлено в 7,6% [92].

Печеночная гипераммониемия и энцефалопатия

По данным опубликованного исследования у 71% пациентов с COVID-19 и бактериально-вирусной пневмонией в первый день поступления в стационар отмечался повышенный уровень аммиака различной степени тяжести В процессе стационарного лечения уровень аммиака повышался в динамике (ориентировочно на 7–10 день госпитализации), но далее снижался в случае благоприятного исхода и повышался при ухудшении состояния, коррелируя с тяжестью дальнейшего течения короновиральной инфекции Точкой отсечения, разделяющей больных в соответствии с выбранным критерием, стало значение концентрации аммиака 156 мкмоль/л с чувствительностью 100% и специфичностью 82,4%. Было выявлено, что при дальнейшем повышении показателя (выше точки отсечения) заболевание переходит в тяжелую форму с ухудшением клинического состояния, требующего специализированной респираторной поддержки и перевода в отделение анестезиологии и реанимации у пациентов с гипераммониемией средней и высокой степеней в 43% случаев наблюдался летальный исход, что позволило высказать предположение, что гипераммониемия сопровождает острый период ковидной инфекции и повышение ее уровня является прогностическим критерием утяжеления состояния [139].

Определение уровня аммиака-аммония проводилось экспресс-методом с помощью фотометрического портативного анализатора PocketChem-VARA 4140 [140].

В обзоре Raveendran AV, Jayadevan R, Sashidhan S. (2021) дана характеристика постковидного гепатобилиарного синдрома, к которому отнесены такие признаки как тошнота, желтуха, измененные биохимические показатели функции печени.

Указывается на возможность развития печеночной недостаточности вследствие использования ряда лекарственных препаратов в лечении COVID-19 (ремдесивир, фавипиравир, лопинавир/ритонавир и тоцилизумаб) [96].

Проявления поражения печени, возникшие в период острой инфекции, со временем регрессируют, но, в ряде случаев, могут персистировать длительно в рамках постковидного гепатобилиарного синдрома. Другими вариантами повреждения печени в постковидный период могут быть острый гепатит, обострение (ухудшение течения) хронического заболевания печени, лекарственная гепатотоксичность [2].

Установлено, что декомпенсированные хронические заболевания печени ухудшают течение инфекции COVID-19. При этом, новая короновиральная инфекция может быть причиной декомпенсации у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени [141].

Указанные положения особенно актуальны для пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (неалкогольный стеатогепатитом), ассоциированной с компонентами метаболического синдрома (сахарным диабетом, артериальной гипертензией, сердечно-сосудистыми заболеваниями), а также больных, перенесших трансплантацию печени и принимающих иммуносупрессоры, лиц с циррозом печени, острой на фоне хронической печеночной недостаточности, гепатоцеллюлярной карциномой, иммунодефицитом [2, 142].

По результатам одноцентрового проспективного когортного исследования динамики функциональных тестов печени после перенесенного COVID-19 (n=461) установлено, что при поступлении в стационар у 28,4% больных были обнаружены повышенные уровни АЛТ (13,0%),

АСТ (17,6%) и ГГТ (15,8%). Анализ траектории показал заметное улучшение показателей печени после выписки: 25,1% через 1 месяц, 13,2% через 3 месяца, 16,7% через 6 месяцев и 13,2% через 12 месяцев. Стойкие изменения показателей печени наблюдались у пациентов с ранее существовавшими заболеваниями. Кроме того, установлена более высокая распространенность жировой болезни печени (по данным ультразвукового исследования) [143].

С помощью комплексного обследования, включающего мультипараметрическое ультразвуковое исследование (мПУЗИ) проведена оценка характера поражения печени через 3–9 месяцев после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Показатели эластичности, вязкости и стеатоза печени были значительно изменены у пациентов после COVID-19, с особенно более высокими показателями фиброза по сравнению с контрольной группой (здоровые) ($p < 0,001$). Повышение биохимических маркеров повреждения печени коррелировало с изменениями мПУЗИ ($p < 0,05$), но не с результатами КТ или МРТ. Среднетяжелое или тяжелое течение заболевания ассоциировалось с более выраженными изменениями мПУЗИ. Повышенный индекс массы тела влиял на выраженность повреждения печени и коррелировал с более тяжелыми формами COVID-19 ($p < 0,001$) [144].

Обследование 235 пациентов, с постковидным синдромом (респираторные, нейрокогнитивные, скелетно-мышечные, психологические, сенсорные и дерматологические симптомы) показало широкую распространенность метаболически-ассоциированной жировой болезни печени (выявленной при транзитной эластографии): 55,3% при последующем наблюдении против 37,3% при поступлении в стационар ($p < 0,001$) [145].

Возникновение поражения печени у пациентов с COVID-19 или усугубление течения хронических заболеваний печени может увеличить риск неврологических проявлений при COVID-19, при постковидном синдроме [146].

Жалобы на «мозговой туман», снижение памяти, внимания, трудности в выполнении психомоторных задач часто встречаются пациентов,

перенесших коронавирусную инфекцию [147, 148, 149].

Патогенетические механизмы их возникновения продолжают обсуждаться, однако одним из них может являться гипераммониемия с последующим формированием проявлений латентной печеночной энцефалопатии. По данным многоцентрового проспективного наблюдательного исследования ЛИРА-КОВИД (клиническое значение гипераммониемии у пациентов с постковидным синдромом) пациенты с наличием постковидного синдрома, повышением показателей трансаминаз АЛТ, АСТ свыше двух норм, предъявляющие жалобы на «мозговой туман», нарушения памяти, внимания, астению и имеющие код заболевания U09.9 (постковидный синдром) в 55,4% имели легкую гипераммониемию; 43,4% – гипераммониемию средней тяжести; 1,2% – тяжелую [150].

Помимо этого синдрома потенциально неблагоприятным вариантом поражения печени является холангиопатия после COVID-19, которая рассматривается как вариант вторичного склерозирующего холангита с уникальными гистологическими особенностями, включая тяжелое повреждение холангиоцитов и внутривнутрипеченочную микроангиопатию, возникающий после перенесенной тяжелой формы COVID-19 [151, 152].

Являясь поздним осложнением тяжелой формы COVID-19, характеризующимся повреждением желчевыводящих путей и печеночной недостаточностью, практически всегда клиническая картина холангиопатии развивается после элиминации SARS-CoV-2 и выписки из стационара [153].

Повреждение желчных протоков было идентифицировано по измененным печеночным тестам с сывороточной ЩФ > 3 -кратного верхнего предела нормы и результатам магнитно-резонансной холангиопакреатографии (углубление внутрипеченочных протоков, утолщение стенки желчных протоков с усилением сигнала и высокий сигнал перибиллиарной диффузии) [142].

Холангиопатия после COVID-19 связана с высокой заболеваемостью и смертностью, однако у вакцинированных пациентов отмечено более благоприятное течение [154].

Гастроэнтерологический постковидный синдром с поражением поджелудочной железы

- Признаками поражения поджелудочной железы при постковидном синдроме могут быть тошнота, рвота, боль в животе (эпигастрии), диарея (ослабление стула) повышение активности панкреатической амилазы, липазы, изменения при визуализации органа (УУР – В, УДД – 3)

Комментарии

В настоящее время имеется ряд публикаций о случаях острого панкреатита у пациентов с новой коронарвирусной инфекцией [155–162].

Систематический обзор Balthazar JA, Chehter EZ. (2022) указывает на поражение поджелудочной железы при COVID-19. Подчеркивается, что гиперлипемия используется как фактора риска госпитализации в ОРИТ. Обращено внимание на важность использования Атлантской классификации или ее модификации при диагностике панкреатита

у пациентов с COVID-19 с повышенным уровнем ферментов поджелудочной железы и/или желудочно-кишечными симптомами [163].

Описаны изменения поджелудочной железы при COVID-19: транзиторный стеатоз, отек без существенного некроза поджелудочной железы в сочетании с выраженным дуоденитом и признаками первичной внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, которые требуют коррекции [164, 165].

Исследование Liu et al. (2020) (n=121) показало, что уровни амилазы и липазы были выше нормы у 1–2% пациентов с умеренной формой COVID-19 и у 17% пациентов с тяжелой инфекцией. При тяжелой форме заболевания у 17,9% был повышен уровень амилазы, у 16,4% – уровень липазы, а у 7,5% установлены признаки визуализации (очаговое увеличение поджелудочной железы или расширение панкреатического протока). У 2% пациентов с тяжелой формой COVID-19 были повышены уровни липазы и амилазы [166].

Исследование, включившее 1378 пациентов с инфекцией COVID-19, выявило повышение уровня амилазы у 23%, однако панкреатит (в соответствии с критериями Atlanta) был обнаружен только у 1,89%. Согласно однофакторному и многомерному анализу, повышенные уровни амилазы были в значительной степени связаны с тяжестью COVID-19, наличием сахарного диабета, почечной недостаточности, поражения печени, гипотензии и сепсиса [167].

Almtairi F et al. (2022) приводят случай наблюдения за пациентом с COVID-19, у которого острый панкреатит развился после разрешения инфекции [168].

У пациентов с COVID-19 сообщалось о повышенных уровнях ферментов поджелудочной железы без клинических признаков панкреатита. В этом случае необходимо исключать другие состояния, связанные с высоким уровнем ферментов поджелудочной железы, такие как воспаление кишечника, диабет и заболевания почек. Кроме того,

гастроэнтерит может быть причиной повышения уровня ферментов поджелудочной железы, что может быть объяснено повышенной проницаемостью кишечника в ответ на воспаление и последующей реабсорбцией макромолекул, таких как амилаза и липаза [169–173].

Поэтому появление тошноты, рвоты, диареи, болевого абдоминального синдрома у пациентов с инфекцией COVID-19 и в постковидном периоде предполагает проведение дифференциальной диагностики с синдромосходными состояниями [141].

Диагностика острого панкреатита по данным Международной ассоциации панкреатологов и Американской панкреатологической ассоциации основывается на наличии двух из трех следующих критериев: клинических (боль в эпигастрии), лабораторных (сывороточная амилаза или липаза >3-х верхняя граница нормы) и/или критерии визуализации (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, УЗИ) [174].

С учетом воздействия множества повреждающих факторов предполагается возможность развития хронического панкреатита после перенесенной инфекции COVID-19 с эндокринной (внутрисекреторной, инкреторной) недостаточностью (от нарушения толерантности к глюкозе до сахарного диабета), с нарушением внешней секреторной функции поджелудочной железы и развитием трофологической недостаточности, течение которой может сопровождаться возникновением вторичного иммунодефицитного состояния [141].

Диагностика

Подходы к диагностике постковидного синдрома в настоящее время окончательно не разработаны. Патогенетической общностью его проявлений является продолжение, или возникновение вновь после окончания острой фазы болезни, симптомов, ассоциированных с перенесенной инфекцией COVID-19 [175].

Серьезную проблему представляют временные (по отношению к эпизоду перенесенной новой коронавирусной инфекцией) характеристики, рекомендуемые для диагностики постковидных состояний. Момент окончания острого периода инфекции ассоциируется с элиминацией вируса (отрицательные результаты мазков из носоглотки на RNA SARS-CoV-2), однако отсутствие возможности исследования кала на RNA SARS-CoV-2 не позволяет исключить персистенцию вируса в ЖКТ как причину сохранения (возникновения) гастроэнтерологических симптомов. С другой стороны, персистенция вируса SARS-CoV-2 определяется как один из факторов патогенеза постковидного синдрома [32, 38, 41, 42].

Особую сложность представляет нозологическая систематизация проявлений заболевания, продолжающихся (возникших) в период с 4 до 12 недели от манифестации COVID-19 [6].

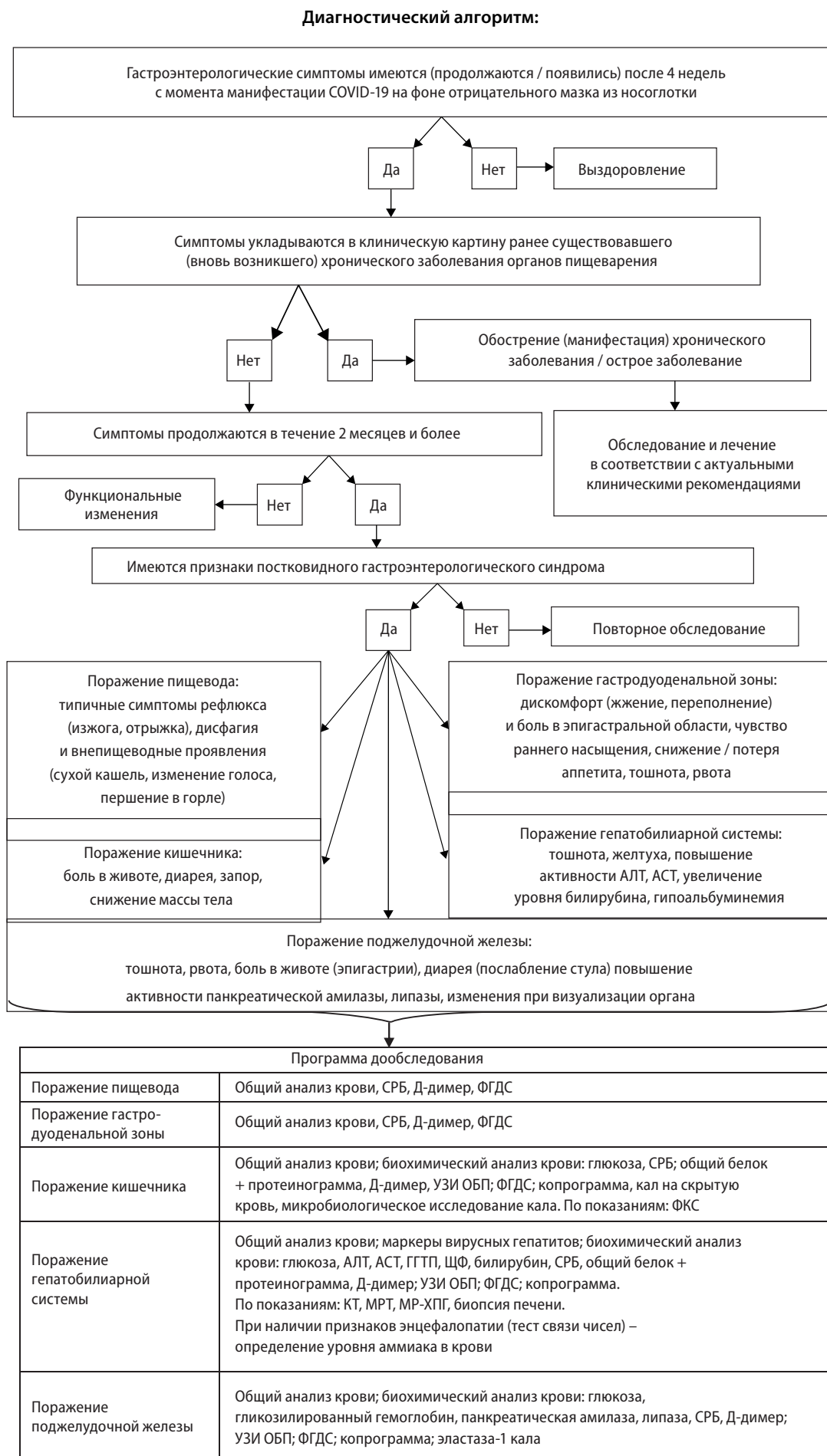
В настоящее время можно с уверенностью полагать единым патогенетические механизмы лонг-ковида (4–12 недель от первых проявлений COVID-19) и постковидного синдрома (более 12 недель после

возникновения COVID-19). Ключевые звенья этого процесса закладываются в период развития острой инфекции у предрасположенных лиц. Вследствие этого формируются сходные клинические симптомы в обоих указанных периодах (4–12 недель и более 12 недель), что позволяет объединить все проявления, возникшие (продолжающиеся) после острой инфекции, в единую нозологическую единицу – постковидный синдром.

Для обозначения долгосрочных последствий перенесенной инфекции COVID-19 практикующему врачу оптимально использовать единую нозологическую форму «постковидный синдром».

Испанские клинические рекомендации по первичной медико-санитарной помощи для диагностики и лечения long Covid-19 указывают, что обследование пациента на первом визите должно включать полный клинический анамнез (в том числе дату начала инфекции и ее основные признаки, предшествующее заболевание ЖКТ, а также предшествующее и текущее лечение); исследования: лабораторные тесты (ферменты поджелудочной железы, тканевый иммуноглобулин А против транслютаминазы), определение скрытой крови в кале, УЗИ брюшной полости и эндоскопическая оценка пищеварительного тракта, функциональные исследования и оценка пищевой непереносимости. Второй визит предлагается проводить с 8-й недели (предпочтительно между 9-й и 10-й

Рисунок 1.
 Диагностический алгоритм при постковидном гастроэнтерологическом синдроме (В. В. Гриневич, Ю. А. Кравчук).



неделями). Цель состоит в том, чтобы оценить динамику измененных тестов, полученных на 1 визите, провести дифференциальную диагностику с другими клиническими ситуациями после COVID-19 и применить соответствующие диагностические алгоритмы для выявления потенциальных причин, которые разумно объясняют симптомы. Третий визит рекомендовано провести с 12-й недели (между 13-й и 14-й неделями) для оценки развития долгосрочных симптомов и повторной оценки возможных причин с использованием соответствующих диагностических алгоритмов [176].

В обзоре Joshee S. et al. (2021) в качестве обязательного метода диагностики гастроэнтерологических проявлений постковидного синдрома указано микробиологическое исследование кала (на дисбактериоз) [103].

Важной задачей является рациональная трактовка выявленных клинических и лабораторно-инструментальных проявлений: постинфекционные изменения, обострение хронического заболевания, впервые возникшая нозологическая единица.

В этих целях проводится подробная оценка качественных и количественных характеристик симптомов с выделением дифференциальных признаков, которые позволяют разграничить симптомы хронического системного воспаления; поражения внутренних органов (печени, желчевыводящих

путей, поджелудочной железы, пищевода, желудка, кишечника); изменения, обусловленные приемом лекарственных препаратов (противовирусных, антибактериальных, антицитокинных, кортикостероидов, НПВС); неспецифическими последствиями перенесенного тяжелого заболевания и госпитализации (нарушения питания и обмена веществ, саркопения) [22].

Объем диагностических мероприятий в отношении пациентов с гастроэнтерологическими проявлениями постковидного синдрома в зависимости от клинических симптомов дополняется в соответствии с действующими клиническими рекомендациями, применительно к заболеванию, с которым проводится дифференциальная диагностика.

Биопсия печени показана у пациентов с выраженным повышением активности трансаминаз (более 5 норм) неизвестной этиологии, с подозрением на злокачественные новообразования. При возможном аутоиммунном заболевании печени, лечение без морфологической верификации может проводиться исходя из индивидуальной оценки риска и пользы. При наличии гипокоагуляции, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертываемости крови, проведении антикоагулянтной терапии пункционная биопсия печени противопоказана.

На рисунке 1 отмечен алгоритм действий при постковидном синдроме.

Лечение

Конечной целью лечения постковидного синдрома является восстановление полностью или частично утраченных функций, является клинически,

инструментально, лабораторно или морфологически подтвержденное частично или полностью утраченных функций.

Восстановление повышенной проницаемости кишечного барьера системной цитопротекции

► В зависимости от клинической картины гастроэнтерологического постковидного синдрома дополнительно используются средства патогенетической и симптоматической терапии, коррекция питания (УУР – В, УДД – 3)

Ребамипид в стандартной дозировке 100 мг 3 раза в день в течение 8 недель обеспечивает

нормализацию кишечной проницаемости, снижение эндотоксемии, регрессию клинических проявлений.

Комментарии

С учетом большой частоты поражения SARS-CoV-2 органов пищеварения, нарушения микробиома ЖКТ и проницаемости его СО, развития гастроэнтерологических проявлений постковидного синдрома показано применение универсального гастроэнтеропротектора ребамипид (по 100 мг 3 раза в день, длительность курса до 8 недель [141, 177–180].

Ребамипид – регулятор синтеза цитопротективных простагландинов E2 и I2 рекомендован как средство с доказанным протективным действием в отношении эпителиального барьера СО ЖКТ и нормализующим его проницаемость. Эффект препарата реализуется на 3 структурных уровнях барьера СО. Его ключевыми механизмами воздействия являются восстановление количественного и качественного состава слоя слизи, увеличение выработки белков плотных контактов ZO-1,

окклюдина, гликозамингликанов, нейтрализация свободных радикалов, подавление активации нейтрофилов, уменьшение уровня провоспалительного ИЛ-8, стимуляция ангиогенеза [141, 178–181].

Ребамипид, разработанный для лечения болезней органов пищеварения обладает более широкими системными плейотропными эффектами. Препарат обеспечивает восстановление защитного барьера других слизистых оболочек, в том числе качественных и количественный состав слизи дыхательных путей; способствует снижению выраженности воспалительных реакций в лёгких за счет подавления активации эпидермального фактора роста, уменьшения уровня провоспалительных цитокинов, повышенных на фоне инфекции COVID-19 (IL-1, IL-6, IL-8, MIP-1, MCP-1, TNF- α); способствует сохранению альвеолярного и мышечных слоёв [141, 182–188].

В исследовании Ратниковой А. К. и соавт. (2022) подтверждена безопасность и хорошая переносимость ребамипида в стандартной дозировке в течение 8 недель у пациентов с COVID-19, его высокая эффективность в отношении нормализации показателей кишечной проницаемости, снижения эндотоксемии, модуляции микробиома, что обеспечивало более быстрое восстановление структуры и функции легких и ЖКТ. У пациентов с COVID-19 легкой и средней степени тяжести через 8 недель терапии с дополнением ребамипида по 100 мг 3 раза в день отмечено достоверное снижение содержания в сыворотке крови инсулина и индекса ИР, IL-6, эндотоксина и зонулина в кале. При средней степени тяжести заболевания прием ребамипида дополнительно приводил к снижению уровня фекального кальпротектина более чем в 1,5 раза, зонулина в кале в 2 раза, чего не отмечалось у пациентов, не принимавших данный препарат. Более того, в этой группе установлено увеличение показателей фекального кальпротектина и зонулина.

По результатам мультипараметрического изучения данных компьютерной томографии у па-

циентов, дополнительно получавших ребамипид, через 8 недель выявлены достоверное снижение проявлений метеоризма, диаметра ободочной кишки, протяженности расширенной толстой кишки, диаметра пищевода и соотношения плотности печени к селезенке. В группе больных, не принимавших ребамипид, указанные показатели значительно не изменялись. В отношении протекции риска формирования постковидных изменений установлено, что только в группе пациентов, принимавших ребамипид, не выявлено остаточных фиброзных изменений в легких через 8 недель [189].

Средства коррекции вирусно-микробно-тканевого комплекса ЖКТ широко используются в комплексной терапии пациентов с гастроэнтерологическими проявлениями постковидного синдрома [141, 189].

В лечении пациентов с гастроэнтерологическим постковидным синдромом могут быть широко применены и традиционные подходы, направленные на обеспечение регрессии болевого абдоминального и диспепсического синдромов, нормализации

- Цитопротективный препарат ребамипид восстанавливает защитный барьер СО ЖКТ, что обеспечивает регрессию клинических проявлений диспепсии, заживление эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной СО, оказывает канцеропротективное действие (УУР – А, УДД – 1) [180, 215]

Комментарии

В настоящее время повышенная проницаемость СО ЖКТ рассматривается как базовый патогенетический механизм развития и прогрессирования болезней органов пищеварения, в том числе и при поражении коронавирусом SARS-CoV-2, с учетом высокой частоты развития гастроэнтерологических проявлений постковидного синдрома, ключевое значение имеет использование средств коррекции этого патофизиологического механизма.

Единственной молекулой с доказанным эффектом, устраняющим повышенную проницаемость СО ЖКТ, является ребамипид. Многогранное влияние препарата включает воздействие на трех структурных уровнях СО (преэпителиальный, эпителиальный и субэпителиальный) на всем протяжении ЖКТ. Регулируя синтез простагландинов E2 и I2, ребамипид обеспечивает восстановление количественного и качественного (нормализует содержание мукопротеинов и альфа-дефензинов) состава слоя слизи, увеличение продукции белков плотных контактов окклюдина, гликозамингликанов, стимуляцию ангиогенеза, нейтрализацию свободных радикалов.

Ребамипид обладает способностью регуляции / разрешения воспаления путем реализации ряда механизмов: уменьшения образования молекул адгезии со снижением адгезии нейтрофилов к эпителиоцитам, подавление активации нейтрофилов, уменьшение активности макрофагов и нейтрофилов, снижение содержания воспалительных цитокинов (IL-8, IL-1, IL-10, TNF- α) [178–180].

Ряд работ показал положительное влияние ребамипида в отношении микробиоты [216], а также способность уменьшать адгезию патогенных бактерий (*Helicobacter pylori*), к СО ЖКТ, что

используется для улучшения эффективности эрадикационной терапии [217–219].

Мета-анализ показал высокую эффективность ребамипида при функциональной и органической диспепсии (включая рефрактерные к ИПП формы), что обеспечивало быструю регрессию симптомов (отрыжка, вздутие, боль, дискомфорт в эпигастрии), нормализацию эндоскопической картины и восстановление клеточной структуры СО желудка [180].

Канцеропротективный эффект препарата реализуется за счет восстановления активности сигнального пути *sonic hedgehog*, что способствует обратимости атрофии клеток СО желудка; полижесткого влияния на регрессию кишечной метаплазии и интраэпителиальной неоплазии; противовоспалительного, антицитокинового и антиоксидантного действия.

Для реализации цитопротективного действия ребамипид рекомендуется по 100 мг 3 раза в день на срок до 8 недель, а для достижения канцеропреventивного эффекта целесообразно увеличение продолжительности курса до 26–52 недель.

Ребамипид является препаратом патогенетического лечения НПВП-ассоциированной гастропатии. Регуляция синтеза простагландинов E2 и I2 обеспечивает усиление защитных свойств СО желудка и воздействие на факторы кислотнопептической агрессии и повышение. Для лечения данного нередкого осложнения новой коронавирусной инфекции, которое может манифестировать и в постковидный период, используется ребамипид (в комбинации с ИПП). С целью профилактики развития НПВП-гастропатии применяется ребамипид в виде монотерапии (или в комбинации с ИПП) [220, 221].

Комплексная терапия пациентов постковидным синдромом с поражением гастродуоденальной зоны включает средства коррекции микробно-тканевого комплекса ЖКТ [141].

Ревамирид – единственный лекарственный препарат с доказанным положительным влиянием на проницаемость СО на всем протяжении ЖКТ

(включая кишечник) на всех 3 структурных уровнях. Препарат оптимизирует количественный и качественный состав слизи, повышает экспрессию белков (окклюдина и клаудина) и усиливает плотные межклеточные контакты, обеспечивая стабильность кишечного барьера [141, 178, 180, 181, 189, 222–225].

- S-метилметионинсульфония хлорид (витамин U) в дозировке 300 мг 1 раз в день в течение месячного приема может восстанавливать структуру и проницаемость слизисто-эпителиального барьера

Комментарии

В состав входит S-метилметионинсульфония хлорид – витамин U, активированная форма незаменимой аминокислоты – метионина, необходимого для синтеза всех белковых соединений, активации секреторной функции желудка, защиты и восстановления клеток слизистой оболочки желудка и кишечника. Метилметионинсульфония хлорид благодаря способности отдавать свои метильные группы, необходимые для процессов синтеза, и влияния на холиновый обмен, стимулирует выработку муцина клетками слизистой оболочки ЖКТ, что способствует повышению ее защитной функции от агрессивных факторов внутренней и внешней среды, защищает ЖКТ от воздействия этанола и его производных, активизирует процессы восстановления клеток слизистой оболочки

желудка и кишечника, непосредственно стимулируя процесс регенерации клеток желудка и двенадцатиперстной кишки [190–192].

Метилметионинсульфония хлорид обладает антиоксидантной активностью, задерживая процессы перекисного окисления липидов способностью нормализовать кислотность и уменьшить дискомфорт в верхних отделах ЖКТ, метилирует гистамин, превращая его в неактивную форму. Переход гистамина в неактивную форму – метилгистамин, ведет к уменьшению секреции соляной кислоты и снижает вероятность повреждения клеток желудка и кишечника. Вследствие этого уменьшаются типичные желудочно-кишечные нарушения: тяжесть в животе, изжога, вздутие живота и нарушения моторики кишечника [193].

Ингибиторы протонной помпы при поражениях верхних отделов пищеварительного тракта

Основными компонентами лечения пациентов с поражением пищевода при постковидном синдроме являются модификация питания и образа жизни, лекарственная терапия. Цель лечения:

нормализация клеточного состава, структуры и проницаемости СО пищевода, устранение гиперсенситивности, восстановление моторной функции пищевода, стойкая регрессия симптомов [141, 194].

- Ингибиторы протонной помпы (ИПП) применяются для купирования симптомов, контроля лечения и профилактики осложнений (УУР – В, УДД – 3)

Наиболее оптимально использовать препараты, метаболизм которых системой цитохромов P 450 позволяет обеспечить минимальный риск межлекарственных взаимодействий (рабепразол, 20 мг/сут, пантопразол 40 мг/сут, эзомепразол 40 мг/сут, декслансопразол 30–60 мг/сут). Длительность курса приема ИПП 4–8 недель, а при наличии внепищеводных синдромов и упорном течении – до 12 недель.

Необходимость дальнейшей поддерживающей терапии ИПП определяется клинической симптоматикой с учетом факта длительного снижения защитного кислотного барьера желудка, изменения структуры и функции микробиоты и повреждения барьера СО кишечника.

К настоящему времени накоплены многочисленные данные как о положительных, в том числе плейотропных, так и о нежелательных эффектах ИПП, возможности их связи с летальностью, в том числе и у пациентов с новой коронавирусной инфекцией и постковидным синдромом [195–203].

Метаанализ Kow C.S, Hasan S.S. (5 исследований, 37372 пациентов) показал, что применение ИПП по сравнению с их неиспользованием при COVID-19 увеличивает риск тяжелого/летального

течения COVID-19 (объединенное OR = 1,46; 95% ДИ 1,34–1,60); развития вторичных инфекций (объединенное OR = 2,91; 95% ДИ 1,58–5,36) [199].

При этом, следует учитывать то, что большинство пациентов, получающих ИПП, относятся к старшему возрасту, коморбидны по ряду заболеваний, в том числе составляющих группу риска тяжелого течения COVID-19. ИПП, как правило, назначаются пациентам с тяжелой формой COVID-19 для лечения и профилактики повреждений СО желудка и двенадцатиперстной кишки, предупреждения и лечения желудочно-кишечных кровотечений на фоне приема НПВП, антикоагулянтов, глюкокортикоидов. Указанные обстоятельства применения вполне могут отражаться в виде формирования взаимозависимостей, как раз за счет других главных причин [202, 203].

Действительно, в проспективном когортном исследовании Lo C. H. et al. (2022) 50 156 женщин и 21 731 мужчины, за которыми наблюдали в течение 832 026 человеко-лет, было обнаружено, что лица, применяющие ИПП, имели значительно более высокий риск смертности от всех причин, а также смертности от рака и сердечно-сосудистых заболеваний, болезней органов дыха-

ния и пищеварения. Однако, при анализе с учетом протопатической предвзятости (когда ИППП применяли в ответ на симптомы заболевания, которое еще предстояло диагностировать) ассоциации перестали быть значимыми. Вывод исследования: использование ИППП не было связано со смертностью от всех причин или смертностью от конкретных причин [204].

Поэтому, как в период пандемии COVID-19, так и в постковидный период отмена ранее назначенных ИППП нецелесообразна. Особенно это актуально у пациентов с осложненной ГЭРБ, пищеводом Барретта, язвенной болезнью, а также для профилактики «больших» кровотечений из ЖКТ на фоне антиромботической и антикоагулянтной терапии.

В свою очередь, по данным исследований цитопротективный препарат ребамипид, в составе комплексной терапии способствует более быстрой регрессии симптомов рефлюкса и увеличению длительности ремиссии, что особенно важно для пациентов с резистентностью (низкой чувствительностью) к стандартной кислотосупрессивной терапии. Важной компонентой клинического эффекта препарата также является нормализация барьера СО ЖКТ, что дополнительно нивелирует повреждающее воздействие ИИП на кишечник. Продолжительность курса терапии ребамипидом (300 мг/сут) 8 недель. Схемы лечения на основе ребамипида и ИППП обеспечивают более быструю регрессию симптомов рефлюкса, улучшение эндоскопической картины, удлинение бессимптомного периода по сравнению с монотерапией ИППП [205, 206, 182, 209].

Для купирования симптомов, связанных с рефлюксом используются невсасывающиеся антациды и адсорбенты, с учетом их сорбционного эффекта их прием целесообразен отдельно от других лекарственных препаратов.

При необходимости назначения прокинетики рекомендовано использовать итоприд (150 мг/сут до 4 недель), который обладает лучшим профилем безопасности среди этих препаратов.

Наличие билиарного рефлюкса требует применения препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) (10–15 мг/кг массы тела в сутки до 3 мес.).

Обязательным компонентом комплексной терапии является коррекция микробно-тканевого комплекса кишечника. Эффективным средством является пребиотический комплекс, включающий экстрадированные пшеничные отруби (пищевые волокна) и сорбированную на них инaktivированную культуру *Saccharomyces cerevisiae* (vini) [141, 210].

Терапия пациентов с поражением гастродуоденальной зоны направлена на регрессию болевого абдоминального и диспепсического синдромов, нормализацию функций желудка, восстановление структуры и проницаемости эпителия СО, его полноценной регенерации и включает модификацию питания и образа жизни, лекарственную терапию.

Выявление инфекции *H. pylori* предполагает дифференцированный подход к срочности ее эрадикации, с учетом влияния антибиотиков на иммунный статус организма и возможности развития полирезистентной микрофлоры. При выявлении морфологических предраковых изменений, MALT-лимфомы, рака желудка, эрозивных и язвенных поражений СО желудка необходима срочная диагностика *H. pylori* и проведение полноценной (с использованием рекомендованных схем, методов повышения эффективности (2-х недельный курс антибиотиков, двойная суточная дозировка ИППП, гастрарекс, пробиотики, ребамипид)) эрадикационной терапии [211–214].

Купирование симптомов, связанных с гиперацидностью обеспечивается ИППП. Используются препараты, обладающие минимальным риском лекарственных взаимодействий (рабепразол 20 мг/сут, эзомепразол 40 мг/сут, пантопразол 40 мг/сут).

Ранее высказывались мнения о связи использования ИППП с увеличением летальности при новой коронавирусной инфекции [199].

Однако, с учетом того, что ИППП значительно чаще обосновано используются лицами старшего и пожилого возраста, с коморбидностью; как правило, назначаются при тяжелой форме новой коронавирусной инфекции (для лечения и профилактики повреждений гастродуоденальной СО), предупреждения и лечения желудочно-кишечных кровотечений (в том числе лекарственно индуцированных: НПВП, антикоагулянты, глюкокортикоиды), указанные причины как раз и могут формировать эту зависимость [202, 203].

Lo C. H. et al. (2022) в проспективном когортном исследовании (71 887 человек, наблюдение 83 206 человеко-лет) подтвердив связь применения ИППП с увеличением смертности от всех причин, а также от рака, сердечно-сосудистых заболеваний, болезней органов дыхания и пищеварения. Однако, проведенный анализ с учетом протопатической предвзятости показал полное отсутствие ассоциации между указанными событиями (прием ИППП и летальность) [204].

В этой связи, как в период пандемии COVID-19, так и в постковидный период прием ИППП безопасен, нет необходимости в отмене ранее назначенных препаратов.

При моторных нарушениях дополнительно используются прокинетики, лучшим соотношением эффективности и безопасности обладает итоприд (150 мг/сут до 4 недель); спазмолитики (мебеверин – 400 мг/сут, гиосцин бутилбромид 30–60 мг/сут), алверина цитрат (60 мг) + симетикон (300 мг) – по 1 капс. 2–3 раза в сутки. Невсасывающиеся антациды назначаются отдельно от еды и других лекарств из-за сорбционного эффекта. У пациентов с билиарным дуоденогастральным рефлюксом используется УДХК (10–15 мг/кг массы тела в сутки до 3 мес.). Для купирования рвоты возможно краткосрочное использование метоклопрамида (по 10 мг внутривенно или внутримышечно не более 3 раз в сутки) [141].

Биотическая терапия

Терапия пациентов с постковидным синдромом и поражением кишечника включает модификацию питания, изменение образа жизни, использование лекарственных средств, направлена на нормализацию функций кишечника, достижение регрессии болевого абдоминального и диспепсического синдромов, восстановление структуры вирусно-микробно-тканевого комплекса и нормализации проницаемости СО кишечника [141].

