

**УТВЕРЖДАЮ**  
**Президент Российского**  
**научного медицинского**  
**общества терапевтов,**  
**академик РАН, д.м.н.,**  
**профессор, профессор**  
**кафедры госпитальной**  
**терапии №1 ФГБОУ ВО**  
**МГМСУ Минздрава России**  
\_\_\_\_\_ **А.И. Мартынов**

Клинические рекомендации

**ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ ПРИ  
ПОСТКОВИДНОМ СИНДРОМЕ**

**Кодирование по Международной статистической классификации  
болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ 10): К 00-К 93; U  
09.9**

**Возрастная группа: взрослые**

**Разработчик клинической рекомендации:**

- Российское научное медицинское общество терапевтов
- Научное общество гастроэнтерологов России

**Одобрены:**

17- м Национальным Конгрессом Терапевтов и 25 съездом Научного общества гастроэнтерологов России

\_\_\_\_\_ 2022 г.

Гриневич В. Б.<sup>1</sup>, Лазебник Л. Б.<sup>2</sup>, Кравчук Ю. А.<sup>1</sup>, Радченко В.Г.<sup>1</sup>, Ткаченко Е. И.<sup>1</sup>, Першко А.М.<sup>1</sup>, Селивёрстов П.В.<sup>1</sup>, Саликова С. П.<sup>1</sup>, Жданов К.В.<sup>1</sup>, Козлов К.В.<sup>1</sup>, Макиенко В.В.<sup>1</sup>, Потапова И.В.<sup>1</sup>, Иванюк Е.С.<sup>1</sup>, Егоров Д.В.<sup>1</sup>, Сас Е. И.<sup>1</sup>, Коржева М.Д.<sup>1</sup>, Козлова Н. М.<sup>3</sup>, Ратникова А.К.<sup>4</sup>, Ратников В.А.<sup>4</sup>, Пилат Т.Л.<sup>5</sup>, Кузьмина Л.П.<sup>5,6</sup>, Ханферьян Р.А.<sup>7</sup>, Ситкин С.И.<sup>8,9</sup>

<sup>1</sup> 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)

<sup>2</sup> 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)

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1)

<sup>4</sup> 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)

<sup>5</sup> Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова, 105275, Россия, Москва, проспект Буденного, д. 31

<sup>6</sup> ФГАОУ ВО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

<sup>7</sup> Российский университет дружбы народов (РУДН), 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

<sup>8</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» (ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова») Минздрава России, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

<sup>9</sup> «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

## Содержание рекомендаций:

Список сокращений	3
Краткая информация.	4
Определение	4
Этиология и патогенез	5
Эпидемиология	11
Кодирование по МКБ 10	13
Классификация	13
Клиническая картина	14
Гастроэнтерологический постковидный синдром с поражением пищевода и желудка (двенадцатиперстной кишки)	17
Гастроэнтерологический постковидный синдром с поражением кишечника	18
Антибиотик-ассоциированная диарея (ААД)	19
Гастроэнтерологический постковидный синдром с поражением гепатобилиарной системы	21
Гастроэнтерологический постковидный синдром с поражением поджелудочной железы	23
Диагностика	25
Лечение	27
Лечение пациентов с поражением пищевода	29
Лечение пациентов с поражением гастродуоденальной зоны	31
Лечение пациентов с поражением кишечника	33
Лечение пациентов с поражением печени	41
Лечение пациентов с поражением поджелудочной железы	45
Ведение гастроэнтерологических коморбидных пациентов с постковидным синдромом	46
Особенности диетического лечебного питания при COVID-19 с поражением ЖКТ	47
Питание пациентов с постковидным синдромом	55
Роль оси ACE2-Ang (1-7)-Mas в осложнениях после COVID-19 и ее диетическая модуляция	59
Медицинская реабилитация	61
Профилактика и диспансерное наблюдение	65
Организация оказания медицинской помощи	65
Критерии оценки качества медицинской помощи	66
Список литературы	66
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций	102
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	102

## 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

## 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 нейропсихиатрических симптомов, респираторных и сердечно-сосудистых проблем, метаболических заболеваний и гастроэнтерологических проявлений [1].

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

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.

**К постковидному гастроэнтерологическому синдрому необходимо относить 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)

Комментарии.

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

Состояние после COVID-19 возникает 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. 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. Для детей может быть применимо отдельное определение [3].

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, продолжаются 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 [4].

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 [5].

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 [6].

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

### **Этиология и патогенез.**

В настоящее время описаны следующие механизмы патогенеза постковидного синдрома: прямое повреждающее действие вируса и длительная его персистенция; нарушение кишечной микробиоты, 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 (АСЕ) 1 и 2 типов; последствия терапии критических состояний [6, 7].

Поражение ЖКТ при COVID-19 связано со способностью SARS-CoV-2 напрямую его инфицировать путем присоединения к АСЕ 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 [8, 9, 10].

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 [10, 11];

регулируют гомеостаз и всасывание аминокислот в кишечнике, выработку антимикробных пептидов, перистальтику кишечника и кишечную микробиоту независимо от ренин-ангиотензиновой системы [10, 12];

влияют на электрофизиологические и синаптические функции нейронов энтеральной нервной системы, изменяя моторику, чувствительность и механизмы воспаления в ЖКТ [13].

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 [7].

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 [14, 15].

С другой стороны 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) [16, 17, 18].

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 [19].

У пациентов через 4 месяца после острого COVID-19 выявлены повышенные сывороточные уровни интерферонов  $\beta$ ,  $\lambda 1$ ,  $\gamma$ ; 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  $\beta$  и  $\lambda 1$ , экспансия Т-клеток памяти, активированных (CD86+, CD38+) плазмоцитоидных дендритных клеток и CD14+, CD16+ моноцитов [20].

Нейротропность вируса нарушает центральную регуляцию, изменяет взаимоотношения симпатической и парасимпатической систем, с преобладанием симпатикотонии, что дискординирует основные функции ЖКТ, приводя к нарушению секреции, тонуса, моторной активности [21].

В свою очередь, механизмы повреждения нервной системы при COVID-19 реализуются посредством нейровоспаления, нейродегенерации, тяжелого системного воспаления, микрососудистого тромбоза [22, 23, 24].

Выраженность иммунной активации ассоциируется с когнитивно-поведенческими изменениями и развитием посттравматического стрессового расстройства [25, 26].

Иммунотромботический синдром, индуцированный вирусом, также приводит к системному поражению ЖКТ [27].

Микро- и макротромбоз сосудов, эндотелиальная дисфункция и тромботическая микроангиопатия у пациентов с COVID-19 и в постковидном периоде возникают на фоне гипоксии, гипервоспаления и гиперкоагуляции, вследствие высвобождения провоспалительных цитокинов, активации комплемента и тромбоцитов (взаимодействия тромбоцитов с лейкоцитами) [28, 29, 30].

Установлена длительная персистенция вируса в ЖКТ, дыхательных путях, нервной системе, моноцитах, макрофагах [31, 32, 33, 34, 35, 36, 37].

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 [38, 39].

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 [40].

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<sup>+</sup> Т-клетках. Персистенция

вирусного антигена не была связана с тяжестью острого COVID-19, иммуносупрессивной терапией и воспалением кишечника [41].

Хроническая дисрегуляция иммунной системы способствует низкоинтенсивному воспалению, ведущему к полиорганной дисфункции, синдрому активации тучных клеток, стойкой персистенции хронических инфекций, индукции аутоиммунных реакций [42, 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, отёку тканей, потенцированию боли; с активацией тучных клеток, связанной с формированием и потенцированием хронической воспалительной реакции [45, 46].

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 аберрантной 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 [44, 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 вида Firmicutes 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 коррелировало 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 лекарств, которые могут усилить дисбиотические изменения. 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 назначают пациентам с 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 ожирением, вызванным глюкокортикоидами, 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 coccoides*, *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) [67].

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 сенсibilизацию 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 отмечаются у переболевших и могут напрямую способствовать фармированию патологических изменений в ЖКТ [68, 69].

Установлено, что 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 пациентов с постковидным синдромом характеризовался более высоким уровнем *Ruminococcus gnavus*, *Bacteroides vulgatus* и более низким уровнем *Faecalibacterium prausnitzii*. Стойкие респираторные симптомы коррелировали с условно-патогенными микроорганизмами кишечника, а нервно-психические симптомы и усталость 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 [70].