- Для восстановления структуры и функции вирусно-микробно-тканевого комплекса кишечника в постковидном периоде рекомендованы: коррекция факторов, влияющих на микробиоту (хронический стресс, образ жизни, питание, масса тела, лекарственные препараты, моторная функция кишечника); применение пробиотиков и пребиотиков (их комбинаций); по показаниям используются антибактериальные препараты, трансплантация фекальной микробиоты. (УУР-С, УДД-4)

Основными направлениями для восстановления структуры и функции вирусно-микробно-тканевого комплекса кишечника являются нормализация режима труда, отдыха и питания, психокоррекция, назначение различных лекарственных препаратов с целью: обеспечения нормализации моторно-эвакуаторной функции кишечника, оптимизации нарушенных процессов пищеварения и всасывания, метаболической терапии, устранения микробной контаминации кишки и восстановления состава нормальной кишечной микробиоты [141, 226].

Изучено множество факторов, влияющих на количественный и качественный состав микробиоты кишечника: генетическая предрасположенность, возраст, масса тела, особенности питания и образа жизни, хронический стресс, прием антибактериальных препаратов, большая часть из которых вполне подлежат коррекции [226–228].

Механизмы действия пробиотиков во многом сходны с представителями нормальной микрофлоры кишечника, при этом их эффекты могут различаться в зависимости от рода, вида, штамма и микробного окружения. Основными механизмами действия и функциями пробиотиков являются: сохранение колонизационной резистентности против условно-патогенных и патогенных микроорганизмов; выработка необходимых для макроорганизма метаболитов (короткоцепочечные жирные кислоты, медиаторы, незаменимые компоненты (триптофан), витамины группы В и другие молекулы; участие в регуляции местного и системного иммунного ответа [229].

Действие пребиотиков основано на избирательной стимуляции размножения и роста определенных видов бактерий, для которых они являются пищевыми субстратами: фруктоолигосахариды (галактоолигосахариды) – для *Actinobacteria*, *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, фруктаны и крахмал – для *Bifidobacterium* и *Ruminococcus*. При бактериальном метаболизме пребиотических средств в толстой кишке образуются короткоцепочечные жирные кислоты, низкомолекулярные соединения (сероводород, метан, сульфиды) и ряд метаболитов, которые являются субстратом для других микроорганизмов. Кислоты, образующиеся при метаболизме пребиотиков бактериями, снижают рН среды в кишке и могут влиять на состав кишечной микробиоты.

В Российской Федерации в качестве пробиотиков зарегистрированы различные штаммы *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Pedococcus*, *Lactococcus*, *Propionibacterium*, *Streptococcus*, грибы рода *Saccharomyces*. В качестве пребиотиков представлены галактоолигосахариды, инулин, олигофруктоза, лактулоза, полисахариды, фруктоолигосахариды и пищевые волокна [229].

Рекомендации профессиональных врачебных и медицинских сообществ в мире по проблеме питания в период пандемии COVID-19 широко включают пищевые продукты, обладающие пребиотическим потенциалом. Рекомендуются здоровая диета, богатая фруктами и овощами, белковой пищей и цельнозерновыми продуктами, чтобы поддержать иммунную систему. Разнообразный рацион здорового человека ежедневно должен включать пять или более порций фруктов, овощей (за исключением крахмалистых), в том числе бобовые, орехи, и цельнозерновые; свести к минимуму количество свободных сахаров (весь сахар, добавляемый в продукты в процессе производства или приготовления пищи); до 30% общей потребляемой энергии должно приходиться на жиры, при этом ненасыщенные жиры предпочтительнее насыщенных; избегать трансжиров; принимать менее 5 г соли в сутки [230].

Пребиотическая модуляция микробиоты кишечника на фоне 2-х месячного использования пищевой формулы с высоким содержанием клетчатки способствовало значительному уменьшению проявлений постковидного синдрома, таких как снижение и отсутствие аппетита, тошнота, сердцебиение, тревога. Отмечено улучшение профиля липидов сыворотки, снижение уровня инсулина и лептина по сравнению с исходными значениями. Выявлены значительные структурные изменения микробиоты кишечника пациента и снижение активности микробного брожения в тонкой кишке [231].

В целях уменьшения провоспалительных изменений в кишечнике у пациентов с COVID-19, одной из предлагаемых Devaux С. А. et al. (2021) стратегий является использование бутирата, L-триптофана и витамина D3 в дополнение к диете пациента на фоне оптимально подобранной терапии антибиотиками и противовоспалительными молекулами [232].

В последнее время все больше внимания уделяется проблеме использования пробиотиков и пребиотиков для профилактики и лечения новой

коронавирусной инфекции и постковидного синдрома [233, 234].

Продуцируемые пробиотиками вещества способны к непосредственному взаимодействию в кишечнике, активации множества рецепторов его эпителия, энтероэндокринной, иммунологической систем, афферентных волокон блуждающего нерва. Эти сигналы влияют на целостность кишечного барьера и воспаление, а также на системные последствия через иммунологическую и нервную системы, гормональные мессенджеры. Некоторые пробиотики могут расщеплять ряд соединений, таких как соли желчных кислот и экзогенные химические вещества, с помощью ферментов. Большинство пробиотиков являются штаммоспецифичными и, таким образом, вызывают штаммоспецифические эффекты [235–237].

Высказано предположение, что пробиотики обладают опосредованным противовирусным действием путем ингибирования проникновения вируса в клетки (конкурируя с вирусами за связывание с клеточными рецепторами), секреции противовирусных метаболитов и стимуляции врожденного иммунитета [238, 239].

Продукты пребиотической биотрансформации (пропионат, бутират, ацетат, короткоцепочечные жирные кислоты) могут модифицировать микробиоту с помощью ассоциации перекреста путей питания, изменений среды кишечника (снижения pH), конкуренции за микроэлементы и ко-рецепторы, ингибирования роста ряда микроорганизмов за счет образования специфичных для штамма антибактериальных химических веществ (бактериоцины) [240].

Улучшение противовирусного иммунного ответа, включая экспрессию интерферонов 1 типа и управление воспалительными цитокинами, может быть возможным механизмом профилактического или лечебного действия пробиотиков в отношении вирусных инфекций [241–243].

По данным Турчиной М. С. и соавт. (2021) пре- и пробиотики назначались у 68% пациентов с COVID-19 с диареей, возникшей на фоне приема антибиотиков. Чаще использовались пробиотики, содержащие разнообразные штаммы лакто- и бифидобактерий, реже – синбиотики и монокомпонентные пробиотики [109].

Kageyama Y. et al. (2021) проведено одногрупповое двойное слепое проспективное исследование оценки иммунологической эффективности пробиотических молочнокислых бактерий против COVID-19. У 20 здоровых добровольцев были оценены эффекты *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium longum* и *Lactococcus lactis*, которые обладают защитным действием против заражения респираторными РНК-вирусами.

Штамм *Lactobacillus plantarum* продемонстрировал лучшую иммуномодулирующую способность и имитировал цитокиновую среду крови, продуцируемую ранним иммунным ответом на вирусную инфекцию. Авторами предложено ежедневное потребление *Lactobacillus plantarum* для профилактики и при лечении COVID-19 [244].

По данным рандомизированного контролируемого исследования пробиотик, включающий

Lacticaseibacillus rhamnosus PDV 1705, *Bifidobacterium bifidum* PDV 0903, *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* PDV 1911 и *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* PDV 2301 не оказывал значимого влияния на смертность и изменения большинства биомаркеров при COVID-19, но был эффективен при лечении диареи, связанной с COVID-19 и в профилактике внутрибольничной диареи у пациентов, получавших один антибиотик у госпитализированных пациентов [245].

Два метаанализа продемонстрировали клинические преимущества введения *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* у пациентов с механической вентиляцией легких в отделении интенсивной терапии, продемонстрировав более низкую частоту инфекций верхних дыхательных путей и вентилятор-ассоциированной пневмонии. Другое исследование показало лучший прогноз у 28 из 70 пациентов с симптомами, принимавших пробиотики (*L. acidophilus* DSM 32241, *L. helveticus* DSM 32242, *L. paracasei* DSM 32243, *L. plantarum* DSM 32244, *L. brevis* DSM 27961, *B. lactis* DSM 32246, *B. lactis* DSM 32247, 2400 миллиардов бактерий в день), в виде снижения риска госпитализации в отделение интенсивной терапии [246, 247, 248]. Активные компоненты комплексного пробиотика, содержащего *Enterococcus faecium* ENCfa-68 (не менее 107 КОЕ) + *Bifidobacterium longum* BB-46 (не менее 107 КОЕ), являются действенной и эффективной комбинацией двух хорошо изученных пробиотиков.

Так, в многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании изучалась эффективность штамма *Enterococcus faecium* ENCfa-68 для профилактики антиотик-ассоциированной диареи (ААД) и лечения острого энтерита. Применение пробиотика приводило к статистически значимому снижению частоты развития ААД по сравнению с плацебо (8,7% против 27,2%, соответственно) и более быстрому разрешению энтерита [249].

У 70 пациентов с постинфекционным синдромом раздраженного кишечника, развившимся после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19. Пациентам основной группы назначался комбинированный пробиотик, содержащий живые лиофилизированные бактерии *Bifidobacterium longum* BB-46 не менее 10⁷ КОЕ, *Enterococcus faecium* ENCfa-68 не менее 10⁷ КОЕ, капсулы кишечнорастворимые в дозировке 3 капсулы в сутки в течение 2 недель. Отмечено более выраженное избавление от клинических проявлений заболевания с общей оценкой эффективности лечения 82,7% против 56,9% в контрольной группе (p=0,003), а также по шкале качества жизни больных с СПК IBS-QOL в баллах [250].

Включение в эрадикационную терапию *Helicobacter pylori* пробиотика, содержащего *Bifidobacterium longum* BB-46 и *Enterococcus faecium* ENCfa-68, приводило к существенному повышению количества плазматических клеток в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки у больных, ставших Hp-отрицательными, причем уровень sIgA в копрофильтратах был существенно выше, и составил 0,46 и 0,24 г/л соответственно [251].

Штаммы микроорганизмов *Enterococcus faecium* ENCfa-68 и *Bifidobacterium longum* BB-46 в составе

пробиотика надлежащим образом типированы. Благодаря кишечнорастворимой капсуле микроорганизмы в составе препарата надежно защищены от воздействия агрессивной среды желудка. Лекарственная форма имеет три уровня защиты жизнеспособности бактерий. Сбалансированный состав препарата позволяет ему оказывать действие как в толстой, так и в тонкой кишке. Для нормализации микрофлоры кишечника и поддержания иммунной системы препарат рекомендовано назначать в дозе 2–3 капсулы в сутки 10–21 день [252].

Рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по long-COVID-инфекции предлагают использовать пробиотики, доказавшие свою эффективность при лечении острой диареи, профилактики антибиотик-ассоциированной диареи и для регрессии клинических проявлений дисбактериоза (*Enterococcus faecium* ENCfa-68 + *Bifidobacterium longum* BB-46; *Bifidobacterium bifidum* + *Bifidobacterium longum* + *Bifidobacterium infantis* + *Lactobacillus rhamnosus*; *Lactobacillus rhamnosus* GG; *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) и *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12) [2].

Saccharomyces boulardii CNCM I-745 является наиболее широко изученным пробиотиком в отношении лечения и профилактики ААД. Препарат показал высокую эффективность, основанную на доказательствах, во всех группах пациентов (амбулаторных и госпитализированных, детей и взрослых), что позволяет его включать в схемы лечения пациентов с постковидным синдромом [253].

Особую актуальность в постковидный период имеет использование пробиотических штаммов, рекомендуемых для лечения СРК. *Bifidobacterium longum* 35624 доказал свою эффективность в купировании таких симптомов, как абдоминальная боль и вздутие живота, нормализации частоты и консистенции стула у пациентов с функциональными заболеваниями кишечника. Применение мультиштаммового пробиотика на основе *Lactobacillus plantarum* СЕСТ7484, *Lactobacillus plantarum* СЕСТ7485 и *Pediococcus acidilactici* СЕСТ7483 позволяет эффективно повысить качество жизни у таких пациентов благодаря уникальным свойствам его

штаммов, способствующих уменьшению повышенной кишечной проницаемости, устранению микроскопического воспаления слизистой оболочки кишечника и снижению висцеральной гиперчувствительности) [226].

Эффективным в условиях пандемии COVID-19 является использование трансплантации фекальной микробиоты для лечения рецидивирующей инфекции *C. difficile* [254].

В метаанализе Ford A. C. et al (2014) (43 исследования) подтверждена безопасность и эффективность пробиотиков в отношении основных симптомов СРК [266].

В этой связи доказанной эффективностью обладают пробиотики, содержащие штаммы лакто- и бифидобактерий [268].

Российские клинические рекомендации по СРК и пробиотикам рекомендуют к применению у взрослых ряд пробиотиков, содержащих различные штаммы лакто- и бифидобактерий с доказанной эффективностью, в том числе *Bifidobacterium longum* 35624 и мультиштаммовый пробиотик на основе *Lactobacillus plantarum* СЕСТ7484, *Lactobacillus plantarum* СЕСТ7485 и *Pediococcus acidilactici* СЕСТ7483 [226, 230].

Отечественными учеными разработана биологически активная добавка, содержащая *Bifidobacterium bifidum* (не менее 1×10^9 КОЕ) + *Bifidobacterium longum* (не менее 1×10^9 КОЕ) + *Bifidobacterium infantis* (не менее 1×10^9 КОЕ) + *Lactobacillus rhamnosus* (не менее 1×10 КОЕ) показавшая эффективность в отношении уменьшения боли в животе, нормализации характеристик стула [269–271].

Обязательным компонентом лечения является включение пребиотиков: пребиотический комплекс, состоящий из пшеничных экструдированных отрубей (пищевых волокон) и сорбированную на них инактивированную культуру *Saccharomyces cerevisiae* (*vini*); препаратов, содержащих масляную кислоту (бутират кальция), инулин.

Использование препаратов масляной кислоты в комплексной терапии у пациентов с диареей на фоне новой коронавирусной инфекцией способствовало более быстрой регрессии проявлений поражения ЖКТ [272].

Абдоминальный болевой синдром

- Для купирования болевого абдоминального синдрома рекомендовано использование спазмолитиков (гиосцина бутилбромид, пинаверия бромид, мебеверин, алверина цитрат + симетикон) (УУР-В, УДД-3)

Комментарии

В систематическом обзоре с метаанализом Ruerpert L. et al. (29 исследований, 2333 пациента) подтверждена эффективность спазмолитических препаратов для купирования боли у пациентов с СРК в сравнении с плацебо [255].

Сравнительная оценка препаратов показала высокую эффективность и безопасность при СРК гиосцина бутилбромида, пинаверия бромида, мебеверина [225–258].

Также по данным рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых сравнительных исследований установлена сопоставимая эффективность алверина цитрата+симетикон с мебеверином и более выраженную регрессию абдоминальной боли в отличие от тримебутина у пациентов с СРК [225, 259–261].

- Для пациентов с гастроэнтерологическим постковидным синдромом и диареей дополнительно могут использоваться: смектит диоктаэдрический, пробиотики, пребиотики, бутират кальция, лоперамида гидрохлорид (УУР-В, УДД-2)

Комментарии

В исследовании Chang F. Y. et al. (2007) установлена эффективность с СРК (уменьшение боли в животе, метеоризма, купирование диареи, улучшение качества жизни больных по сравнению с плацебо) смектита диоктаэдрического у пациентов с СРК с преобладанием диареи [262].

По данным систематического обзора и мета-анализа Menees S. B. et al. (18 исследований, 1803 пациента) использование рифаксими́на-α (невсасывающегося антибиотика) коротким курсом купирует диарею и уменьшает вздутие живота при СРК с диареей [263].

Для коррекции состава и функции микробиоты кишечника необходимо модифицировать питание, также используются про- и пребиотические средства в различных комбинациях. Из пробиотиков обладают приоритетом штаммы, обладающие способностью воздействовать на звенья патогенеза

поражения кишечника при COVID-19 и постковидном синдроме [264, 265].

Лоперамид может симптоматически использоваться для контроля диареи, однако необходимо учитывать его взаимодействие с ритонавиром [39] и не превышать максимальную суточную дозу лоперамида, которая составляет 16 мг. Абсорбция пероральных препаратов для лечения COVID-19 снижается при одновременном приеме с диосмектидом, поэтому рекомендуется соблюдать 1–2 часовой перерыв при их применении.

Лоперамид уменьшает моторику и тонус гладкой мускулатуры ЖКТ и, таким образом, способствует улучшению консистенции стула и уменьшению количества дефекаций. Необходимо помнить, что лоперамид не следует использовать при инфекционной диарее из-за возможного увеличения эндотоксемии [256].

Рифаксимин-«альфа»

СИБР

- У пациентов с/без COVID-19 при развитии СИБР рекомендован прием рифаксими́на-α 200 мг каждые 8 часов на протяжении 7 дней (УУР-В, УДД-2) [459]

Комментарии

Предпочтение должно отдаваться невсасывающимся антибиотикам (рифаксимин в полиморфной форме α), основным преимуществом является то, что после перорального приема он практически не

абсорбируется, что и обуславливает отсутствие системных и межлекарственных взаимодействий рифаксими́на-α и препаратов, используемых для лечения COVID-19 (<https://www.covid19-druginteractions.org>).

СРК

- У пациентов с СРК прием невсасывающегося антибиотика рифаксими́на-α на протяжении 10–14 дней эффективно купирует диарею, а также способствует уменьшению вздутия живота. Наиболее высока эффективность у женщин и пожилых. (УУР-А, УДД-1) [460]
- У пациентов с рецидивом симптомов СРК рифаксимин-α может применяться повторными курсами без снижения эффективности (УУР-В, УДД-2) [461]
- Рифаксимин-α может быть эффективен в профилактике рецидивирования симптомов СРК (УУР-С, УДД-5) [462]

Дисбиоз на фоне антибактериальной терапии

- Следует учитывать, что при проведении антибактериальной и противовирусной терапии SARS-CoV-2, некоторые лекарственные препараты, используемые в лечении COVID-19, могут дисбиоз кишечника (УУР-В, УДД-5)
- Пациентам, получающим антибактериальное и противовирусное лечение инфекции SARS-CoV-2, с развитием кишечного дисбиоза и неэффективностью пре-/пробиотической терапии рекомендовано назначение рифаксими́на-α в дозе 600–800 мг/сут (УУР-В, УДД-2) [463]

Устранение и профилактика запоров

- Лечение пациентов с гастроэнтерологическим постковидным синдромом и запором дополнительно включает: растворимые пищевые волокна, слабительные средства, увеличивающие объем каловых масс (псиллиум); осмотические слабительные средства, (лактозула, макрогол); слабительные средства, стимулирующие моторику кишки (бисакодил); препараты, воздействующие на серотониновые рецепторы (прукалоприд) (УУР-В, УДД-2)

Комментарии

Пищевые волокна способствуют увеличению частоты дефекации при запоре. Пшеничные отруби часто могут вызывать метеоризм, поэтому около 50% пациентов самостоятельно отменяют их [272].

Существенным преимуществом в этой связи обладает пребиотический комплекс, включающий пшеничные экструдированные отруби и адсорбированную на них инактивированную *Saccharomyces cerevisiae* (vini). Ферментация отрубей обеспечивает отсутствие метеоризма, сохраняя при этом положительное влияние на частоту дефекаций, потенцируя его за счет оптимизации вирусно-микробно-тканевого комплекса кишечника [210].

Комбинация растворимых пищевых волокон (инулин и олигофруктоза) и метабиотика (лактат кальция) в зависимости от их соотношения оказывают благоприятное действие на частоту стула как при диарее так и при запоре, нормализует выработку собственной микрофлорой короткоцепочечных жирных кислот (масляной, уксусной, пропионовой) и способствует уменьшению симптомов со стороны ЖКТ [273].

При недостаточной эффективности диетических мероприятий рекомендовано использование оболочки семян подорожника овального (псиллиума), что позволяет увеличить объем содержимого кишечника и, таким образом, стимулировать его моторику [273–276].

- При сохранении запоров у пациентов, соблюдающих диетические рекомендации (пищевые волокна) и принимающих псиллиум, для нормализации стула рекомендуются лекарственные препараты первой линии (на срок 4–6 недель): макрогол (полиэтиленгликоль), лактулоза (или лактитол), способствующих размягчению кишечного содержимого и увеличению его объема (УУР-А, УДД-2)

Комментарии

По данным метаанализа Lee-Robichaud H., et al. (2011) (10 рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований в 1997–2007 гг., 868 пациентов с хроническим запором полиэтиленгликоль был более эффективен, чем лактулоза по следующим показателям: увеличение частоты дефекаций за неделю, улучшение консистенции стула, уменьшение боли в животе, эффективность препарата при монотерапии. При использовании полиэтиленгликоля реже отмечались побочные эффекты (тошнота, вздутие живота). В исследованиях продемонстрирована возможность длительного применения (до 17 месяцев) полиэтиленгликоля, а также эффект последействия – обучающий эффект – нормальная моторная функция кишечника после окончания курса приема препарата.

Лактитол является полусинтетическим дисахаридом, осмотическими свойствами обладают его метаболиты – короткоцепочечные жирные кислоты (молочная, масляная, уксусная, пропионовая), которые понижают внутрикишечный pH, что усиливает пропульсивной моторику толстой кишки, увеличивает объем содержимого кишечника, разжижает его.

Осмотические слабительные обладают благоприятным профилем безопасности, благодаря чему

они разрешены к использованию при беременности и лактации [277–286].

При неэффективности терапии препаратами первой линии для нормализации стула на короткий срок (до 2 недели) рекомендуется использование контактных слабительных средств (бисакодил, пикосульфат натрия, сеннозиды А и В). Препараты этой группы стимулируют нервные окончания СО кишечника, что способствует усилению его перистальтики. Однако, использование контактных (стимулирующих) слабительных нередко ассоциируется с рядом побочных эффектов: диарея, сочетающаяся со схваткообразными болями в животе, метеоризмом, приводящая к электролитным расстройствам (гипокалиемия); дегенеративные изменения нейронов (клеток Мейсснеровского и Ауэрбаховского сплетений), что приводит к эффекту привыкания («ленивый кишечник») [287, 288].

При неэффективности слабительных средств, сохранении симптомов запора, для обеспечения полноценного опорожнения кишечника рекомендовано использование пруклоприда, воздействующего на серотониновые рецепторы, сроком до 4–6 недель [276, 289, 290].

Гепатопротекция

Лечение пациентов с поражением печени основано на изменении образа жизни (исключении вредных привычек), характера питания, использовании гепатотропных лекарственных препаратов, решение вопроса целевого использования гепатопротекторов при постковидном синдроме, эксперты рекомендуют пользоваться клин. рек. РМНОТ и НОГР (НАЖБП у взрослых, ЛПП, АПП) опубликованных в рубрикате клинических рекомендаций Минздрава РФ.

Пациенты с поражением печени (хроническими диффузными заболеваниями печени, в том числе НАЖБП) в постковидном периоде характеризуются высокой коморбидностью и сопряженностью с рядом факторов, связанных с тяжелым течением COVID-19, таких как ожирение, сахарный диабет, а также с приемом гепатотоксичных препаратов во время лечения инфекции.

- Терапия пациентов с поражением печени (хроническими диффузными заболеваниями печени, в том числе НАЖБП) должна включать использование гепатопротективных плейотропных препаратов (УУР – В, УДД – 4)

Комментарии

В 2022 г. Европейское общество по изучению печени (EASL) обновило позиционный документ по влиянию COVID-19 на печень и на уход за пациентами с хроническими заболеваниями печени, гепатобилиарным раком и трансплантацией печени [291].

При инфекции COVID-19 и в постковидном периоде нагрузка на печень увеличивается как следствие тяжелой интоксикации, приема НПВП, противовирусных и антибактериальных средств, других симтоматических препаратов, что требует динамичного наблюдения. Целесообразно периодически оценивать наличие и выраженность основных биохимических синдромов поражения печени (цитоллиз, холестаза, печеночная недостаточность, иммунное воспаление), использовать инструментальные методы диагностики (УЗИ органов брюшной полости).

Необходимо анализировать риск лекарственных взаимодействий, особенно у пациентов с нарушенной функцией печени, получающих иммуносупрессивную терапию, в том числе с использованием электронных ресурсов (LiverTox). Лекарственные препараты, применяемые в схемах лечения инфекции COVID-19 и постковидного синдрома, часто

обладают побочными эффектами со стороны гепатобилиарной системы, при развитии лекарственно индуцированного поражения печени у таких пациентов необходимо руководствоваться актуальными клиническими рекомендациями [292].

Не следует превышать безопасную дозу ацетаминофена, для пациентов, не употребляющих алкоголь, она составляет не более 2–3 г/сутки. НПВП не являются препаратами выбора у пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией [293].

При необходимости использования НПВП у больных с поражением печени терапию целесообразно дополнить ИПП и/или ребамипидом в стандартной дозе. Для пациентов с поражением печени при инфекции COVID-19 и в постковидном периоде особое значение имеет патогенетически обоснованный выбор гепатопротектора.

Для лечения таких пациентов необходимо использовать молекулы с плейотропными эффектами, обладающие многонаправленным действием, а также позволяющие существенно снизить лекарственную нагрузку на печень и риск ее лекарственного поражения.

Урсодезоксихолиевая кислота

УДХК является препаратом для терапии хронических диффузных заболеваний печени с гепатопротективным и цитопротективным эффектом в отношении гепатоцитов и холангиоцитов (клеток-мишеней для SARS-CoV-2). Используется в дозе 10–15 мг/кг массы тела в сутки длительно — от 3–6 мес.

Коморбидным пациентам с заболеваниями и состояниями, которые могут негативно влиять на течение новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома (ожирение, приём большого количества гепатотоксичных препаратов, сахарный диабет, пожилой возраст и др.) предпочтением в лекарственной терапии обладают плейотропные молекулы, влияющие на несколько патологических процессов и позволяющие уменьшить количество используемых медикаментов. В международном исследовании «УСПЕХ» показано, что использование УДХК 15 мг/кг массы тела / сутки в течение 24-х недель у пациентов с НАЖБП обеспечивало снижение активности печеночного воспаления и выраженности стеатоза, позитивное влияние на липидный обмен и антиатерогенный эффект [294].

УДХК обладает антифибротическим, иммуномодулирующим и регулирующим апоптоз действием, что актуально в комплексной терапии новой коронавирусной инфекции и ее последствий (профилактики фиброза легких) [295, 296].

По экспериментальным данным УДХК улучшала гистопатологические изменения при ремоделировании дыхательных путей в условиях бронхолегочной патологии за счет модуляции продукции цитокинов и ингибирования апоптоза эпителиоцитов дыхательных путей [297], значительно уменьшала липополисахарид-индуцированный отек легких и воспалительные изменения в легких за счет стимуляции выведения жидкости из альвеол [298].

С учетом системного иммуномодулирующего, противовоспалительного, цитопротективного, антиапоптотического действия УДХК инициировано проведение клинических исследований у пациентов с инфекцией COVID-19 и ее последствиями [299, 300].

Включение УДХК в терапию активной инфекции COVID-19 способствовало достоверному уменьшению уровня ферритина, интерлейкина-6 и активности АЛТ, по сравнению с пациентами, которые не получали препарат [301].

Комбинированные препараты на основе янтарной кислоты

Инозин+мглюмин+метионин+никотинамид + янтарная кислота обладает свойствами сбалансированного полиионного раствора, антигипоксанта и гепатотропного средства с дезинтоксикационным и непрямым антиоксидантным действием. Гепатотропный эффект препарата обеспечен антигипоксическим воздействием путем активизации сукцинатоксидазного окисления. Введение экзогенного сукцината компенсирует его недостаток в условиях дефицита кислорода, оказывает выраженный антигипоксический эффект, способствует увеличению внутриклеточного пула АТФ, профилактирует ранние нарушения энергетического

обмена (энерготропное действие). Метионин, входящий в состав препарата, компенсирует дефицит метионинсодержащих белков, распадающихся в условиях оксидантного стресса. Никотинамид активизирует НАД-зависимые ферментные системы стимулирует процессы синтеза в гепатоцитах, поддерживает их энергетическое обеспечение. Инозин увеличивает содержание общего пула пуриновых нуклеотидов, обеспечивающих ресинтез макроэргов (АТФ и ГТФ), вторичных мессенджеров (цАМФ и цГМФ), нуклеиновых кислот [302].

Препарат обладает сложным комплексным механизмом действия с доказанным уменьшением

клинических проявлений и выраженности цитолитического и холестатического синдромов и применяется при острых и при хронических заболеваниях печени различной этиологии (лекарственных поражениях печени, острых токсических гепатитах, алкогольной болезни печени, НАЖБП, хронических вирусных гепатитах), курсом 400–800 мл/сут внутривенно 3–12 дней [303–305].

В настоящее время имеется положительный опыт применения сукцинатов на при COVID-19. Ретроспективный анализ схем терапии 223 пациентов с тяжелой формой COVID-19 показал, что

около 27% пациентов получали лекарственные препараты содержащие янтарную кислоту. При повышенной активности трансаминаз (вследствие эндогенной интоксикации, заболеваний печени и токсического влияния проводимой лекарственной терапии) инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота назначался средним курсом 6,5 дней. Отмечена хорошая переносимость, эффективность и целесообразность включения сукцинатосодержащих препаратов в схемы терапии пациентов с тяжелым течением COVID-19 [306, 307].

L – орнитин L- аспарат

- ▶ Пациентам с подтвержденным постковидным синдромом целесообразна диагностика гипераммониемии и, в случае ее выявления, а также симптомов даже минимальной энцефалопатии, необходима коррекция препаратами, снижающими концентрацию аммиака (УУР – В, УДД – 3)

Комментарии

Раннее выявление гипераммониемии имеет важное клиническое значение. Гипераммониемия является причиной не только развития печеночной энцефалопатии. Получены экспериментальные данные о стимулирующем влиянии гипераммониемии на звездчатые клетки печени человека, что может способствовать прогрессированию портальной гипертензии и фиброза печени [310].

L-орнитин-L-аспарат усиливает метаболизм аммиака и играет основную роль в превращении аммиака в мочевины, уменьшая гипераммониемию. Показано, что L-орнитин-L-аспарата (LOLA) снижает уровень аммиака в крови и имеет потенциальное антифибротическое действие в печени [311, 312].

Эффективность и безопасность L-орнитин-L-аспарата, как средства, снижающего уровень аммиака и уменьшающего клинические проявления печеночной энцефалопатии, была продемонстрирована в систематических обзорах и метаанализе 20 рандомизированных контролируемых клинических исследований (РКИ) [313].

Отмечена эффективность L-орнитин-L-аспарата в лечении как явной, так и минимальной печеночной энцефалопатии при использовании внутривенной (20–40 мг в течение 7-дней) и пероральной форм. Эффективность пероральной формы L-орнитин-L-аспарата оказалась выше, чем внутривенной формы в исследованиях пациентов с минимальной печеночной энцефалопатией [314].

Сравнительная эффективность L-орнитин-L-аспарата с другими средствами, снижающими уровень аммиака (прямые исследования), показали, что L-орнитин-L-аспарата эквивалентен, а в некоторых случаях превосходит альтернативные средства (лактозу, рифаксимин, пробиотики) [313–315].

L-орнитин-L-аспарат и лактулоза сопоставимо снижали уровень аммиака в сыворотке крови, но L-орнитин-L-аспарат превосходил по эффективности влияния на психическое состояние, результаты теста на связь чисел.

Гранулы для приема внутрь (3 грамма в 1 пак) перед употреблением растворяют в 200 мл жидкости. Препарат принимают внутрь по 1–2 пакетика гранул, растворенных в 200 мл жидкости, 3 раза/сутки, после еды. Длительность курса зависит от тяжести заболевания.

L-орнитин-L-аспарата, концентрат для приготовления инфузий (500 мг/мл, ампулы 10 мл) вводят в/в капельно, максимальная скорость инфузии – 5 г/час, растворив содержимое ампулы в 500 мл инфузионного раствора. При печеночной энцефалопатии в зависимости от степени тяжести состояния от 40 до 80 мл в сутки. Рекомендуется растворять не более 60 мл (6 амп.) препарата в 500 мл инфузионного раствора.

Нарушение функции печени у пациентов с COVID-19, возникающее вследствие разных факторов, таких как прямое гепатотоксическое действие вируса, лекарственно-индуцированное поражение печени или предсуществующее хроническое заболевание печени, может приводить к нарушению метаболизма аммиака, и при увеличении его концентрации к развитию гипераммониемии. Медиаторы воспаления и аммиак синергетически повреждают гематоэнцефалический барьер, вызывая морфологические и нейрохимические изменения в астроцитах мозга, которые активно участвуют в патофизиологии энцефалопатии, что ухудшает прогнозы пациентов, перенесших COVID-19, и вносит негативный вклад в течение постковидного синдрома [308–310].

Адеметионин

Клинические эффекты адеметионина реализуются через участие в трех основных типах биохимических реакций: трансметилирование, транссульфирирование, аминопропилирование. Молекула выступает в качестве основного донора метильных групп в реакциях синтеза белков, аминокислот, гистонов, фосфолипидов, биогенных аминов. Адеметионин

является универсальным антиоксидантом, а также предшественником синтеза глутатиона. Высокая эффективность и безопасность адеметионина доказаны клиническими исследованиями и многолетним опытом использования при воспалительных, прецирротических и цирротических заболеваниях печени с внутрипеченочным холестаазом, у больных с алко-

гольной болезнью печени, НАЖБП, лекарственными и токсическими поражениями печени [317–324].

Адеметионин обладает противоастеническим действием. По данным мета-анализа 25 контролируемых исследований установлено, что эффективность адеметионина как антидепрессанта существенно превышает эффект плацебо и сопоставима с трициклическими антидепрессантами [325–327].

Лаеннек

Исследования многокомпонентного препарата – полипептидного гидролизата плаценты человека (Лаеннек) указывают на целесообразность его использования в лечении и реабилитации пациентов с COVID-19. Органопротективный препарат включает пептиды-ингибиторы белка ИККВ (уменьшение системного воспаления за счет ингибирования каскада NF- κ B), иммуномодулирующей компонент – цинк (активация врожденных механизмов противовирусной защиты). Препарат обеспечивает нормализацию им уровней провоспалительных цитокинов IL-6, TNF- α , значительное снижение активности АСТ, АЛТ [328–331].

Полипептидный гидролизат плаценты может эффективно подавлять «цитокиновый шторм» и его последствия, активизирует процессы репарации и регенерации паренхиматозных органов (в т.ч. легких и печени), снижает риск фиброобразования

Использование препарата Лаеннек в составе комплексной терапии пациентов с новой

Препарат дополнительно может быть использован у пациентов с проявлениями постковидного синдрома при наличии повышенной утомляемости или депрессии.

Адеметионин назначается в суточной дозе 400–800 мг в/в длительностью до 10–14 дней, перорально до 1500 мг/сут (в несколько приемов) на срок до 4–8 недель.

коронавирусной инфекцией способствовало уменьшению объема поражения легочной ткани (по данным КТ), повышению оксигенации крови, увеличению количества лимфоцитов, нормализации активности АЛТ и АСТ, креатинина, регрессии гиперферритинемии, уровня систолического артериального давления, улучшению дыхательной функции и уменьшению слабости [332–335, 329].

Для лечения пациентов с клиническими проявлениями постковидного синдрома препарат целесообразно использовать курсами в составе комплексной терапии: по 4 мл внутривенно капельно через день на 250 мл 0,9%-го раствора NaCl (6–10 процедур), при наличии показаний после месячного перерыва курс можно повторить.

Лечение пациентов с гепатологическими проявлениями постковидного синдрома (особенно с сердечно-сосудистыми рисками / сопутствующей ИБС) можно проводить в два этапа: в/в капельно 100 мг (4 мл) в течение 5 дней; затем перорально 600 мг в сутки 1 месяц [336, 337].

Морфолиний-метил-триазалил-тиоацетат

Для морфолиний-метил-триазалил-тиоацетата характерно мультимодальное действие, которое обусловлено двумя основными свойствами – способностью подавлять свободнорадикальное окисление и выводить клетку из ацидоза, благодаря тому, что молекула имеет две функциональные группы: тиольную и триазольную.

Двухвалентная сера тиольной группы принимает избыточные электроны свободных радикалов и АФК, тем самым нейтрализуя их, а третичный атом триазольного кольца является акцептором протонов, избыток которых отмечается при ацидозе.