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 [71].

Инфекция SARS-CoV-2 вызывает изменения в микробиоте кишечника, включая общее снижение микробного разнообразия, обогащение условно-патогенными микроорганизмами, такими как *Fusobacterium nucleatum*, бактериемию 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 [72].

Механизмы повреждения печени включают прямое повреждение 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 [73, 74].

Инфекция 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 [75].

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- $\beta$ 1 и азитромицин) [76, 77].

### **Эпидемиология.**

По данным систематического обзора и мета-анализа (2021; 47910 пациентов) установлено, что у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 в 80% случаев (95% ДИ 65–92) развился один или несколько долгосрочных симптомов [78].

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% [79].

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) [80].

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 – развитие респираторных симптомов [81].

В проспективном исследовании. Arnold D.T. et al. (2021) независимыми факторами риска длительного существования симптомов после CO

VID-19 отмечены женский пол, ожирение, пожилой возраст, сопутствующие психические нарушения, наличие хронических заболеваний, тяжелое течение COVID-19, нахождение в ОРИТ [82].

При этом, около 20% случаев лонг-ковида становлено у взрослых (возрастом 18 – 34 года) без хронических заболеваний [83].

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% [84].

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 [85].

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 [86].

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%) [87].

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 сопровождалось более частым применением слабительных (9,2%), противорвотных средств (9,2%), антагонистов гистамина (4,83%), других антацидов (1,07%) и противодиарейных средств (2,87%) [88].

### Кодирование по МКБ 10

В МКБ-10 предложены коды:

- U09.9 – 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 – 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, ассоциированный с COVID-19, синдром Кавасаки, связанный с COVID-19 [6, 89].

### Классификация

Методические рекомендации РНМОТ (2022) предлагают объединить основные гастроэнтерологические жалобы в постковидном периоде в следующие клинические синдромы: желудочно-кишечный (верхних и нижних отделов) и гепатобилирный [6, 90].

Единая классификация гастроэнтерологических проявлений постковидного синдрома не представлена. В качестве рабочего варианта нами предлагается следующая систематизация:

Гастроэнтерологический постковидный синдром	
1.	С поражением пищевода и желудка (двенадцатиперстной кишки)
2.	С поражением кишечника
3.	С поражением гепатобилиарной системы
4.	С поражением поджелудочной железы

В последующем, при длительном персистировании гастроэнтерологических клинических проявлений возможна модификация диагноза либо в направлении функциональных заболеваний органов пищеварения (по мере соответствия Римским критериям), либо, при развитии органических изменений – в определенные ноозологические формы. В этих случаях целесообразно указывать инфекцию COVID-19 в качестве этиологического фактора заболевания.

## Клиническая картина

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 [91].

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 [92].

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, нейropsychические расстройства и боль [79].

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 [93].

Симптомы после перенесенной новой коронавирусной инфекции имеют непрерывные (постоянные), рецидивирующие или ремиттирующие (периодические) проявления [94].

**Гастроэнтерологическими проявлениями постковидного синдрома являются симптомы гастроэзофагеального рефлюкса, боль в животе, тошнота (рвота), диарея, запор, анорексия, снижение аппетита, уменьшение массы тела, повышение активности АЛТ и АСТ, увеличение содержания билирубина, 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 [95, 96].

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%) [92].

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% [84].

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 [97].

В обзоре Anaaya 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%) [98].

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 [99].

Наличие желудочно-кишечных симптомов (абдоминальная боль, тошнота, диарея, снижение аппетита и анорексия) у пациентов после перенесенного COVID-19 отражено и в британских рекомендациях [100].

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%) [87].

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 сопровождалось более частым применением слабительных (9,2%), противорвотных средств (9,2%), антагонистов гистамина (4,83%), других антацидов (1,07%) и противодиарейных средств (2,87%) [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 [85].

Содержание маркеров воспаления в остром периоде заболевания напрямую коррелировало с диареей после выписки из стационара (в течение 12 недель) [101].

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 [86].

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) [102].

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 [103].

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 микробиоты. 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 [104].

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 [105].

Повреждение печени при COVID-19 у пациентов ассоциировано с продолжительной госпитализацией, как правило, обусловленной тяжелым течением заболевания [106].

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 [107].

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 [108].

### **Гастроэнтерологический постковидный синдром с поражением пищевода и желудка (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 [109].

**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 [109, 110].

Частыми желудочно-кишечными проявлениями при обследовании 117 пациентов через 3 месяца после выписки были кислотный рефлюкс (18%) и отрыжка (10%) [111].

Изжога была наиболее частым гастроэнтерологическим симптомом (16%), выявленным через 6 месяцев после перенесенного COVID-19 (n=1783) [87, 112].

В исследовании Veterans Health Administration (n=73435) расстройства пищевода выявлены в 6,9% случаев после COVID-19 [113].

По данным Шилова С.Н. у 11,8% обследованных после перенесенной инфекции (через 4-6 месяцев) отмечена изжога [114].

У пациентов с ранее диагностированной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью отмечено усиление симптоматики и более выраженные эндоскопические изменения после инфекции COVID-19 [115].

**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. Симптомокомплекс 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 [84, 92, 97].

Боль в животе, тошнота, рвота, анорексия – как гастроэнтерологические проявления постковидного синдрома выделены в испанских (2021) и британских (2020) клинических рекомендациях [98, 99].

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 [85, 87, 113, 114].

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 [116].

С учетом способности SARS-CoV-2 поражать ЖКТ, а также связанного с пандемией стресса, предполагается рост распространенности функциональных заболеваний органов пищеварения (диспепсии) в популяции [117, 118, 119].

Эрозивно-язвенное поражение гастродуоденальной слизистой оболочки во время и после перенесенной коронавирусной инфекции может быть обусловлена ишемией вследствие развития тромботических осложнений [120].

### **Гастроэнтерологический постковидный синдром с поражением кишечника**

Острый инфекционный гастроэнтерит, в том числе вирусной (SARS-CoV) этиологии является важнейшим этиологическим фактором развития СРК. Постинфекционный СРК чаще развивается у женщин, после тяжелого энтерита, при психологического дистрессе, вследствие применение антибиотиков в период лечения инфекции COVID-19. В ближайшее время ожидается значимый и продолжительный рост частоты СРК в популяции [116, 117, 118, 119].

**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 [95].

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%) [92];

Yusuf F. et al. (2021) - диарея (4,12%), боли в животе (1,68%) [84];

Joshee S. et al. (2022 – диарея и нарушение стула, вздутие живота[110];

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) [98];

Боль в животе, тошнота, рвота, диарея, анорексия как проявления постковидного синдрома отражены в ряде клинических рекомендаций (Испания, Великобритания) [99, 100].

В ЖКТ ишемический энтероколит является наиболее значимым и грозным последствием COVID-19 [122].

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 [87].

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 [113].

Через 3 месяца после выписки из стационара 15,7% пациентов имели кишечные проявления (запор / диарея, дискомфорт / боль в животе, снижение аппетита) [85].

Наличие диареи в течение 3 месяцев после выписки напрямую зависело от уровня маркеров воспаления при остром COVID-19 [101].

Исследования в Российской Федерации показывают высокую частоту диареи (25-40%), запора (48%), боли в животе (32%) [102, 103, 105].

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 [104].

Изменения микробиоты кишечника ассоциируются с тяжестью течения инфекции COVID-19 и сохраняются в течение длительного времени [123].

### **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].

*Cl.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), возможностями 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, 129, 130].

Имеются данные о коинфекции COVID-19 и *Cl.difficile*; Сандху и др. 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).**

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, 134, 135, 136, 137, 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 [139].

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 [108].

В наблюдении Veterans Health Administration (73435 пациентов) повышение активности АЛТ в сыворотке крови в постковидном периоде установлено в 7,6%. [88].

В обзоре Raveendran AV, Jayadevan R, Sashidharan 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) [140].

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 [6].

Установлено, что декомпенсированные хронические заболевания печени ухудшают течение инфекции COVID-19. При этом, новая коронавирусная инфекция может быть

причиной декомпенсации у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени [141].

Указанные положения особенно актуальны для пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (неалкогольным стеатогепатитом), ассоциированной с компонентами метаболического синдрома (сахарным диабетом, артериальной гипертонией, 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 [6, 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].

Грозным и потенциально неблагоприятным вариантом поражения печени является холангиопатия после COVID-19. Данная форма рассматривается как вариант вторичного склерозирующего холангита с уникальными гистологическими особенностями, включая тяжелое повреждение холангиоцитов и внутрипеченочную микроангиопатию, возникающий после перенесенной тяжелой формы COVID-19 [146, 147].

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 [148].

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

Холангиопатия после COVID-19 связана с высокой заболеваемостью и смертностью, однако у вакцинированных пациентов отмечено более благоприятное течение [149].

### **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).**

В настоящее время имеется ряд публикаций о случаях острого панкреатита у пациентов с новой коронаривирусной инфекцией [150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157].

Систематический обзор Balthazar JA, Chehter EZ. (2022) указывает на поражение поджелудочной железы при COVID-19. Подчеркивается, что гиперлипаземия 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 [158].

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 [159, 160].

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 нетяжелой формой COVID-19 были повышены уровни липазы и амилазы [161].

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 [162].

Almutairi F et al. (2022) приводят случай наблюдения за пациентом с COVID-19, у которого острый панкреатит развился после разрешения инфекции [163].

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 [164, 165, 166, 167].

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  $>3$  x верхняя граница нормы) и/или критерии визуализации (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, УЗИ) [168].

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 внешнесекреторной функции поджелудочной железы и развитием трофологической недостаточности, течение которой может сопровождаться возникновением вторичного иммунодефицитного состояния [141].

## Диагностика

**К гастроэнтерологическому постковидному синдрому наиболее целесообразно относить симптомы поражения ЖКТ, продолжающиеся (возникшие) после 4 недели от манифестации COVID-19 на фоне элиминации вируса из респираторного тракта (УУР – С, УДД – 4).**

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 [169].

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 [170, 171, 172, 173].

Особую сложность представляет нозологическая систематизация проявлений заболевания, продолжающихся (возникших) в период с 4 до 12 недели от манифестации COVID-19 [100].

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 транскляптаминазы), 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 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.

В обзоре Joshee S. et al. (2021) в качестве обязательного метода диагностики гастроэнтерологических проявлений постковидного синдрома указано микробиологическое исследование кала (на дисбактериоз) [97].

Последовательность действий практикующего врача изложена в предложенном алгоритме:



кишечника	общий белок + протеинограмма, Д-димер; УЗИ ОБП; ФГДС; копрограмма, кал на скрытую кровь, микробиологическое исследование кала. По показаниям: ФКС.
Поражение гепатобилиарной системы	Общий анализ крови; маркеры вирусных гепатитов; биохимический анализ крови: глюкоза, АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, билирубин, СРБ, общий белок + протеинограмма, Д-димер; УЗИ ОБП; ФГДС; копрограмма. По показаниям: КТ, МРТ, МР-ХПГ, биопсия печени.
Поражение поджелудочной железы	Общий анализ крови; биохимический анализ крови: глюкоза, гликозилированный гемоглобин, панкреатическая амилаза, липаза, СРБ, Д-димер; УЗИ ОБП; ФГДС; копрограмма; эластаза-1 кала.

Рис. 1 – Алгоритм действий врача при диагностике гастроэнтерологического постковидного синдрома.

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, антицитокиновых, кортикостероидов, НПВС); неспецифическими последствиями перенесенного тяжелого заболевания и госпитализации (нарушения питания и обмена веществ, саркопения) [21].

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.

### Лечение.

Подходы к лечению пациентов с гастроэнтерологическим постковидным синдромом базируются на восстановлении структуры и функции вирусно-микробно-тканевого комплекса и нормализации проницаемости барьера слизистой оболочки ЖКТ.

**Ребамипид в стандартной дозировке 100 мг 3 раза в день в течение 8 недель обеспечивает нормализацию кишечной проницаемости, снижение эндотоксемии, регрессию клинических проявлений.**

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

#### 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, 174, 175, 176, 177]).

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, 175, 176, 177, 178].

Ребамипид, разработанный для лечения болезней органов пищеварения обладает более широкими системными плеiotропными эффектами. Препарат обеспечивает восстановление защитного барьера других СО, в том числе качественный 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-alpha); способствует сохранению альвеолярного и мышечных слоёв [141, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185].

В исследовании Ратниковой А.К. и соавт. (2022) подтверждена безопасность и хорошая переносимость ребамипида (Ребагит, ПРО.МЕД.ЦС. Прага а.о.) 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 пациентов, 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 значимо 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 [186].

Средства коррекции вирусно-микробно-тканевого комплекса ЖКТ широко используются в комплексной терапии пациентов с гастроэнтерологическими проявлениями постковидного синдрома [141, 186].

В лечении пациентов с гастроэнтерологическим постковидным синдромом находят широкое применение традиционные подходы, направленные на обеспечение регрессии болевого абдоминального и диспепсического синдромов, нормализации функций органов пищеварения, органопротекцию [187, 188].

### **Лечение пациентов с поражением пищевода**

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, 189, 190].

### **Ингибиторы протонной помпы (ИПП) применяются для купирования симптомов (их контроля), лечения и профилактики осложнений (УУР – В, УДД – З).**

Наиболее оптимально использовать препараты, метаболизм которых системой цитохромов Р 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 [191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199].

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) [195].

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 [200, 201].

Действительно, в проспективном когортном исследовании Lo C.H. et al. (2022) 50156 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 дыхания и пищеварения. Однако, при анализе с учетом протопатической предвзятости (когда ИПП применяли в ответ на симптомы заболевания, которое еще предстояло диагностировать) ассоциации перестали быть значимыми. Вывод исследования: использование ИПП не было связано со смертностью от всех причин или смертностью от конкретных причин [202].

Поэтому, как в период пандемии COVID-19, так и в постковидный период является нецелесообразной отмена ранее назначенных ИПП. Особенно это актуально у пациентов с осложненной ГЭРБ, пищеводом Барретта, язвенной болезнью, а также для профилактики «больших» кровотечений из ЖКТ на фоне антитромботической 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 ИПП обеспечивают более быструю регрессию симптомов рефлюкса, улучшение эндоскопической картины, удлинение бессимптомного периода по сравнению с монотерапией ИПП [203, 204, 205, 206, 207, 208, 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 прокинетиков 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 экструдированные пшеничные отруби (пищевые волокна) и сорбированную на них инактивированную культуру *Saccharomyces cerevisiae* (vini) [141, 210].

### **Лечение пациентов с поражением гастродуоденальной зоны**

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 [188, 189].

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 ИПП, пробиотики, ребамипид)) эрадикационной терапии [211, 212, 213, 214].

Купирование симптомов, связанных с гиперацидностью обеспечивается ИПП. 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 ИПП с увеличением летальности при новой коронавирусной инфекции [195].

Однако, с учетом того, что ИПП 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 [215, 216].

Lo C.H. et al. (2022) в проспективном когортном исследовании (71887 человек, наблюдение 832026 человеко-лет) подтвердив связь применения ИПП 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 ИПП и летальность) [217].

В этой связи, как в период пандемии COVID-19, так и в постковидный период прием ИПП 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].

**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) [177, 218].**

#### 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- $\alpha$ ) [175, 176, 177].

Ряд работ показал положительное влияние ребамипида в отношении микробиоты [219], а также способность уменьшать адгезию патогенных бактерий (*Helicobacter pylori*), к СО ЖКТ, что используется для улучшения эффективности эрадикационной терапии [220, 221, 222].

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 [177].

Канцеропротективный эффект препарата реализуется за счет восстановления активности сигнального пути sonic hedgehog, что способствует обратимости атрофии клеток СО желудка; положительного влияния на регрессию кишечной метаплазии и интраэпителиальной неоплазии; противовоспалительного, антицитокинового и антиоксидантного действия [188, 189].

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 [188].

Ребамипид является препаратом патогенетического лечения НПВП-ассоциированной гастропатии. Регуляция синтеза простагландинов E2 и I2 обеспечивает усиление защитных свойств СО желудка и воздействие на факторы кислотно-пептической 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) [188, 189, 223, 224].

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

### **Лечение пациентов с поражением кишечника**

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 нормализации проницаемости барьера СО кишечника пациентам с поражением кишечника рекомендован ребамипид (100 мг 3 раза в день в течение 8 недель) (УУР-В, УДД-2).**

#### Комментарии

Ребамипид – 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 (окклюдинов и клаудинов) и усиливает плотные межклеточные контакты, обеспечивая стабильность кишечного барьера [141, 175, 177, 225, 226, 227, 228, 229].