За счет этих базовых механизмов осуществляется ряд последовательных этапов восстановления физиологических констант для нормального функционирования клетки, а именно, препарат снижает уровень лактат-ацидоза в клетке, что не только активирует анаэробный путь окисления глюкозы, но и, при дальнейшем разрешении гипоксии, способствует его переходу на аэробный путь, поскольку в условиях глубокой гипоксии поддерживает работу малат-аспартатного челночного механизма и электрон-транспортной цепи. Морфолиний-метил-триазалил-тиоацетат при ишемии поддерживает выработку макроэргов и уменьшает гипоксоз. Прямое антиоксидантное

действие препарата способствует сохранению и стабилизации мембранных структур клетки, являющиеся матриком для протекания основной массы биохимических процессов.

Антиоксидантное, антигипоксантное и мембраностабилизирующее действие препарата направлено на купирование процессов свободнорадикального окисления и ликвидацию гипоксоза, что лежит в основе предотвращения гибели клетки и дальнейшего восстановления ее функций. Морфолиний-метил-триазалил-тиоацетат за счет снижения уровня лактатацидоза, нормализации лактат-пируватного коэффициента, увеличения синтеза АТФ и креатинфосфата способствует устранению энергетического коллапса, возникшего на фоне COVID-19 [3].

В исследовании ТРИГОН-1 установлено, что прием морфолиний-метилтриазалил-тиоацетата у больных НАЖБП улучшал состояние печени и уменьшал сердечно-сосудистые риски. Лечение пациентов с гепатологическими проявлениями постковидного синдрома (особенно с сердечно-сосудистыми рисками / сопутствующей ИБС) рекомендовано проводить в два этапа: в/в капельно 100 мг (4 мл) в течение 5 дней; затем перорально 600 мг (200 мг×3раза) в сутки 1 месяц [338].

Панкреатопротекция

При формировании подходов к ведению таких пациентов необходимо руководствоваться требованиями Приказа Министерства здравоохранения РФ от

17 февраля 2022 г. № 86н «Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при хроническом панкреатите (диагностика и лечение)» [339].

В целях купирования абдоминального болевого синдрома, при исключении внепанкреатического происхождения боли и подтверждения взаимосвязи симптомов с функциональным панкреатическим расстройством сфинктера Одди или обострением хронического панкреатита необходимо соблюдение диетических рекомендаций, прием полиферментных препаратов, анальгетиков. Несмотря на противоречивые данные о наличии необходимой доказательной базы у спазмолитиков, эти препараты также должны использоваться в лечении пациентов.

Использование алверина цитрата в комбинации с симетиконом (по 1 капсуле 2 раза в день) в комплексной терапии хронического панкреатита сопровождалось уменьшением проявлений диспепсического синдрома, метеоризма, абдоминальной боли и тенденцией к нормализации стула уже через неделю лечения и достигало своего максимума через 1 месяц.

Для купирования проявлений внешнесекреторной недостаточности рекомендуется дробный

прием пищи с соблюдением диетических ограничений, достаточным содержанием белков и углеводов (степень ограничения жиров зависит от тяжести мальабсорбции и эффективности заместительной ферментной терапии). Необходимо назначать заместительную ферментную терапию: микропланкетки и минимикросферы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой более эффективны: рекомендуемая минимальная доза составляет 25000–50000 единиц липазы на основной прием пищи и 10000–25000 единиц липазы – на промежуточный прием пищи, следует тщательно подбирать адекватную дозу. Повышению эффекта полиферментных препаратов способствует добавление ИПП (омепразола / эзомепразола / пантопразола – 20–40 мг/сут, рабепразола – 20 мг/сут).

Лечение недостаточности эндокринной функции проводится в соответствии с клиническими рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [164, 165, 339–343].

Коморбидность

Ведение гастроэнтерологических коморбидных пациентов с постковидным синдромом представляет определенную сложность для врачей, обусловленную как тяжестью перенесенного вирусного заболевания, так и взаимоотношениями течением сопутствующих заболеваний (как гастроэнтерологических, так и с вовлечением других систем). Вследствие этого алгоритм ведения данной категории пациентов должен базироваться на тщательной диагностике с целью выявления наиболее значимых звеньев патогенеза, и рациональной фармакотерапии. В некоторых исследованиях сообщалось о частоте желудочно-кишечных симптомов у 79% коморбидных пациентов перенесших COVID-19, что определяет актуальность данной проблемы [344, 345].

Наличие сопутствующей патологии приводило к увеличению частоты кишечных симптомов до 51%, в виде диареи, кишечной диспепсии, запоров, болей в нижней части живота [346]. Причины носили комплексный характер: прямое токсическое влияние вируса на энтероциты, использование антибиотиков, сопутствующая патология, ишемические изменения (4%) [347].

Вторым по значимости и частоте встречаемости (55%) являлось поражение печени, которое носило тоже комплексный характер: лекарственное, вследствие развития системной воспалительной реакции и коагуляционных изменений. Сложность

терапии данной категории пациентов сопряжена с необходимостью, в некоторых случаях, использовать гепатотоксические препараты по жизненным показаниям. В случае невозможности их отменить или заменить требуется коллегиальное решение с целью определения необходимости использования препарата, его дозировки и контроля за нежелательными эффектами [348].

В нескольких исследованиях были описаны холангиопатические изменения, которые проявлялись как повышением уровня щелочная фосфатаза и ГГТП, так и радиологической подтвержденной аномалией структуры желчевыводящих путей [349]. Данные изменения рассматривались в контексте прямого цитотоксического эффекта вируса на клетки билиарного тракта и также сопутствующего медикаментозного повреждения, и требовало длительной терапии препаратами урсодооксиголевой кислоты.

Сопутствующая патология, необходимость использования значительного количества препаратов, в том числе обладающим прямым цитотоксическим действием на клетки слизистой оболочки желудка, приводили к значительными росту эрозивно-язвенных поражений у данной категории пациентов [350]. Риск развития кровотечения у данной категории пациентов на фоне приема прямых антикоагулянтов требует своевременного контроля и терапии этих состояний.

Лечебное питание

Пациентам с тяжелой тяжестью течения COVID-19 может потребоваться энтеральное или парентеральное питание, в то время как при легкой и средней тяжести потребуется квалифицированное консультирование по вопросам питания для купирования симптомов недоедания и/или лечения уже существующих сопутствующих заболеваний [351].

У этих пациентов диетолог должен провести полную оценку питания и, таким образом, поставить точный диагноз состояния питания пациента. Одним из первых действий, которым руководствуются диетологи, является применение скрининга состояния питания; эти инструменты позволяют им выявлять пациентов с риском недоедания [351–353].

Следует учитывать:

1. Пищевой анамнез: потребление питательных веществ (макро- и микроэлементов), адекватность потребления энергии и питательных веществ, предыдущая и текущая история питания, религиозные и культурные предпочтения, непереносимость и отказ от пищи, изменения аппетита или привычное потребление.
2. Антропометрические измерения: вес и рост, чтобы можно было выполнить расчет ИМТ, оценки компарментов тела (жировая масса, безжировая масса), анализ биохимических данных, углубленное медицинское обследование и запросы о личной и семейной истории.

Все эти детали важны для установления предшествующего воспалительного состояния у этих пациентов, поскольку было описано, что воспаление играет определяющую роль у пациентов с COVID-19 [352–354].

Согласно «Практическому руководству по организации лиц с инфекцией SARS-CoV-2 ESPEN», более 50% пациентов с COVID-19, госпитализированных в стационар имеют различные нарушения пищевого статуса, что в более чем в 2 раза превышает риск развития осложнений и летального исхода заболевания [355].

Длительное пребывание в отделении интенсивной терапии может способствовать, как уже указывалось, развитию алиментарных дефицитов, нарушению пищевого статуса, микробиома, в т.ч. возникновению *Clostridioides difficile*-ассоциированного воспаления кишечника.

Имеющаяся или возникшая белково-энергетическая недостаточность является фактором риска развития тяжелого течения постковидного синдрома [351, 356, 357].

Важным прогностическим фактором является уровень сывороточного альбумина у пациентов с COVID-19, который играет большую роль в адекватном иммунном ответе [351, 358]. В ряде случаев он снижается до 30,9–26,3 г/л.

У пациентов с COVID-19 и, особенно, с хронической гипергликемией, с ожирением, при вовлечении поджелудочной железы, сахарном диабете следует контролировать уровень глюкозы в крови. При этом следует придерживаться уровня гликемии на уровне не ниже 6,1 ммоль/л для минимизации риска развития гипогликемии [359].

Этиология, патогенез и клиническая картина COVID-19 определяет характер рекомендуемого питания.

Задачи, стоящие перед питанием:

- коррекция метаболических нарушений;
- учитывать пищевую и энергетическую ценность рациона для обеспечения энергетических и пластических функций организма;
- купировать нутритивную недостаточность, в т.ч. повысить уровень альбумина в крови;
- восстановить витаминный и микроэлементный дисбаланс;
- поддерживать эффективный иммунный ответ;
- создавать среду для адекватной защитной и эффективной самоограничивающейся и самораз-

решающейся воспалительной реакции без дополнительного повреждения клеток и тканей;

- привносить элементы, обеспечивающие детоксикацию; облегчающие организму работу с катоболитами и/или побочными продуктами, возникающими как вследствие самого иммунного ответа, повреждения или нарушения функции тканей, особенно печени, так и в результате применения лекарственных препаратов во время лечения заболевания;
- обеспечивать быструю и тщательную регенерацию тканей без поддержания жизнеспособности патогена и ускользания от иммунного надзора в организме хозяина, а также детоксикацию и выведение продуктов обмена веществ;
- восстановить микробиом;
- обеспечивать антиоксидантную защиту;
- обеспечивать нормализацию работы ЖКТ;
- учитывая полиорганный характер патологии обеспечить нутритивную поддержку вовлеченных органов [360].

В питание включают продукты, которые повышают уровень гемоглобина и состояние иммунной защиты, обеспечивают энергопластические потребности организма больного за счет достаточной калорийности и увеличенного количества белка, восполняют потери макро- и микроэлементов, витаминов.

При легкой и средней тяжести коронавирусной инфекции назначают основной вариант стандартной диеты или вариант диеты с повышенным количеством белка, при явлениях дисфункции органов ЖКТ – щадящую диету (ЩД). В период реконвалесценции – основной вариант диеты. Дополнительно к диете назначают комплекс витаминов, аскорбиновую кислоту до 600–900 мг/сут, витамин Р до 150–300 мг/сут. Полноценный рацион питания в среднем составляет 1600–1800 ккал для женщин, 1800–2100 ккал для мужчин; белок – не менее 1 г/кг нормальной массы тела больного, из них не менее 60% животного происхождения [361].

COVID-19 достаточно часто сопровождается симптомами поражения желудочно-кишечного тракта – анорексией, вздутием, тошнотой, рвотой, диареей, абдоминальными болями. При этом наличие заболеваний желудочно-кишечного тракта зачастую осложняет течение COVID-19 или провоцирует её более тяжелое течение [141, 362, 363] и в связи с этим питание должно дополнительно обеспечить:

- восстановление моторики;
- восстановление микрофлоры кишечника;
- восстановление барьерной функции слизистой оболочки ЖКТ;
- детоксикация;
- снижение проявления симптомов поражения ЖКТ;
- устранение последствий диареи, рвоты, поражения печени и др.

При легкой и средней тяжести течения COVID-19 с поражением желудочно-кишечного тракта, в период наличия высокой температуры, тошноты, рвоты, диареи рекомендуется использовать диету с механическим и химическим щажением (ЩД) [351, 364, 365].

Следует:

- использовать диету с механическим и химическим щажением, содержащую белков 85–90 г; углеводов 300–350 г, жиров 70–80 г и обеспечивающую 2080–2480 ккал [351, 364, 365, 366].
- соблюдать режим дробного питания (6–8 приемов), в зависимости от состояния больного [364, 365, 367, 368];
- механическое щажение должно соблюдаться во всех приемах пищи [369, 370, 352, 371];
- ограничить потребление поваренной соли < 6–10 [364, 366, 367];

Диета должна:

- нормализовать моторику желудочно-кишечного тракта [351, 364];
- содержать антиоксиданты, железо, цинк, селен, медь, магний, пищевые волокна и витамины [372];
- включать продукты, обладающие свойствами пребиотика, для обеспечения субстрата, обеспечивающего развития нормальной микрофлоры [364, 366, 373, 374];
- снизить токсическое воздействие токсинов SARS-CoV-2 на организм, обеспечить нормальную работу печени, в том числе ферментов 1 и 2 стадии метаболизма эндо- и экзобиотиков [372, 375];
- обеспечивать организм витаминами А, С, Е, D, В₁, В₂, В₃, В₆, В₁₂, РР [329];
- быть разнообразной, сбалансированной;
- ограничивать употребление продуктов, вызывающих раздражение кишечника;
- следует исключить продукты, вызывающие брожение и гниение в кишечнике, а также сильные стимуляторы желчеотделения, секреции желудка, вещества, раздражающие печень [364];
- исключать употребление продуктов, вызывающих сильное желчегонное действие (жирные продукты, отруби, овощные соки, сырые овощи и фрукты) [364, 366].
- ограничить употребление продуктов, вызывающих брожение и гниение в кишечнике (исключить жареное мясо, алкогольные и газированные напитки, ограничить употребление животного белка, жира, хлебобулочных изделий (сдоба), бобовых и необработанных термически овощей и фруктов) [364, 366].
- ограничить продукты, стимулирующие желудочную секрецию (крепкие наваристые супы, сало, жареные блюда, соленые сыры, крепкий чай и кофе) [364, 366].

Рекомендованная диета подобна диете № 13, № 4 и № 4 б по С. М. Певзнеру [366, 368].

ESPEN рекомендует обеспечить потребление витаминов и микроэлементов в размере суточных норм потребления [355].

Лечебное питание является неотъемлемым компонентом лечебного процесса и включает в себя пищевые рационы с установленным химическим составом, энергетической ценностью, состоящие из определенных продуктов [364, 366].

Недостаточность питания приводит к снижению адаптационных возможностей организма, что осложняет лечение пациента и ведет

к пролонгированию и обострению заболевания. Неходим профессиональный индивидуальный подход к организации питания у этих больных.

На практике достаточно сложно выполнять диетические требования, особенно при лечении на дому.

Для решения этой проблемы в России разработано и производится лечебное диетическое питание, которое предназначено для питания больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта и для детоксикации организма, в том числе имеющие клинические подтверждения эффективности при лечении COVID-19.

1. В качестве продуктов питания при COVID-19 с вовлечением ЖКТ целесообразно использовать лечебное питание, обеспечивающее необходимыми нутриентами, режимы химического и механического щажения, снижение альбуминемии, дробность, умеренность при приеме пищи, низкое содержание поваренной соли. Это достигается включением в рацион специализированных пищевых продуктов диетического лечебного и диетического профилактического питания при болезнях ЖКТ:

- «Суп-пюре овощной с травами и овсянкой», обладающий противовоспалительным действием, снижающий явления диспепсии;
- «Каша овсяная с травами и семенем льна» с обезболивающим, защитным действием, снижающая явления диспепсии;
- «Коктейль белково-облепиховый», способствующий эпителизации слизистой, повышающий уровень белка и альбумина в крови;
- Кисель «Желудочный нейтральный», снижающий диспепсические проявления и воспаление, улучшающий состав микробиома.

Эти продукты уменьшают явления диспепсии, обеспечивают значительное улучшение состояния, уменьшение болей, дискомфорта, повышение качества жизни, снижают воспаление, концентрацию в плазме крови АСТ, АЛТ и ГГТ, СОЭ, СРБ, снижению уровня глюкозы в крови и холестерина, повышение уровня альбумина в крови [376–382].

Лечебное питание употребляется как дополнение к диетическому меню в любой прием пищи или самостоятельно:

- на завтрак – Каша овсяная с травами и семенем льна
- на второй завтрак – Кисель Желудочный нейтральный
- на обед – Суп-пюре овощной с травами и овсянкой
Коктейль белково-облепиховый
- ужин – Каша овсяная с травами и семенем льна.

Перед сном при желании пациента употребляется любое блюдо на выбор: Коктейль белково-облепиховый или Кисель Желудочный нейтральный [360, 373, 375, 383–388].

В качестве дополнения допускается использование блюд оптимизированного состава для основных вариантов стандартных диет,

применяемых в лечебной питании в медицинских организациях РФ, включая отварные или запечённые блюда из мяса, птицы, рыбы, творога, яиц, овощей, кисломолочные продукты [368]. Лечебное питание осуществляется в стационаре и в течение не менее 2 недель после выписки.

Лечебное питание проводится в стационаре и не менее 2 недели после выписки. При этом в качестве дополнения используются блюда оптимизированного состава из диет, применяемых в лечебной питании в медицинских организациях РФ [368].

- Для снижения токсического влияния эндо- и экзотоксинов при легкой и тяжелой стадии интоксикации, вызванной SARS-CoV-2 и токсического влияния лекарств, антиоксидантной защиты, обеспечения организма витаминами (С, В2, В6, РР), микроэлементами (Zn, Mn, Se), пищевыми волокнами, нормализации функции печени и цикла Кребса следует употреблять «Напиток для детоксикации», который обеспечивает выраженную детоксикацию организма на клеточном уровне [372, 381, 389–391, 393, 394].

Этот продукт содержит природные детоксиканты, витамины, микроэлементы, регуляторы цикла Кребса, антиоксиданты, гипоксанты, энерготоники, растворимые пищевые волокна, слизистые вещества, пребиотики. Он обеспечивает детоксикацию организма на клеточном уровне за счет:

- восстановления работы ферментных систем, I и II фазы детоксикации;
- повышения антитоксической функции печени;
- повышения антиокислительной активности организма;
- восполнение дефицита витаминов и микроэлементов, участвующих в работе ферментных систем детоксикации.

Для снижения уровня эндогенной интоксикации и уменьшения тяжести пост-COVID-19 синдрома рекомендован прием продукта «Напиток для детоксикации» 1–2 раза в день: утром на завтрак и днем в обед или полдник, курсом от 3 до 6 месяцев до нормализации маркеров интоксикации (АЛТ, АСТ, каталаза, билирубин, ГГТ, щелочная фосфатаза, СРБ [393, 395].

- Учитывая, что при COVID-19 наблюдается эндотелиальная дисфункция, гиперпроницаемость, нарушение микроциркуляции, для снижения воспаления и проницаемости в т.ч. слизистой ЖКТ, обеспечения организма витаминами D, С, рутином и как источника пребиотиков дополнительно следует использовать Напиток при вирусных заболеваниях с витамином D – специализированный продукт лечебного питания при COVID-19. Применение этого напитка способствует улучшению общего самочувствия, так как он оказывает общеукрепляющее действие, укрепляет стенки сосудов, снижает высокую температуру, устраняет озноб и мышечную боль, подавляет симптомы желудочно-кишечного дискомфорта, способствует снижению СРБ и СОЭ [376, 389–392].

Особенностью Напитка при вирусных заболеваниях с витамином D является наличие в составе прополиса, который показывает также высокую выраженную активность против *Helicobacter pylori*, что способствует снижению воспаления в ЖКТ [396].

Напиток следует употреблять 2 раза в день в течение 10 дней в составе меню, или отдельно заменяя другие продукты.

- Учитывая значительные изменения кишечного микробиома, происходящего при COVID-19, целесообразно проводить коррекцию дисбиоза, которая предполагает комплексный подход. Прежде всего, это патогенетическое

Таблица
Рекомендуемые продукты диетического лечебного питания при COVID-19 с поражением желудочно-кишечного тракта

№	Наименование диетического продукта	Назначение	Свойства, клиничко-лабораторные эффекты	Рекомендации по назначению
1	Суп-пюре овощной с травами и овсянкой»	Продукт питания для щадящей диеты. Источник пребиотиков, витаминов А, С, Е, РР, В1, В2, В5, В6, В9, В12, РР, цинка, гастронутриентов	<ul style="list-style-type: none"> • Уменьшение явлений диспепсии; • снижение явлений дискомфорта; • противовоспалительное действие (снижение СОЭ, СРБ); • активизация работы детоксицирующих органов (снижение концентрации АСТ, АЛТ и ГГТ); • нормализация уровня глюкозы; • гипохолестеринемическое действие; • восполняет дефицит нутриентов 	1–2 раза в день в составе приема пищи или самостоятельно
2	Каша овсяная с травами и семенем льна	Продукт питания для щадящей диеты. Источник пребиотиков, витаминов А, С, Е, РР, В1, В2, В5, В6, В9, В12, РР, цинка, гастронутриентов	<ul style="list-style-type: none"> • Уменьшение явлений диспепсии; • уменьшение болей; • снижение явлений дискомфорта; • противовоспалительное действие (снижение СОЭ, СРБ); • активизация работы детоксицирующих органов (снижение концентрации АСТ, АЛТ и ГГТ); • нормализация уровня глюкозы; • гипохолестеринемическое действие; • восполняет дефицит нутриентов 	1–2 раза в день в составе приема пищи или самостоятельно

№	Наименование диетического продукта	Назначение	Свойства, клинико-лабораторные эффекты	Рекомендации по назначению
3	Коктейль белково-облепиховый	Продукт питания для щадящей диеты. Источник пребиотиков, витаминов А, С, Е, РР, В1, В2, В5, В6, В9, В12, РР, цинка, гастронутриентов, в т.ч. для эпителизации	<ul style="list-style-type: none"> • Снижение явлений дискомфорта; • противовоспалительное действие (снижение СОЭ, СРБ); • активизация работы детоксицирующих органов (снижение концентрации АСТ, АЛТ и ГГТ); • нормализация уровня глюкозы; • гипохолестеринемическое действие; • нормализация белкового обмена (улучшение параметров протеинограммы повышение концентрации альбумина); • улучшение репаративных процессов, улучшение эпителизации; • восполняет дефицит нутриентов 	1–2 раза в день до нормализации в крови содержания белка и альбумина в составе приема пищи или самостоятельно.
4	Коктейль Восстанавливающий	Продукт питания для щадящей диеты. Может использоваться в качестве энтерального питания. Источник белка, витаминов С, Е, РР, В1, В2, В5, В6, В9, В12, РР.	<ul style="list-style-type: none"> • Восполнение дефицита питательных веществ, в т.ч. белка; • ускорение эпителизации; • источник энергии; • нормализация белкового обмена; • нормализация цикла Кребса; • общеукрепляющее действие 	1–2 раза в день до нормализации в крови содержания белка и альбумина как самостоятельный прием пищи
5	Кисель «Желудочный нейтральный»	Продукт питания для щадящей диеты. Содержит гастронутриенты, элементы для регидратации. Пребиотик.	<ul style="list-style-type: none"> • Уменьшение явлений диспепсии; • уменьшение болей; • снижение явлений дискомфорта; • противовоспалительное действие (снижение СОЭ, СРБ); • антиоксидантное действие; • снижение уровня ПОЛ; • улучшение репаративных процессов, улучшение эпителизации; • повышение качества жизни; • улучшает иммунный статус 	1–2 раза в день во время второго завтрака и полдника.
6	Напиток для детоксикации	Источник кофакторов и коферментов детоксикации. Содержит элементы для регидратации. Источник витаминов (А, С, Е, В6, РР) минералов (цинк, марганец, селен). Пребиотик	<ul style="list-style-type: none"> • Восстановление активности ферментных систем, I и II фазы метаболизма; • нормализация цикла Кребса; • повышение антиоксической функции печени; • повышение антиокислительной активности организма; • восполнение дефицита витаминов (С, В2, В6, РР) и микроэлементов (Zn, Mn, Se); • нормализация деятельности микробиома 	1–2 раза в день утром и в обед (второй прием продукта при приеме 2 раза в день), курсом от 3 до 6 месяцев до нормализации маркеров интоксикации При энтеральном питании в течение первых 3-х дней – 6–8 раз в день по 50–70 мл и со 2–4 дня постепенно добавлять белковое энтеральное питание, доведя соотношение белкового и углеводного компонентов питания к 1:2
7	Напиток при вирусных заболеваниях с витамином D	Продукт питания для щадящей диеты. Источник витаминов (С, рутин, D), кальция. Содержит прополис. Содержит элементы для регидратации. Пребиотик	<ul style="list-style-type: none"> • Восполнение дефицита витаминов (С, рутин, D), кальция; • нормализация деятельности микробиома; • общеукрепляющее действие 	1–2 раза в день

лечение основного заболевания. Необходимое условие – восстановление нарушенных функций кишечника. При купировании моторно-эвакуационных расстройств кишечника нормализуется окислительно-восстановительный потенциал внутриполостной среды и, как следствие, нормализуется баланс аэробных и анаэробных популяций микроорганизмов. Меры по коррекции дисбиоза толстой кишки предусматривают использование пре-, про-, син- и метабиотиков. Пребиотики ферментируются кишечной микробиотой, генерируя различные метаболиты, играющие важную роль в восстановлении и функционировании микрофлоры, улучшают состояние слизистой оболочки, укрепляют защитные функции эпителия и др. [397, 398], нормализуют иммунный ответ.

Нормализация микрофлоры позволяет также снизить возможность развития антибиотико-ассоциированной диареи, в т.ч. вызванной *Clostridioides difficile* [229, 374]. В связи с этим целесообразно в диетотерапии использовать специализированные лечебные продукты со свойствами пребиотиков, содержащие лактозу, олигополисахариды, пектин, инулин, арабиногалактан, другие пищевые волокна – специализированные лечебные диетические и профилактические продукты: Кисель желудочный, Напиток для детоксикации и Кисель общеукрепляющий, Напиток при вирусных заболеваниях с витамином D. Инулины и пектины содержат также специализированные продукты лечебного диетического питания Каша с травами и семенем льна и Суп-пюре овощной с травами и овсянкой [377–382, 399, 400]. Эти продукты могут уже входить в состав меню для механического и химического щажения или употребляться самостоятельно 1–2 раза в течение дня.

5. Диарея при легкой и средней степени тяжести COVID-19 встречается достаточно часто на фоне приема антибиотиков. Продолжительность диареи при COVID-19 варьируется от 1 до 14 дней. Расстройство прекращается как самостоятельно, так и на фоне приема ферментов, пребиотиков, пробиотиков, сорбентов и гликопептидов. У пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии диарея наблюдалась в 100% случаев, имеет тяжелое течение и сопровождалась электролитными нарушениями и белковой недостаточностью [127, 401]. Наряду с использованием лекарственных препаратов следует проводить регидратацию и купирование электролитных нарушений.

При наличии диареи, в зависимости от тяжести заболевания, рекомендуется применение адекватной регидратации, контроль уровня калия [402] и пре- и пробиотиков [127, 403].

Для регидратации при значительной диарее используют минеральную воду без газа, компоты, кисели, овощные отвары, чай зеленый, фруктовый, травяной по 100–200 мл воды после каждого жидкого стула [394, 404].

Нельзя употреблять газированные напитки, молоко, кофе [364].

Используются наряду с пробиотиками пребиотики и адсорбенты [401].

При присоединении *Clostridioides difficile* следует откорректировать диету с ограничением использования энтерального питания и продуктов, содержащих L-глицин [127].

6. Для восполнения дефицитов витаминов, образующихся вследствие нарушения обмена веществ и всасывания витаминов в кишечнике, самостоятельного ограничения в питании, следует использовать поливитаминные напитки щадящего действия (специализированный продукт диетического лечебного и диетического профилактического питания Кисель Витаминный ФОРТЕ, который содержит витамины С, РР, Е, В1, В2, В5, В6, В9, В12, Н, а также пребиотики или, в т.ч. при высоком уровне глюкозы в крови, Коктейль восстанавливающий, содержащий витамин А, С, Е или другие доступные напитки аналогичного действия [364–367]. Прием указанных лечебных или профилактических витаминосодержащих продуктов рекомендуется 1–2 раза в день в соответствии с выраженностью имеющегося дефицита [364–377].
7. При нарушении печени, которое встречается при COVID-19 помимо Напитка для детоксикации целесообразно использовать специализированное лечебное питание – Кисель Печеночный и включить в рацион продукты питания, обладающие гепатопротекторным действием [364, 365, 366, 367]. В данном случае использование специализированного продукта лечебного питания «Напиток для детоксикации» позволяет снизить показатели АЛТ, АСТ, ГГТ и билирубина в крови [372, 393, 394].

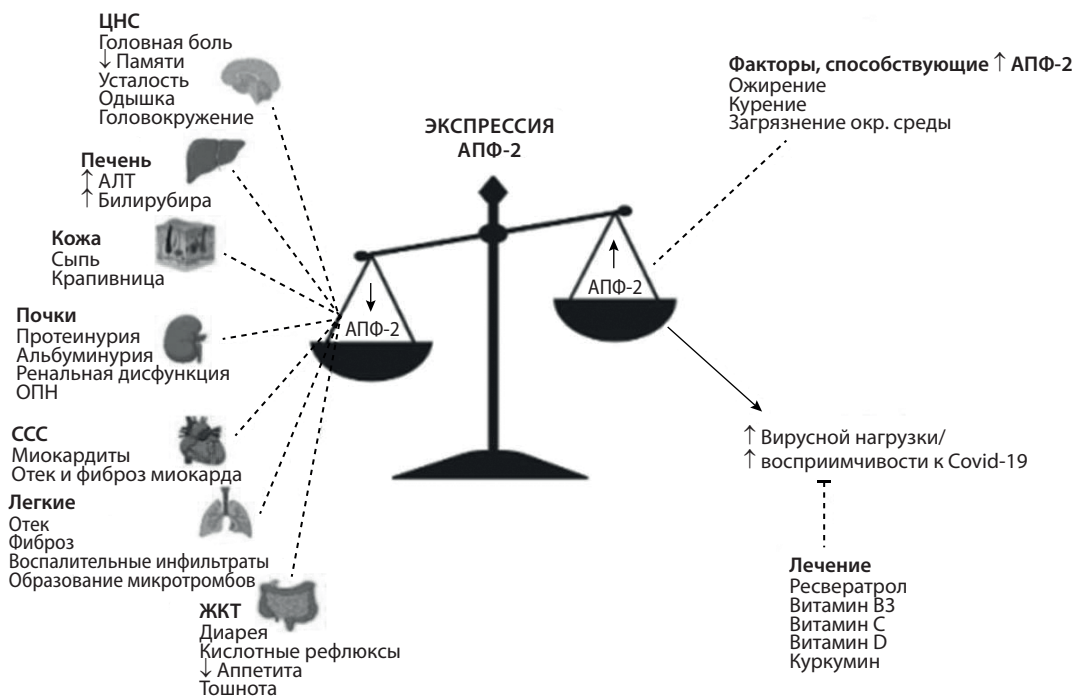
Лечебное питание при среднем и тяжелом течении COVID-19 пациентов, не способных самостоятельно принимать пищу следует проводить в соответствии с Временными рекомендациями МЗ РФ [401] и с учетом стандартных рекомендаций по нутритивной поддержке [360, 373, 355, 361].

Если пациент получал парентеральное питание, то он переводится на энтеральное питание, которое проводится через зонд или маленькими глотками, 7–8 раз в день [355, 373, 360]. Энтеральное питание, при отсутствии стрессорной гипергликемии [355] следует начинать с углеводного специализированного напитка для лечебного и профилактического питания – Напитка для детоксикации в течение 1–3 дней 6 раз в день по 50–70 мл для адаптации желудочно-кишечного тракта и с 2–4 дня постепенно добавлять белковое энтеральное питание, доведя соотношение белкового и углеводного питания 1:2.

Пациенты с риском неблагоприятных исходов и более высокой смертности после заражения SARS-COV-2 (пожилые и полиморбидные пациенты) должны оцениваться на предмет мальнутриции с помощью критериев MUST (Malnutrition Universal Screening Tool) или NRS-2002. (Nutritional risk screening).

В соответствии с рекомендациями ESPEN рекомендуется потреблять 20–30 ккал/кг/сут для

Рисунок 2.
(Адаптировано из: Sahu S., Patil C. R., Kumar S., Apparsundaram S., Goyal R. K. Role of ACE2-Ang (1-7)-Mas axis in post-COVID-19 complications and its dietary modulation. *Mol Cell Biochem.* 2022 Jan; 477(1):225–240. doi: 10.1007/s11010-021-04275-2.)



пациентов в тяжелом состоянии или имеющих сопутствующие заболевания [355, 360, 405].

Потребности в жирах и углеводах соответствуют потребностям в энергии, учитывая процентное соотношение энергии от жиров и углеводов 30:70 (пациенты без дыхательной недостаточности) и 50:50 (пациенты с респираторной поддержкой).

По мере улучшения состояния пациентов следует постепенно разнообразить диету с учетом

состояния желудочно-кишечного тракта, продолжая употреблять продукты для детоксикации организма до восстановления показателей интоксикации [394, 395], восстановления белкового баланса, витаминного, микроэлементного баланса и микробиома. Постепенно следует переходить на диету, рекомендованную при легкой и средней степени тяжести течения COVID-19 с последующим переходом на основную диету.

Целевая модуляция рецепторов ACE2-Ang (1-7)-Mas при постковидном синдроме

На современном этапе доказана роль экспрессии рецепторов ангиотензин-превращающего фермента (ACE2) – одного из ключевых компонентов РААС, как в восприимчивости пациентов к инфекции COVID-19, так и в тяжести течения постковидного периода [415, 416].

Установлено, что рецептор ACE2 имеет существенное значение в сохранении равновесия между провоспалительной (ACE/Ang II/AT1R) и противовоспалительной (ACE2/Ang-(1-7)/AT2R)

осями РААС, баланс которой нарушается в сторону активации провоспалительного звена при COVID-19 [417].

Инфекция COVID-19 способствует снижению экспрессии ACE-2, что является причиной развития постковидных, в том числе гастроэнтерологических, осложнений (рисунок 2).

Показано, что определенные пищевые компоненты изменяют экспрессию ACE2 и его активность [418].

- ▶ В лечении пациентов с постковидным синдромом целесообразно применение диет, содержащих продукты питания, модулирующие ACE2-Ang (1-7)-Mas ось: терпены, полифенолы, флавоноиды, витамины, сероорганические соединения, а также белки/пептиды

Комментарии

Наибольшую доказательную базу среди продуктов питания, модулирующих ось ACE2-Ang (1-7)-Mas, имеют некоторые терпены, полифенолы, флавоноиды, витамины, сероорганические соединения, а также белки/пептиды [419, 420].

В ряде исследований в условиях *in silico* (компьютерное моделирование) было установлено иммуномодулирующее, противовирусное и противовоспалительное влияние терпенов (карвакрол, лимонное, гераниевое масло), обусловленное их способностью ингибировать связывание вируса с ACE2, а также снижать уровень провоспалительных цитокинов.

В качестве перспективных химических соединений у пациентов с постковидным синдромом в настоящее время рассматриваются также природные полифенолы, в частности ресвератрол, получаемый из кожуры винограда, красного вина и некоторых лекарственных растений (спорыш японский). Ресвератрол воздействует на основные пути, участвующие в патогенезе SARS-CoV-2 и его отдаленных последствий: на регуляцию RAS, экспрессию ACE-2, стимулирование иммунной системы и подавление высвобождения провоспалительных цитокинов [421, 422].

В некоторых работах было показано, что для уменьшения постковидных симптомов может быть целесообразным применение флавоноидов (прежде всего кверцетина), обладающего способностью к модулированию ACE2-Ang1-7-Mas – оси и антицитокиновыми свойствами [423, 424].

Результаты многих исследований свидетельствуют о прогностической роли дефицита витамина Д в развитии неблагоприятного течения и исходов инфекции COVID-19 [425, 426].

Хотя в настоящее время нет данных, свидетельствующих о пользе витамина Д в терапии пациентов с постковидным синдромом, учитывая способность витамина Д снижать концентрацию провоспалительных цитокинов и повышать уровень ACE2 [414, 427], можно предположить эффективность его использования у данной категории пациентов, особенно пожилого возраста [428].

- Для модуляции оси «ACE2-микробиота кишечника» у пациентов, перенесших COVID-19, целесообразно использование продуктов питания с высоким содержанием пищевых волокон, а также применение биологически активных добавок для пре- и пробиотической коррекции

Комментарии

Во многих работах была показана роль дисбиоза кишечника в патогенезе постковидного синдрома. Установлено повышение содержания *Ruminococcus gnavus*, *Bacteroides vulgatus* и снижение *Faecalibacterium prausnitzii* [69, 234], дисбиотические нарушения могут сохраняться более 6 месяцев после перенесенной Covid-19 инфекции [432].

Доказано существование оси «ACE2-микробиота кишечника». Результаты ряда исследований свидетельствуют, что комменсальная микробиота играет важную роль в регуляции экспрессии Ace2 в толстой кишке [433].