В работе Ратниковой А.К. и соавт. (2022) была подтверждена высокая безопасность и переносимость ребамипида (Ребагит, ПРО.МЕД.ЦС. Прага а.о.) по 100 мг 3 раза в день длительностью 8 недель у пациентов с COVID-19, показан его эффект по нормализации показателей кишечной проницаемости (содержания зонулина в кале), уменьшения эндотоксемии (уровня фекального эндотоксина), модуляции микробиома, благодаря чему достигалось более быстрое восстановление структуры и функции кишечника, регрессии клинических проявлений поражения кишечника (метеоризма, уменьшение и нормализация диаметра ободочной кишки, снижение протяженности расширенной толстой кишки), чего не отмечено у больных, не принимавших ребамипид [186].

**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, фекальная трансплантация. (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, 230].

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 [230, 231, 232].

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 [233].

Действие пребиотиков основано на избирательной стимуляции размножения и роста определенных видов бактерий, для которых они являются пищевыми субстратами: фруктоолигосахариды (галактоолигосахариды) – для родов 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 пробиотиков 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, Pediococcus, Lactococcus, Propionibacterium, Streptococcus, грибы рода Saccharomyces. В качестве пребиотиков представлены галактоолигосахариды, инулин, олигофруктоза, лактулоза, полисахариды, фруктоолигосахариды и пищевые волокна [233].

Рекомендации профессиональных врачебных и медицинских сообществ в мире по проблеме питания в период пандемии COVID-19 широко включают пищевые продукты, обладающие пребиотическим потенциалом. Рекомендуется 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 [234].

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 [235].

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 (4 г бутирата натрия в день), L-триптофана (4 мг/кг массы тела в день) и витамина D3 (5000–5000 мг/кг массы тела в день; 10,000 МЕ в день) в дополнение

к диете пациента на фоне оптимально подобранной терапии антибиотиками и противовоспалительными молекулами [236].

В последнее время все больше внимания уделяется проблеме использования пробиотиков и пребиотиков для профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома [237, 238].

Продуцируемые пробиотиками вещества способны к непосредственному взаимодействию в кишечнике, активации множество 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 [239, 240, 241].

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 [242, 243].

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) [244].

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 [245, 246, 247].

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 [248].

Kageyama Y. Et al. (2021) проведено одгрупповое 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 [249].

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 [250].

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 [251, 252, 253].

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) [6].

*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 [254].

Особую актуальность в постковидный период имеет использование пробиотического штамма *Bifidobacterium longum* 35624, который доказал свою эффективность в купировании таких симптомов, как абдоминальная боль и вздутие живота, нормализации частоты и консистенции стула у пациентов с функциональными заболеваниями кишечника [233]. 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) [233].

Особую актуальность в условиях пандемии COVID-19 является использование трансплантации фекальной микробиоты, которая может использоваться для лечения рецидивирующей инфекции *Cl. difficile* [255].

**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 [256].

Сравнительная оценка препаратов показала высокую эффективность и безопасность при СРК гиосцина бутилбромида, пинаверия бромида, мебеверина [229, 257, 258, 259].

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 [229, 260, 261, 262].

**Для пациентов с гастроэнтерологическим постковидным синдромом и диареей дополнительно могут использоваться: смектит диоктаэдрический, рифаксимин, про- и пребиотики, 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 [263].

По данным систематического обзора и мета-анализа Menees S.B. et al. (18 исследований, 1803 пациента) использование рифаксимины (невсасывающегося антибиотика) коротким курсом купирует диарею и уменьшает вздутие живота при СРК с диареей [264].

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 [265, 266].

В метаанализе Ford A.C. et al (2014) (43 исследования) подтверждена безопасность и эффективность пробиотиков в отношении основных симптомов СРК [267].

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

В Российских клинических рекомендациях по СРК определены требования к надлежащему качеству пробиотических препаратов: оболочка обеспечивает прохождение по ЖКТ, высвобождение и доставку необходимого количества бактерий в кишечник; препарат содержит не менее миллиарда бактериальных клеток в таблетке / капсуле и способствует элиминации патогенных микроорганизмов в кишечнике, не влияя на другие полезные бактерии [229].

Отечественными учеными разработана биологически активная добавка, содержащая *Bifidobacterium bifidum* (не менее  $1 \times 10^9$  КОЕ) + *Bifidobacterium longum* (не менее  $1 \times 10^9$  КОЕ) + *Bifidobacterium infantis* (не менее  $1 \times 10^9$  КОЕ) + *Lactobacillus rhamnosus* (не менее  $1 \times 10^9$  КОЕ) показавшая эффективность в отношении уменьшения боли в животе, нормализации характеристик стула [269, 270, 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, 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].

Лоперамид может симптоматически использоваться для контроля диареи, однако необходимо учитывать его взаимодействие с ритонавиром [38] 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 [273].

**Лечение пациентов с гастроэнтерологическим постковидным синдромом и запором дополнительно включает: пищевые волокна (пшеничные отруби), слабительные средства, увеличивающие объем каловых масс (псиллиум); осмотические слабительные средства, (лактолоза, 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 [274].

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].

При недостаточной эффективности диетических мероприятий рекомендовано использование оболочки семян подорожника овального (псиллиума), что позволяет увеличить объем содержимого кишечника и, таким образом, стимулировать его моторику [275, 276, 277, 278].

**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 последствия – обучающий эффект – нормальная моторная функция кишечника после окончания курса приема препарата.

Лактитол является полусинтетическим дисахаридом, осмотическими свойствами обладают его метаболиты – короткоцепочные жирные кислоты (молочная, масляная, уксусная, пропионовая), которые понижают внутрикишечный рН, 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 [279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288].

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») [289, 290].

При неэффективности слабительных средств, сохранении симптомов запора, для обеспечения полноценного опорожнения кишечника рекомендовано использование прукалоприда, воздействующего на серотониновые рецепторы, сроком до 4-6 недель [278, 291, 292].

### **Лечение пациентов с поражением печени**

Лечение пациентов с поражением печени основано на изменении образа жизни (исключении вредных привычек), характера питания, использовании гепатотропных лекарственных препаратов.

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 [293].

При инфекции COVID-19 и в постковидном периоде нагрузка на печень увеличивается как следствие тяжелой интоксикации, приема НПВП, противовирусных и антибактериальных средств, других симптоматических препаратов, что требует динамического 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 [294].

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 [295].

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 плеiotропными эффектами, обладающие многонаправленным действием, а также позволяющие существенно снизить лекарственную нагрузку на печень и риск ее лекарственного поражения.

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 длительностью 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 плеiotропные молекулы, влияющие на несколько патологических процессов и позволяющие уменьшить количество используемых медикаментов. В международном исследовании «УСПЕХ» показано, что использование УДХК (Урсосан®) 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 [296].

УДХК обладает антифибротическим, иммуномодулирующим и регулирующим апоптоз действием, что актуально в комплексной терапии новой коронавирусной инфекции и ее последствий (профилактики фиброза легких) [297, 298].

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 [299], значительно уменьшала липополисахарид-индуцированный отек легких и воспалительные изменения в легких за счет стимуляции выведения жидкости из альвеол [300].

С учетом системного иммуномодулирующего, противовоспалительного, цитопротективного, антиапоптотического действия УДХК инициировано проведение клинических исследований у пациентов с инфекции COVID-19 и ее последствиями [301, 302].

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 [303].

Оригинальный препарат, включающий инозин+меглюмин+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 активирует 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 [304].

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 [305, 306, 307, 308].

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 [309, 310].

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 метаболизм 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 [311,312,313].

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, такими как L-орнитин-L-аспартат [314].

L-орнитин-L-аспартат усиливает метаболизм аммиака и играет основную роль в превращении аммиака в мочевины, уменьшая гипераммониемию. Эффективность и безопасность L-орнитин-L-аспартата, как средства, снижающего уровень аммиака и уменьшающего клинические проявления печеночной энцефалопатии, была продемонстрирована в метаанализе ряда рандомизированных контролируемых исследований [315].

Клинические эффекты адеметионина реализуются через участие в трех основных типах биохимических реакций: метилирование, транссульфирование, 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 холестазом, у больных с алкогольной болезнью печени, НАЖБП, лекарственными и токсическими поражениями печени [316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323].

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 [324, 325, 326].

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.

Исследования многокомпонентного препарата 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- $\kappa$ B), иммуномодулирующей компонент – цинк (активация врожденных механизмов противовирусной защиты). Препарат обеспечивает нормализацию им уровней провоспалительных цитокинов IL-6, TNF- $\alpha$ , значительное снижение активности АСТ, АЛТ [327, 328, 329, 330].

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

Использование препарата Лаеннек в составе комплексной терапии пациентов с новой 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 [331, 332, 333, 334, 335, 336].

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.

Для морфолиний-метил-триазилилтиоацетата характерно антиоксидантное и мембраностабилизирующее действие за счет тиольной группы, которая обеспечивает восстанавливающую способность и является акцептором электронов от активных форм кислорода. Препарат активизирует аэробный и анаэробный пути окисления глюкозы, восстанавливает макроэргический, снижает уровень лактацидоза в гепатоцитах, оказывает дополнительное антиангинальное действие. В исследовании ТРИГОН–1 установлено, что прием морфолиний-метилтриазилил-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) можно проводить в два этапа: в/в капельно 100 мг (4 мл) в течение 5 дней; затем перорально 600 мг в сутки 1 месяц [337, 342].

### **Лечение пациентов с поражением поджелудочной железы**

При формировании подходов к ведению таких пациентов необходимо руководствоваться требованиями Приказа Министерства здравоохранения РФ от 17 февраля 2022 г. N 86н «Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при хроническом панкреатите (диагностика и лечение)» [343].

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: микротаблетки 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» [343, 344, 345, 346, 347, 348, 349].

### **Ведение гастроэнтерологических коморбидных пациентов с постковидным синдромом.**

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 [350, 351].

Наличие сопутствующей патологии приводило к увеличению частоты кишечных симптомов до 51%, в виде диареи, кишечной диспепсии, запоров, болей в нижней части живота [352]. Причины носили комплексный характер: прямое токсическое влияние вируса на энтероциты, использование антибиотиков, сопутствующая патология, ишемические изменения (4%) [353].

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 [354].

В нескольких исследованиях были описаны холангиопатические изменения, которые проявлялись как повышением уровня щелочная фосфатаза и ГГТП, так и радиологической подтвержденной аномалией структуры желчевыводящих путей [355]. Данные изменения рассматривались в контексте прямого цитотоксического эффекта вируса на клетки билиарного тракта и также сопутствующего медикаментозного повреждения, и требовало длительной терапии препаратами урсодеоксихолевой кислоты.

Сопутствующая патология, необходимость использования значительного количества препаратов, в том числе обладающим прямым цитотоксическим действием на клетки слизистой оболочки желудка, приводили к значительным росту эрозивно-язвенных поражений у данной категории пациентов [356]. Риск развития кровотечения у данной категории пациентов на фоне приема прямых антикоагулянтов требует своевременного контроля и терапии этих состояний.

### **Особенности диетического лечебного питания при COVID-19 с поражением ЖКТ**

Пациентам с тяжелой тяжестью течения COVID-19 может потребоваться энтеральное или парентеральное питание, в то время как при легкой и средней тяжести потребуются квалифицированное консультирование по вопросам питания для купирования симптомов недоедания и/или лечения уже существующих сопутствующих заболеваний [357].

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 [357, 358, 359].

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 компартментов 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 [359, 360, 361].

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 [362].

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

Имеющаяся или возникшая белково-энергетическая недостаточность является фактором риска развития тяжелого течения постковидного синдрома [357, 363, 364].

Важным прогностическим фактором является уровень сывороточного альбумина у пациентов с COVID-19, который играет большую роль в адекватном иммунном ответе [357, 365]. 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 [366].

### Лечебное питание при COVID-19

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 саморазрешающейся воспалительной реакции без дополнительного повреждения клеток и тканей;
- привносить элементы, обеспечивающие детоксикацию; облегчающие организму работу с катаболитами 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 [367].

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 [368].

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, 369, 370] и в связи с этим питание должно дополнительно обеспечить:

- восстановление моторики;
- восстановление микрофлоры кишечника;
- восстановление барьерной функции слизистой оболочки ЖКТ;
- детоксикация;
- снижение проявление 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) [357, 371, 372].

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 [357, 371, 372, 373].

- соблюдать режим дробного питания (6-8 приемов), в зависимости от состояния больного [371, 372, 374, 375];

- механическое щажение должно соблюдаться во всех приемах пищи [376, 377, 378, 379];

- ограничить потребление поваренной соли < 6-10 [371, 373, 380];

Диета должна:

- нормализовать моторику желудочно-кишечного тракта [357, 371];

- содержать антиоксиданты, железо, цинк, селен, медь, магний, пищевые волокна и витамины [381];

- включать продукты, обладающие свойствами пребиотика, для обеспечения субстрата, обеспечивающего развития нормальной микрофлоры [371, 373, 382, 383];

- 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 [381, 384];

- обеспечивать организм витаминами А, С, Е, D, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>3</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, РР [385];

- 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 [371];

- исключать употребление продуктов, вызывающих сильное желчегонное действие (жирные продукты, отруби, овощные соки, сырые овощи и фрукты) [371, 373].

- 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) [371, 373].

- ограничить продукты, стимулирующие желудочную секрецию (крепкие наваристые супы, сало, жареные блюда, соленые сыры, крепкий чай и кофе) [371, 373].

Рекомендованная диета подобна диете №13, № 4 и № 4 б по С.М. Певзнеру [373, 375].

ESPEN рекомендует обеспечить потребление витаминов и микроэлементов в размере суточных норм потребления [386].

Лечебное питание является неотъемлемым компонентом лечебного процесса и включает в себя пищевые рационы с установленным химическим составом, энергетической ценностью, состоящие из определенных продуктов [371, 373].

Недостаточность питания приводит к снижению адаптационных возможностей организма, что осложняет лечение пациента и ведет к пролонгированию и обострению заболевания. Необходим 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 ЛЕОВИТ GASTRO 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 [387, 388, 389, 390, 391, 392, 393].

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 [367, 382, 384, 394, 395, 396, 397, 398, 399].

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 [375]. 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 [375].

2. 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 [381, 392, 400, 401, 402, 404, 405].

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 [404, 406].

3. 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 [387, 400, 401, 402, 403].

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 [407].

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

4. Учитывая значительные изменения кишечного микробиома, происходящего при COVID-19, целесообразно проводить коррекцию дисбиоза, которая предполагает комплексный подход. Прежде всего, это патогенетическое 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. Мероприятия 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. [408], нормализуют иммунный ответ.

Нормализация микрофлоры позволяет также снизить возможность развития антибиотико-ассоциированной диареи, в т.ч. вызванной *Clostridium difficile* [233, 383]. В связи с этим целесообразно в диетотерапии использовать специализированные лечебные продукты со свойствами пребиотиков, содержащие лактозу, олигополисахариды, пектин, инулин, другие пищевые волокна – специализированные лечебные диетические и профилактические продукты: Кисель Желудочный ЛЕОВИТ, Напиток для детоксикации и Кисель Общеукрепляющий ЛЕОВИТ, 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 [388, 389, 390, 391, 392, 393, 409, 410]. 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, 411]. 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 [412] и пре- и пробиотиков [127, 413].

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 [405, 414].

Нельзя употреблять газированные напитки, молоко, кофе [371].

Используются наряду с пробиотиками пребиотики и адсорбенты [411].

При присоединении *Clostridium 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 витамины А, С, Е или другие доступные напитки аналогичного действия [371, 372, 373, 374]. Прием указанных лечебных или профилактических витаминосодержащих продуктов рекомендуется 1-2 раза в день в соответствии с выраженностью имеющегося дефицита [371, 372, 373, 374].

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 [371, 372, 373, 374]. В данном случае использование специализированного продукта лечебного питания «Напиток для детоксикации» позволяет снизить показатели АЛТ, АСТ, ГГТ и билирубина в крови [381, 404, 405].

Лечебное питание при среднем и тяжелом течении COVID-19 пациентов, не способных самостоятельно принимать пищу следует проводить в соответствии с Временными рекомендациями МЗ РФ [411] и с учетом стандартных рекомендаций по нутритивной поддержке [367, 382, 386, 368].