Снижение уровня ACE2 у пациентов в постковидном периоде может лежать в основе развития дисбиоза, обусловленного изменением транспорта аминокислот в кишечном эпителии – механизма, связанного с выработкой антимикробных пептидов [434], и моторных нарушений ЖКТ [435].

Имеются указания, что на индукцию экспрессии ACE2 как на генном, так и на белковом уровне оказывает влияние транс-ретиноевая кислота – активная форма витамина А, обладающая противовоспалительными, антиоксидантными, иммуномодулирующими, антифибротическими эффектами, что делает возможным ее применение в лечении осложнений после COVID-19 [429, 430].

В нескольких исследованиях сообщалось о противовирусном, антиоксидантном и ингибирующем АПФ свойствах пептидов и белков рапса. В эксперименте было установлено, что пероральное введение рапсового пептида способствовало снижению экспрессии АПФ, Ang-II, ренина в миокарде при одновременном увеличении экспрессии рецепторов ACE2, Ang (1–7) и Mas [431], что обуславливает целесообразность его использования в питании пациентов с постковидным синдромом.

Учитывая существование взаимосвязи «ACE2-микробиота кишечника», а также роль дисбиоза в патогенезе постковидного синдрома, целесообразно использование продуктов питания с высоким содержанием пищевых волокон и применение биологически активных добавок для пре- и пробиотической коррекции, таких как витамины, селен, цинк, флавоноиды, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, бутират кальция и др. [233, 235, 448–450]. Пробиотики, содержащие штаммы молочнокислых бактерий, например, такие как *Lactobacillus plantarum* CECT30292, *L. plantarum* CECT7484, *L. plantarum* CECT7485 и *Pediococcus acidilactici* CECT7483 могут уменьшать продолжительность желудочно-кишечных и негастроэнтерологических симптомов, как у пациентов с COVID-19, так и в постковидный период, взаимодействуя с иммунной системой организма [265, 448, 451].

Медицинская реабилитация

Подходы к реабилитации пациентов, перенесших инфекцию COVID-19, реализуются в настоящее время путем применения технологий, направленных на восстановление функции органов дыхания, сердечно-сосудистой и нервной систем. Используются максимально простые способы оценки функций, привлекается междисциплинарная команда экспертов. Осуществляются следующие основные виды вмешательства: физические

упражнения, практика, психосоциальная помощь и обучение, нутритивная поддержка. В реабилитации будет нуждаться большое количество пациентов с COVID-19, что создаст серьезную нагрузку на все этапы оказания помощи [445, 446, 452].

В связи с этим необходима дальнейшая разработка гастроэнтерологических аспектов реабилитации и адаптации пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции.

- Пациенты после перенесенной инфекции COVID-19 нуждаются в проведении реабилитационных мероприятий, направленных на восстановление функций ЖКТ (УУР-В, УДД-4).

Комментарии

Lopez M., et al. (2020) опубликовали руководство по COVID-19 для специалистов по реабилитации, где представлен обзор внелегочных проявлений и осложнений заболевания.

Российским научным медицинским сообществом терапевтов опубликованы методические

рекомендации по медицинской реабилитации пациентов, перенесших инфекцию COVID-19, где обоснован индивидуальный синдромно-патогенетический подход, полагающий максимальное использование возможностей реабилитационных методик в зависимости от

имеющегося у пациента спектра патологических изменений [454, 455].

В методических рекомендациях Российского научного медицинского общества терапевтов «Особенности течения Long-COVID-инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия» (2022) особое внимание уделяется организации и содержанию мероприятий медицинской реабилитации. Универсальной программы медицинской реабилитации для пациентов с COVID-19 не разработано, выбор мероприятий базируется на индивидуальном синдромно-патогенетическом подходе, который позволяет реализовать максимальные возможности реабилитационных технологий в зависимости от особенностей нарушений функций, ограничения жизнедеятельности у пациента [2].

Особое внимание уделяется тропности коронавируса SARS-CoV-2 к ЖКТ (в том числе печени и поджелудочной железы), наличию повышенной проницаемости барьера ЖКТ при вирусной инфекции и в постковидном периоде.

Перенесенная инфекция COVID-19 может привести к разрыву ряда заболеваний и нарушений функции системы органов пищеварения: нарушению структуры и функции вирусно-микробно-тканевого комплекса, функциональной диспепсии, постинфекционных изменений печени, постинфекционного СРК, лекарственно-индуцированных поражений (гепатитов, НПВП-повреждений ЖКТ, антибиотикассоциированных нарушений микробиоты). На коррекцию этих изменений также должны быть направлены мероприятия по реабилитации.

В формировании реабилитационных мероприятий необходимо учитывать общие механизмы, способствующие формированию повреждения и нарушению функции органов пищеварения вирусом SARS-CoV-2, к которым относятся высокая тропность вируса к клеткам СО ЖКТ, холангицитам и его возможное прямое повреждающее действие, повышенная презентация рецепторов ACE-2 на фоне гипоксии, увеличение риска тромбообразования (ДВС синдром) на фоне инфекции COVID-19, что влечет за собой нарушение микроциркуляции и повреждение слизистой оболочки ЖКТ, а также нарушение вирусно-микробно-тканевого комплекса (потенцирование имеющихся нарушений) и повышение проницаемости барьера СО ЖКТ с формированием и прогрессированием хронического системного воспаления, цитокиновой агрессии, инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции [448–451].

В механизмах печеночного повреждения имеет значение, увеличенная при диффузных заболеваниях печени, экспрессия рецепторов ACE-2, а также агрессивная (гепатотоксичная) поликомпонентная терапия. Широкое применение НПВП способствует развитию эрозивно-язвенного поражения СО ЖКТ. Использование антибиотиков значимо изменяет микробно-тканевой комплекс ЖКТ и увеличивает проницаемость барьера СО ЖКТ.

На фоне новой коронавирусной инфекции возможно обострение хронической гастроэнтерологической патологии: кислотозависимые заболевания (ГЭРБ, хронический гастрит, язвенная болезнь), прогрессирование изменений СО желудка в связи

с отложенной эрадикация *H. Pylori*); хронический панкреатит; хронические диффузные заболевания печени; ВЗК. Все это требует как проведения необходимых лечебно-диагностических мероприятий, так и полноценной реабилитации.

Эффективная реабилитация – это личностно-ориентированный процесс, при котором лечение подбирается с учетом индивидуальных потребностей пациента и, что важно, с осуществлением персонализированного мониторинга изменений, связанных с вмешательством, а также проведением дальнейшей корректировки целей и действий, если это необходимо [452].

После завершения стационарного этапа реабилитационные мероприятия должны продолжаться в амбулаторных условиях. Необходимость консультационной помощи врачей-гастроэнтерологов для ряда пациентов на данном этапе актуализирует проблему ее доступности: либо в варианте поликлинического звена – амбулаторный прием, либо дневного стационара специализированных гастроэнтерологических отделений стационаров. В настоящую пандемию COVID-19 пациенты испытывали определенные затруднения с доступностью консультационной помощи гастроэнтерологов из-за официальных карантинных мероприятий: ограничения возможности посещения поликлиник, в особенности для лиц старше 65 лет.

Тактической задачей гастроэнтерологической реабилитации является максимальное восстановление нарушенных функций органов ЖКТ, стратегической – восстановление микробно-тканевого комплекса и проницаемости барьера СО ЖКТ, стабилизация метаболизма и иммунного статуса.

Основными составляющими являются диетическое питание и нутритивная поддержка, средства коррекции микробно-тканевого комплекса ЖКТ (пребиотики, метабиотики), лекарственная терапия [453].

Диетическое питание используется при всех нарушениях функций ЖКТ. Рекомендовано широкое применение пребиотиков и метабиотиков.

Установлено, что пребиотический комплекс, содержащий пшеничные экструдированные отруби (пищевые волокна) и сорбированную на них инкапсулированную культуру *Saccharomyces cerevisiae* (vivi) обеспечивает эффективное восстановление микробно-тканевого комплекса кишечника, оказывая, таким образом, иммуномодулирующее и антиоксидантное действие, способствует восстановлению ферментативной функции кишечника, защитного естественного барьера его СО.

Включение пребиотического комплекса в комплексную терапию больных внебольничными пневмониями было связано со снижением выраженности и регрессией нарушений кишечного микробиоценоза и сочеталось с сокращением длительности клинических проявлений заболевания, уменьшением объема и длительности сушествования пневмонической инфильтрации и экссудативного плеврита [454].

Из лекарственных препаратов несомненным приоритетом отдается средствам, нормализующим проницаемость СО ЖКТ. Единственным препаратом, обладающим такими свойствами, является ребамипид. Кроме антицитокинового

действия и других положительных свойств молекулы, ребамипиду присущи множественные механизмы, способствующие улучшению микроциркуляции. Препарат может быть назначен в стандартной дозе (100 мг 3 раза в день) уже в стационаре и его прием должен быть продолжен на амбулаторном этапе (до 8 недель).

Другой базисной молекулой, используемой в реабилитации пациентов после перенесенной инфекции Covid-19, является УДХК, обладающая как гепатопротективными, так и системными плейотропными эффектами. Целесообразно использование препаратов УДХК в дозировке 10–15 мг/кг в сутки (3–6 мес.) для восстановления функции печени и желчевыводящей системы, нормализации липидного обмена.

В раннем восстановительном периоде пациентов, переболевших COVID-19, для коррекции гиперферритинемии рекомендована полипептидная терапия гидролизатом плаценты человека – Лаеннеком.

Кроме того, по показаниям, для нормализации нарушенных функций ЖКТ может осуществляться симптоматическая терапия: прокинетики (итоприд 150 мг/сут), спазмолитики (мебеверин 200 мг 2 раза в сутки), полиферментные препараты.

Реабилитационные программы пациентов с ГЭРБ должны включать диетотерапию с использованием питьевых минеральных вод, коррекцию образа жизни, ЛФК, сеансы аппаратной физиотерапии (импульсные токи, магнитотерапия, СВЧ, акупунктура), прием ИПП, эзофагопротектора, а также санаторно-курортное лечение с использованием бальнеотерапевтических факторов.

Комплексная программа реабилитации пациентов с хроническим гастритом основывается на коррекции образа жизни, оптимизации питания и диетотерапии, использовании питьевых минеральных вод, ЛФК, аппаратной физиотерапии, санаторно-курортном лечении с использованием бальнеотерапевтических факторов.

Реабилитационные мероприятия для пациентов с хроническим панкреатитом – это комплекс медицинских (восстановление двигательной, секреторной и всасывающей функций желудочно-кишечного тракта), психологических, профессиональных и юридических мер по восстановлению профессиональной трудоспособности, качества жизни и здоровья. Поддерживающее лечение на амбулаторном этапе заключается в постепенном расширении диеты и продолжении фармакотерапии (полиферментные препараты, спазмолитики, желчегонные). Показано использование минеральных гидрокарбонатных вод слабой и средней минерализации курсами по месяцу 2–3 раза/год. Существенное значение в лечении обострений и их профилактике должно уделяться терапии сопутствующей гастродуоденальной патологии и заболеваний гепато-билиарной системы, противорецидивному лечению. Следует напомнить, что реабилитационные мероприятия по поводу обострения хронического панкреатита должны сочетаться с мероприятиями по поводу перенесенной коронарвирусной инфекции.

Важнейшее место в период ремиссии хронического панкреатита (при отсутствии обострения, частого рецидивирующего течения и наличии нормальных показателей уровня лейкоцитов, СОЭ) занимает комплекс реабилитационных мероприятий санаторно-курортного лечения. Его ведущим фактором является прием минеральных вод мало- и средней минерализации, содержащие гидрокарбонаты, сульфатный ион, двухвалентную серу, кальций, цинк: «Славяновская», «Смирновская», «Ессентуки 4». Показано применение минеральных ванн (углекисло-сероводородных, соляно-щелочных, углекисло-радоновых, сульфидных, хвойных, йодобромных, жемчужных), пелоидотерапия больным с проявлениями внешнесекреторной недостаточности, а также с наличием сопутствующих заболеваний ЖКТ, физиотерапевтические процедуры.

Профилактика и диспансерное наблюдение

Профилактика развития гастроэнтерологических проявлений постковидного синдрома заключается в выявлении, лечении и диспансерном наблюдении лиц с факторами риска, реализации мероприятий, направленных на формирование здорового образа

жизни, коррекцию пищевых привычек, физическую активность. Неотъемлемым этапом профилактики является эффективное лечение COVID-19 в соответствии с требованиями актуальных клинических рекомендаций

Организация оказания медицинской помощи

При оказании медицинской помощи пациентам в период пандемии COVID-19 следует руководствоваться Временными методическими рекомендациями Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», Временными методическими рекомендациями Минздрава России по медицинской реабилитации при COVID-19 (документы опубликованы на официальном сайте Минздрава России), методическими рекомендациями Российского научного медицинского общества терапевтов «Особенности течения Long-COVID-инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия».

Организация оказания медицинской помощи проводится на основании Приказа от 12 ноября 2012 г. № 906н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «Гастроэнтерология» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Зарегистрировано в Минюсте России 21 января 2013 г. № 2664).

При проведении эндоскопических исследований в период пандемии COVID-19 целесообразно руководствоваться Рекомендациями по эндоскопии и клинической практике в гастроэнтерологии [455].

Критерии оценки качества медицинской помощи

Медицинская помощь пациенту по профилю «Гастроэнтерология» осуществляется на основании Приказа от 12 ноября 2012 г. № 906н Министерства здравоохранения Российской Федерации «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «Гастроэнтерология»».

Критерии оценки качества медицинской помощи должны соответствовать Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10 мая 2017 года № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».

Литература | References

- International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10) (<https://mkb-10.com>, Accessed 05 may 2021).
Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) URL: <https://mkb-10.com>, Доступ 05 мая 2021.
- Guidelines “Peculiarities of the course of Long-COVID infection. Therapeutic and rehabilitation measures”. *Therapy*. 2022; 1 (Appendix): 1–147. (in Russ.) doi: 10.18565/therapy.2022.1suppl.1–147.
Методические рекомендации «Особенности течения Long-COVID-инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия». *Терапия*. 2022; 1 (Приложение): 1–147. doi: 10.18565/therapy.2022.1suppl.1–147.
- Kelly BD, Gulati G. Long COVID: the elephant in the room. *QJM*. 2022 Jan 21;115(1):5–6. doi: 10.1093/qjmed/hcab299.
- Huang L, Li X, Gu X, et al. Health outcomes in people 2 years after surviving hospitalisation with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet Respir Med*. 2022 Sep;10(9):863–876. doi: 10.1016/S2213–2600(22)00126–6.
- Joan B Soriano (Senior Consultant), Maya Allan, Carine Alsokhn, Nisreen A Alwan, Lisa Askie, Hannah E Davis, Janet V Diaz, Tarun Dua, Wouter de Groote, Robert Jakob, Marta Lado, John Marshall, Srin Murthy, Jacobus Preller, Pryanka Relan, Nicoline Schiess, Archana Seahwag; World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. (WHO/2019-nCoV/Post_COVID-19_condition/Clinical_case_definition/2021.1 accessed 31 August 2022).
- COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 NICE guideline [NG188] Published date: 18 December 2020]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> (Access: 01.10.2022)
- Antoniou KM, Vasarmidi E, Russell AM, Andrejak C, et al. European Respiratory Society Statement on Long COVID-19 Follow-Up. *Eur Respir J*. 2022 Feb 10:2102174. doi: 10.1183/13993003.02174–2021.
- Jin B, Singh R, Ha SE, Zogg H, Park PJ, Ro S. Pathophysiological mechanisms underlying gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19. *World J Gastroenterol*. 2021 May 21;27(19):2341–2352. doi: 10.3748/wjg.v27.i19.2341.
- de-Madaria E, Capurso G. COVID-19 and acute pancreatitis: examining the causality. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jan;18(1):3–4. doi: 10.1038/s41575–020–00389-y.
- Xiaoqiang Chai, Longfei Hu, Yan Zhang, et al. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-nCoV Infection. *bioRxiv*. 2020.02.03.931766. doi: 10.1101/2020.02.03.931766.
- Garg M, Angus PW, Burrell LM, Herath C, Gibson PR, Lubel JS. Review article: the pathophysiological roles of the renin-angiotensin system in the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Feb;35(4):414–28. doi: 10.1111/j.1365–2036.2011.04971.x.
- Fändriks L. The angiotensin II type 2 receptor and the gastrointestinal tract. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2010 Mar;11(1):43–8. doi: 10.1177/1470320309347788.
- Hashimoto T, Perlot T, Rehman A, Trichereau J, et al. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature*. 2012 Jul 25;487(7408):477–81. doi: 10.1038/nature11228.
- Wang GD, Wang XY, Hu HZ, Fang XC, Liu S, Gao N, Xia Y, Wood JD. Angiotensin receptors and actions in guinea pig enteric nervous system. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2005 Sep;289(3): G614–26. doi: 10.1152/ajpgi.00119.2005.
- Azer SA. COVID-19: pathophysiology, diagnosis, complications and investigational therapeutics. *New Microbes New Infect*. 2020 Sep;37:100738. doi: 10.1016/j.nmni.2020.100738.
- Zhang H, Li HB, Lyu JR, Lei XM, Li W, Wu G, Lyu J, Dai ZM. Specific ACE2 expression in small intestinal enterocytes may cause gastrointestinal symptoms and injury after 2019-nCoV infection. *Int J Infect Dis*. 2020 Jul;96:19–24. doi: 10.1016/j.ijid.2020.04.027.
- Zang R, Gomez Castro MF, McCune BT, et al. TMPRSS2 and TMPRSS4 promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes. *Sci Immunol*. 2020 May 13;5(47): eabc3582. doi: 10.1126/sciimmunol.abc3582.
- Sen A, Rothenberg ME, Mukherjee G, Feng N, Kalisky T, Nair N, Johnstone IM, Clarke MF, Greenberg HB. Innate immune response to homologous rotavirus infection in the small intestinal villous epithelium at single-cell resolution. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Dec 11;109(50):20667–72. doi: 10.1073/pnas.1212188109.
- Ding S, Zhu S, Ren L, Feng N, Song Y, Ge X, Li B, Flavell RA, Greenberg HB. Rotavirus VP3 targets MAVS for degradation to inhibit type III interferon expression in intestinal epithelial cells. *Elife*. 2018 Nov 21;7: e39494. doi: 10.7554/eLife.39494.
- Yong S. J. Long-Haul COVID-19: Putative Pathophysiology, Risk Factors, and Treatments. *Preprints*. 2020, 2020120242. doi: 10.20944/preprints202012.0242.v1.
- Phetsouphanh C, Darley DR, Wilson DB, et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nat Immunol*. 2022 Feb;23(2):210–216. doi: 10.1038/s41590–021–01113-x.
- Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, Villalobos S. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv* [Preprint]. 2021 Jan 30:2021.01.27.21250617. doi: 10.1101/2021.01.27.21250617.
- Heneka MT, Golenbock D, Latz E, Morgan D, Brown R. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimers Res Ther*. 2020 Jun 4;12(1):69. doi: 10.1186/s13195–020–00640–3.

24. Muccioli L, Pensato U, Cani I, Guarino M, Cortelli P, Bisulli F. COVID-19-Associated Encephalopathy and Cytokine-Mediated Neuroinflammation. *Ann Neurol*. 2020 Oct;88(4):860–861. doi: 10.1002/ana.25855.
25. South K, McCulloch L, McColl BW, Elkind MS, Allan SM, Smith CJ. Preceding infection and risk of stroke: An old concept revived by the COVID-19 pandemic. *Int J Stroke*. 2020 Oct;15(7):722–732. doi: 10.1177/1747493020943815.
26. Bortolato B, Carvalho AF, Soczynska JK, Perini GI, McIntyre RS. The Involvement of TNF- α in Cognitive Dysfunction Associated with Major Depressive Disorder: An Opportunity for Domain Specific Treatments. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2015;13(5):558–76. doi: 10.2174/1570159x13666150630171433.
27. Kaseda ET, Levine AJ. Post-traumatic stress disorder: A differential diagnostic consideration for COVID-19 survivors. *Clin Neuropsychol*. 2020 Oct-Nov;34(7–8):1498–1514. doi: 10.1080/13854046.2020.1811894.
28. Salabei JK, Fishman TJ, Asnake ZT, Ali A, Iyer UG. COVID-19 Coagulopathy: Current knowledge and guidelines on anticoagulation. *Heart Lung*. 2021 Mar-Apr;50(2):357–360. doi: 10.1016/j.hrtlng.2021.01.011.
29. Ramlall V, Thangaraj PM, Meydan C, et al. Immune complement and coagulation dysfunction in adverse outcomes of SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2020 Oct;26(10):1609–1615. doi: 10.1038/s41591-020-1021-2.
30. Skendros P, Mitsios A, Chrysanthopoulou A, et al. Complement and tissue factor-enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis. *J Clin Invest*. 2020 Nov 2;130(11):6151–6157. doi: 10.1172/JCI141374.
31. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021 Apr;27(4):601–615. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z.
32. Deidda S, Tora L, Firinu D, Del Giacco S, et al. Gastrointestinal coronavirus disease 2019: epidemiology, clinical features, pathogenesis, prevention, and management. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jan;15(1):41–50. doi: 10.1080/17474124.2020.1821653.
33. Choi B, Choudhary MC, Regan J, et al. Persistence and Evolution of SARS-CoV-2 in an Immunocompromised Host. *N Engl J Med*. 2020 Dec 3;383(23):2291–2293. doi: 10.1056/NEJMc2031364.
34. Choi HM, Moon SY, Yang HI, Kim KS. Understanding Viral Infection Mechanisms and Patient Symptoms for the Development of COVID-19 Therapeutics. *Int J Mol Sci*. 2021 Feb 9;22(4):1737. doi: 10.3390/ijms22041737.
35. Hu F, Chen F, Ou Z, Fan Q, et al. A compromised specific humoral immune response against the SARS-CoV-2 receptor-binding domain is related to viral persistence and periodic shedding in the gastrointestinal tract. *Cell Mol Immunol*. 2020 Nov;17(11):1119–1125. doi: 10.1038/s41423-020-00550-2.
36. Pagano N., Laurent-Rolle M., Hsu J.C. et al. Detection of long SARS-CoV-2 nucleocapsid sequences in peripheral blood monocytes collected soon after hospital admission. *bioRxiv*. 2020;12(16):423113; doi: 10.1101/2020.12.16.423113.
37. Boumaza A., Gay L., Mezouar S. et al. Monocytes and macrophages, targets of SARS-CoV-2: the clue for Covid-19 immunoparalysis. *bioRxiv*. 2020.09.17.300996. doi: 10.1101/2020.09.17.300996.
38. Castanares-Zapatero D, Chalón P, Kohn L, Dauvrin M, Detollenaere J, Maertens de Noordhout C, Primus-de Jong C, Cleemput I, Van den Heede K. Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review. *Ann Med*. 2022 Dec;54(1):1473–1487. doi: 10.1080/07853890.2022.2076901.
39. Kopel J, Perisetti A, Gajendran M, Boregowda U, Goyal H. Clinical Insights into the Gastrointestinal Manifestations of COVID-19. *Dig Dis Sci*. 2020 Jul;65(7):1932–1939. doi: 10.1007/s10620-020-06362-8.
40. van Doorn AS, Meijer B, Frampton CMA, Barclay ML, de Boer NKH. Systematic review with meta-analysis: SARS-CoV-2 stool testing and the potential for faecal-oral transmission. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 Oct;52(8):1276–1288. doi: 10.1111/apt.16036. Epub 2020 Aug 27. PMID: 32852082; PMCID: PMC7461227
41. Morone G, Palomba A, Iosa M, Caporaso T, De Angelis D, Venturiero V, Savo A, Coiro P, Carbone D, Gimigliano F, Iolascon G, Paolucci S. Incidence and Persistence of Viral Shedding in COVID-19 Post-acute Patients With Negativized Pharyngeal Swab: A Systematic Review. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Aug 28;7:562. doi: 10.3389/fmed.2020.00562.
42. Zollner A, Koch R, Jukic A, Pfister A, Meyer M, Rössler A, Kimpel J, Adolph TE, Tilg H. Postacute COVID-19 is Characterized by Gut Viral Antigen Persistence in Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2022 Aug;163(2):495–506.e8. doi: 10.1053/j.gastro.2022.04.037.
43. Kumar V. How could we forget immunometabolism in SARS-CoV2 infection or COVID-19? *Int Rev Immunol*. 2021;40(1–2):72–107. doi: 10.1080/08830185.2020.1840567.
44. Wang EY, Mao T, Klein J, Dai Y, Huck JD, Liu F, Zheng NS, Zhou T, Israelow B, Wong P, Lucas C, Silva J, Oh JE, Song E, Perotti ES, Fischer S, Campbell M, Fournier JB, Wyllie AL, Vogels CBF, Ott IM, Kalinich CC, Petrone ME, Watkins AE; Yale IMPACT Team, Cruz CD, Farhadian SF, Schulz WL, Grubaugh ND, Ko AI, Iwasaki A, Ring AM. Diverse Functional Autoantibodies in Patients with COVID-19. *medRxiv* [Preprint]. 2021 Feb 1:2020.12.10.20247205. doi: 10.1101/2020.12.10.20247205.
45. Garvin MR, Alvarez C, Miller JI, Prates ET, Walker AM, Amos BK, Mast AE, Justice A, Aronow B, Jacobson D. A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm. *Elife*. 2020 Jul 7;9: e59177. doi: 10.7554/eLife.59177.
46. Afrin LB, Weinstock LB, Molderings GJ. Covid-19 hyperinflammation and post-Covid-19 illness may be rooted in mast cell activation syndrome. *Int J Infect Dis*. 2020 Nov;100:327–332. doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.016.
47. Meringer H, Mehndru S. Gastrointestinal post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022 Jun;19(6):345–346. doi: 10.1038/s41575-022-00611-z.
48. Settanni CR, Ianiro G, Ponziani FR, Bibbò S, Segal JP, Cammarota G, Gasbarrini A. COVID-19 as a trigger of irritable bowel syndrome: A review of potential mechanisms. *World J Gastroenterol*. 2021 Nov 21;27(43):7433–7445. doi: 10.3748/wjg.v27.i43.7433.
49. Gu S, Chen Y, Wu Z, et al. Alterations of the Gut Microbiota in Patients With Coronavirus Disease 2019 or H1N1 Influenza. *Clin Infect Dis*. 2020 Dec 17;71(10):2669–2678. doi: 10.1093/cid/ciaa709.
50. Zuo T, Zhang F, Lui GCY, et al. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology*. 2020 Sep;159(3):944–955.e8. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.048.
51. Din AU, Mazhar M, Waseem M, et al. SARS-CoV-2 microbiome dysbiosis linked disorders and possible probiotics role. *Biomed Pharmacother*. 2021 Jan;133:110947. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110947.

52. Effenberger M, Grabherr F, Mayr L, et al. Faecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19. *Gut*. 2020 Aug;69(8):1543–1544. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321388.
53. Fuglsang A, Rattray FP, Nilsson D, Nyborg NC. Lactic acid bacteria: inhibition of angiotensin converting enzyme in vitro and in vivo. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2003;83(1):27–34. doi: 10.1023/a:1022993905778.
54. Barla F, Koyanagi T, Tokuda N, Matsui H, Katayama T, Kumagai H, Michihata T, Sasaki T, Tsuji A, Enomoto T. The γ -aminobutyric acid-producing ability under low pH conditions of lactic acid bacteria isolated from traditional fermented foods of Ishikawa Prefecture, Japan, with a strong ability to produce ACE-inhibitory peptides. *Biotechnol Rep (Amst)*. 2016 Apr 9;10:105–110. doi: 10.1016/j.btre.2016.04.002.
55. Lv L, Jiang H, Chen Y, Gu S, Xia J, Zhang H, Lu Y, Yan R, Li L. The faecal metabolome in COVID-19 patients is altered and associated with clinical features and gut microbes. *Anal Chim Acta*. 2021 Apr 1;1152:338267. doi: 10.1016/j.aca.2021.338267.
56. Francino MP. Antibiotics and the Human Gut Microbiome: Dysbioses and Accumulation of Resistances. *Front Microbiol*. 2016 Jan 12;6:1543. doi: 10.3389/fmicb.2015.01543.
57. Feng Y, Huang Y, Wang Y, Wang P, Song H, Wang F. Antibiotics induced intestinal tight junction barrier dysfunction is associated with microbiota dysbiosis, activated NLRP3 inflammasome and autophagy. *PLoS One*. 2019 Jun 18;14(6): e0218384. doi: 10.1371/journal.pone.0218384.
58. Donati Zeppa S, Agostini D, Piccoli G, Stocchi V, Sestili P. Gut Microbiota Status in COVID-19: An Unrecognized Player? *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Nov 26;10:576551. doi: 10.3389/fcimb.2020.576551.
59. Parker EPK, Praharaj I, John J, Kaliappan SP, Kampmann B, Kang G, Grassly NC. Changes in the intestinal microbiota following the administration of azithromycin in a randomised placebo-controlled trial among infants in south India. *Sci Rep*. 2017 Aug 23;7(1):9168. doi: 10.1038/s41598-017-06862-0.
60. Fanos V, Pintus M. C., Pintus R., Marcialis M. A. Lung Microbiota in the Acute Respiratory Disease: From Coronavirus to Metabolomics. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine (JPNIM)*. 2020;9(1): e090139. doi:10.7363/090139.
61. Mishra GP, Mulani J. Corticosteroids for COVID-19: the search for an optimum duration of therapy. *Lancet Respir Med*. 2021 Jan;9(1): e8. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30530-0.
62. Qiu D, Xia Z, Deng J, Jiao X, Liu L, Li J. Glucocorticoid-induced obesity individuals have distinct signatures of the gut microbiome. *Biofactors*. 2019 Nov;45(6):892–901. doi: 10.1002/biof.1565.
63. Pinto-Cardoso S, Klatt NR, Reyes-Terán G. Impact of antiretroviral drugs on the microbiome: unknown answers to important questions. *Curr Opin HIV AIDS*. 2018 Jan;13(1):53–60. doi: 10.1097/COH.0000000000000428.
64. Lozupone CA, Rhodes ME, Neff CP, Fontenot AP, Campbell TB, Palmer BE. HIV-induced alteration in gut microbiota: driving factors, consequences, and effects of antiretroviral therapy. *Gut Microbes*. 2014 Jul 1;5(4):562–70. doi: 10.4161/gmic.32132.
65. Balmant BD, Torrinhas RS, Rocha IM, Fonseca DC, Formiga FFC, Bonfá ESDO, Borba EF, Waitzberg DL. SARS-CoV-2 infection, gut dysbiosis, and heterogeneous clinical results of hydroxychloroquine on COVID-19 therapy-Is there a link? *Nutrition*. 2021 May;85:111115. doi: 10.1016/j.nut.2020.111115.
66. Maeda Y., Matsushita M., Yura A., et al. OP0191 The Fecal Microbiota of Rheumatoid Arthritis Patients Differs from that of Healthy Volunteers and is Considerably Altered by Treatment with Biologics. *Ann Rheum Dis*. 2013;72: A117 LP–A117. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.396.
67. Janiri D, Kotzalidis GD, Giuseppin G, Molinaro M, Modica M, Montanari S, Terenzi B, Carfi A, Landi F, Sani G; Gemelli Against COVID-19 Post-acute Care Study Group. Psychological Distress After Covid-19 Recovery: Reciprocal Effects With Temperament and Emotional Dysregulation. An Exploratory Study of Patients Over 60 Years of Age Assessed in a Post-acute Care Service. *Front Psychiatry*. 2020 Nov 12;11:590135. doi: 10.3389/fpsyt.2020.590135.
68. Ju Y, Chen W, Liu J, Yang A, Shu K, Zhou Y, Wang M, Huang M, Liao M, Liu J, Liu B, Zhang Y. Effects of centralized isolation vs. home isolation on psychological distress in patients with COVID-19. *J Psychosom Res*. 2021 Apr;143:110365. doi: 10.1016/j.jpsychores.2021.110365.
69. Liu Q, Mak JWY, Su Q, Yeoh YK, Lui GC, Ng SSS, Zhang F, Li AYL, Lu W, Hui DS, Chan PK, Chan FKL, Ng SC. Gut microbiota dynamics in a prospective cohort of patients with post-acute COVID-19 syndrome. *Gut*. 2022 Mar;71(3):544–552. doi: 10.1136/gutjnl-2021-325989.
70. Haran JB, Bradley E, Zeamer AL, Cincotta L, Salive MC, Dutta P, Mutaawe S, Anya O, Meza-Segura M, Moormann AM, Ward DV, McCormick BA, Bucci V. Inflammation-type dysbiosis of the oral microbiome associates with the duration of COVID-19 symptoms and long COVID. *JCI Insight*. 2021 Oct 22;6(20): e152346. doi: 10.1172/jci.insight.152346.
71. Howell MC, Green R, McGill AR, Dutta R, Mohapatra S, Mohapatra SS. SARS-CoV-2-Induced Gut Microbiome Dysbiosis: Implications for Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021 May 28;13(11):2676. doi: 10.3390/cancers13112676.
72. Portincasa P, Krawczyk M, Machill A, Lammert F, Di Ciaula A. Hepatic consequences of COVID-19 infection. Lapping or biting? *Eur J Intern Med*. 2020 Jul;77:18–24. doi: 10.1016/j.ejim.2020.05.03.
73. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veessler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):281–292.e6. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.058.
74. Al Mahmeed W, Al-Rasadi K, Banerjee Y, Ceriello A, Cosentino F, Galia M, Goh SY, Kempler P, Lessan N, Papanas N, Rizvi AA, Santos RD, Stoian AP, Toth PP, Rizzo M; Cardiometabolic Panel of International experts on Syndemic COVID-19 (CAPISCO). Promoting a Syndemic Approach for Cardiometabolic Disease Management During COVID-19: The CAPISCO International Expert Panel. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Dec 15;8:787761. doi: 10.3389/fcvm.2021.787761.
75. Ugwueze C. V., Ezeokpo B. C., Nnolim B. I., Agim E. A., Anikpo N. C., Onyekachi K. E. COVID-19 and Diabetes Mellitus: The Link and Clinical Implications. *Dubai Diabetes Endocrinol. J*. 2020;26:69–77. doi: 10.1159/000511354.
76. Abramczyk U, Nowaczyński M, Słomczyński A, Wojnicz P, Zatyka P, Kuzan A. Consequences of COVID-19 for the Pancreas. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 13;23(2):864. doi: 10.3390/ijms23020864.
77. Abdel-Gawad M, Zaghoul MS, Abd-Elsalam S, et al. Post-COVID-19 Syndrome Clinical Manifestations: A Systematic Review. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*. 2022;21(2):115–120. doi: 10.2174/1871523021666220328115818.