Если пациент получал парентеральное питание, то он переводится на энтеральное питание, которое проводится через зонд или маленькими глотками, 7-8 раз в день [362, 382, 367]. Энтеральное питание, при отсутствии стрессорной гипергликемии [362] 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 пациентов в тяжелом состоянии или имеющих сопутствующие заболевания [362, 367, 416].

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 [405, 406], 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.

## 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"> <li>• Уменьшение явлений диспепсии</li> <li>• Снижение явлений дискомфорта</li> <li>• Противовоспалительное действие (снижение СОЭ, СРБ)</li> <li>• Активизация работы детоксицирующих органов (снижение концентрации АСТ, АЛТ и ГГТ)</li> <li>• Нормализация уровня глюкозы;</li> <li>• Гипохолестеринемическое действие</li> <li>• Восполняет дефицит нутриентов</li> </ul>	1-2 раза в день в составе приема пищи или самостоятельно
2	Каша овсяная с травами и семенем льна	Продукт питания для щадящей диеты	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Уменьшение явлений диспепсии</li> <li>• Уменьшение болей</li> <li>• Снижение явлений дискомфорта</li> </ul>	1-2 раза в день в составе приема пищи или

		Источник пребиотиков, витаминов А, С, Е, РР, В1, В2, В5, В6, В9, В12, РР, цинка гастронутриентов	<ul style="list-style-type: none"> <li>Противовоспалительное действие (снижение СОЭ, СРБ)</li> <li>Активизация работы детоксицирующих органов (снижение концентрации АСТ, АЛТ и ГГТ)</li> <li>Нормализация уровня глюкозы;</li> <li>Гипохолестеринемическое действие</li> <li>Восполняет дефицит нутриентов</li> </ul>	самостоятельно
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"> <li>Снижение явлений дискомфорта</li> <li>Противовоспалительное действие (снижение СОЭ, СРБ)</li> <li>Активизация работы детоксицирующих органов (снижение концентрации АСТ, АЛТ и ГГТ)</li> <li>Нормализация уровня глюкозы;</li> <li>Гипохолестеринемическое действие</li> <li>Нормализация белкового обмена (улучшение параметров протеинограммы повышение концентрации альбумина,)</li> <li>Улучшение репаративных процессов, улучшение эпителизации</li> <li>Восполняет дефицит нутриентов</li> </ul>	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"> <li>Восполнение дефицита питательных веществ, в т.ч. белка</li> <li>Ускорение эпителизации</li> <li>Источник энергии</li> <li>Нормализация белкового обмена</li> <li>Нормализация цикла Кребса</li> <li>Общеукрепляющее действие</li> </ul>	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"> <li>Уменьшение явлений диспепсии</li> <li>Уменьшение болей</li> <li>Снижение явлений дискомфорта</li> <li>Противовоспалительное действие (снижение СОЭ, СРБ)</li> <li>Антиоксидантное действие</li> <li>Снижение уровня ПОЛ</li> <li>Улучшение репаративных процессов, улучшение эпителизации</li> <li>Повышение качества жизни</li> <li>Улучшает иммунный статус</li> </ul>	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"> <li>Восстановление активности ферментных систем, I и II фазы метаболизма</li> <li>Нормализация цикла Кребса</li> <li>Повышение антитоксической функции печени</li> <li>Повышение антиокислительной активности организма</li> <li>Восполнение дефицита витаминов (С, В2, В6, РР) и микроэлементов (Zn, Mn, Se)</li> <li>Нормализация деятельности микробиома</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>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</li> </ul>
7	Напиток при вирусных заболеваниях с витамином D	Продукт питания для щадящей диеты. Источник витаминов (С,	<ul style="list-style-type: none"> <li>Восполнение дефицита витаминов (С, рутин, D), кальция</li> <li>Нормализация деятельности микробиома.</li> <li>Общеукрепляющее действие</li> </ul>	1-2 раза в день

		рутина, D), кальция. Содержит прополис Содержит элементы для регидратации. Пребиотик	
--	--	---	--

### **Питание пациентов с постковидным синдромом**

В 2003 г. решением Комитета министров Совета Европы клиническое питание и/или нутриционная поддержка были признаны обязательным компонентом лечения всех пациентов без исключения. Показано, что эти виды лечения являются независимым лечебным фактором, улучшающим исходы лечения, кратко- и долгосрочные прогнозы, а также снижающим частоту осложнений, включая пребывание пациентов в ОРИТ [417].

В свою очередь, за период пандемии COVID-19 роль и значимость клинической диетологии существенно возросли [418].

Это объясняется, с одной стороны, постоянной необходимостью предоставлять клиницистам быстро меняющиеся и передовые методы активной нутриционной поддержки пациентов с тяжелыми формами COVID-19, а с другой, обеспечивать диетическое сопровождение пациентов в постковидном периоде. По своей сути, терапии питанием стала принадлежать ведущая роль в формировании интегрированных систем реабилитации пациентов с постковидным синдромом. Их устойчивость - это залог успеха к будущим волнам пандемии, а также надежный критерий, позволяющий распределять пациентов на тех, кто нуждается в стационарном этапе реабилитации и тех, кому требуется реабилитация по месту жительства без госпитализации.

Анализ литературы показывает, что терапия питанием, включающая методы диагностики белково-энергетической недостаточности (БЭН) и использование адекватной диетотерапии и/или нутриционной поддержки, должна быть фундаментальной частью лечения пациентов не только с острой, но и с перенесенной инфекцией COVID-19.

Основными причинами развития БЭН в постковидном периоде являются:

- повышенные потребности в энергии и белке, обусловленные последствиями лихорадки, сепсиса и полиорганной недостаточности;
- снижение потребления пищи из-за сохраняющихся дисфагии, аносмии, плохого аппетита, синдрома хронической усталости и др.;
- длительное пребывание в ОРИТ с потерей массы и функции скелетных мышц;
- коморбидность пожилых пациентов и, в первую очередь, страдающих сопутствующей патологией органов пищеварения.

Оценка риска и выявление недостаточности питания должны быть ранним шагом в общей оценке всех пациентов. Первоначальный скрининг БЭН должен проводиться по

критериям NRS-2002. В недавнем документе, одобренном обществами клинического питания во всем мире, также были представлены критерии GLIM (Глобальная инициатива по борьбе с недоеданием) для диагностики недостаточности питания. Выявление рисков и наличия недостаточности питания должно проводиться как можно раньше в отношении категорий пациентов повышенного риска, включая пожилых и лиц, страдающих хроническими заболеваниями. Для дальнейшей оценки БЭН положительных пациентов могут использоваться различные инструменты, общепринятые в клинической практике. К ним относятся шкалы основанные на оценке клиничко-лабораторных или клиничко-соматометрических показателей. Более тонкие критерии включают оценку состава тела и его важнейших компонентов – клеточной и внеклеточной массы тела: метод биоимпедансометрии, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, магнитно-резонансная томография и др. Установлено, что наиболее функционально активной, обеспечивающей биологический статус организма является обезжиренная масса тела, состоящая из мышечного и скелетного компонентов, которым противопоставляется менее активная жировая ткань. Весьма перспективными и точными методами определения потребности пациентов в энергии являются методы прямой или непрямой калориметрии, которые отражают фактические энергозатраты пациента. В ходе исследования сравнивают количество углекислого газа и кислорода во вдыхаемом и выдыхаемом воздухе. При непрямой калориметрии также рассчитывается дыхательный коэффициент, отражающий число молекул углекислого газа, образующихся на одну молекулу потребленного кислорода. Дыхательный коэффициент зависит от вида энергетического субстрата. Для углеводов он равен 1.0, для белков – 0.8 и для жиров – 0.7. Важно, что снижение уровня выработки углекислого газа вызывает снижение частоты и глубины дыхания. В этих случаях необходимо соблюдать два условия: избегать избытка калорий и своевременно заменять углеводы жирами.

Основные принципы диетологического сопровождения пациентов в постковидном периоде предполагают:

- адекватное обеспечение организма энергией, белками, жирами и углеводами;
- быстрое разрешение воспалительного процесса;
- дезинтоксикацию организма;
- повышение иммунитета и общей реактивности организма;
- коррекцию микробно-тканевого комплекса кишечника и предотвращение возможных отрицательных влияний антибактериальной терапии;
- терапию сопутствующей патологии.

Энергетические потребности могут достигать 30 ккал\кг\сут., которые зависят от фактического состояния питания пациентов, возраста, пола и уровня физической активности. В качестве практических стратегий увеличения потребления энергии следует рекомендовать дробное питание и запрещение употребления продуктов с маркировкой «низкокалорийный». При низкой эффективности перорального питания в состав лечебного рациона могут вводиться готовые к употреблению малообъемные пероральные

пищевые смеси (класса «Пульмо» и др.) – метод сипинга. Дополнительное питание следует проводить, начиная с 400 ккал/сутки, и оценивать не ранее чем через один месяц применения.

Потребность в белке должна достигать 1.3-1.5 гр\кг, чтобы избежать дальнейших потерь мышечной массы и профилактировать развитие саркопении [419].

Рекомендуется включать в рацион питания высококачественные белки, как растительного, так и животного происхождения, при каждом приеме пищи и перекусе. Кроме того, дополнять белковый компонент питания могут пищевые добавки с повышенным содержанием аргинина и глутамина из-за их известной роли в модуляции иммунного ответа [364].

Предпочтительными источниками энергии являются углеводы и жиры. Однако, было установлено, что у пациентов с постковидным синдромом повышается воспалительная активность в организме. Аналогичный процесс лежит в основе возрастных болезней, таких как гипертония, атеросклероз, сахарный диабет и др. Диетический воспалительный индекс (DII) является недавно разработанным диетическим инструментом оценки воспаления. Он получен из анализа нескольких баз данных для измерения воздействия 45 специфических видов пищи на воспалительные биомаркеры, включая IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  и С-реактивный белок. Установлено, что включение в рацион питания пациентов цельнозерновых злаков, фруктов и бобовых культур обладает наименьшей способностью вызывать воспаление. Из рациона питания следует исключить сахар и продукты с высоким гликемическим индексом, среди которых изделия из просеянной муки, картофель и рис [420, 421].

В этот список также внесены пальмовое, подсолнечное, кукурузное, соевое масло, маргарин, красное мясо и изделия из него: сосиски, сардельки и другие продукты глубокой переработки. Напротив, рацион питания обогащенный продуктами с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот: жирная морская рыба, льняное и рапсовое масло является предпочтительным. Показано, что омега-3 жирные кислоты подавляют репликацию вирусов в оболочке, таких как COVID-19, возможно, снижая риск новых инфекций [422].

Кроме того, включение в рацион питания оливкового масла первого отжима обеспечивает поступление мононенасыщенных жирных кислот, токоферолов и полифенолов, которые продемонстрировали свои противовоспалительные и антиоксидантные свойства [423].

У пациентов с постковидным синдромом и выраженной БЭН рекомендуется постепенно повышать энергетическую ценность суточного рациона (с 2400 до 2800 ккал\сут) с увеличением содержания белков (до 110–120 г), жиров (80–90 г) и некоторым ограничением углеводов (250–350 г). Это стимулирует репаративные процессы, продукцию антител, а также профилактирует развитие лейкопении. Разрешается включение в рацион продуктов, стимулирующих желудочную секрецию и внешнесекреторную деятельность поджелудочной железы (мясные и рыбные бульоны, соусы, пряности, приправы, соки и т. д.).

Адекватное потребление витаминов и минеральных веществ с пищей имеет решающее значение для правильного функционирования иммунной системы и поддержания функциональных резервов организма. Показано, что у госпитализированных пациентов с COVID-19 наблюдается комбинированный дефицит витаминов и микроэлементов, особенно витамина D (у 76% пациентов) и селена (у 42%). Уровень 25(OH)D в крови достоверно коррелирует с показателями госпитализации и летальности у пациентов с COVID-19 [424].

Клиническая полезность витамина D в постковидном периоде реализуется через следующие механизмы: индукция выработки кателицидинов и дефензинов, снижение репликации вируса и сохранение неповрежденных эпителиальных слоев [425], а также уменьшение выработки провоспалительных цитокинов [426].

Консенсус экспертов ESPEN рекомендует суточную дозу витамина D всем пациентам с постковидным синдромом [418].

Положительное влияние также оказывают продукты, богатыми витамином C и P (черноплодная рябина, шиповник, черная смородина, лимоны) и солями фосфора и магния. Для нормализации микробно-тканевого комплекса кишечника и профилактики осложнений антибактериальной терапии в рацион включают свежие фрукты и овощи, пищевую клетчатку (эубикор, обладающий мощным пребиотическим эффектом и др.). Становится очевидным, что в условиях постагрессивной реакции организма именно кишечник становится основным эндогенным очагом инфекции и источником неконтролируемой транслокации микробов и их токсинов в кровь, что лежит в основе формирующейся системной воспалительной реакции. Важно помнить, что зелень с высоким содержанием щавелевой кислоты (щавель, шпинат и др.), которая способствует выведению кальция из организма, следует ограничить.

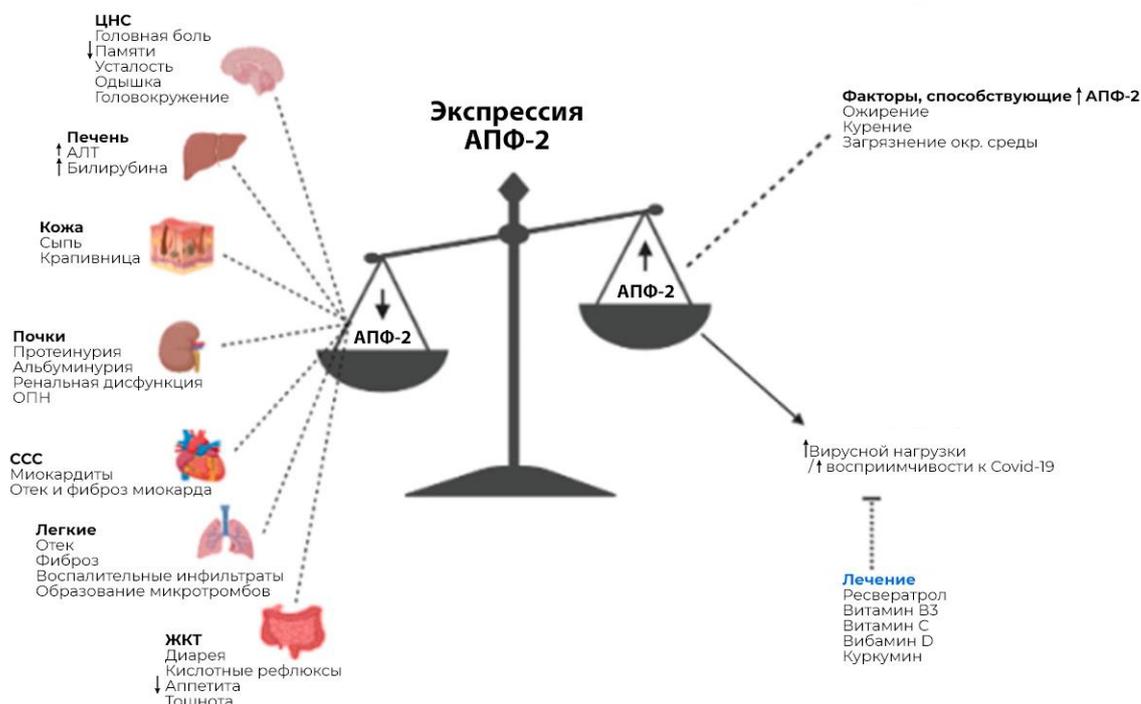
Чрезвычайно важный фактор – своевременное выявление и коррекция питательной поддержки с учетом сопутствующей патологии. Лечение гастроинтестинальных симптомов у пациентов с постковидным синдромом проводится в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

### **Роль оси ACE2-Ang (1-7)-Mas в осложнениях после COVID-19 и ее диетическая модуляция**

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 [427, 428].

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 [429].

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



(Адаптировано из 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.)

Показано, что определенные пищевые компоненты изменяют экспрессию ACE2 и его активность [430].

**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 [431].

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 [432].

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 [433].

Результаты многих исследований свидетельствуют о прогностической роли дефицита витамина Д в развитии неблагоприятного течения и исходов инфекции COVID-19 [434, 435].

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 [426, 436], можно предположить эффективность его использования у данной категории пациентов, особенно пожилого возраста [437].

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 [438, 439].

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 [440], что обуславливает целесообразность его использования в питании пациентов с постковидным синдромом.