78. Sylvester SV, Rusu R, Chan B, Bellows M, O'Keefe C, Nicholson S. Sex differences in sequelae from COVID-19 infection and in long COVID syndrome: a review. *Curr Med Res Opin.* 2022 Aug;38(8):1391–1399. doi: 10.1080/03007995.2022.2081454.
79. Ivanov D. O., Chernova T. M., Pavlova E. B., Timchenko V. N., Barakina E. V. Coronaviral infection. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2020;11(3):109–117. (in Russ.) doi: 10.17816/PED113109–117.
Иванов Д. О., Чернова Т. М., Павлова Е. Б., Тимченко В. Н., Баракина Е. В. Коронавирусная инфекция. *Педиатр.* 2020; 11 (3):109–117. doi: 10.17816/PED113109–117.
80. Gorelov A. V., Nikolaeva S. V., Akimkin V. G. New coronavirus infection COVID-19: features of the course in children in the Russian Federation. *Pediatrics n. a. G. N. Speransky.* 2020; 99 (6): 57–62. (in Russ.) doi: 10.24110/0031–403X–2020–99–6–57–62.
Горелов А. В., Николаева С. В., Акимкин В. Г. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: особенности течения у детей в Российской Федерации. *Педиатрия. Журн. им. Г. Н. Сперанского.* 2020; 99 (66): 57–62. doi: 10.24110/0031–403X–2020–99–6–57–62.
81. Alexandrovich Yu.S., Alekseeva E. I., Bakradze M. D., et al. Clinical Features and Management of the Disease Caused by New Coronaviral Infection (COVID-19) in Children. Version 2. *Pediatric pharmacology.* 2020;17(3):187–212. (In Russ.) doi: 10.15690/pf.v17i3.2123.
Александрович Ю. С., Алексеева Е. И., Бакрадзе М. Д., и др. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), у детей. Версия 2. *Педиатрическая фармакология.* 2020;17(3):187–212. doi: 10.15690/pf.v17i3.2123.
82. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* 2020 Jun;109(6):1088–1095. doi: 10.1111/apa.15270.
83. Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M, Ferrari ME, Pusiolo A, Nocerino A, Vidal E, Cogo P. SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2020 Jul;179(7):1029–1046. doi: 10.1007/s00431–020–03684–7.
84. Novikova V. P., Khavkin A. I., Gorelov A. V., Polunina A. V. The lung-gut axis and COVID-19. *Infekc. bolezni = Infectious diseases.* 2021; 19(1): 91–96. (in Russ.) doi: 10.20953/1729–9225–2021–1–91–96.
Новикова В. П., Хавкин А. И., Горелов А. В., Полунина А. В. Ось «легкие–кишечник» и COVID-инфекция. *Инфекционные болезни.* 2021; 19(1): 91–96. doi: 10.20953/1729–9225–2021–1–91–96.
85. Maglietta G, Diodati F, Puntoni M, Lazzarelli S, Marcomini B, Patrizi L, Caminiti C. Prognostic Factors for Post-COVID-19 Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2022 Mar 11;11(6):1541. doi: 10.3390/jcm11061541.
86. Arnold DT, Hamilton FW, Milne A, et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax.* 2021 Apr;76(4):399–401. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020–216086.
87. O'Mahoney L. L., Routen A., Gillies C., et al. The prevalence and long-term health effects of Long Covid among hospitalised and non-hospitalised populations: A systematic review and meta-analysis. *EclinicalMedicine.* 2023;55:101762. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101762.
88. Yusuf F, Fahriani M, Mamada SS, et al. Global prevalence of prolonged gastrointestinal symptoms in COVID-19 survivors and potential pathogenesis: A systematic review and meta-analysis. *F1000Res.* 2021 Apr 19;10:301. doi: 10.12688/f1000research.52216.1.
89. Samanta J, Singh S, Kumar S, Sharma M, Kochhar R. Gastrointestinal sequelae among COVID-19 patients after discharge and their predictors. *Dig Liver Dis.* 2022 May;54(5):580–582. doi: 10.1016/j.dld.2022.02.002. Epub 2022 Feb 14. PMID: 35216903; PMCID: PMC8841162.
90. Rizvi A, Patel Z, Liu Y, Satapathy SK, Sultan K, Trindade AJ; Northwell Health COVID-19 Research Consortium. Gastrointestinal Sequelae 3 and 6 Months After Hospitalization for Coronavirus Disease 2019. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021 Nov;19(11):2438–2440.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2021.06.046.
91. Blackett JW, Wainberg M, Elkind MSV, Freedberg DE. Potential Long Coronavirus Disease 2019 Gastrointestinal Symptoms 6 Months After Coronavirus Infection Are Associated With Mental Health Symptoms. *Gastroenterology.* 2022 Feb;162(2):648–650.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2021.10.040.
92. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature.* 2021 Jun;594(7862):259–264. doi: 10.1038/s41586–021–03553–9.
93. Polunina A. V., Shakmaeva M. A., Ivanov D. O., et al. [Gastroenterological symptoms in a new coronavirus infection in children depend on the cytokine status. In the collection: Actual problems of abdominal pathology in children]. edd. S. V. Belmer and prof. L. I. Ilyenko. 2022, pp. 66–68. (in Russ.)
Полунина А. В., Шахмаева М. А., Иванов Д. О., и др. Гастроэнтерологические симптомы при новой коронавирусной инфекции у детей зависят от цитокинового статуса. В сборнике: Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. Под общей редакцией проф. С. В. Бельмера и проф. Л. И. Ильенко. 2022:66–68
94. Popova R. V., Ruzhentsova T. A., Khavkina D. A., Chukhlyaev P. V., Garbuzov A. A., Meshkova N. A. Gastrointestinal Tract Disorders in COVID-19 Infected Children. *Problems of Particularly Dangerous Infections.* 2020;(3):154–157. (In Russ.) doi: 10.21055/0370–1069–2020–3–154–157.
Попова Р. В., Ружентцова Т. А., Хавкина Д. А., Чухляев П. В., Гарбузов А. А., Мешкова Н. А. Нарушения функции желудочно-кишечного тракта при COVID-19 у детей. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2020;(3):154–157. doi: 10.21055/0370–1069–2020–3–154–157.
95. Gupta R, Beg S, Jain A, Bhatnagar S. Paediatric COVID-19 and the GUT. *Indian J Med Microbiol.* 2020 Jul-Dec;38(3 & 4):261–264. doi: 10.4103/ijmm.IJMM_20_331.
96. Raveendran AV, Jayadevan R, Sashidharan S. Long COVID: An overview. *Diabetes Metab Syndr.* 2021 May-Jun;15(3):869–875. doi: 10.1016/j.dsx.2021.04.007.
97. Peghin M, Palese A, Venturini M, De Martino M, Gerussi V, Graziano E, Bontempo G, Marrella F, Tommasini A, Fabris M, Curcio F, Isola M, Tascini C. Post-COVID-19 symptoms 6 months after acute infection among hospitalized and non-hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect.* 2021 Oct;27(10):1507–1513. doi: 10.1016/j.cmi.2021.05.033.
98. Carfi A, Bernabei R, Landi F; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA.* 2020 Aug 11;324(6):603–605. doi: 10.1001/jama.2020.12603.

99. Ivanova O. N. Post-covid syndrome in children. *International Research Journal*. 2021; 9 (111):35–39. (in Russ.) doi: 10.23670/IRJ.2021.9.111.040.
Иванова О. Н. Постковидный синдром у детей. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2021; 9 (111). – 35–39. doi: 10.23670/IRJ.2021.9.111.040.
100. Naletov A. V., Svistunova N. A., Macynina N. I., Serdyukova D. A. [Functional gastrointestinal disorders in school-age children survived COVID-19]. *FORCIPE*, 2022;5(S2): 370. (in Russ.) EDN: HQBQXQ.
Налетов А. В., Свистунова Н. А., Мацынина Н. И., Сердюкова Д. А. Функциональные гастроинтестинальные расстройства у детей школьного возраста, перенесших COVID-19. *Forcipe*. 2022; 5(S2):370. EDN: HQBQXQ.
101. Mehandru S, Merad M. Pathological sequelae of long-haul COVID. *Nat Immunol*. 2022 Feb;23(2):194–202. doi: 10.1038/s41590-021-01104-y.
102. Bogariu AM, Dumitrascu DL. Digestive involvement in the Long-COVID syndrome. *Med Pharm Rep*. 2022 Jan;95(1):5–10. doi: 10.15386/mpr-2340.
103. Joshee S, Vatti N, Chang C. Long-Term Effects of COVID-19. *Mayo Clin Proc*. 2022 Mar;97(3):579–599. doi: 10.1016/j.mayocp.2021.12.017.
104. Anaya JM, Rojas M, Salinas ML, Rodríguez Y, Roa G, Lozano M, Rodríguez-Jiménez M, Montoya N, Zapata E; Post-COVID study group, Monsalve DM, Acosta-Ampudia Y, Ramirez-Santana C. Post-COVID syndrome. A case series and comprehensive review. *Autoimmun Rev*. 2021 Nov;20(11):102947. doi: 10.1016/j.au-trev.2021.102947.
105. Sisó-Almirall A, Brito-Zerón P, Conangla Ferrín L, Kostov B, Moragas Moreno A, Mestres J, Sellarès J, Galindo G, Morera R, Basora J, Trilla A, Ramos-Casals M, On Behalf Of The CAMFIC Long Covid-Study Group. Long Covid-19: Proposed Primary Care Clinical Guidelines for Diagnosis and Disease Management. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Apr 20;18(8):4350. doi: 10.3390/ijerph18084350.
106. Liang L, Yang B, Jiang N, Fu W, He X, Zhou Y, Ma WL, Wang X. Three-month Follow-up Study of Survivors of Coronavirus Disease 2019 after Discharge. *J Korean Med Sci*. 2020 Dec 7;35(47): e418. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e418.
107. Vorobyev P, Vorobiev A., Darmodekhina D. Report on postcovid syndrome in the CIS*and other countries with a Russian speaking population. 2020. (Available at: <https://drive.google.com/file/d/1Z9LY72WbuYotS4zmqRdXp-bXKpIHRafU/view>, Accessed: 05.05.2022.)
108. Shilov S. N. Post-covid syndrome: digestive system defects and opportunities for prevention. *Science and society*. 2022;(XIX):157–160. (in Russ.) doi: 10.38163/978–5–6046740–7–9_2022_157.
Шилов С. Н. Постковидный синдром: поражения системы пищеварения и возможности профилактики. Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Наука и социум», по. XIX, 2022, pp. 157–160. doi: 10.38163/978–5–6046740–7–9_2022_157.
109. Turchina M. S., Mishina A. S., Veremeichik A. L., Reznikov R. G. Clinical features of gastrointestinal tract damage in patients with new coronaviral infection COVID-19. *Challenges in modern medicine*. 2020;44 (1): 5–15 (in Russ.). doi: 10.18413/2687–0940–2021–44–1–5–15.
Турчина М. С., Мишина А. С., Веремейчик А. Л., Резников Р. Г. Клинические особенности поражения желудочно-кишечного тракта у больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Актуальные проблемы медицины*. 2020;44 (1): 5–15. doi: 10.18413/2687–0940–2021–44–1–5–15.
110. Sakhonenko L. V., Mokshina M. V. Clinical features of the gastrointestinal tract lesion in patients with a new coronavirus infection (COVID-19). *Pacific Medical Journal*. 2021;(2):99–100. (In Russ.) doi: 10.34215/1609–1175–2021–2–99–100.
Сахоненко Л. В., Мокшина М. В. Клинические особенности поражения желудочно-кишечного тракта при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;(2):99–100. doi: 10.34215/1609–1175–2021–2–99–100.
111. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 May;5(5):428–430. doi: 10.1016/S2468–1253(20)30057–1.
112. Fierro NA. COVID-19 and the liver: What do we know after six months of the pandemic? *Ann Hepatol*. 2020 Nov-Dec;19(6):590–591. doi: 10.1016/j.aohep.2020.09.001.
113. Ridruejo E, Soza A. The liver in times of COVID-19: What hepatologists should know. *Ann Hepatol*. 2020 Jul-Aug;19(4):353–358. doi: 10.1016/j.aohep.2020.05.001.
114. Polunina A. V., Dudurich V. V., Danilov L. G., et al. Features of the intestinal microbiome in children with a new coronavirus infection. *Medicine: theory and practice*. 2022;(4):63–67. (in Russ.) doi: 10.56871/MTP.2022.97.91.007.
Полунина А. В., Дудурич В. В., Данилов Л. Г., Блинов А. Е., Варламова О. Н., Баннова С. Л., Балашов А. Л., Новикова В. П. Особенности кишечного микробиома у детей при новой коронавирусной инфекции. *Медицина. Теория и практика*. 2022; 4: 63–67. doi: 10.56871/MTP.2022.97.91.007.
115. Polunina A. V., Novikova V. P., Blinov A. E., et al. Zonulin levels in children with Covid-19 infection. Pilot study. *Infectious diseases*. 2022; 3:56–6112.
Полунина А. В., Новикова В. П., Блинов А. Е., и др. Уровень зонulina при инфекции Covid-19 у детей. Пилотное исследование. *Инфекционные болезни*. 2022; 3: 56–6112.
116. Jiang G, Cai Y, Yi X, Li Y, Lin Y, Li Q, Xu J, Ke M, Xue K. The impact of laryngopharyngeal reflux disease on 95 hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective study. *J Med Virol*. 2020 Oct;92(10):2124–2129. doi: 10.1002/jmv.25998.
117. Weng J, Li Y, Li J, Shen L, Zhu L, Liang Y, Lin X, Jiao N, Cheng S, Huang Y, Zou Y, Yan G, Zhu R, Lan P. Gastrointestinal sequelae 90 days after discharge for COVID-19. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021 May;6(5):344–346. doi: 10.1016/S2468–1253(21)00076–5.
118. Pakhomova I. G. Patient with GERD after a new coronavirus infection. Rational pharmacotherapy in clinical case. *RMJ*. 2021;6:18–22 (in Russ.)
119. Пахомова И. Г. Пациент с ГЭРБ после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Рациональная фармакотерапия на клиническом примере. *РМЖ*. 2021;6:18–22.
120. Marasco G, Lenti MV, Cremon C, Barbaro MR, Stanghellini V, Di Sabatino A, Barbara G. Implications of SARS-CoV-2 infection for neurogastroenterology. *Neurogastroenterol Motil*. 2021 Mar;33(3): e14104. doi: 10.1111/nmo.14104.
121. Oshima T, Siah KTH, Yoshimoto T, Miura K, Tomita T, Fukui H, Miwa H. Impacts of the COVID-19 pandemic on functional dyspepsia and irritable bowel syndrome:

- A population-based survey. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jul;36(7):1820–1827. doi: 10.1111/jgh.15346.
122. Kamp KJ, Levy RL, Munson SA, Heitkemper MM. Impact of COVID-19 on Individuals With Irritable Bowel Syndrome and Comorbid Anxiety and/or Depression. *J Clin Gastroenterol*. 2022 Feb 1;56(2): e149–e152. doi: 10.1097/MCG.0000000000001515.
123. Pérez Roldán F, Malik Javed Z, Yagüe Compadre JL, Navarro López MDC, Rodríguez-Bobada Caraballo D, Fernández Visier I, Burgos Andeliz M, González Carro PS. Gastric ulcers with upper gastrointestinal bleeding in patients with severe SARS-CoV-2. *Rev Esp Enferm Dig*. 2021 Feb;113(2):122–124. doi: 10.17235/reed.2021.7759/2020.
124. Shih AR, Misdraji J. COVID-19: gastrointestinal and hepatobiliary manifestations. *Hum Pathol*. 2022 Jul 16: S0046–8177(22)00179–4. doi: 10.1016/j.humpath.2022.07.006.
125. Khanna S, Pardi DS, Aronson SL, Kammer PP, Orenstein R, St Sauver JL, Harmsen WS, Zinsmeister AR. The epidemiology of community-acquired *Clostridium difficile* infection: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2012 Jan;107(1):89–95. doi: 10.1038/ajg.2011.398.
126. Issa I, Moucari R. Probiotics for antibiotic-associated diarrhea: do we have a verdict? *World J Gastroenterol*. 2014 Dec 21;20(47):17788–95. doi: 10.3748/wjg.v20.i47.17788.
127. Shlyapnikov S. A., Naser N. R., Batyrshin I. M., Borodina M. A., Sklizkov D. S., Ostroumova Yu. S., Ryazanova E. P. The Antibiotic-associated Colitis is a new problem in surgery. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2020;15(2):138–143. (In Russ.) doi: 10.25881/BPNMSC.2020.62.96.024.
- Шляпников С. А., Насер Н. Р., Батыршин И. М., Бородина М. А., Склизов Д. С., Остроумова Ю. С., Рязанова Е. П. Антибиотик-ассоциированный колит – новая проблема в хирургии. Вестник НМХЦ им. Н. И. Пирогова. 2020;15(2):138–143. doi: 10.25881/BPNMSC.2020.62.96.024.
128. Ivashkin V. T., Yushchuk N. D., Mayev I. V., et al. Diagnostics and treatment of *Clostridium difficile*-associated disease: Guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(5):56–65. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2016–26–5–56–65.
- Ивашкин В. Т., Ющук Н. Д., Маев И. В., и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016;26(5):56–65. doi: 10.22416/1382–4376–2016–26–5–56–65.
129. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054–1062. doi: 10.1016/S0140–6736(20)30566–3.
130. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, Satta G, Cooke G, Holmes A. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis*. 2020 Dec 3;71(9):2459–2468. doi: 10.1093/cid/ciaa530.
131. Ding Q, Lu P, Fan Y, Xia Y, Liu M. The clinical characteristics of pneumonia patients coinfecting with 2019 novel coronavirus and influenza virus in Wuhan, China. *J Med Virol*. 2020 Sep;92(9):1549–1555. doi: 10.1002/jmv.25781.
132. Sandhu A, Tillotson G, Polistico J, Salimnia H, Cranis M, Moshos J, Cullen L, Jabbo L, Diebel L, Chopra T. *Clostridioides difficile* in COVID-19 Patients, Detroit, Michigan, USA, March–April 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020 Sep;26(9):2272–4. doi: 10.3201/eid2609.202126.
133. Maslennikov R, Ivashkin V, Ufimtseva A, Poluektova E, Ulyanin A. *Clostridioides difficile* co-infection in patients with COVID-19. *Future Microbiol*. 2022 Jun;17:653–663. doi: 10.2217/fmb-2021–0145.
134. Kumar A, Arora A, Sharma P, Anikhindi SA, Bansal N, Singla V, Khare S, Srivastava A. Gastrointestinal and hepatic manifestations of Corona Virus Disease-19 and their relationship to severe clinical course: A systematic review and meta-analysis. *Indian J Gastroenterol*. 2020 Jun;39(3):268–284. doi: 10.1007/s12664–020–01058–3.
135. Dong ZY, Xiang BJ, Jiang M, Sun MJ, Dai C. The Prevalence of Gastrointestinal Symptoms, Abnormal Liver Function, Digestive System Disease and Liver Disease in COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2021 Jan;55(1):67–76. doi: 10.1097/MCG.0000000000001424.
136. Wang H, Qiu P, Liu J, Wang F, Zhao Q. The liver injury and gastrointestinal symptoms in patients with Coronavirus Disease 19: A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2020 Oct;44(5):653–661. doi: 10.1016/j.clinre.2020.04.012.
137. Wong YJ, Tan M, Zheng Q, Li JW, Kumar R, Fock KM, Teo EK, Ang TL. A systematic review and meta-analysis of the COVID-19 associated liver injury. *Ann Hepatol*. 2020 Nov-Dec;19(6):627–634. doi: 10.1016/j.aohp.2020.08.064.
138. Wu Y, Li H, Guo X, Yoshida EM, Mendez-Sanchez N, Levi Sandri GB, Teschke R, Romeiro FG, Shukla A, Qi X. Incidence, risk factors, and prognosis of abnormal liver biochemical tests in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int*. 2020 Sep;14(5):621–637. doi: 10.1007/s12072–020–10074–6.
139. Kulkarni AV, Kumar P, Tevethia HV, Premkumar M, Arab JP, Candia R, Talukdar R, Sharma M, Qi X, Rao PN, Reddy DN. Systematic review with meta-analysis: liver manifestations and outcomes in COVID-19. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 Aug;52(4):584–599. doi: 10.1111/apt.15916.
140. Lazebnik L. B., Tarasova L. V., Komarova E. A., Tsyganova Yu. V., Busalaeva E. I., Barsukova E. V., Oreshnikova F., Oreshnikov A. V. Change in concentration of ammonia and other biochemical indicators in patients with new coronaviral infection. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;(4):76–83. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-188–4–76–83.
- Лазебник Л. Б., Тарасова Л. В., Комарова Е. А., Цыганова Ю. В., Бусалаева Е. И., Барсукова Е. В., Орешникова С. Ф., Орешников А. В. Изменение концентрации аммиака и других биохимических показателей у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;(4):76–83. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-188–4–76–83.
141. Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Alekseenko S. A., et al. Russian Consensus “Hyperammonemia in Adults”. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;(12):4–23. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-172–12–4–23.
- Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Алексеенко С. А., и др. Российский консенсус «Гипераммониемии у взрослых». Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;172(12): 4–23. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-172–12–4–23.
142. Grinevich V. B., Kravchuk Yu. A., Ped V. I., et al. Management of patients with digestive diseases during the COVID-19 pandemic. *Clinical Practice Guidelines by the Russian scientific medical society of internal med-*

- icine (RSMSIM) and the Gastroenterological Scientific Society of Russia (2nd edition). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;(3):5–82. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-187–3–5–82.
- Гриневиц В. Б., Кравчук Ю. А., Педь В. И., и др. Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов и Научного общества гастроэнтерологов России (2-е издание). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;(3):5–82. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-187–3–5–82.
143. Faruqi S, Okoli FC, Olsen SK, et al. Cholangiopathy After Severe COVID-19: Clinical Features and Prognostic Implications. *Am J Gastroenterol*. 2021 Jul 1;116(7):1414–1425. doi: 10.14309/ajg.0000000000001264.
 144. Liao X, Li D, Ma Z, Zhang L, Zheng B, Li Z, Li G, Liu L, Zhang Z. 12-Month Post-Discharge Liver Function Test Abnormalities Among Patients With COVID-19: A Single-Center Prospective Cohort Study. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Apr 14;12:864933. doi: 10.3389/fcimb.2022.864933.
 145. Radzina M, Putrins DS, Micena A, Vanaga I, Kolesova O, Platkajis A, Viksna L. Post-COVID-19 Liver Injury: Comprehensive Imaging With Multiparametric Ultrasound. *J Ultrasound Med*. 2022 Apr;41(4):935–949. doi: 10.1002/jum.15778.
 146. Milic J, Barbieri S, Gozzi L, et al. Metabolic-Associated Fatty Liver Disease Is Highly Prevalent in the Postacute COVID Syndrome. *Open Forum Infect Dis*. 2022 Jan 10;9(3): ofac003. doi: 10.1093/ofid/ofac003.
 147. Bobermin LD, Quincozes-Santos A. COVID-19 and hyperammonemia: Potential interplay between liver and brain dysfunctions. *Brain Behav Immun Health*. 2021 Jul;14:100257. doi: 10.1016/j.bbih.2021.100257.
 148. Nersesjan V, Fonsmark L, Christensen RHB, Amiri M, Merie C, Lebech AM, Katzenstein T, Bang LE, Kjærgaard J, Kondziella D, Benros ME. Neuropsychiatric and Cognitive Outcomes in Patients 6 Months After COVID-19 Requiring Hospitalization Compared With Matched Control Patients Hospitalized for Non-COVID-19 Illness. *JAMA Psychiatry*. 2022 May 1;79(5):486–497. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2022.0284.
 149. Pistorini C, Fiabane E, Houdayer E, Vassallo C, Manera MR, Alemanno F. Cognitive and Emotional Disturbances Due to COVID-19: An Exploratory Study in the Rehabilitation Setting. *Front Neurol*. 2021 May 17;12:643646. doi: 10.3389/fneur.2021.643646.
 150. Rass V, Beer R, Schiefecker AJ, et al. Neurological outcome and quality of life 3 months after COVID-19: A prospective observational cohort study. *Eur J Neurol*. 2021 Oct;28(10):3348–3359. doi: 10.1111/ene.14803
 151. Lazebnik L. B., Turkina S. V., Myazin R. G., Tarasova L. V., Ermolova T. V., Kozhevnikova S. A., Abdulganieva D. I. Results of a multicenter prospective observational study “Clinical significance of hyperammonemia in patients with post-Covid syndrome (LIRA – COVID)”: efficacy of L-ornithine L-aspartate. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;207(11):5–16. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-207–11–5–16.
- Лазебник Л. Б., Туркина С. В., Мязин Р. Г., Тарасова Л. В., Ермолова Т. В., Кожевникова С. А., Абдулганиева Д. И. Эффективность L-орнитин L-аспартата (LOLA) для коррекции когнитивных и гепатотропных расстройств в постковидном периоде: результаты многоцентрового проспективного наблюдательного исследования «Клиническое значение гипераммонемии у пациентов с постковидным синдромом (ЛИРА – COVID)». Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;207(11): 5–16. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-207–11–5–16.
152. Roth NC, Kim A, Vitkovski T, Xia J, Ramirez G, Bernstein D, Crawford JM. Post-COVID-19 Cholangiopathy: A Novel Entity. *Am J Gastroenterol*. 2021 May 1;116(5):1077–1082. doi: 10.14309/ajg.0000000000001154.
 153. Rojas M, Rodríguez Y, Zapata E, Hernández JC, Anaya JM. Cholangiopathy as part of post-COVID syndrome. *J Transl Autoimmun*. 2021;4:100116. doi: 10.1016/j.jtauto.2021.100116.
 154. Bethineedi LD, Suvvari TK. Post COVID-19 cholangiopathy – A deep dive. *Dig Liver Dis*. 2021 Oct;53(10):1235–1236. doi: 10.1016/j.dld.2021.08.001.
 155. Kulkarni AV, Khelgi A, Sekaran A, et al. Post-COVID-19 Cholestasis: A Case Series and Review of Literature. *J Clin Exp Hepatol*. 2022 Nov-Dec;12(6):1580–1590. doi: 10.1016/j.jceh.2022.06.004.
 156. Fiore V, Beretta R, De Vito A, Barac A, Maida I, Joeseph Kelvin DD, Piu C, Lai V, Madeddu G, Rubino S, Stevanovic G, Korica S, Babudieri S. Emerging Clinical Features of COVID-19 Related Pancreatitis: Case Reports and Review of the Literature. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Jan 18;8:779118. doi: 10.3389/fmed.2021.779118.
 157. Zhang J, Liu P, Wang M, et al. The clinical data from 19 critically ill patients with coronavirus disease 2019: a single-centered, retrospective, observational study. *Z Gesundh Wiss*. 2022;30(2):361–364. doi: 10.1007/s10389–020–01291–2.
 158. Inamdar S, Benias PC, Liu Y, Sejal DV, Satapathy SK, Trindade AJ; Northwell COVID-19 Research Consortium. Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 Presenting as Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2020 Dec;159(6):2226–2228.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2020.08.044.
 159. Dirweesh A, Li Y, Trikudanathan G, Mallery JS, Freeman ML, Amateau SK. Clinical Outcomes of Acute Pancreatitis in Patients With Coronavirus Disease 2019. *Gastroenterology*. 2020 Nov;159(5):1972–1974. doi: 10.1053/j.gastro.2020.07.038.
 160. Wang K, Luo J, Tan F, Liu J, Ni Z, Liu D, Tian P, Li W. Acute Pancreatitis as the Initial Manifestation in 2 Cases of COVID-19 in Wuhan, China. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Aug 7;7(9): ofaa324. doi: 10.1093/ofid/ofaa324.
 161. Kumaran NK, Karmakar BK, Taylor OM. Coronavirus disease-19 (COVID-19) associated with acute necrotising pancreatitis (ANP). *BMJ Case Rep*. 2020 Sep 7;13(9): e237903. doi: 10.1136/bcr-2020–237903.
 162. Alves AM, Yvamoto EY, Marzinotto MAN, Teixeira ACS, Carrilho FJ. SARS-CoV-2 leading to acute pancreatitis: an unusual presentation. *Braz J Infect Dis*. 2020 Nov-Dec;24(6):561–564. doi: 10.1016/j.bjid.2020.08.011.
 163. Maev I. V., Shpektor A. V., Vasilyeva E. Y., Manchurov V. N., Andreev D. N. Novel coronavirus infection COVID-19: extrapulmonary manifestations. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020;92(8):4–11. (in Russ.) doi: 10.26442/00403660.2020.08.000767.
- Маев И. В., Шпектор А. В., Васильева Е. Ю., Манчуров В. Н., Андреев Д. Н. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: экстрапульмональные проявления. *Терапевтический архив*. 2020;92(8):4–11. doi: 10.26442/00403660.2020.08.000767.
164. Balthazar JA, Chehter EZ. Acute pancreatitis and COVID-19: a new target for infection? *Einstein (Sao Paulo)*. 2022 Feb 21;20: eRW6667. doi: 10.31744/einstein_journal/2022RW6667.

165. Sztatmary P, Arora A, Thomas Raraty MG, Joseph Dunne DF, Baron RD, Halloran CM. Emerging Phenotype of Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2-associated Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2020 Oct;159(4):1551–1554. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.069.
166. Bruno G, Fabrizio C, Santoro CR, Buccoliero GB. Pancreatic injury in the course of coronavirus disease 2019: A not-so-rare occurrence. *J Med Virol*. 2021 Jan;93(1):74–75. doi: 10.1002/jmv.26134.
167. Liu F, Long X, Zhang B, Zhang W, Chen X, Zhang Z. ACE2 Expression in Pancreas May Cause Pancreatic Damage After SARS-CoV-2 Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Aug;18(9):2128–2130.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.040.
168. Bacaksız F, Ebik B, Ekin N, Kılıç J. Pancreatic damage in COVID-19: Why? How? *Int J Clin Pract*. 2021 Oct;75(10):e14692. doi: 10.1111/ijcp.14692.
169. Almutairi F, Rabeie N, Awais A, Samannodi M, Aljehani N, Tayeb S, Elsayad W. COVID-19 induced acute pancreatitis after resolution of the infection. *J Infect Public Health*. 2022 Mar;15(3):282–284. doi: 10.1016/j.jiph.2022.01.003.
170. Abdel-Moneim A. COVID-19-associated pancreatic dysfunction. *Hong Kong Med J*. 2021 Apr;27(2):157–159. doi: 10.12809/hkmj209056.
171. McNabb-Baltar J, Jin DX, Grover AS, Redd WD, Zhou JC, Hathorn KE, McCarty TR, Bazarbashi AN, Shen L, Chan WW. Lipase Elevation in Patients With COVID-19. *Am J Gastroenterol*. 2020 Aug;115(8):1286–1288. doi: 10.14309/ajg.0000000000000732.
172. de-Madaria E, Siau K, Cárdenas-Jaén K. Increased Amylase and Lipase in Patients With COVID-19 Pneumonia: Don't Blame the Pancreas Just Yet! *Gastroenterology*. 2021 Apr;160(5):1871. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.044.
173. Tositti G, Fabris P, Barnes E, et al. Pancreatic hyperamylasemia during acute gastroenteritis: incidence and clinical relevance. *BMC Infect Dis*. 2001;1:18. doi: 10.1186/1471-2334-1-18.
174. Pieper-Bigelow C, Strocchi A, Levitt MD. Where does serum amylase come from and where does it go? *Gastroenterol Clin North Am*. 1990 Dec;19(4):793–810. PMID: 1702756.
175. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatol*. 2013 Jul-Aug;13(4 Suppl 2):e1–15. doi: 10.1016/j.pan.2013.07.063.
176. Lamprecht B. Gibt es ein Post-COVID-Syndrom? [Is there a post-COVID syndrome?]. *Pneumologe (Berl)*. 2020;17(6):398–405. German. doi: 10.1007/s10405-020-00347-0.
177. Sisó-Almirall A, Brito-Zerón P, Conangla Ferrín L, Kostov B, Moragas Moreno A, Mestres J, Sellarès J, Galindo G, Morera R, Basora J, Trilla A, Ramos-Casals M, On Behalf Of The CAMFiC Long Covid-Study Group. Long Covid-19: Proposed Primary Care Clinical Guidelines for Diagnosis and Disease Management. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Apr 20;18(8):4350. doi: 10.3390/ijerph18084350.
178. Grinevich V.B., Kravchuk Yu. A., et al. Features of management of patients with gastroenterological pathology in the conditions of the COVID-19 pandemic. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;174(4):3–18. (In Russ.) doi:10.31146/1682–8658ecg-176–4–3–18.
- Гриневич В. Б., Кравчук Ю. А., Ткаченко Е. И. и др. Особенности ведения больных с гастроэнтерологической патологией в условиях пандемии COVID-19. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;176(4):3–18. doi: 10.31146/1682–8658ecg-176–4–3–18.
179. Matysiak-Budnik T, Heyman M, Mégraud F. Review article: rebamipide and the digestive epithelial barrier. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Jul;18 Suppl 1:55–62. doi: 10.1046/j.1365–2036.18.s1.6.x.
180. Shim S, Jang HS, Myung HW, Myung JK, Kang JK, Kim MJ, Lee SB, Jang WS, Lee SJ, Jin YW, Lee SS, Park S. Rebamipide ameliorates radiation-induced intestinal injury in a mouse model. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2017 Aug 15;329:40–47. doi: 10.1016/j.taap.2017.05.012.
181. Jaafar MH, Safi SZ, Tan MP, Rampal S, Mahadeva S. Efficacy of Rebamipide in Organic and Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2018 May;63(5):1250–1260. doi: 10.1007/s10620-017-4871-9.
182. Zhou Q, Verne ML, Fields JZ, Lefante JJ, Basra S, Salameh H, Verne GN. Randomised placebo-controlled trial of dietary glutamine supplements for postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut*. 2019 Jun;68(6):996–1002. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315136.
183. Wen X, Chen X, Zhou X. [Rebamipide inhibited expression of TLR4 and TNF-alpha release in pulmonary epithelial cell line A549 induced by lipopolysaccharide]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2009 May;34(5):457–160. Chinese. PMID: 19483297.
184. Yasuda T, Chiba H, Satomi T, Matsuo A, Kaneko T, Chikazu D, Miyamatsu H. Preventive effect of rebamipide gargle on chemoradiotherapy-induced oral mucositis in patients with oral cancer: a pilot study. *J Oral Maxillofac Res*. 2012 Jan 1;2(4):e3. doi: 10.5037/jomr.2011.2403.
185. Akagi S, Fujiwara T, Nishida M, Okuda A, Nagao Y, Okuda T, Tokuda H, Takayanagi K. The effectiveness of rebamipide mouthwash therapy for radiotherapy and chemoradiotherapy-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Pharm Health Care Sci*. 2019 Jul 25;5:16. doi: 10.1186/s40780-019-0146-2.
186. Hong SJ, Park SH, Moon JS, et al. The Benefits of Combination Therapy with Esomeprazole and Rebamipide in Symptom Improvement in Reflux Esophagitis: An International Multicenter Study. *Gut Liver*. 2016 Nov 15;10(6):910–916. doi: 10.5009/gnl15537.
187. Takeji Y, Urashima H, Aoki A, Shinohara H. Rebamipide increases the mucin-like glycoprotein production in corneal epithelial cells. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2012 Jun;28(3):259–63. doi: 10.1089/jop.2011.0142.
188. Matsuda T, Ohno S, Hirohata S, Miyayama Y, Ujihara H, Inaba G, Nakamura S, Tanaka S, Kogure M, Mizushima Y. Efficacy of rebamipide as adjunctive therapy in the treatment of recurrent oral aphthous ulcers in patients with Behçet's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Drugs R D*. 2003;4(1):19–28. doi: 10.2165/00126839-200304010-00002.
189. Kim GH, Lee HL, Joo MK, et al. Efficacy and Safety of Rebamipide versus Its New Formulation, AD-203, in Patients with Erosive Gastritis: A Randomized, Double-Blind, Active Control, Noninferiority, Multicenter, Phase 3 Study. *Gut Liver*. 2021 Nov 15;15(6):841–850. doi: 10.5009/gnl20338.
190. Ratnikova A. K., Grinevich V. B., Ratnikov V. A., Kozlov K. V., Gorelov V. P., Kravchuk Yu. A. Significance of indicators of intestinal permeability, the state of the microbiota in the development of gastroenterological manifestations in the treatment of patients with a new coronavirus infection (COVID-19). *Vrach (The Doctor)*. 2022;(1):80–88. (in Russ.) doi: 10.29296/25877305–2022–01–14.

- Ратникова А. К., Гриневич В. Б., Ратников В. А., Козлов К. В., Горелов В. П., Кравчук Ю. А. Значение показателей кишечной проницаемости, состояния микробиоты в развитии гастроэнтерологических проявлений при лечении больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). *Врач*, 2022; (1): 80–88. doi: 10.29296/25877305–2022–01–14.
191. Asha D. Patel, N. K. Prajapati. Review on Biochemical Importance of Vitamin-U. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2012;4(1):209–215.
192. Ichikawa T, Ito Y, Saegusa Y, Iwai T, Goso Y, Ikezawa T, Ishihara K. Effects of combination treatment with famotidine and methylmethionine sulfonium chloride on the mucus barrier of rat gastric mucosa. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009 Mar;24(3):488–92. doi: 10.1111/j.1440–1746.2008.05667.x.
193. Kharkevich D. A. Pharmacology. 10th edition. Moscow, GEOTAR-MEDIA, 2010. 475 P. (in Russ.)
Харкевич Д. А. Фармакология. ГЭОТАР-МЕДИА, Москва, 10-е издание, 2010. с. 475.
194. Kim WS, Seo HM, Kim WK, Choi JS, Kim I, Sung JH. The Photoprotective Effect of S-Methylmethionine Sulfonium in Skin. *Int J Mol Sci*. 2015 Jul 28;16(8):17088–100. doi: 10.3390/ijms160817088.
195. Ivashkin V. T., Maev I. V., Trukhmanov A. S., et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):70–97. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2020–30–4–70–97.
Ивашкин В. Т., Маев И. В., Трухманов А. С., Лапина Т. Л., и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(4):70–97. doi: 10.22416/1382–4376–2020–30–4–70–97.
196. Song TJ, Kim J. Risk of post-stroke pneumonia with proton pump inhibitors, H2 receptor antagonists and mucoprotective agents: A retrospective nationwide cohort study. *PLoS One*. 2019 May 8;14(5): e0216750. doi: 10.1371/journal.pone.0216750.
197. Zhou J, Li C, Zhao G, Chu H, et al. Human intestinal tract serves as an alternative infection route for Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Sci Adv*. 2017 Nov 15;3(11): eaao4966. doi: 10.1126/sciadv.aao4966.
198. Almaro CV, Chey WD, Spiegel BMR. Increased Risk of COVID-19 Among Users of Proton Pump Inhibitors. *Am J Gastroenterol*. 2020 Oct;115(10):1707–1715. doi: 10.14309/ajg.0000000000000798.
199. Lee SW, Ha EK, Yeniova AÖ, et al. Severe clinical outcomes of COVID-19 associated with proton pump inhibitors: a nationwide cohort study with propensity score matching. *Gut*. 2021 Jan;70(1):76–84. doi: 10.1136/gutjnl-2020–322248.
200. Kow CS, Hasan SS. Use of proton pump inhibitors and risk of adverse clinical outcomes from COVID-19: a meta-analysis. *J Intern Med*. 2021 Jan;289(1):125–128. doi: 10.1111/joim.13183.
201. Janowitz T, Gablenz E, Pattinson D, Wang TC, Conigliaro J, Tracey K, Tuveson D. Famotidine use and quantitative symptom tracking for COVID-19 in non-hospitalised patients: a case series. *Gut*. 2020 Sep;69(9):1592–1597. doi: 10.1136/gutjnl-2020–321852.
202. Moroz E. V., Karateev A. E. Proton pump inhibitors and the risk of pneumonia: how dangerous is it to use these drugs during the COVID-19 pandemic? *Therapy*. 2021; 1: 78–82. (in Russ.) doi: 10.18565/therapy.2021.1.78–82.
Мороз Е. В., Каратеев А. Е. Ингибиторы протонной помпы и риск развития пневмонии: насколько опасно использовать эти препараты в период пандемии. *Терапия*. 2021; 1: 78–82. doi: 10.18565/therapy.2021.1.78–82.
203. Patel P, Sengupta N. PPIs and Beyond: A Framework for Managing Anticoagulation-Related Gastrointestinal Bleeding in the Era of COVID-19. *Dig Dis Sci*. 2020 Aug;65(8):2181–2186. doi: 10.1007/s10620–020–06408-x.
204. Gadiparthi C, Periseti A, Sayana H, Tharian B, Inamdar S, Korman A. Gastrointestinal Bleeding in Patients with Severe SARS-CoV-2. *Am J Gastroenterol*. 2020 Aug;115(8):1283–1285. doi: 10.14309/ajg.0000000000000719.
205. Lo CH, Ni P, Yan Y, Ma W, Joshi AD, Nguyen LH, Mehta RS, Lochhead P, Song M, Curhan GC, Cao Y, Chan AT. Association of Proton Pump Inhibitor Use With All-Cause and Cause-Specific Mortality. *Gastroenterology*. 2022 Oct;163(4):852–861.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2022.06.067.
206. Ivashkin VT, Trukhmanov AS, Gonik MI. [Rebamipide using in gastroesophageal reflux disease treatment]. *Ter Arkh*. 2020 May 19;92(4):98–104. Russian. doi: 10.26442/00403660.2020.04.000568.
Ивашкин В. Т., Трухманов А. С., Гоник М. И. Применение ребамипида в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Терапевтический архив* 4, 2020 doi: 10.26442/00403660.2020.04.000568.
207. Soon Man Yoon et al. The Effect of Rebamipide in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease, Including NonErosive Reflux Disease: A Multi-Center, Randomized, Single-Blind, Placebo-Controlled Study. *AGA Abstracts*. 2019;156(6, S1): S-5.
208. Gweon TG, Park JH, Kim BW, Choi YK, Kim JS, Park SM, Kim CW, Kim HG, Chung JW; Incheon and Western Kyonggi Gastrointestinal Study. Additive Effects of Rebamipide Plus Proton Pump Inhibitors on the Expression of Tight Junction Proteins in a Rat Model of Gastro-Esophageal Reflux Disease. *Gut Liver*. 2018 Jan 15;12(1):46–50. doi: 10.5009/gnl17078.
209. Kim JW, Jeong Y, Park SJ, Jin H, Lee J, Ju JH, Ji GE, Park SH. Influence of proton pump inhibitor or rebamipide use on gut microbiota of rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Feb 1;60(2):708–716. doi: 10.1093/rheumatology/keaa316.
210. Yoshida N, Kamada K, Tomatsuri N, Suzuki T, Takagi T, Ichikawa H, Yoshikawa T. Management of recurrence of symptoms of gastroesophageal reflux disease: synergistic effect of rebamipide with 15 mg lansoprazole. *Dig Dis Sci*. 2010 Dec;55(12):3393–8. doi: 10.1007/s10620–010–1166–9.
211. Grinevich VB, Sas VE, Kon, et al. [Prebiotic correction of the intestinal microbial-tissue complex as a basic component of modern pathogenetic therapy of metabolic syndrome and associated cardiovascular and cerebrovascular diseases]. SPb., 2012, 20 P. (in Russ.)
Гриневич В. Б. Пребиотическая коррекция микробно-тканевого комплекса кишечника, как базовая составляющая современной патогенетической терапии метаболического синдрома и ассоциированных кардиоваскулярных и цереброваскулярных заболеваний. Учебно-методическое пособие / В. Б. Гриневич, Е. И. Сас, В. Е. Кон [и др.]. – СПб., 2012. – 20 с.
212. Ivashkin V. T., Mayev I. V., Kaprin A. D., et al. Early Detection of Oncological Diseases of the Digestive System (Guidelines of the Russian Gastroenterological Association

- and the Russian Association of Oncologists for Primary Care Physicians). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(5):53–74. (In Russ.) doi: 10.22416/13824376–2019–29–5–53–74.
- Ивашкин В. Т., Маев И. В., Каприн А. Д. и др. Раннее выявление онкологических заболеваний органов пищеварения (методическое руководство Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации онкологов России для врачей первичного звена здравоохранения). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. – 2019. – Т. 29, № 5. – С. 53–74. doi: 10.22416/13824376–2019–29–5–53–74.
213. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines 'Probiotics and Prebiotics'. 2017 Feb. Available at: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english> (Accessed 10 August 2020).
214. Ivashkin V. T., Mayev I. V., Lapina T. L., et al. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(1):55–70. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2018–28–1–55–70.
- Ивашкин В. Т., Маев И. В., Лапина Т. Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. – 2018. – Т. 28, № 1. – С. 55–70. doi: 10.22416/1382–4376–2018–28–1–55–70.
215. Ivashkin V. T., Maev I. V., Lapina T. L., Fedorov E. D., et al. Clinical Recommendations of Russian Gastroenterological Association and RENDO Endoscopic Society on Diagnosis and Treatment of Gastritis and Duodenitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(4):70–99. (In Russ.) doi:10.22416/1382–4376–2021–31–4–70–99.
- Ивашкин В. Т., Маев И. В., Лапина Т. Л., Федоров Е. Д., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» по диагностике и лечению гастрита, дуоденита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(4):70–99. doi: 10.22416/1382–4376–2021–31–4–70–99.
216. Simadibrata M. et al. Anti free radical & anti inflammatory effect of rebamipide in chronic gastritis. *Open Journal of Gastroenterology*. 2013;(3):72–77. doi: 10.4236/ojgas.2013.31011.
217. Otani K, Tanigawa T, Watanabe T, Shimada S, Nadatani Y, Nagami Y, Tanaka F, Kamata N, Yamagami H, Shiba M, Tominaga K, Fujiwara Y, Arakawa T. Microbiota Plays a Key Role in Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Small Intestinal Damage. *Digestion*. 2017;95(1):22–28. doi: 10.1159/000452356.
218. Simanenkov V. I., Bakulina N. V., Fil T. S., Khubieva A. Kh. Evaluation of efficiency of *H. Pylori* eradication in case of addition of cytoprotective preparation rebamipide to the treatment: results of the bastion trial. *Farmateka*. 2017; S5:65–70. (in Russ.)
- Симаненков В. И., Бакулина Н. В., Филь Т. С., Хубиева А. Х. Оценка эффективности эрадикации *H. Pylori* при добавлении к схеме лечения цитопротективного препарата ребамипид: результаты исследования Бастион. Фарматека. – 2017. – S5. – С. 65–70.
219. Andreev DN, Maev IV, Dicheva DT. Efficiency of the Inclusion of Rebamipide in the Eradication Therapy for *Helicobacter pylori* Infection: Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *J Clin Med*. 2019 Sep 19;8(9):1498. doi: 10.3390/jcm8091498.
220. Ivashkin V. T., Mayev I. V., Lapina T. L., et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: mainstream and innovations (Review of the literature and Russian gastroenterological association Advisory council resolution, May 19, 2017). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(4):4–21. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2017–27–4–4–21.
- Ивашкин В. Т., Маев И. В., Лапина Т. Л. и др. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: мейнстрим и новации (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета Российской гастроэнтерологической ассоциации 19 мая 2017 г.). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. – 2017. – Т. 27, № 4. – С. 4–21. doi: 10.22416/1382–4376–2017–27–4–4–21.
221. Karateev A. E., Nasonov E. L., Ivashkin V. T., et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56:1–29. (In Russ.) doi: 10.14412/19954484–2018–1–29.
- Каратеев А. Е., Насонов Е. Л., Ивашкин В. Т. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. – 2018. – № 56. – С. 1–29. doi: 10.14412/19954484–2018–1–29.
222. Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Alekseenko S. A., et al. Recommendations for the prevention and treatment of esophago-gastro-entero-colopathy induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs "NSAID". *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;(3):4–18. (In Russ.)
- Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Алексеев С. А. и др. Рекомендации по профилактике и лечению эзофаго-гастро-энтеро-колопатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – № 151(03). – С. 04–18.
223. Naito Y, Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010 Jun;4(3):261–70. doi: 10.1586/egh.10.25.
224. Song DU, Ryu MH, Chay KO, Jung YD, Yang SY, Cha SH, Lee MW, Ahn BW. Effect of rebamipide on the glycosaminoglycan content of the ulcerated rat stomach. *Fundam Clin Pharmacol*. 1998;12(5):546–52. doi: 10.1111/j.1472–8206.1998.tb00984.x.
225. Suzuki T, Yoshida N, Nakabe N, Isozaki Y, Kajikawa H, Takagi T, Handa O, Kokura S, Ichikawa H, Naito Y, Matsui H, Yoshikawa T. Prophylactic effect of rebamipide on aspirin-induced gastric lesions and disruption of tight junctional protein zonula occludens-1 distribution. *J Pharmacol Sci*. 2008 Mar;106(3):469–77. doi: 10.1254/jphs.fp0071422.
226. Ivashkin V. T., Shelygin Y. A., Baranskaya E. K., Achkasov S. I., et al. Irritable bowel syndrome. *Koloproktologia*. 2022;21(1):10–25. doi: 10.33878/2073–7556–2022–21–1–10–25.
- Ивашкин В. Т., Шельгин Ю. А., Баранская Е. К., Ачкасов С. И., и др. Синдром раздраженного кишечника. Колопроктология. 2022;21(1):10–25. doi: 10.33878/2073–7556–2022–21–1–10–25.
227. Grinevich V. B., Kravchuk Yu. A., Sas E. I. The evolution of the concept of the intestinal microbial-tissue complex. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;183(11):4–10. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-183–11–4–10.

- Гриневич В. Б., Кравчук Ю. А., Сас Е. И. Эволюция понятия микробно-тканевого комплекса кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;183(11):4–10. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-183–11–4–10.
228. Monsour HP Jr, Quigley EM. The Microbiome: What Will the Future Hold? *Semin Liver Dis.* 2016 Sep;36(4):354–359. doi: 10.1055/s-0036–1594009.
229. Andreev N. G. Correction of the intestinal microbiota changes as a component of gastrointestinal diseases treatment. *Gastroenterology. Surgery. Intensive care. Consilium Medicum.* 2018; 2: 29–32. doi: 10.26442/26583739.2018.2.000002. (In Russ.)
- Андреев Н. Г. Коррекция изменений кишечной микробиоты как компонент терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Гастроэнтерология. Хирургия. Интенсивная терапия. Consilium Medicum.* 2018; 2: 29–32. doi: 10.26442/26583739.2018.2.000002.
230. Ivashkin V. T., Maev I. V., Abduganieva D. I., et al. Practical Recommendations of Scientific Society for the Study of Human Microbiome and the Russian Gastroenterological Association on Use of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics and Functional Foods in Treatment and Prevention of Gastroenterological Diseases in Children and Adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2021;31(2):65–91. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2021–31–2–65–91.
- Ивашкин В. Т., Маев И. В., Абдуганиева Д. И., и др. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у детей и взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2021;31(2):65–91. doi: 10.22416/1382–4376–2021–31–2–65–91.
231. Hu J, Zhang L, Lin W, Tang W, Chan FKL, Ng SC. Review article: Probiotics, prebiotics and dietary approaches during COVID-19 pandemic. *Trends Food Sci Technol.* 2021 Feb;108:187–196. doi: 10.1016/j.tifs.2020.12.009.
232. Wang Y, Wu G, Zhao L, Wang W. Nutritional Modulation of Gut Microbiota Alleviates Severe Gastrointestinal Symptoms in a Patient with Post-Acute COVID-19 Syndrome. *mBio.* 2022 Apr 26;13(2): e0380121. doi: 10.1128/mbio.03801–21. Epub 2022 Mar 7. PMID: 35254129; PMCID: PMC9040862.
233. Devaux CA, Lagier JC, Raoult D. New Insights Into the Physiopathology of COVID-19: SARS-CoV-2-Associated Gastrointestinal Illness. *Front Med (Lausanne).* 2021 Feb 18;8:640073. doi: 10.3389/fmed.2021.640073.
234. Chakraborty M, Munshi SK. The prospects of employing probiotics in combating COVID-19. *Tzu Chi Med J.* 2021 Oct 5;34(2):148–159. doi: 10.4103/tcmj.tcmj_104_21.
235. Alharbi KS, Singh Y, Hassan Almalki W, Rawat S, Afzal O, Alfawaz Altamimi AS, Kazmi I, Al-Abbasi FA, Alzarea SI, Singh SK, Bhatt S, Chellappan DK, Dua K, Gupta G. Gut Microbiota Disruption in COVID-19 or Post-COVID Illness Association with severity biomarkers: A Possible Role of Pre / Pro-biotics in manipulating microflora. *Chem Biol Interact.* 2022 May 1;358:109898. doi: 10.1016/j.cbi.2022.109898.
236. Monteagudo-Mera A, Rastall RA, Gibson GR, Charalampopoulos D, Chatzifragkou A. Adhesion mechanisms mediated by probiotics and prebiotics and their potential impact on human health. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2019 Aug;103(16):6463–6472. doi: 10.1007/s00253–019–09978–7.
237. Lebeer S, Bron PA, Marco ML, Van Pijkeren JP, O’Connell Motherway M, Hill C, Pot B, Roos S, Klaenhammer T. Identification of probiotic effector molecules: present state and future perspectives. *Curr Opin Biotechnol.* 2018 Feb;49:217–223. doi: 10.1016/j.copbio.2017.10.007.
238. Plaza-Diaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Gil-Campos M, Gil A. Mechanisms of Action of Probiotics. *Adv Nutr.* 2019 Jan 1;10(suppl_1): S49–S66. doi: 10.1093/advances/nmy063.
239. Biliavska L, Pankivska Y, Povnitsa O, Zagrodnyia S. Antiviral Activity of Exopolysaccharides Produced by Lactic Acid Bacteria of the Genera *Pediococcus*, *Leuconostoc* and *Lactobacillus* against Human Adenovirus Type 5. *Medicina (Kaunas).* 2019 Aug 22;55(9):519. doi: 10.3390/medicina55090519.
240. Mousavi E, Makvandi M, Teimoori A, Ataei A, Ghafari S, Samarbaf-Zadeh A. Antiviral effects of *Lactobacillus crispatus* against HSV-2 in mammalian cell lines. *J Chin Med Assoc.* 2018 Mar;81(3):262–267. doi: 10.1016/j.jcma.2017.07.010.
241. Kleerebezem M, Binda S, Bron PA, Gross G, Hill C, van Hylckama Vlieg JE, Lebeer S, Satokari R, Ouwehand AC. Understanding mode of action can drive the translational pipeline towards more reliable health benefits for probiotics. *Curr Opin Biotechnol.* 2019 Apr;56:55–60. doi: 10.1016/j.copbio.2018.09.007.
242. Villena J, Vizoso-Pinto MG, Kitazawa H. Intestinal Innate Antiviral Immunity and Immunobiotics: Beneficial Effects against Rotavirus Infection. *Front Immunol.* 2016 Dec 5;7:563. doi: 10.3389/fimmu.2016.00563.
243. Arena MP, Capozzi V, Russo P, Drider D, Spano G, Fiocco D. Immunobiosis and probiosis: antimicrobial activity of lactic acid bacteria with a focus on their antiviral and antifungal properties. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2018 Dec;102(23):9949–9958. doi: 10.1007/s00253–018–9403–9.
244. Eguchi K, Fujitani N, Nakagawa H, Miyazaki T. Prevention of respiratory syncytial virus infection with probiotic lactic acid bacterium *Lactobacillus gasseri* SBT2055. *Sci Rep.* 2019 Mar 18;9(1):4812. doi: 10.1038/s41598–019–39602–7.
245. Kageyama Y, Nishizaki Y, Aida K, Yayama K, Ebisui T, Akiyama T, Nakamura T. *Lactobacillus plantarum* induces innate cytokine responses that potentially provide a protective benefit against COVID-19: A single-arm, double-blind, prospective trial combined with an *in vitro* cytokine response assay. *Exp Ther Med.* 2022 Jan;23(1):20. doi: 10.3892/etm.2021.10942.
246. Ivashkin V, Fomin V, Moiseev S, Brovko M, Maslennikov R, Ulyanin A, Sholomova V, Vasilyeva M, Trush E, Shifrin O, Poluektova E. Efficacy of a Probiotic Consisting of *Lactocaseibacillus rhamnosus* PDV 1705, *Bifidobacterium bifidum* PDV 0903, *Bifidobacterium longum subsp. infantis* PDV 1911, and *Bifidobacterium longum subsp. longum* PDV 2301 in the Treatment of Hospitalized Patients with COVID-19: a Randomized Controlled Trial. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2021 Oct 13:1–9. doi: 10.1007/s12602–021–09858–5.
247. Angurana SK, Bansal A. Probiotics and Coronavirus disease 2019: think about the link. *Br J Nutr.* 2021 Nov 28;126(10):1564–1570. doi: 10.1017/S000711452000361X.
248. Tao W, Zhang G, Wang X, Guo M, Zeng W, Xu Z, Cao D, Pan A, Wang Y, Zhang K, Ma X, Chen Z, Jin T, Liu L, Weng J, Zhu S. Analysis of the intestinal microbiota in COVID-19 patients and its correlation with the inflammatory factor IL-18. *Med Microbiol.* 2020 Sep;5:100023. doi: 10.1016/j.medmic.2020.100023.

249. Morais AHA, Passos TS, Maciel BLL, da Silva-Maia JK. Can Probiotics and Diet Promote Beneficial Immune Modulation and Purine Control in Coronavirus Infection? *Nutrients*. 2020 Jun 10;12(6):1737. doi: 10.3390/nu12061737.
250. Wunderlich PF, Braun L, Fumagalli I, D'Apuzzo V, Heim F, Karly M, Lodi R, Politta G, Vonbank F, Zeltner L. Double-blind report on the efficacy of lactic acid-producing *Enterococcus* SF68 in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and in the treatment of acute diarrhoea. *J Int Med Res*. 1989 Jul-Aug;17(4):333–8. doi: 10.1177/030006058901700405.
251. Akhmedov V. A., Gaus O. V. Possibilities of modern probiotic therapy in the treatment of patients with post-infectious irritable bowel syndrome. *Lechaschi Vrach*. 2022; 2 (25): 32–35. (in Russ.) doi: 10.51793/OS.2022.25.2.005. Ахмедов В. А., Гаус О. В. Возможности современной пробиотической терапии в лечении пациентов с постинфекционным синдромом раздраженного кишечника. *Лечащий Врач*. 2022; 2 (25): 32–35. doi: 10.51793/OS.2022.25.2.005.
252. Yakovenko EP, Strokova TV, Iakovenko AV, Ivanov AN, Soluyanov IP, Vasilyev NN. A prospective randomized comparative study of the efficacy and safety of a two-week bismuth-based quadrotherapy of *Helicobacter pylori* infection with the inclusion of the probiotic containing *Bifidobacterium longum* BB-46 and *Enterococcus faecium* ENCfa-68. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (8): 916–922. (in Russ.) doi: 10.26442/00403660.2021.08.200996. Яковенко Э. П., Строкова Т. В., Яковенко А. В., Иванов А. Н., Солюянова И. П., Васильев Н. Н. Эффективность и безопасность двухнедельной висмутсодержащей квадротерапии *Helicobacter pylori*-инфекции с включением пробиотика, содержащего *Bifidobacterium longum* BB-46 и *Enterococcus faecium* ENCfa-68. Проспективное рандомизированное сравнительное многоцентровое исследование. *Терапевтический архив*. 2021; 93 (8): 916–922. doi: 10.26442/00403660.2021.08.200996.
253. [Instructions for the medical use of the drug Biform]. No. PN013677/01 of 08/18/2017. Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow. 2017. (in Russ.) Инструкция по медицинскому применению препарата Бифиформ, № ПН013677/01 от 18.08.2017. Министерство здравоохранения Российской Федерации
254. Storr M, Stengel A. Klinische Evidenz zu Probiotika in der Prävention einer Antibiotika-assoziierten Diarrhö: Systematischer Review [Systematic review: clinical evidence of probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea]. *MMW Fortschr Med*. 2021 Apr;163(Suppl 4):19–26. German. doi: 10.1007/s15006-021-9762-5.
255. Kazemian N, Kao D, Pakpour S. Fecal Microbiota Transplantation during and Post-COVID-19 Pandemic. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 16;22(6):3004. doi: 10.3390/ijms22063004.
256. Ruepert L, Quartero AO, de Wit NJ, van der Heijden GJ, Rubin G, Muris JW. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Aug 10;2011(8): CD003460. doi: 10.1002/14651858.CD003460.pub3.
257. Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, Soffer EE, Spiegel BM, Quigley EM; Task Force on the Management of Functional Bowel Disorders. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2014 Aug;109 Suppl 1: S2–26; quiz S27. doi: 10.1038/ajg.2014.187.
258. Hou X, Chen S, Zhang Y, et al. Quality of life in patients with Irritable Bowel Syndrome (IBS), assessed using the IBS-Quality of Life (IBS-QOL) measure after 4 and 8 weeks of treatment with mebeverine hydrochloride or pinaverium bromide: results of an international prospective observational cohort study in Poland, Egypt, Mexico and China. *Clin Drug Investig*. 2014 Nov;34(11):783–93. doi: 10.1007/s40261-014-0233-y.
259. Boisson J, Coudert Ph, Dupuis J, Laverdant Ch, Toulet J. Tolerance of the mebeverine a long terme. *Act Ther*. 1987;16(4):289–92.
260. Danne O., Pospai D., Mignon M. Efficacité comparée du citrate d'alvéridine (nouvelle formule) et de la mébévéridine chez les adultes atteints de troubles fonctionnels intestinaux. *Concours médical*. 1996;118(36–37): I–VIII.
261. Barthet, M., Mambrini, P., Salducci, J., Bouvier M., Chiarelli, P., Grimaud J. C., et al. Efficacité de l'association citrate d'alvéridine+siméthicone dans le traitement du syndrome de l'intestin irritable. *Les Actualités en Gastroentérologie*. 1996;10, S1–S7.
262. Ducrotte P, Grimaud JC, Dapoigny M, Personnic S, O'Mahony V, Andro-Delestrain MC. On-demand treatment with alverine citrate/simeticone compared with standard treatments for irritable bowel syndrome: results of a randomised pragmatic study. *Int J Clin Pract*. 2014 Feb;68(2):245–54. doi: 10.1111/ijcp.12333.
263. Chang FY, Lu CL, Chen CY, Luo JC. Efficacy of dioctahedral smectite in treating patients of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007 Dec;22(12):2266–72. doi: 10.1111/j.1440-1746.2007.04895.x.
264. Menees SB, Maneerattannaporn M, Kim HM, Chey WD. The efficacy and safety of rifaximin for the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012 Jan;107(1):28–35; quiz 36. doi: 10.1038/ajg.2011.355.
265. Lorenzo-Zúñiga V, Llop E, Suárez C, Alvarez B, Abreu L, Espadaler J, Serra J. I.31, a new combination of probiotics, improves irritable bowel syndrome-related quality of life. *World J Gastroenterol*. 2014 Jul 14;20(26):8709–16. doi: 10.3748/wjg.v20.i26.8709.
266. Openshaw PJ. Crossing barriers: infections of the lung and the gut. *Mucosal Immunol*. 2009 Mar;2(2):100–2. doi: 10.1038/mi.2008.79.
267. Ford AC, Quigley EM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, Soffer EE, Spiegel BM, Moayyedi P. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014 Oct;109(10):1547–61; quiz 1546, 1562. doi: 10.1038/ajg.2014.202.
268. Tiequn B, Guanqun C, Shuo Z. Therapeutic effects of *Lactobacillus* in treating irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Intern Med*. 2015;54(3):243–9. doi: 10.2169/internalmedicine.54.2710.
269. Ivashkin V. T., Drapkina O. M., Sheptulin A. A., Shifrin O. S., Poluektova Ye. A., Kuchumova S. Yu. Comparative assessment of *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus* and *Saccharomyces boulardii*. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol*. 2016; 25(21):10–21. (in Russ.) В. Т. Ивашкин, О. М. Драпкина, А. А. Шептулин, О. С. Шифрин, Е. А. Полуюктова, С. Ю. Кучумова. Сравнительная эффективность композиции *Bifido-*

- bacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus* и *Saccharomyces boulardii* в лечении больных с диарейным вариантом синдрома раздраженного кишечника. РЖГТК. – 2015. – Т. 25. – № 2. – С. 10.
270. Ivashkin V. T., Drapkina O. M., Sheptulin A. A., Shifrin O. S., Poluektova Ye. A., Kuchumova S. Yu. Comparative efficacy of *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus* composition and prucalopride in treatment of constipation variant of irritable bowel syndrome. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol*. 2016; 25(3):21–32. (in Russ.)
В. Т. Ивашкин, О. М. Драпкина, А. А. Шептулин, О. С. Шифрин, Е. А. Полуэктова, С. Ю. Кучумова. Сравнительная эффективность композиции *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus* и прукалоприда в лечении больных с обстипационным вариантом синдрома раздраженного кишечника. РЖГТК. – 2015. – Т. 25. – № 3. – С. 21–32.
271. Ivashkin V., Drapkina O., Poluektova Ye., Kuchumova S., Sheptulin A. and Shifrin O. The Effect of a Multi-strain Probiotic on the Symptoms and Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Constipation-predominant Irritable Bowel Syndrome: A Randomized, Simple-blind, Placebo-controlled Trial. *American Journal of Clinical Medicine Research*. 2015; 3(2):18–23. doi: 10.12691/ajcmr-3-2-1
272. Ardatskaya M. D., Butorova L. I., Kalashnikova M. A., et al. Gastroenterological symptoms in COVID-19 patients with mild severity of the disease: opportunities to optimize antidiarrheal therapy. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021;93(8):923–931. doi: 10.26442/00403660.2021.08.2.01020. (In Russ.)
Ардатская М. Д., Буторова Л. И., Калашникова М. А., и др. Гастроэнтерологические симптомы у пациентов с COVID-19 легкой тяжести: возможности оптимизации антидиарейной терапии. *Терапевтический архив*. 2021; 93 (8): 923–931. doi: 10.26442/00403660.2021.08.201020.
273. Minushkin O. N., Maslovsky L. V., Ardatskaya M. D. et al. Clinical and metabolic effects of metaprebiotic therapy for some functional bowel diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021; 194(10): 100–108. (in Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-194–10–100–108.
Минушкин О. Н., Масловский Л. В., Ардатская М. Д. и др. Клинико- метаболические эффекты терапии метапребиотиками некоторых функциональных заболеваний кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021; № 194(10): 100–108. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-194–10–100–108.
274. Fleming V, Wade WE. A review of laxative therapies for treatment of chronic constipation in older adults. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2010 Dec;8(6):514–50. doi: 10.1016/S1543–5946(10)80003–0.
275. Soltanian N, Janghorbani M. Effect of flaxseed or psyllium vs. placebo on management of constipation, weight, glycemia, and lipids: A randomized trial in constipated patients with type 2 diabetes. *Clin Nutr ESPEN*. 2019 Feb;29:41–48. doi: 10.1016/j.clnesp.2018.11.002.
276. Erdogan A, Rao SS, Thiruvaiyaru D, Lee YY, Coss Adame E, Valestin J, O'Banion M. Randomised clinical trial: mixed soluble/insoluble fibre vs. psyllium for chronic constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Jul;44(1):35–44. doi: 10.1111/apt.13647.
277. Ivashkin V. T., Shelygin Yu. A., Maev I. V., et al. Clinical Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia on Diagnosis and Treatment of Constipation in Adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(6):69–85. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2020–30–6–69–85.
Ивашкин В. Т., Шелыгин Ю. А., Маев И. В., и др. Диагностика и лечение запора у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(6):69–85. doi: 10.22416/1382–4376–2020–30–6–69–85.
278. Lee-Robichaud H, Thomas K, Morgan J, Nelson RL. Lactulose versus Polyethylene Glycol for Chronic Constipation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jul 7;(7): CD007570. doi: 10.1002/14651858.CD007570.pub2.
279. Miller LE, Tennilä J, Ouwehand AC. Efficacy and tolerance of lactitol supplementation for adult constipation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Gastroenterol*. 2014 Jul 12;7:241–8. doi: 10.2147/CEG.S58952.
280. Tack J, Müller-Lissner S. Treatment of chronic constipation: current pharmacologic approaches and future directions. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 May;7(5):502–8; quiz 496. doi: 10.1016/j.cgh.2008.12.006.
281. Petticrew M, Rodgers M, Booth A. Effectiveness of laxatives in adults. *Qual Health Care*. 2001 Dec;10(4):268–73. doi: 10.1136/qhc.0100268.
282. Dupont C, Leluyer B, Maamri N, et al. Double-blind randomized evaluation of clinical and biological tolerance of polyethylene glycol 4000 versus lactulose in constipated children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005 Nov;41(5):625–33. doi: 10.1097/01.mpg.0000181188.01887.78.
283. Migeon-Duballet I, Chabin M, Gautier A, Mistouffet T, Bonnet M, Aubert JM, Halphen M. Long-term efficacy and cost-effectiveness of polyethylene glycol 3350 plus electrolytes in chronic constipation: a retrospective study in a disabled population. *Curr Med Res Opin*. 2006 Jun;22(6):1227–35. doi: 10.1185/030079906X112543.
284. Corazzari E, Badiali D, Bazzocchi G, Bassotti G, Roselli P, Mastropaolo G, Lucà MG, Galeazzi R, Peruzzi E. Long term efficacy, safety, and tolerability of low daily doses of isosmotic polyethylene glycol electrolyte balanced solution (PMF-100) in the treatment of functional chronic constipation. *Gut*. 2000 Apr;46(4):522–6. doi: 10.1136/gut.46.4.522.
285. Loening-Baucke V, Pashankar DS. A randomized, prospective, comparison study of polyethylene glycol 3350 without electrolytes and milk of magnesia for children with constipation and fecal incontinence. *Pediatrics*. 2006 Aug;118(2):528–35. doi: 10.1542/peds.2006–0220.
286. Denis Ph., Lerebours E. Study of the long-term tolerance of Forlax in 16 patients treated for an average of 17 months for chronic constipation. *Medicine & Chirurgie Digestives*. 1996; 25 (5): 7–16.
287. Cheremushkin S. V., Kucheryavy Yu. A., et al. [Retrospective evaluation of the aftereffect in the treatment of chronic constipation]. *Doctor*. 2013;(3): 58–62. (in Russ.)
Черемушкин С. В., Кучерявый Ю. А. и др. Ретроспективная оценка эффекта последействия при лечении хронического запора. *Врач* 2013; № 3: 58–62.
288. Bosshard W, Dreher R., Schnegg J., Bula C. The treatment of chronic constipation in elderly people: an update. *Drugs Aging*. 2004; 21: 911–930. doi: 10.2165/00002512–200421140–00002.

289. Ford A. An evidence-based systematic review on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104 (suppl.1): 1–28.
290. Stanghellini V., Vandeplasse L., Kerstens R. Best response distribution of 12-week treatment with prucalopride (RESOLOR) in patients with chronic constipation: combined results of three randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trials. *Gut*. 2011;60: A159–A160. doi: 10.1136/gut.2011.239301.338.
291. Camilleri M, Van Outryve MJ, Beyens G, Kerstens R, Robinson P, Vandeplasse L. Clinical trial: the efficacy of open-label prucalopride treatment in patients with chronic constipation – follow-up of patients from the pivotal studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Nov;32(9):1113–23. doi: 10.1111/j.1365–2036.2010.04455.x.
292. Marjot T, Eberhardt CS, Boettler T, Belli LS, Berenguer M, Buti M, Jalan R, Mondelli MU, Moreau R, Shouval D, Berg T, Cornberg M. Impact of COVID-19 on the liver and on the care of patients with chronic liver disease, hepatobiliary cancer, and liver transplantation: An updated EASL position paper. *J Hepatol*. 2022 Oct;77(4):1161–1197. doi: 10.1016/j.jhep.2022.07.008.
293. Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Hlynova O. V., et al. Medicinal liver damage in adults. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;174(2):29–54. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-174–2–29–54.
Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Хлынова О. В., и др. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;174(2):29–54. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-174–2–29–54.
294. Chandok N, Watt KD. Pain management in the cirrhotic patient: the clinical challenge. *Mayo Clin Proc*. 2010 May;85(5):451–8. doi: 10.4065/mcp.2009.0534.
295. Mayevskaya M. V., Nadinskaia M. Yu., Lunkov V. D., Pirogova I. Yu., Chesnokov E. V., Kodzoeva K. B., Ivashkin V. T. An Effect of Ursodeoxycholic Acid on Inflammation, Steatosis and Liver Fibrosis and Atherogenesis Factors in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Results of the USPEH Study. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(6):22–29. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2019–29–6–22–29.
Маевская М. В., Надинская М. Ю., Луньков В. Д., Пирогова И. Ю., Чесноков Е. В., Кодзоева Х. Б., Ивашкин В. Т. Влияние урсодезоксихолевой кислоты на воспаление, стеатоз и фиброз печени и факторы атерогенеза у больных неалкогольной жировой болезнью печени: результаты исследования УСПЕХ. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(6):22–29. doi: 10.22416/1382–4376–2019–29–6–22–29.
296. Mroz M. S., Harvey B. J. Ursodeoxycholic acid inhibits ENaC and Na/K pump activity to restore airway surface liquid height in cystic fibrosis bronchial epithelial cells. *Steroids*. 2019 Nov;151:108461. doi: 10.1016/j.steroids.2019.108461.
297. Schultz F, Hasan A, Alvarez-Laviada A, Miragoli M, Bhogal N, Wells S, Poulet C, Chambers J, Williamson C, Gorelik J. The protective effect of ursodeoxycholic acid in an in vitro model of the human fetal heart occurs via targeting cardiac fibroblasts. *Prog Biophys Mol Biol*. 2016 Jan;120(1–3):149–63. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2016.01.003.
298. Işık S, Karaman M, Çilaker Micili S, Çağlayan-Sözmen Ş, Bağrıyanık HA, Arıkan-Ayyıldız Z, Uzuner N, Karaman Ö. Beneficial effects of ursodeoxycholic acid via inhibition of airway remodelling, apoptosis of airway epithelial cells, and Th2 immune response in murine model of chronic asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017 Jul-Aug;45(4):339–349. doi: 10.1016/j.aller.2016.12.003.
299. Niu F, Xu X, Zhang R, Sun L, Gan N, Wang A. Ursodeoxycholic acid stimulates alveolar fluid clearance in LPS-induced pulmonary edema via ALX/cAMP/PI3K pathway. *J Cell Physiol*. 2019 Nov;234(11):20057–20065. doi: 10.1002/jcp.28602.
300. Subramanian S, Iles T, Ikramuddin S, Steer CJ. Merit of an Ursodeoxycholic Acid Clinical Trial in COVID-19 Patients. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(2):320. Published. 2020 Jun 19. doi:10.3390/vaccines8020320
301. Abdulrab S, Al-Maweri S, Halboub E. Ursodeoxycholic acid as a candidate therapeutic to alleviate and/or prevent COVID-19-associated cytokine storm. *Med Hypotheses*. 2020 Oct;143:109897. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109897.
302. RSLs Press release of RGA and ROPIP. New disease, new symptoms, new therapeutic possibilities. 2021. (in Russ.) Available at: <https://www.rsls.ru/files/Prz2.pdf>. (Access. 05.05.2022.)
Пресс-релиз РГА и РОПИП. Новое заболевание, новые симптомы, новые терапевтические возможности. 2021. <https://www.rsls.ru/files/Prz2.pdf>
303. Astrakhanova T. A., Shchelchkova N. A., Pchelin P. V., Vedunova M. V., Mukhina I. V. [Bioenergetics of the cell in normoxia and hypoxia, Educational-methodical manual]. Nizhny Novgorod, 2016, 36 P. (in Russ.)
Астраханова Т. А., Щелчкова Н. А., Пчелин П. В., Ведунова М. В., Мухина И. В. Биоэнергетика клетки при нормоксии и гипоксии, Учебно-методическое пособие. Нижний Новгород, 2016, С. 36.
304. Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Tarasova L. V., Krivosheev A. B., Sas E. I., Eremina E. Yu., Trukhan D. I., Hlynova O. V., Tsyganova Yu. V. Adult Alcoholic Liver Disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;174(2):4–28. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-174–2–4–28.
Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Тарасова Л. В., Кривошеев А. Б., Сас Е. И., Еремина Е. Ю., Трухан Д. И., Хлынова О. В., Цыганова Ю. В. Алкогольная болезнь печени (АБП) у взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;174(2):4–28. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-174–2–4–28.
305. Ivashkin V. T., Baranovsky A. Yu., Raikhelson K. L., Palgova L. K., Maevskaya M. V., Kondrashina E. A., Marchenko N. V., Nekrasova T. P., Nikitin I. G. Drug-Induced Liver Injuries (Clinical Guidelines for Physicians). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(1):85–115. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2019–29–1–101–131.
Ивашкин В. Т., Барановский А. Ю., Райхельсон К. Л., Пальгова Л. К., Маевская М. В., Кондрашина А., Марченко Н. В., Некрасова Т. П., Никитин И. Г. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(1):85–115. doi: 10.22416/1382–4376–2019–29–1–101–131.
306. Ilchenko L. Yu., Okovity S. B. Remaxol: mechanisms of action and application in real clinical practice. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2016;6(2):16–21. (In Russ.) doi: 10.20514/2226–6704–2016–6–2–16–21.
Ильченко Л. Ю., Оковитый С. В. Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике. Часть I. Архивь внутренней медицины. 2016; 6(2): 16–21.
307. Shapovalov K. G., Tsydenpilov G. A., Luk'yanov S. A., Trusova Yu. S., Konnov V. A. Prospects for the Use of

- Succinates in Treating Severe Course of New Coronavirus Infection. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2020;83(10):40–43. (in Russ.) doi: 10.30906/0869–2092–2020–83–10–40–43.
- Шаповалов К. Г., Цыденпинов Г. А., Лукьянов С. А., Трусова Ю. С., Коннов В. А. Перспективы применения сукцинатов при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции. Экспериментальная и клиническая фармакология, 2020. Том 83 (№ 10), с. 40–43. doi: 10.30906/0869–2092–2020–83–10–40–43.
308. Smok A. M., Malkova A. M., Kudlay D. A., Starshinova A. A. Possibilities for correcting hepatotoxic reactions during therapy in patients with COVID-19 (case report). *Translational Medicine*. 2020;7(6):65–72. (In Russ.) doi: 10.18705/2311–4495–2020–7–6–65–72.
- Смок А. М., Малкова А. М., Кудлай Д. А., Старшинова А. А. Возможности коррекции гепатотоксических реакций на фоне терапии у больных с COVID-19 (описание клинического случая). Трансляционная медицина. 2020;7(6):65–72. doi: 10.18705/2311–4495–2020–7–6–65–72.
309. Nardo AD, Schneeweiss-Gleixner M, Bakail M, Dixon ED, Lax SF, Trauner M. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. *Liver Int*. 2021 Jan;41(1):20–32. doi: 10.1111/liv.14730.
310. Wu J, Song S, Cao HC, Li LJ. Liver diseases in COVID-19: Etiology, treatment and prognosis. *World J Gastroenterol*. 2020 May 21;26(19):2286–2293. doi: 10.3748/wjg.v26.i19.2286.
311. Jalan R, De Chiara F, Balasubramanian V, Andreola F, Khetan V, Malago M, Pinzani M, Mookerjee RP, Rombouts K. Ammonia produces pathological changes in human hepatic stellate cells and is a target for therapy of portal hypertension. *J Hepatol*. 2016 Apr;64(4):823–33. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.019.
312. Plotnikova E. Yu. [The role of L-ornithine-L-aspartate in the complex treatment of patients with hyperammonemia]. *Clinical perspectives of gastroenterology, hepatology*. 2013, No. 2, pp.1–9. (in Russ.)
- Плотникова Е. Ю. Роль L-орнитин-L-аспартата в комплексном лечении больных с гипераммониемией. Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2013. № 2. С. 1–9
313. Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Alekseenko S. A., et al. Russian Consensus “Hyperammonemia in Adults” (Version 2021). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;(3):97–118. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-187–3–97–118.
- Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Алексеенко С. А., и др. Российский консенсус «Гипераммониемии у взрослых» (Версия 2021). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;(3):97–118. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-187–3–97–118.
314. Butterworth RF, Kircheis G, Hilger N, McPhail MJW. Efficacy of l-Ornithine l-Aspartate for the Treatment of Hepatic Encephalopathy and Hyperammonemia in Cirrhosis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Exp Hepatol*. 2018 Sep;8(3):301–313. doi: 10.1016/j.jceh.2018.05.004.
315. Mittal VV, Sharma BC, Sharma P, Sarin SK. A randomized controlled trial comparing lactulose, probiotics, and L-ornithine L-aspartate in treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Aug;23(8):725–32. doi: 10.1097/MEG.0b013e32834696f5.
316. Alvares-da-Silva MR, de Araujo A, Vicenzi JR, da Silva GV, Oliveira FB, Schacher F, Oliboni L, Magnus A, Kruel LP, Priebe R, Fernandes LN. Oral l-ornithine-l-aspartate in minimal hepatic encephalopathy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatol Res*. 2014 Sep;44(9):956–63. doi: 10.1111/hepr.12235.
317. Poo JL, Góngora J, Sánchez-Avila F, Aguilar-Castillo S, García-Ramos G, Fernández-Zertuche M, Rodríguez-Fragoso L, Uribe M. Efficacy of oral L-ornithine-L-aspartate in cirrhotic patients with hyperammonemic hepatic encephalopathy. Results of a randomized, lactulose-controlled study. *Ann Hepatol*. 2006 Oct-Dec;5(4):281–8. PMID: 17151582.
318. Saigal S, Kapoor D, Roy DS. Ademetionine in patients with liver disease: a review. *Int J Res Med Sci*. 2019;7(6):2482–93. doi: 10.18203/2320–6012.ijrms20192550.
319. Lieber CS, Packer L. S-Adenosylmethionine: molecular, biological, and clinical aspects – an introduction. *Am J Clin Nutr*. 2002 Nov;76(5):1148S–50S. doi: 10.1093/ajcn/76/5.1148S.
320. Ou X, Yang H, Ramani K, Ara AI, Chen H, Mato JM, Lu SC. Inhibition of human betaine-homocysteine methyltransferase expression by S-adenosylmethionine and methylthioadenosine. *Biochem J*. 2007 Jan 1;401(1):87–96. doi: 10.1042/BJ20061119.
321. Gil B, Casado M, Pajares MA, Boscá L, Mato JM, Martín-Sanz P, Alvarez L. Differential expression pattern of S-adenosylmethionine synthetase isoenzymes during rat liver development. *Hepatology*. 1996 Oct;24(4):876–81. doi: 10.1002/hep.510240420.
322. Mato JM, Corrales FJ, Lu SC, Avila MA. S-Adenosylmethionine: a control switch that regulates liver function. *FASEB J*. 2002 Jan;16(1):15–26. doi: 10.1096/fj.01–0401rev.
323. Vendemiale G, Altomare E, Trizio T, Le Grazie C, Di Padova C, Salerno MT, Carrieri V, Albano O. Effects of oral S-adenosyl-L-methionine on hepatic glutathione in patients with liver disease. *Scand J Gastroenterol*. 1989 May;24(4):407–15. doi: 10.3109/00365528909093067.
324. Ivashkin VT, Maevskaya MV, Kobalava ZD, et al. Open-label study of ademetionine for the treatment of intrahepatic cholestasis associated with alcoholic liver disease. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2018 Sep;64(3):208–219. doi: 10.23736/S1121–421X.18.02461–3.
325. Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Turkina S. V., et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;1(1):4–52. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-185–1–4–52.
- Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Туркина С. В., и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;185(1): 4–52. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-185–1–4–52.
326. Raikhelson K. L., Kondrashina E. A. Ademetionine in the treatment of fatigue in liver diseases: a systematic review. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(2):134–142. (in Russ.) doi: 10.26442/00403660.2019.02.000130.
- Райхельсон К. Л., Кондрашина Э. Л. Адеметионин в лечении повышенной утомляемости/слабости при заболеваниях печени: систематический обзор. Терапевтический архив. 2019;91(2):134–142. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000130.
327. Fiorelli G. S-Adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of chronic liver disease: A field trial. *Curr Ther Res*. 1999;60(6):335–48. doi: 10.1016/s0011–393x(99)80010–1.
328. Bressa GM. S-adenosyl-l-methionine (S-AdMet) as antidepressant: meta-analysis of clinical studies. *Acta Neurol Scand Suppl*. 1994;154:7–14. doi: 10.1111/j.1600–0404.1994.tb05403.x.

329. Maksimov V. A., Karimova I. M. Possibilities of placental medicine in restoration treatment. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2018;83(1):32–37. (in Russ.)
Максимов В. А., Каримова И. М. Возможности плацентарной медицины в восстановительном лечении. Вестник восстановительной медицины. – 2018. – Т. 83. – № 1 – С. 32–37.
330. Torshin I. Yu., Gromova O. A., Dibrova E. A., et al. Micronutrients against coronaviruses. edd. A. G. Chuchalin. Moscow. GEOTAR-Media, 2020. 112 p. (in Russ.)
Торшин И. Ю., Громова О. А., Диброва Е. А. и др. Микронутриенты против коронавирусов / под ред. А. Г. Чучалина. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 112 с.
331. Lazebnik L. B., Radchenko V. G., Dzhadhav S. N., Sitkin S. I., Seliverstov P. V. Systemic inflammation and non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;(5):29–41. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-165–5–29–41.
Лазебник Л. Б., Радченко В. Г., Джадхав С. Н., Ситкин С. И., Селиверстов П. В. Системное воспаление и неалкогольная жировая болезнь печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;(5):29–41. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-165–5–29–41.
332. Torshin I. Yu., Gromova O. A. Worldwide experience of the therapeutic use of the human placental hydrolytes. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;1(10):79–89. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-170–10–79–89.
Торшин И. Ю., Громова О. А. Мировой опыт использования гидролизатов плаценты человека в терапии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;1(10):79–89. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-170–10–79–89.
333. Maksimov V. A., Tkacheva O. N., Strazhesko I. D., Torshin I. Yu., Gromova O. A., Chuchalin A. G., Lazebnik L. B. Human placenta hydrolysate as a drug to reduces markers of inflammation in patients with severe COVID-19. *Therapy*. 2020;(5):56–68. (in Russ.) doi: 10.18565/therapy.2020.5.56–68.
Максимов В. А., Ткачева О. Н., Стражеско И. Д. и др. Гидролизат плаценты человека как препарат, способствующий снижению уровня маркеров воспаления у больных с тяжелыми формами COVID-19. Терапия. – 2020. – № 5. – С. 56–68. doi: 10.18565/therapy.2020.5.56–68.
334. Gromova O. A., Torshin I. Yu. The importance of zinc in maintaining the activity of antiviral innate immunity proteins: analysis of publications on COVID-19. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2020;23(3):131–139. (In Russ., In Engl.) doi: 10.17116/profmed202023031131. (in Russ.)
Громова О. А., Торшин И. Ю. Важность цинка для поддержания активности белков врожденного противовирусного иммунитета: анализ публикаций, посвященных COVID-19. Профилактическая медицина. 2020;23(3):131–139. doi: 10.17116/profmed202023031131.
335. Gromova O. A., Torshina Yu., Uchaykin V. F. Micronutrients supporting innate immunity against coronaviruses: results of a systematic computer analysis of publications on COVID-19 and antiviral proteins of the human proteome. *Pharmacology & Pharmacotherapy*. 2020;(1):9–25. doi: 10.46393/2713–2129_2020_1_9. (in Russ.)
Громова О. А. Микронутриенты, поддерживающие врожденный иммунитет против коронавирусов: результаты систематического компьютерного анализа публикаций по COVID-19 и белков противовирусной защиты протеома человека / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, В. Ф. Учайкин // Фармакология & Фармакотерапия. – 2020. – № 1. – С. 9–25.
336. Maksimov V. A., Torshin I. Yu., Chuchalin A. G., Lazebnik L. B., Tkacheva O. N., Strazhesko I. D., Gromova O. A. An experience of using Laennec in patients at high risk of a cytokine storm with COVID-19 and hyperferritinemia. *PULMONOLOGIYA*. 2020;30(5):587–598. (in Russ.) doi: 10.18093/0869–0189–2020–30–5–587–598.
Максимов В. А., Торшин И. Ю., Чучалин А. Г., Лазебник Л. Б., Ткачева О. Н., Стражеско И. Д., Громова О. А. Опыт применения препарата Лаеннек у пациентов с высоким риском развития «цитокинового шторма» на фоне COVID-19 и гиперферритинемии. Пульмонология. 2020;30(5):587–598. doi: 10.18093/0869–0189–2020–30–5–587–598.
337. Polukhina A. V., Vinnitskaya Ye. V., Bordin D. S., Sandler Yu. G. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Comorbidities: the Experience of Therapy with the Use of Thiotriazolin. *Effective pharmacotherapy*. 2018;32(3):20–24. (in Russ.)
Полухина А. В., Винницкая Е. В., Бордин Д. С., Сандлер Ю. Г. Неалкогольная жировая болезнь печени у коморбидных пациентов: опыт терапии с использованием Тиотриазолина. Эффективная фармакотерапия, 2018, № 3. 20–24.
338. Sandler Yu. G., Matveeva Yu. A., Vinnitskaya E. V., et al. Antihypoxants and antioxidants for non-alcoholic liver disease. *RMJ*. 2016;(26):1815–1818. (in Russ.)
Сандлер Ю. Г., Матвеева Ю. А., Винницкая Е. В., Гендриксон Л. Н., Кейян В. А. Возможности применения антигипоксанта и антиоксидантной терапии при неалкогольной болезни печени. РМЖ, 2016 № 22. С.1–4.
339. Kinoshenko E. I., Nikonov V. V., Belaya I. E., Kolomiets V. I. Complex approach to treatment of myocardial infarction combined with non-alcoholic fatty liver disease. *Emergency Medicine*. 2017, 1(80):47–60. doi: 10.22141/2224–0586.1.80.2017.94451.
Киношенко Е. И., Никонов В. В., Белая И. Е., Коломиец В. И. Комплексный подход к терапии инфаркта миокарда, сочетанного с неалкогольной жировой болезнью печени. Медицина неотложных состояний, 2017, 1(80):47–60. doi: 10.22141/2224–0586.1.80.2017.94451.
340. Savchenko S. A., Filippov A. E. [Symposium "Thiotriazolin: cardioprotection from the standpoint of evidence-based medicine"] Russian National Congress of Cardiology. *RMJ*. 2015;27:1638–1643. (in Russ.)
Савченко С. А., Филиппов А. Е. Симпозиум «Тиотриазолин: кардиопротекция с позиции доказательной медицины» в рамках Российского национального конгресса кардиологов. РМЖ. 2015;27:1638–1643.
341. Kadin D. V., Chumak B. A., Filippov A. E., Shustov S. B. Thiotriazolin in the complex therapy of stable exertional angina II–III functional class. *Cardiology*. 2015;(8): 72–81. (in Russ.) doi: 10.18565/cardio.2015.8.26–29.
Кадин Д. В., Чумак Б. А., Филиппов А. Е., Шустов С. Б. Тиотриазолин в комплексной терапии стабильной стенокардии напряжения II–III функционального класса. Кардиология. – 2015. – № 8. – С. 72–81. doi: 10.18565/cardio.2015.8.26–29.
342. Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Simanenkova V. I., Grinevich V. B., Uspensky Yu. P., Bakulin I. G., Bakulina N. V., Lutaenko E. A., Kravchuk Yu. A.,

- Bakulova E. V. Possibilities of polytropic therapy with thiotriazolone in patients with non-alcoholic steatohepatitis and cardiovascular risk factors. The results of the TRIGON-1 observation program. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;(8):10–18. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-180–8–10–18.
343. Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Симаненков В. И., Гриневич В. Б., Успенский Ю. П., Бакулин И. Г., Бакулина Н. В., Лутаенко Е. А., Кравчук Ю. А., Бакулова Е. В. Возможности политропной терапии тиотриазолином у пациентов с неалкогольным стеатогепатозом и сердечно-сосудистыми факторами риска. Результаты наблюдательной программы «ТРИГОН –1». *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;(8):10–18. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-180–8–10–18.
344. Salivonchik D. P., Salivonchik E. I. Energy COVID-19 Collapse: new diagnostic markers, treatment aspects. *Polclinic Journal*. 2021;(1):78–84. (in Russ.)
Саливончик Д. П., Саливончик Е. И. Энергетический коллапс при COVID –19: новые маркеры диагностики, аспекты лечения. *Поликлиника* № 1, 2021.С.-78–84.
345. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation "On approval of the standard of medical care for adults with chronic pancreatitis (diagnosis and treatment)" of February 17, 2022 N 86n. (in Russ.)
Приказ Министерства здравоохранения РФ от 17 февраля 2022 г. N 86н "Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при хроническом панкреатите (диагностика и лечение)"
346. Khatkov I. E., Maev I. V., Abdulkhakov S. R., et al. The Russian consensus on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. *Terapevticheskii arkhiv*. 2017;89(2):105–113. (in Russ.) doi: 10.17116/terarkh2017892105–113.
Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита. / Хатъков И. Е., Маев И. В., Абдулхаков С. Р. и соавт.// *Терапевтический архив*. – 2017. – № 2. – С. 105–113. doi: 10.17116/terarkh2017892105–113.
347. Ivashkin V. T., Mayev I. V., Okhlobystin A. V., et al. Diagnostics and treatment of pancreatic exocrine insufficiency: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(2):72–100. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2018–28–2–72–100.
Ивашкин В. Т., Маев И. В., Охлобыстин А. В., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(2):72–100. doi: 10.22416/1382–4376–2018–28–2–72–100.
348. Clinical Recommendations of the Russian Association of Endocrinologists "Algorithms for Specialized Medical Care for Patients with Diabetes Mellitus" / Edd. Dedov I. I., Shestakov M. V., Mayrov A. Yu. Moscow. 2017. 111 p. (in Russ.)
Клинические Рекомендации Российской Ассоциации Эндокринологов «Алгоритмы Специализированной Медицинской Помощи больным Сахарным Диабетом» / Под ред. Дедова И. И., Шестаковой М. В., Майрова А. Ю. – М., 2017. – 111 с
349. Grinevich V. B., Kravchuk Yu. A., Ped' V. I., Rodionov G. G., Shantyr' I. I., Kuvakin V. I., Svetkina E. V., Arapkhanova M. M., Medvedko S. A. Clinical efficacy of Meteospasmyl in treatment of painful abdominal and dyspeptic syndromes in patients with chronic pancreatitis. *Medical alphabet*. 2019;2(13):5–12. (In Russ.) doi: 10.33667/2078–5631–2019–2–13(388)–5–12.
Гриневич В. Б., Кравчук Ю. А., Педь В. И. и др. Клиническая эффективность Метеоспазмилла в комплексной терапии болевого абдоминального и диспептического синдромов у пациентов с хроническим панкреатитом. *Медицинский алфавит*. 2019;2(13):5–12. doi: 10.33667/2078–5631–2019–2–13(388)–5–12.
350. Tian Y, Rong L, Nian W, He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 May;51(9):843–851. doi: 10.1111/apt.15731.
351. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission. *Gastroenterology*. 2020 May;158(6):1518–1519. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.054.
352. Sunanda V Kane, et al. COVID-19: Issues related to gastrointestinal disease in adults. This topic last updated: Jul, 2022. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-issues-related-to-gastrointestinal-disease-in-adults> (Access: 05.05.2022)
353. Bangma A, Voskuil MD, Weersma RK. TNFα-Antagonist Use and Mucosal Inflammation Are Associated with Increased Intestinal Expression of SARS-CoV-2 Host Protease TMPRSS2 in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2021 Jun;160(7):2621–2622. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.091.
354. Schettino M, Pellegrini L, Picascia D, et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Gastrointestinal Symptoms in Northern Italy: A Single-Center Cohort Study. *Am J Gastroenterol*. 2021 Feb 1;116(2):306–310. doi: 10.14309/ajg.0000000000000965.
355. Choudhury A, Tariq R, Jena A, Vesely EK, Singh S, Khanna S, Sharma V. Gastrointestinal manifestations of long COVID: A systematic review and meta-analysis. *Therap Adv Gastroenterol*. 2022 Aug 19;15:17562848221118403. doi: 10.1177/17562848221118403.
356. Giuseppe Vanella, Gabriele Capurso, Cesare Burti, Lorella Fanti. Gastrointestinal mucosal damage in patients with COVID-19 undergoing endoscopy: An international multicentre study. *BMJ Open Gastroenterol*. 2021;8: e000578. doi: 10.1136/bmjgast-2020–000578.
357. Tutelyan V. A., Nikityuk D. B., Pogozheva A. V., et al. COVID-19: rehabilitation and nutrition. Guide for doctors. Moscow. GEOTAR-Media, 2021. (in Russ.)
Тутельян В. А., Никитюк Д. Б., Погожева А. В. и др. COVID-19: реабилитация и питание. Руководство для врачей, М., ГЕОТАР-Медиа, 2021.
358. Handu D, Moloney L, Rozga M, Cheng FW. Malnutrition Care During the COVID-19 Pandemic: Considerations for Registered Dietitian Nutritionists. *J Acad Nutr Diet*. 2021 May;121(5):979–987. doi: 10.1016/j.jand.2020.05.012.
359. Ferguson M, Capra S, Bauer J, Banks M. Development of a valid and reliable malnutrition screening tool for adult acute hospital patients. *Nutrition*. 1999 Jun;15(6):458–64. doi: 10.1016/s0899–9007(99)00084–2.
360. Ochoa JB, Cárdenas D, Goiburú ME, Bermúdez C, Carrasco F, Correia MITD. Lessons Learned in Nutrition Therapy in Patients With Severe COVID-19. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2020 Nov;44(8):1369–1375. doi: 10.1002/jpen.2005.
361. Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J, Wickramasinghe K, Krznaric Z, Nitzan D, Pirlich M, Singer P; endorsed by the ESPEN Council. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clin Nutr*. 2020 Jun;39(6):1631–1638. doi: 10.1016/j.clnu.2020.03.022.

362. *Metabolic Interaction in Infection*. Edited by Ricardo Silvestre and Egidio Torrado. Springer Nature Switzerland AG. 2018. P. 476.
363. Fernández-Quintela A, Milton-Laskibar I, Trepiana J, Gómez-Zorita S, Kajarabille N, Léniz A, González M, Portillo MP. Key Aspects in Nutritional Management of COVID-19 Patients. *J Clin Med*. 2020 Aug 10;9(8):2589. doi: 10.3390/jcm9082589.
364. Ivashkin V.T. The results of an observational study of the features of damage to the gastrointestinal tract and liver with COVID-19 in 460 patients. (Available at: <https://omnidocotr.ru/press-center>, Accessed: March 10, 2021).
Ивашкин В. Т. Результаты наблюдательного исследования особенностей повреждения ЖКТ и печени при COVID-19 у 460 пациентов. <https://omnidocotr.ru/press-center/10> марта 2021.
365. Kondratiev A. N. [Some aspects of the treatment of patients with severe coronavirus infection COVID-19: a guide for doctors]. St. Petersburg. Association of Anesthesiologists and Resuscitators of the North-West Publ., 2021, 132 p. (in Russ.)
Некоторые аспекты лечения больных с тяжелой формой коронавирусной инфекции COVID-19: пособие для врачей / под ред. профессора А. Н. Кондратьева. – СПб. Ассоциация анестезиологов и реаниматологов Северо-Запада, 2021–132 с.
366. Nutritional support for patients with COVID-19. Guidelines from the National Association for Clinical Nutrition and Metabolism. Moscow, Tver, Triada Publishing House LLC, 2020, 92 p. (in Russ.)
Нутритивная поддержка пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19. Методические рекомендации национальной ассоциации клинического питания и метаболизма. М., Тверь, ООО «Издательство «Триада», 2020, 92 с.
367. Grechko A. V., Evdokimov E. A., Kotenko O. N., et al. Nutritional support for patients with COVID-19 coronavirus infection. *Clinical nutrition and metabolism*. 2020;1(2):56–91. (in Russ.) doi: 10.17816/clinutr42278.
Гречко А. В., Евдокимов Е. А. Котенко О. Н., и др. Нутритивная поддержка пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19. Клиническое питание и метаболизм. 2020; 1(2):56–91. doi: 10.17816/clinutr42278.
368. Drapkina O. M., Maev I. V., Bakulin I. G., et al. Temporary guidelines: "Diseases of the digestive system in the context of a pandemic of a new coronavirus infection (COVID-19)". *Preventive medicine*. 2020;23(3):120–152. (in Russ.)
Драпкина О. М., Маев И. В., Бакулин И. Г., и др. Временные методические рекомендации: «Болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Профилактическая медицина. 2020; 23 № 3 (приложение), стр. 120–152.
369. Saidov S. S., Smetneva N. S., Davydova S. S., Kalinina N. N., Chekhalnikov D. A. Prevalence of symptoms of gastrointestinal tract among clinical manifestations of COVID-19. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ" (REHABILITATION, DOCTOR AND HEALTH)*. 2021;(3):5–12. (In Russ.) doi: 10.20340/vmi-rvz.2021.3.COVID.1.
Саидов С. С., Сметнева Н. С., Давыдова С. С., Калинина Н. Н., Чекальников Д. А. Распространенность симптомов поражения желудочно-кишечного тракта среди клинических проявлений COVID-19. Вестник медицинского института «Реавиз».
- Реабилитация, Врач и Здоровье. 2021;3(51):5–12. doi: 10.20340/vmi-rvz.2021.3.COVID.1.
370. Tutelyan V. A., Samsonov M. A. [Handbook of dietetics] Moscow. Medicine Publ., 2002, 544. (in Russ.)
Справочник по диетологии / В. А. Тутельян, М. А. Самсонов. – М.: Издательство: Медицина; 2002 г.; С. 544.
371. Komarov F. I., Rapoport S. I. [Guide to gastroenterology]. Moscow. Medical Information Agency Publ., 2010. 864 P. (in Russ.)
Руководство по гастроэнтерологии / Под ред. Ф. И. Комарова, С. И. Рапопорта. – М.: Медицинское информационное агентство, 2010. – 864 с., 41
372. Baranovsky A. Yu. Dietology. 5th ed. -St. Petersburg: Peter, 2017. 1104 p. (In Russ.)
Барановский А. Ю. Диетология. 5-е изд. -СПб.: Питер, 2017. –1104 с.
373. Smolyansky B. L., Lifyandsky V. G. Dietetics: The latest guide for physicians. Moscow. Eksmo; SPb. Sova, 2003. 815 p. (in Russ.)
Диетология: Новейший справ. для врачей / Б. Л. Смольянский, В. Г. Лифляндский. – М.: Эксмо; СПб.: Сова, 2003. – 815 с.
374. Tutelyan V. A., Gapparov M. M. G., Baturin A. K. et al. [Seven-day menus for the main variants of standard diets using dishes of an optimized composition used in clinical nutrition in medical organizations of the Russian Federation]. A practical guide for dieticians, dietitian nurses, catering specialists in stationary institutions of special care for the elderly and disabled, catering specialists. Moscow, 2014. 460 p. (in Russ.)
Тутельян В. А., Гаппаров М. М. Г., Батуринов А. К. и соавт. Семидневные меню для основных вариантов стандартных диет с использованием блюд оптимизированного состава, применяемых в лечебном питании в медицинских организациях Российской Федерации. /Практическое руководство для врачей-диетологов, медицинских сестер диетических, специалистов по организации питания в стационарных учреждениях специального обслуживания граждан пожилого возраста и инвалидов, специалистов общественного питания. / Москва, 2014. – 460 с.
375. Vaillant MF, Agier L, Martineau C, et al. Food intake and weight loss of surviving inpatients in the course of COVID-19 infection: A longitudinal study of the multicenter NutriCoviD30 cohort. *Nutrition*. 2022 Jan;93:111433. doi: 10.1016/j.nut.2021.111433.
376. Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Post-COVID-19 global health strategies: the need for an interdisciplinary approach. *Aging Clin Exp Res*. 2020 Aug;32(8):1613–1620. doi: 10.1007/s40520-020-01616-x.
377. Shkurko T. V., Veselov A. V., Knyazev O. V., Parfenov A. I., Kagramanova A. V. Features of the new coronavirus infection COVID-19 in patients with diseases of the gastrointestinal tract: Temporary guidelines No. 69. Moscow. "NIOZMM DZM" Publ, 2020. 32 p. (in Russ.)
Шкурко Т. В., Веселов А. В., Князев О. В., Парфенов А. И., Каграманова А. В. Особенности новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта: Временные методические рекомендации № 69. М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2020. – 32 с
378. Pilat T. L., Kuzmina L. P., Izmerova N. I. Detox nutrition. Moscow. GEOTAR-Media, 2012. 688 p.; 74 p. (in Russ.)
Пилат Т. Л., Кузьмина Л. П., Измерова Н. И. Детоксикационное питание/Под ред. Т. Л. Пилат. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 688 с., 74

379. [Parenteral and enteral nutrition: national guidelines]. / edd. M. Sh. Khubutia, T. S. Popova, A. I. Saltykova. Moscow. GEOTAR-Media Publ., 2014. 800 p. (in Russ.)
 Парентеральное и энтеральное питание: национальное руководство / под ред. М. Ш. Хубутия, Т. С. Поповой, А. И. Салтыковой. – М.: ГЭОТАР-Медиа., 2014. – 800 с.
380. McFarland LV. Diarrhea acquired in the hospital. *Gastroenterol Clin North Am.* 1993 Sep;22(3):563–77. PMID: 8406731.
381. Lodyagin A. N., batotsyrenov b.V., Shikalova I. A., Voznyuk I. A. Acidosis and toxic hemolysis – goals of pathogenetic treatment of polyorgan pathology in Covid-19. *Bulletin of rehabilitation medicine.* 2020; 97(3): 25–30. doi: 10.38025/ 2078–1962–2020–97–3–25–30.
 Лодягин А. Н., Батоцыренов Б. В., Шикалова И. А., Вознюк И. А. Ацидоз и токсический гемолиз – цели патогенетического лечения полиорганной патологии при COVID-19. Вестник восстановительной медицины, 2020; 97(3):25–30. doi: 10.38025/ 2078–1962–2020–97–3–25–30.
382. Pilat T. L., Radysh I. V., Surovtsev V. V., Korosteleva M. M., Khanfer'yan R. A. Possibilities of specialized dietary correction of gastrointestinal tract disorders in patients with COVID-19 viral infection. *Lechaschi Vrach.* 2020;(8):11–15. (In Russ.) doi: 10.26295/OS.2020.90.44.001.
 Пилат Т. Л., Радыш И. В., Суровцев В. В., Коростелева М. М., Ханферьян Р. А. Возможности специализированной диетической коррекции нарушений желудочно-кишечного тракта у больных с вирусной инфекцией COVID-19. Лечащий Врач. 2020;(8):11–15. doi: 10.26295/OS.2020.90.44.001.
383. Pilat T. L., Khanferian R. A. Specialized dietary preventive and therapeutic products as a means of increasing the efficiency of gastrointestinal diseases pharmacotherapy. *Therapy.* 2020;(6):212–218. (in Russ.) doi: 10.18565/therapy.2020.6.212–218.
 Пилат Т. Л., Ханферьян Р. А. Специализированные диетические продукты как факторы повышения эффективности фармакотерапии желудочно-кишечных заболеваний. Терапия. – № 6. – 2020. – С. 212–218. doi: 10.18565/therapy.2020.6.212–218.
384. Pilat T. L., Kuzmina L. P., Lashina E. L., Kolyaskina M. M., Bezrukavnikova L. M., Bessonov V. V., Korosteleva M. M., Gurevich K. G., Lagutina N. P., Khanferyan R. A. Experience of application of specialized food product of dietary therapeutic and dietary preventive nutrition in case of inflammatory diseases of gastrointestinal tract. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(4):107–113. (In Russ.) doi: 10.21518/2079–701X-2020–4–107–113.
 Пилат Т. Л., Кузьмина Л. П., Лашина Е. Л., Коляскина М. М., Безрукавникова Л. М., Бессонов В. В., Коростелева М. М., Гуревич К. Г., Лагутина Н. П., Ханферьян Р. А. Опыт применения специализированного пищевого продукта диетического лечебного и диетического профилактического питания при воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Медицинский Совет. 2020;(4):107–113. doi: 10.21518/2079–701X-2020–4–107–113.
385. Pilat T. L., Lashina E. L., Kolyaskina M. M., Bezrukavnikova L. M., Bessonov V. V., Korosteleva M. M., Lagutina N. P., Radysh I. V., Surovtsev V. V., Khanferyan R. A. The effectiveness of "LEOVIT GASTRO" in diseases of the gastrointestinal tract. *Remedium Volga region.* 2020;2(179):20–21. (in Russ.)
 Пилат Т. Л., Лашина Е. Л., Коляскина М. М., Безрукавникова Л. М., Бессонов В. В., Коростелева М. М., Лагутина Н. П., Радыш И. В., Суровцев В. В., Ханферьян Р. А. Эффективность «ЛЕОВИТ GASTRO» при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Ремедиум Поволжье. 2020;2(179):20–21.
386. Pilat T. L., Lashina E. L., Kolyaskina M. M., Bezrukavnikova L. M., Korosteleva M. M., Gurevich K. G., Lagutina N. P., Khanferyan R. A. The influence of a specialized dietary cocktail with herbal components on reparative processes in various diseases of the gastrointestinal tract. *Journal Polyclinic.* 2020;1(2):100–110. (in Russ.)
 Пилат Т. Л., Лашина Е. Л., Коляскина М. М., Безрукавникова Л. М., Коростелева М. М., Гуревич К. Г., Лагутина Н. П., Ханферьян Р. А. Влияние специализированного диетического коктейля с растительными компонентами на репаративные процессы при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта // Журнал Поликлиника. 2020– № 1(2). С. 100–110.
387. Pilat T. L., Radysh I. V., Surovtsev V. V., Korosteleva M. M., Khanferyan R. A. Dietary management of digestive and gastrointestinal disorders after long-term self-isolation and lockdown as well as patients with SARS-CoV-2 during the rehabilitation period. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(15):146–152. (In Russ.) doi: 10.21518/2079–701X-2020–15–146–152.
 Пилат Т. Л., Радыш И. В., Суровцев В. В., Коростелева М. М., Ханферьян Р. А. Диетическая коррекция нарушений пищеварения и функций ЖКТ после длительной самоизоляции и карантина, а также пациентов с SARS-CoV-2 в периоде реабилитации. Медицинский Совет. 2020;(15):146–152. doi: 10.21518/2079–701X-2020–15–146–152.
388. Pilat T. L., Bezrukavnikova L. M., Kolyaskina M. M., Bessonov V. V., Anvarul N. A., Khanferyan R. A. Study of effectiveness of detoxing impact of the complex detox nutrition program on functional parameters of the organism. *Therapy.* 2020;(2):156–163. (in Russ.) doi: 10.18565/therapy.2020.2.156–163.
 Т. Л. Пилат, Л. М. Безрукавникова, М. М. Коляскина, В. В. Бессонов, Н. А. Анварул, Р. А. Ханферьян. Исследование эффективности детоксицирующего влияния комплексной программы питания ДЕТОХ на функциональные показатели организма. Терапия. 2020. № 2. С. 156–163. doi: 10.18565/therapy.2020.2.156–163.
389. Lewandowski K, Rosołowski M, Kaniewska M, Kucha P, Meler A, Wierzba W, Rydzewska G. Clostridioides difficile infection in coronavirus disease 2019 (COVID-19): an underestimated problem? *Pol Arch Intern Med.* 2021 Feb 26;131(2):121–127. doi: 10.20452/pamw.15715.
390. Granata G, Bartoloni A, Codeluppi M, Contadini I, Cristini F, Fantoni M, Ferraresi A, Fornabaio C, Grasselli S, Lagi F, Masucci L, Puoti M, Raimondi A, Taddei E, Trapani FF, Viale P, Johnson S, Petrosillo N, On Behalf Of The CloVid Study Group. The Burden of Clostridioides Difficile Infection during the COVID-19 Pandemic: A Retrospective Case-Control Study in Italian Hospitals (CloVid). *J Clin Med.* 2020 Nov 27;9(12):3855. doi: 10.3390/jcm9123855.
391. Temporary guidelines of the Ministry of Health of Russia. "Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19)" Version 16 of 08/18/2022. (in Russ.) (Available at: <https://remedium.ru/legislation/other/Vmr-profilaktika-diagnostika-lechenie-covid19-v16>, Accessed: 05.05.2022).
 Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения России. «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия 16 от 18.08.2022. <https://remedium.ru/legislation/other/Vmr-profilaktika-diagnostika-lechenie-covid19-v16>

392. Yachou Y, El Idrissi A, Belapasov V, Ait Benali S. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. *Neurol Sci*. 2020 Oct;41(10):2657–2669. doi: 10.1007/s10072–020–04575–3.
393. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020 May;158(6):1831–1833.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.055.
394. Baklaushev V. P., Kulemzin S. V., Gorchakov A. A., Lesnyak V. N., Yusubaliyeva G. M., Sotnikova A. G. COVID-19. Aetiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(1):7–20. doi: 10.17816/clinpract26339. (In Russ.)
Баклаушев В. П., Кулемзин С. В., Горчаков А. А., Лесняк В. Н., Юсубалиева Г. М., Сотникова А. Г. COVID-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение. *Клиническая практика*. – 2020. – Т. 11. – № 1. – С. 7–20. doi: 10.17816/clinpract26339.
395. Pilat T. L., Vinogradov V. V., Reshulsky S. S., Fedorova E. B., Khanferyan R. A. Dietary food products: possibilities of use in patients infected with SARS-COV-2, during illness and in the rehabilitation period. *Polyclinic*. 2020;(6):27–32. (in Russ.)
Пилат Т. Л., Виноградов В. В., Решульский С. С., Федорова Е. Б., Ханферьян Р. А. Диетические продукты питания: возможности применения у больных, инфицированных SARS-COV-2, во время болезни и в периоде реабилитации. *Поликлиника*. 2020. – № 6 – С. 27–32.
396. Pilat T. L., Kuzmina L. P., Kolyaskina M. M., Radysh I. V., Khanferian R. A. Specialized nutritional support of hospitalized patients with COVID-19 by means of dietary medicinal food products. *Therapy*. 2021;2 (44):153–159. (in Russ.) doi: 10.18565/therapy.2021.2.153–159.
Пилат Т. Л., Кузьмина Л. П., Коляскина М. М., Радыш И. В., Ханферьян Р. А. Специализированная нутритивная поддержка пациентов с COVID-19 диетическими лечебными продуктами питания в условиях стационара // *Терапия*. 2021. – № 2 (44) – С. 153–159. doi: 10.18565/therapy.2021.2.153–159.
397. Pilat T. L., Alekseenko S. N., Krutova V. A., Akimov M. Yu., Radysh I. V., Umnova T. N., Istomin A. V., Gordeeva E. A., Korosteleva M. M., Khanferyan R. A. Nutritional problems of patients infected with COVID-19 and potential for nutritional management of disorders. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4):144–154. (In Russ.) doi: 10.21518/2079–701X-2021–4–144–154.
Пилат Т. Л., Алексеенко С. Н., Крутова В. А., Акимов М. Ю., Радыш И. В., Умнова Т. Н., Истомин А. В., Гордеева Е. А., Коростелева М. М., Ханферьян Р. А. Проблемы питания больных COVID-19-вирусной инфекцией и возможности нутритивной коррекции нарушений. *Медицинский Совет*. 2021;(4):144–154. doi: 10.21518/2079–701X-2021–4–144–154.
398. Pilat T. L., Istomin A. V., Gordeeva E. A., Khanferyan R. A. Can detox nutrition be an adjunct in the treatment and rehabilitation of patients infected with the COVID-19 virus? *Lechaschi Vrach*. 2021;(4):43–49. (In Russ.) doi: 10.51793/OS.2021.99.23.008.
Пилат Т. Л., Истомин А. В., Гордеева Е. А., Ханферьян Р. А. Может ли детоксикационное питание быть вспомогательным средством при лечении и реабилитации больных, инфицированных вирусом COVID-19? *Лечащий Врач*. 2021;(4):43–49. doi: 10.51793/OS.2021.99.23.008.
399. Kuzmina L. P., Pilat T. L., Bezrukavnikova L. M., Kolyaskina M. M. Estimation of endogenic intoxication laboratory indexes in case of different pathologies of professional and infectious etiology. *Therapy*. 2021;(9):174–182. (in Russ.) doi: 10.18565/therapy.2021.9.174–182.
Кузьмина Л. П., Пилат Т. Л., Безрукавникова Л. М., Коляскина М. М. Оценка лабораторных показателей эндогенной интоксикации при различных патологиях профессиональной и инфекционной этиологии // *Терапия*. 2021. – № 9. – С. 174–182. doi: 10.18565/therapy.2021.9.174–182.
400. Zhdanov K. V., et al. Guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of dysentery and other acute intestinal diarrheal infections in the Armed Forces of the Russian Federation. Acute intestinal diarrheal infections. Guidelines for diagnosis, treatment and prevention in the Armed Forces of the Russian Federation, Moscow. 2019, 136 p. (in Russ.)
Жданов К. В. с соавт. Методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению дизентерии и других острых кишечных диарейных инфекций в Вооруженных силах Российской Федерации. Острые кишечные диарейные инфекции. Указания по диагностике, лечению и профилактике в Вооруженных силах Российской Федерации, М. 2019, 136 с.
401. Pilat T. L., Kuzmina L. P., Kolyaskina M. M., Bezrukavnikova L. M. The role of the gastrointestinal tract in the processes of intoxication and detoxification of the body. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;183(11):118–125. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-183–11–118–125.
Пилат Т. Л., Кузьмина Л. П., Коляскина М. М., Безрукавникова Л. М. Роль желудочно-кишечного тракта в процессах интоксикации и детоксикации организма. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;183(11):118–125. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-183–11–118–125.
402. Lazebnik L. B., Belousova N. L., Bordin D. S. [Resistance of *Helicobacter pylori* to clarithromycin in Moscow and propolis as a means of increasing the effectiveness of eradication]. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2012;(8):10–14. (in Russ.)
Лазебник Л. Б., Белоусова Н. Л., Бордин Д. С. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Москве и прополис как средство, повышающее эффективность эрадикации. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2012. – № 8. – С. 10–14.
403. Stoma I. O. [Microbiome in medicine: a guide for physicians]. Moscow. GEOTAR – Media. 2020. 320 p. (in Russ.)
Стома И. О. Микробиом в медицине: руководство для врачей. М. ГЭОТАР – Медиа. 2020. – 320 с.
404. Neri-Numa IA, Pastore GM. Novel insights into prebiotic properties on human health: A review. *Food Res Int*. 2020 May;131:108973. doi: 10.1016/j.foodres.2019.108973.
405. Pilat T. L., Kuzmina L. P., Gurevich K. G., et al. Nutritional prevention and rehabilitation in diseases of the gastrointestinal tract. Moscow. 2019. 36 p. (in Russ.)
Методические рекомендации «Нутрициологическая профилактика и реабилитация при заболеваниях желудочно-кишечного тракта / Пилат Т. Л., Кузьмина Л. П., Гуревич К. Г. и др. – М. – 2019. – 36 с.
406. Pilat T. L., Kuzmina L. P., Lashina E. L., et al. Oatmeal with herbs and flax seeds reduces abdominal pain in patients with gastrointestinal diseases. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2020;9(2):20–28. (In Russ.) doi: 10.17116/dokgastro2020902120.

- Пилат Т. Л., Кузьмина Л. П., Лашина Е. Л., и др. Овсяная каша с травами и семенами льна способствует уменьшению абдоминального болевого синдрома при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Доказательная гастроэнтерология. 2020;9(2):20–28. doi: 10.17116/dokgastro2020902120.
407. Shchikota A. M., Pogonchenkova I. V., Turova E. A., Starodubova A. V., Nosova N. V. COVID-19-associated diarrhea. *Voprosy pitaniia = Problems of Nutrition*. 2021; 90 (6): 18–30. (in Russ.) doi: 10.33029/0042–8833–2021–90–6–18–30.
- Щикота А. М., Погонченкова И. В., Турова Е. А., Стародубова А. В., Носова Н. В. Диарея, ассоциированная с COVID-19. Вопросы питания. 2021. Т 90, № 6. С. 18–30. doi: 10.33029/0042–8833–2021–90–6–18–30.
408. D'Amico F, Baumgart DC, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Diarrhea During COVID-19 Infection: Pathogenesis, Epidemiology, Prevention, and Management. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jul;18(8):1663–1672. doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.001.
409. Zhang X, Tang C, Tian D, Hou X, Yang Y. Management of Digestive Disorders and Procedures Associated With COVID-19. *Am J Gastroenterol*. 2020 Aug;115(8):1153–1155. doi: 10.14309/ajg.0000000000000728.
410. Osadchuk M. A., Svistunov A. A. Antibiotic-associated diarrhea in clinical practice. *Current Pediatrics*. 2014; 13(1):102–108. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v13i1.918.
- Осадчук М. А., Свистунов А. А. Антибиотикоассоциированная диарея в клинической практике. Вопросы современной педиатрии. 2014;13(1):102–108. doi: 10.15690/vsp.v13i1.918.
411. Managing Adult Malnutrition. A Community Healthcare Professional Guide to the Nutritional Management of Patients during and after COVID-19 Illness. (Available at: <https://www.malnutritionpathway.co.uk/covid19-community-hcp>, Accessed: 05.05.2022).
412. Marchenkova L. A., Makarova E. V., Yurova O. V. The role of micronutrients in the comprehensive rehabilitation of patients with the novel coronavirus infection COVID-19. *Voprosy pitaniia = Problems of Nutrition*. 2021;90(2):40–9. (in Russ.) doi: 10.33029/0042–8833–2021–90–2–40–49.
- Марченкова Л. А., Макарова Е. В., Юрова О. В. Роль микронутриентов в комплексной реабилитации пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Вопросы питания. 2021;90(2):40–49. doi: 10.33029/0042–8833–2021–90–2–40–49.
413. Barrea L, Grant WB, Frias-Toral E, Vetrani C, Verde L, de Alteriis G, Docimo A, Savastano S, Colao A, Muscogiuri G. Dietary Recommendations for Post-COVID-19 Syndrome. *Nutrients*. 2022 Mar 20;14(6):1305. doi: 10.3390/nu14061305.
414. Vetrani C, Costabile G, Di Marino L, Rivellese AA. Nutrition and oxidative stress: a systematic review of human studies. *Int J Food Sci Nutr*. 2013 May;64(3):312–26. doi: 10.3109/09637486.2012.738651.
415. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, Colette C. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA*. 2006 Apr 12;295(14):1681–7. doi: 10.1001/jama.295.14.1681.
416. El Khoury CN, Julien SG. Inverse Association Between the Mediterranean Diet and COVID-19 Risk in Lebanon: A Case-Control Study. *Front Nutr*. 2021 Jul 30;8:707359. doi: 10.3389/fnut.2021.707359.
417. Majumder D, Debnath M, Sharma KN, Shekhawat SS, Prasad GBKS, Maiti D, Ramakrishna S. Olive Oil Consumption can Prevent Non-communicable Diseases and COVID-19: A Review. *Curr Pharm Biotechnol*. 2022;23(2):261–275. doi: 10.2174/1389201022666210412143553.
418. Seal KH, Bertenthal D, Carey E, Grunfeld C, Bikle DD, Lu CM. Association of Vitamin D Status and COVID-19-Related Hospitalization and Mortality. *J Gen Intern Med*. 2022 Mar;37(4):853–861. doi: 10.1007/s11606–021–07170–0.
419. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, Bhattoa HP. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients*. 2020 Apr 2;12(4):988. doi: 10.3390/nu12040988.
420. Mercola J, Grant WB, Wagner CL. Evidence Regarding Vitamin D and Risk of COVID-19 and Its Severity. *Nutrients*. 2020 Oct 31;12(11):3361. doi: 10.3390/nu12113361.
421. Gupta S, Mitra A. Challenge of post-COVID era: management of cardiovascular complications in asymptomatic carriers of SARS-CoV-2. *Heart Fail Rev*. 2022 Jan;27(1):239–249. doi: 10.1007/s10741–021–10076-y.
422. Cooney J, Appiahene P, Findlay R, Al-Hillawi L, Rafique K, Laband W, Shandro B, Poullis A. COVID-19 infection causing residual gastrointestinal symptoms – a single UK centre case series. *Clin Med (Lond)*. 2022 Mar;22(2):181–183. doi: 10.7861/clinmed.2021–0522.
423. Khazaal S, Harb J, Rima M, Annweiler C, Wu Y, Cao Z, Abi Khattar Z, Legros C, Kovacic H, Fajloun Z, Sabatier JM. The Pathophysiology of Long COVID throughout the Renin-Angiotensin System. *Molecules*. 2022 May 2; 27(9):2903. doi: 10.3390/molecules27092903.
424. Quiles JL, Rivas-García L, Varela-López A, Llopis J, Battino M, Sánchez-González C. Do nutrients and other bioactive molecules from foods have anything to say in the treatment against COVID-19? *Environ Res*. 2020 Dec;191:110053. doi: 10.1016/j.envres.2020.110053.
425. Avery A. Can Diet Influence the COVID-19 Mortality Rate? *Komp Nutr Diet*. 2021;1:16–18. doi: 10.1159/000512841.
426. Sahu S, Patil CR, Kumar S, Apparsundaram S, Goyal RK. Role of ACE2-Ang (1–7)-Mas axis in post-COVID-19 complications and its dietary modulation. *Mol Cell Biochem*. 2022 Jan;477(1):225–240. doi: 10.1007/s11010–021–04275–2.
427. Ramdani LH, Bachari K. Potential therapeutic effects of Resveratrol against SARS-CoV-2. *Acta Virol*. 2020;64(3):276–280. doi: 10.4149/av_2020_309.
428. van Brummelen R, van Brummelen AC. The potential role of resveratrol as supportive antiviral in treating conditions such as COVID-19 – A formulator's perspective. *Biomed Pharmacother*. 2022 Apr;148:112767. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112767.
429. Maurya VK, Kumar S, Prasad AK, Bhatt MLB, Saxena SK. Structure-based drug designing for potential antiviral activity of selected natural products from Ayurveda against SARS-CoV-2 spike glycoprotein and its cellular receptor. *Virusdisease*. 2020 Jun;31(2):179–193. doi: 10.1007/s13337–020–00598–8.
430. Bardelčíková A, Miroššay A, Šoltýs J, Mojžiš J. Therapeutic and prophylactic effect of flavonoids in post-COVID-19 therapy. *Phytother Res*. 2022 May;36(5):2042–2060. doi: 10.1002/ptr.7436.
431. Oscanoa TJ, Amado J, Vidal X, Laird E, Ghashut RA, Romero-Ortuno R. The relationship between the severity and mortality of SARS-CoV-2 infection and 25-hydroxyvitamin D concentration – a metaanalysis. *Adv Respir Med*. 2021;89(2):145–157. doi: 10.5603/ARM.a2021.0037.

432. D'Ecclesiis O, Gavioli C, Martinoli C, et al. Vitamin D and SARS-CoV2 infection, severity and mortality: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022 Jul 6;17(7): e0268396. doi: 10.1371/journal.pone.0268396.
433. A Alruwaili M, Jarrar Y. Effects of vitamin C and D on the mRNA expression of angiotensin converting enzyme 2 receptor, cathepsin L, and transmembrane serine protease in the mouse lungs. *Libyan J Med*. 2022 Dec;17(1):2054111. doi: 10.1080/19932820.2022.2054111.
434. Barrea L, Verde L, Grant WB, Frias-Toral E, et al. Vitamin D: A Role Also in Long COVID-19? *Nutrients*. 2022 Apr 13;14(8):1625. doi: 10.3390/nu14081625.
435. Stephenson CB, Lietz G. Vitamin A in resistance to and recovery from infection: relevance to SARS-CoV2. *Br J Nutr*. 2021 Dec 14;126(11):1663–1672. doi: 10.1017/S0007114521000246.
436. Pisoschi AM, Pop A, Iordache F, Stanca L, Geicu OI, Bilteanu L, Serban AI. Antioxidant, anti-inflammatory and immunomodulatory roles of vitamins in COVID-19 therapy. *Eur J Med Chem*. 2022 Mar 15;232:114175. doi: 10.1016/j.ejmech.2022.114175.
437. He R, Wang Y, Yang Y, et al. Rapeseed protein-derived ACE inhibitory peptides LY, RALP and GHS show antioxidant and anti-inflammatory effects on spontaneously hypertensive rats. *J Funct Foods*. 2019;(55):211–219. doi: 10.1016/j.jff.2019.02.031.
438. Maeda Y, Motooka D, Kawasaki T, et al. Longitudinal alterations of the gut mycobiota and microbiota on COVID-19 severity. *BMC Infect Dis*. 2022 Jun 24;22(1):572. doi: 10.1186/s12879-022-07358-7.
439. Edwinston A, Yang L, Chen J, Grover M. Colonic expression of Ace2, the SARS-CoV-2 entry receptor, is suppressed by commensal human microbiota. *Gut Microbes*. 2021 Jan-Dec;13(1):1984105. doi: 10.1080/19490976.2021.1984105.
440. Viana SD, Nunes S, Reis F. ACE2 imbalance as a key player for the poor outcomes in COVID-19 patients with age-related comorbidities – Role of gut microbiota dysbiosis. *Ageing Res Rev*. 2020 Sep;62:101123. doi: 10.1016/j.arr.2020.101123.
441. Coles MJ, Masood M, Crowley MM, Hudgi A, Oke-reke C, Klein J. It Ain't Over "Til It's Over: SARS CoV-2 and Post-infectious Gastrointestinal Dysmotility. *Dig Dis Sci*. 2022 Dec;67(12):5407–5415. doi: 10.1007/s10620-022-07480-1.
442. Costantini L, Molinari R, Farinon B, Merendino N. Impact of Omega-3 Fatty Acids on the Gut Microbiota. *Int J Mol Sci*. 2017 Dec 7;18(12):2645. doi: 10.3390/ijms18122645.
443. Yang Q, Liang Q, Balakrishnan B, Belobrajdic DP, Feng QJ, Zhang W. Role of Dietary Nutrients in the Modulation of Gut Microbiota: A Narrative Review. *Nutrients*. 2020 Jan 31;12(2):381. doi: 10.3390/nu12020381.
444. Gutiérrez-Castrellón P, Gandara-Martí T, Abreu Y, Abreu AT, Nieto-Rufino CD, López-Orduña E, Jiménez-Escobar I, Jiménez-Gutiérrez C, López-Velázquez G, Espadaler-Mazo J. Probiotic improves symptomatic and viral clearance in Covid19 outpatients: a randomized, quadruple-blinded, placebo-controlled trial. *Gut Microbes*. 2022;14(1):2018899. doi: 10.1080/19490976.2021.2018899.
445. De Biase S, Cook L, Skelton DA, Witham M, Ten Hove R. The COVID-19 rehabilitation pandemic. *Age Ageing*. 2020 Aug 24;49(5):696–700. doi: 10.1093/ageing/afaa118.
446. Lopez M, Bell K, Annaswamy T, Juengst S, Ifejika N. COVID-19 Guide for the Rehabilitation Clinician: A Review of Nonpulmonary Manifestations and Complications. *Am J Phys Med Rehabil*. 2020 Aug;99(8):669–673. doi: 10.1097/PHM.0000000000001479.
447. Malyavin A. G., Adasheva T. V., Babak S. L., Gubernatorova E. E., Uvarova O. V. [Medical rehabilitation of patients with COVID-19 infection. Methodological recommendations]. [approved at the meeting of the Presidium of the Russian New York Times on June 15, 2020, protocol No. 2]. Moscow 2020. 65 p. (in Russ.)
Малывин А. Г., Адашева Т. В., Бабак С. Л., Губернаторова Е. Е., Уварова О. В. Медицинская реабилитация больных, перенесших COVID-19 инфекцию. Методические рекомендации (утверждены на заседании Президиума РНМОТ 15 июня 2020 г., протокол № 2) Москва 2020. – 65 с.
448. Lee IC, Huo TI, Huang YH. Gastrointestinal and liver manifestations in patients with COVID-19. *J Chin Med Assoc*. 2020 Jun;83(6):521–523. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000319.
449. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, Clark C, Iba T. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020 May;18(5):1023–1026. doi: 10.1111/jth.14810.
450. Hunt B., Retter A., McClintock C. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19. March 25, 2020. (Available at: <https://thrombosisuk.org/downloads/T&H%20and%20COVID.pdf>, Accessed: 05.05.2022).
451. Gris JC, Perez-Martin A, Quéré I, Sotto A. COVID-19 associated coagulopathy: The crowning glory of thromboinflammation concept. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2020 Jun;39(3):381–382. doi: 10.1016/j.accpm.2020.04.013.
452. Wade DT. What is rehabilitation? An empirical investigation leading to an evidence-based description. *Clin Rehabil*. 2020 May;34(5):571–583. doi: 10.1177/0269215520905112.
453. Infusino F, Marazzato M, Mancono M, et al. Diet Supplementation, Probiotics, and Nutraceuticals in SARS-CoV-2 Infection: A Scoping Review. *Nutrients*. 2020 Jun 8;12(6):1718. doi: 10.3390/nu12061718.
454. Kryukov A. E. [Features of intestinal microbiocenosis in young people with community-acquired pneumonia]. [Cand. Med. Sciences: 14.00.05]. Spb., 2006. 27 p. (in Russ.)
Крюков, А. Е. Особенности кишечного микробиоценоза у лиц молодого возраста с внебольничной пневмонией: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.05 / Крюков Александр Евгеньевич. – СПб., 2006. – 27 с.
455. Belova G. V. Recommendations for endoscopy and clinical practice in gastroenterology. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;174(5):4–7. (In Russ.) 10.31146/1682–8658-ecg-177–5–4–7.
Белова Г. В. Рекомендации по эндоскопии и клинической практике в гастроэнтерологии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;177(5): 4–7. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-177–5–4–7.
456. Lazebnik L. B., Tkachenko E. I., Abdulganiyeva D. I., et al. VI National guidelines for the diagnosis and treatment of ACID-related and *Helicobacter pylori*-associated diseases (VI Moscow agreement). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;(2):3–21. (In Russ.)
Лазебник Л. Б., Ткаченко Е. И., Абдулганиева Д. И., и др. VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter Pylori* заболеваний (VI Московские соглашения). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017;(2):3–21.

457. Martynov A. I., Sheptulin A. A., Mayev I. V., Kazulin A. N., Karateev A. Y., Melekhov A. V., Pal'gova L. K., Raikhel'son K. L. New Prospects of Cytoprotection in the Treatment and Prevention of Gastric and Intestinal Diseases (Resolution of an Expert Council and Literature Review). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(2):7–14. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2020–30–2–7–14.
- Мартынов А. И., Шептулин А. А., Маев И. В., Казюлин А. Н., Каратеев А. Е., Мелехов А. В., Пальгова Л. К., Райхельсон К. Л. Новые возможности цитопротекции в лечении и профилактике заболеваний желудка и кишечника (резолюция Экспертного совета и обзор литературы). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(2):7–14. doi: 10.22416/1382–4376–2020–30–2–7–14.
458. Belova G. V., Lazebnik L. B. ENDOSCOPIC ATLAS. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. preprint 2022;208(12) (In Russ.)
459. Wang J., Zhang L., Hou X. Efficacy of rifaximin in treating with small intestine bacterial overgrowth: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Dec;15(12):1385–1399. doi: 10.1080/17474124.2021.2005579.
460. Menees S. B., Maneerattannaporn M., Kim H. M., Chey W. D. The efficacy and safety of rifaximin for the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012 Jan;107(1):28–35; quiz 36. doi: 10.1038/ajg.2011.355.
461. Schoenfeld P., Pimentel M., Chang L., Lembo A., Chey W. D., Yu J., et al. Safety and tolerability of rifaximin for the treatment of irritable bowel syndrome without constipation: a pooled analysis of randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:1161–8.
462. Gao J., Gilliland M. G.-3rd, Owyang C. Rifaximin, gut microbes and mucosal inflammation: unraveling a complex relationship. *Gut Microbes*. 2014;5(4):571–575. doi:10.4161/gmic.32130.
463. Stamps B. W., Kuroiwa J., Isidean S. D., et al. Exploring Changes in the Host Gut Microbiota During a Controlled Human Infection Model for *Campylobacter jejuni*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021 Aug 31;11:702047. doi: 10.3389/fcimb.2021.702047.

Приложение А1

Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Гриневич В. Б.¹, Лазебник Л. Б.², Кравчук Ю. А.¹, Радченко В. Г.¹, Ткаченко Е. И.¹, Першко А. М.¹, Селиверстов П. В.¹, Саликова С. П.¹, Жданов К. В.¹, Козлов К. В.¹, Макиенко В. В.¹, Потапова И. В.¹, Иванюк Е. С.¹, Егоров Д. В.¹, Сас Е. И.¹, Коржева М. Д.¹, Козлова Н. М.³, Ратникова А. К.⁴, Ратников В. А.⁴, Ситкин С. И.^{10,16}, Болиева Л. З.¹⁷, Туркина С. В.⁸, Абдулганиева Д. И.⁹, Ермолова Т. В.¹⁰, Кожевникова С. А.¹¹, Тарасова Л. В.¹², Мязин Р. Г.⁸, Хомерики Н. М.¹³, Пилат Т. Л.⁵, Кузьмина Л. П.^{5,6}, Ханферьян Р. А.⁷, Новикова В. П.¹⁴, Полунина А. В.¹⁴, Хавкин А. И.¹⁵

Гриневич Владимир Борисович, д.м.н., профессор, заведующий 2 кафедрой (терапии усовершенствования врачей)
Vladimir B. Grinevich, Head of 2nd Therapy department of postgraduate education, DSci, professor; *Scopus Author ID*: 7005167197, *ORCID*: 0000-0002-1095-8787

Лазебник Леонид Борисович, д.м.н., профессор кафедры терапии и профилактической медицины; президент Научного общества гастроэнтерологов России; вице-президент Российского научного медицинского общества терапевтов
Leonid B. Lazebnik, Vice President of the RSMST, President of the GSSR, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Internal Medicine and Preventive Medicine; *Scopus Author ID*: 7005446863, *ORCID*: 0000-0001-8736-5851

Кравчук Юрий Алексеевич, д.м.н., профессор 2 кафедры (терапии усовершенствования врачей)

Yurii A. Kravchuk, M.D., D. Sc. (Medicine), Professor of 2nd Therapy department of postgraduate education; *ORCID*: 0000-0001-8347-0531

Радченко Валерий Григорьевич, д.м.н., профессор 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей); вице-президент НОГР

Valery G. Radchenko, Doctor of Medical Sciences, Professor of the 2nd Department (Therapy of Advanced Training of Doctors); Vice-President of Scientific Society of Gastroenterology of Russia; *Scopus Author ID*: 7004402163

Ткаченко Евгений Иванович, д.м.н., профессор 2 кафедры (терапии усовершенствования врачей)

Evgeniy I. Tkachenko, professor of 2nd Therapy department of postgraduate education, DSci, professor; *Scopus Author ID*: 7102256824, *ORCID*: 0000-0002-8858-5642

Першко Анатолий Михайлович, д.м.н., профессор 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей)

Anatoly M. Pershko, M.D., D. Sc. (Medicine), Professor of 2nd Therapy Department of Postgraduate Education; *Scopus Author ID*: 6507941632

Селиверстов Павел Васильевич, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии

Pavel V. Seliverstov, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Diseases, Clinical Pharmacology and Nephrology; *ORCID*: 0000-0001-5623-4226

Саликова Светлана Петровна, д.м.н., доцент, доцент 2 кафедры (терапии усовершенствования врачей)

Svetlana P. Salikova, doctor of medical Sciences, associate Professor 2 chair (therapy postgraduate doctors); *ORCID*: 0000-0003-4839-9578

Жданов Константин Валерьевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, начальник кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний)

Konstantin V. Zhdanov, M.D., Ph.D., Professor, Head of Department of Infectious diseases (with course of medical parasitology and tropical diseases); *Scopus Author ID*: 6602691874, *Researcher ID*: Q-8867-2016, *ORCID*: 0000-0002-3679-1874

Козлов Константин Вадимович, д.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний)

Konstantin V. Kozlov, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases (with the course of medical parasitology and tropical diseases); *ORCID*: 0000-0002-4398-7525

Макиенко Валентина Вадимовна, к.м.н., доцент 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей)

Valentina V. Makienko, Ph.D. (Medicine), Associated Professor of 2nd Therapy Department of Postgraduate Education

Потапова Ирина Валентиновна, к.м.н., доцент 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей)

Irina V. Potarova, Ph.D. (Medicine), Associated Professor of 2nd Therapy Department of Postgraduate Education

Иванюк Елена Сергеевна, к.м.н., старший преподаватель 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей)

Elena S. Ivanyuk, Ph.D. (Medicine), Senior Lecturer of 2nd Therapy Department of Postgraduate Education; *Scopus Author ID*: 57225888992, *ORCID*: 0000-0002-2785-6699

Егоров Денис Владимирович, к.м.н., старший преподаватель 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей)

Denis V. Egorov, Ph.D. (Medicine), Senior Lecturer of 2nd Therapy Department of Postgraduate Education; *ORCID*: 0000-0002-3247-0600

Сас Евгений Иванович, д.м.н., профессор 2 кафедры (терапии усовершенствования врачей)

Evgeny I. Sas, M.D., D. Sc. (Medicine), Professor of 2nd Therapy department of postgraduate education; *ORCID*: 0000-0002-8445-8363

Коржева Мария Дмитриевна, преподаватель 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей)

Maria D. Korzheva, Lecturer of 2nd Therapy Department of Postgraduate Education

Козлова Наталья Михайловна, заведующий кафедрой факультетской терапии, профессор, д.м.н.

Nataliya M. Kozlova, Head of the Department of Faculty Therapy, professor MD professor MD; *ORCID*: 0000-0002-0083-8845

Ратникова Анна Константиновна, врач-кардиолог приемного отделения; заведующая отделением

Anna K. Ratnikova, cardiologist, head of department; *ORCID*: 0000-0003-3279-6448

Ратников Вячеслав Альбертович, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора – медицинский директор, врач-рентгенолог

Vyacheslav A. Ratnikov, DSci, professor, deputy general director – medical director, radiologist; *ORCID*: 0000-0002-9645-8408

Ситкин Станислав Игоревич, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии

и диетологии имени С. М. Рысса, заведующий НИГ эпигенетики и метагеномики

Stanislav I. Sitkin, Dr. med., Associate Professor of Dpt. on Propedeutics, Gastroenterology and Dietology n.a. S. M. Riss, Head of Laboratory on Epigenetics a. Metagenomics; *Scopus Author ID: 6603071466; ORCID: 0000-0003-0331-0963*

Болиева Лаура Зелимхановна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой фармакологии с клинической фармакологией, главный внештатный специалист-пульмонолог и аллерголог-иммунолог

Laura Z. Bolieva, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmacology with Clinical Pharmacology, voluntary Doctor in Chief on Pulmonology a. Allergology-Immunology; *Scopus 16315059200; ORCID: 0000-0002-3763-8994*

Туркина Светлана Владимировна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов

Svetlana V. Turkina, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Internal Diseases of Pediatric and Dental Faculties; *Scopus SC 6505698721; ORCID: 0000-0002-8844-2465; Web of Science Researcher ID: GMX-2135-2022*

Абдулганиева Диана Ильдаровна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии; главный внештатный специалист терапевт МЗ Республики Татарстан

Diana I. Abdulganieva, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy of Kazan State Medical University; Chief Freelance Specialist Therapist of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; *Scopus Author ID: 39161040600, ORCID: 0000 0001 7069 2725*

Ермолова Татьяна Владиславовна, Доцент кафедры факультетской терапии

Tatiana V. Ermolova, Ass. Professor of Faculty Therapy Department; *Scopus Author ID: 57199607813, ORCID: 0000-0002-2489-602X*

Кожевникова Светлана Алексеевна, к.м.н., доцент кафедры терапевтических дисциплин ИДПО

Svetlana A. Kozhevnikova, *Candidate* of Medical Sciences, Associate Professor of the Therapeutic Disciplines Department of the Institute of Additional Professional Education (IAPE)

Тарасова Лариса Владимировна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской и госпитальной терапии

Larisa V. Tarasova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Faculty and Hospital Therapy; *ORCID: 0000-0003-1496-0689*

Мязин Роман Геннадиевич, кафедра пропедевтики внутренних болезней, к.м.н., доцент

Roman G. Myazin, department of propaedeutics of internal medicine, cand. of sci. (med.), assistant professor; *ORCID: 0000-0002-2375-517X*

Хомерики Наталья Михайловна, к.м.н., доцент кафедры гастроэнтерологии Факультета усовершенствования врачей (ФУВ)

Natalia M. Khomeriki, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Postgraduate Medical Education; *ORCID: 0000-0002-0699-2480*

Пилат Татьяна Львовна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник

Tatiana L. Pilat, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher; *ORCID: 0000-0002-5930-8849*

Кузьмина Людмила Павловна, д.б.н., профессор, заместитель директора по научной работе; профессор кафедры медицины труда, авиационной, космической и водолазной медицины

Lyudmila P. Kuzmina, Dr. of Sci. (Bio.), professor, deputy director for science; Professor of the Department of Occupational Medicine, Aviation, Space and Diving Medicine; *ORCID: 0000-0003-3186-8024*

Ханферьян Роман Авакович, д.м.н., профессор

Roman A. Khanferyan, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Medical Institute; *ORCID: 0000-0003-1178-7534*

Новикова Валерия Павловна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, заведующая лабораторией медико-социальных проблем в педиатрии

Valeriya P. Novikova, MD, PhD, DSc, professor, Head of the Department of Propedeutics of Childhood Diseases with a course in general child care, Head of the Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics; *Scopus Author ID: 572006834469, ORCID: 0000-0002-0992-1709*

Полунина Анна Владимировна, аспирант кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, лаборант-исследователь лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии

Anna V. Polunina, postgraduate student of the Department of Propedeutics of Childhood Diseases with a course in general child care, research laboratory assistant at the Laboratory of Medical and Social Problems; *ORCID: 0000-0003-2613-1503*

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии и гепатологии; главный научный сотрудник отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева; профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней

Anatoly I. Khavkin, Doctor of Medical Sciences, Professor and Head; Chief Researcher, Department of Gastroenterology Researcher Clinical Institute of Pediatric named after academician Yu. E. Veltishev; Professor of the Department of Pediatrics with a Course in Pediatric Surgical Diseases; *ORCID: 0000-0001-7308-7280*

Все члены Рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Приложение А2

Методология разработки клинических рекомендаций

Данные клинические рекомендации разработаны для врачей первичного звена здравоохранения – врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов.

Разработка рекомендаций проводилась с учетом следующего нормативного документа: Приказ от 12 ноября 2012 г. № 906н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «Гастроэнтерология» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Зарегистрировано в Минюсте России 21 января 2013 г. № 2664)

При создании данных рекомендаций использовались материалы, полученные в результате поиска по базам данных PubMed и Cochrane за 20 лет до июля 2020 года. Все данные в рекомендациях

приведены с указанием уровней достоверности доказательств (УДД) и уровня убедительности рекомендаций (УУР) для методов диагностики, профилактики, лечения и реабилитации согласно Приложению № 2 к Требованиям к структуре клинических рекомендаций, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации, утвержденным приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 февраля 2019 № 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации».

1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1.	Систематические обзоры исследований с контролем референтным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2.	Отдельные исследования с контролем референтным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3.	Исследования без последовательного контроля референтным методом или исследования с референтным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4.	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5.	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1.	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2.	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3.	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4.	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование «случай-контроль»
5.	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)