**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 потенциально провоспалительных штаммов *Ruminococcus gnavus*, *R. torques*, *Rothia*, *Bacteroides vulgatus* и *B. dorei* наряду со снижением численности противовоспалительных бутират-продуцирующих бактерий *Faecalibacterium prausnitzii* и *Eubacterium rectale* и

уменьшением микробного разнообразия [70, 441, 442, 443]. Дисбиотические нарушения могут сохраняться более 6 месяцев после перенесенной инфекции COVID-19 [444], выступая потенциальным триггером постковидного синдрома раздраженного кишечника [48]. Недавно было показано, что дисбиоз кишечника после COVID-19 может сохраняться даже более 1 года и при этом тесно связан с симптомами постковидного синдрома [441]. Стойкий дисбиоз кишечника у пациентов с постковидным синдромом характеризуется обогащением потенциально патогенными бактериями, такими как *Erysipelatoclostridium ramosum*, *R. gnavus*, *Clostridium bolteae* и *Flavonifractor plautii* (ранее известная как *Eubacterium plautii*), а также истощением пробиотических бактерий, таких как *Bifidobacterium adolescentis* и *B. Pseudocatenulatum*, обладающих потенциальным противовоспалительным действием [441]. Подобные изменения могут лежать в основе связи между сниженным разнообразием микробиоты кишечника и высоким уровнем С-реактивного белка у пациентов с длительным течением COVID-19 [443]. Значительное увеличение численности патогенных бактерий одновременно со снижением противовоспалительной микробиоты свидетельствует в пользу заметной связи с устойчивым воспалением кишечника при инфекции COVID-19. Эти изменения впоследствии могут привести к увеличению продолжительности постковидного синдрома. Кроме того, выявлены выявлены паттерны микробиоты, связанные с психоневрологическими и респираторными симптомами, а также с выпадением волос у пациентов с постковидным синдромом [70]. Поскольку потенциально патогенные бактериями значимо связаны с большинством симптомов постковидного синдрома, то эффективная элиминация этих бактерий с помощью диетических вмешательств и других методов модуляции микробиоты может способствовать скорейшему разрешению клинических симптомов [441].

Доказано существование оси «АСЕ2-микробиота кишечника». Результаты ряда исследований свидетельствуют, что комменсальная микробиота играет важную роль в регуляции экспрессии АСЕ2 в толстой кишке [445]. Снижение уровня АСЕ2 у пациентов в постковидном периоде может лежать в основе развития дисбиоза, обусловленного изменением транспорта аминокислот в кишечном эпителии – механизма, связанного с выработкой антимикробных пептидов [446], и моторных нарушений ЖКТ [447].

Учитывая существование взаимосвязи «АСЕ2-микробиота кишечника», а также роль дисбиоза ЖКТ в патогенезе постковидного синдрома, 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, таких как витамины, селен, цинк, флавоноиды, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и др. [233, 235, 448, 449, 450].

Употребление продуктов с высоким содержанием пищевых волокон может существенно облегчить тяжесть симптомов у пациентов с постковидным синдромом, что связано с подавлением патобионтных штаммов *Bacteroides* и обогащением провоспалительных бактерий *Oscillibacter*, *Sellimonas*, *Bifidobacterium*, *Blautia*, *Lactobacillus*, *Faecalitalea*, *Anaerofustis*, *Negativibacillus*, *Merdibacter* и *Eubacterium*, многие из которых являются продуцентами короткоцепочечных жирных кислот [235].

Пробиотические добавки, содержащие штаммы молочнокислых бактерий, например, такие как *Lactobacillus plantarum* СЕСТ30292, *L. plantarum* СЕСТ7484, *L. plantarum* СЕСТ7485 и *Pediococcus acidilactici* СЕСТ7483, хорошо переносятся и могут уменьшать продолжительность желудочно-кишечных и негастроэнтерологических симптомов, как у пациентов с COVID-19, так и в постковидный период, взаимодействуя с иммунной системой организма и не вызывая при этом существенных изменений в составе фекальной микробиоты [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 [452, 453].

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 обществом 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 [6].

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

Перенесенная инфекция COVID-19 может привести к развитию 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, холангиоцитам 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 [456, 457, 458, 459, 460].

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-тканевый 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 [461].

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 функции 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 [462].

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 инактивированную культуру *Saccharomyces cerevisiae* (vini) 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 существования пневмонической инфильтрации и экссудативного плеврита [463].

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.

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, назначается 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 коронарновирусной 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. N906н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «Гастроэнтерология» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Зарегистрировано в Минюсте России 21 января 2013 г. N2664).

При проведении эндоскопических исследований в период пандемии COVID-19 целесообразно руководствоваться Рекомендациями по эндоскопии и клинической практике в гастроэнтерологии [464].

## **Критерии оценки качества медицинской помощи**

Медицинская помощь пациенту по профилю «Гастроэнтерология» осуществляется на основании Приказа от 12 ноября 2012 г. N906н 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 N203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».

## **Список литературы**

1. Kelly BD, Gulati G. Long COVID: the elephant in the room. QJM. 2022 Jan 21;115(1):5-6. doi: 10.1093/qjmed/hcab299. PMID: 34850227; PMCID: PMC8782604.

2. Huang L, Li X, Gu X, Zhang H, Ren L, Guo L, Liu M, Wang Y, Cui D, Wang Y, Zhang X, Shang L, Zhong J, Wang X, Wang J, Cao B. Health outcomes in people 2 years after surviving hospitalisation with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet Respir Med*. 2022 May 11 [Epub ahead of print]. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00126-6. PMID: 35568052
3. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/345824/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-Clinical-case-definition-2021.1-rus.pdf>
4. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 NICE guideline [NG188] [Published date: 18 December 2020] <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>
5. Antoniou KM, Vasarmidi E, Russell AM, Andrejak C, Crestani B, Delcroix M, Dinh-Xuan AT, Poletti V, Sverzellati N, Vitacca M, Witzentrath M, Tonia T, Spanevello A. European Respiratory Society Statement on Long COVID-19 Follow-Up. *Eur Respir J*. 2022 Feb 10:2102174. doi: 10.1183/13993003.02174-2021. Epub ahead of print. PMID: 35144991.
6. Методические рекомендации «Особенности течения Long-COVID-инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия». *Терапия*. 2022; 1 (Приложение): 1–147. Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.1suppl.1-147>
7. 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; 27(19): 2341-2352 [PMID: 34040326 DOI: 10.3748/wjg.v27.i19.2341]
8. de-Madaria E, Capurso G. COVID-19 and acute pancreatitis: examining the causality. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18:3–4.
9. Chai X, Hu L, Zhang Y, Han W, Lu Z, Ke A, Zhou J, Shi G, Fang N, Fan J, Cai J, Lan F. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-nCoV Infection. 2020 Preprint. Available from: [bioRxiv:2020.02.03.931766](https://doi.org/10.1101/2020.02.03.931766).
10. 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;35:414–428.
11. Fändriks L. The angiotensin II type 2 receptor and the gastrointestinal tract. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2010;11:43–48. [PubMed] [Google Scholar]
12. Hashimoto T, Perlot T, Rehman A, Trichereau J, Ishiguro H, Paolino M, Sigl V, Hanada T, Hanada R, Lipinski S, Wild B, Camargo SM, Singer D, Richter A, Kuba K, Fukamizu A, Schreiber S, Clevers H, Verrey F, Rosenstiel P, Penninger JM. ACE2 Links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature*. 2012;487:477–481.
13. 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;289:G614–G626.
14. Azer SA. COVID-19: pathophysiology, diagnosis, complications and investigational therapeutics. *New Microbes New Infect*. 2020;37:100738.
15. 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;96:19–24.
16. Zang R, Gomez Castro MF, McCune BT, Zeng Q, Rothlauf PW, Sonnek NM, et al.. TMPRSS2 and TMPRSS4 promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes. *Sci Immunol*. (2020) 5:eabc3582. 10.1126/sciimmunol.abc3582
17. Sen A, Rothenberg ME, Mukherjee G, Feng N, Kalisky T, Nair N, et al.. Innate immune response to homologous rotavirus infection in the small intestinal villous epithelium at

single-cell resolution. *Proc Natl Acad Sci USA*. (2012) 109:20667–72. [10.1073/pnas.1212188109](https://doi.org/10.1073/pnas.1212188109)

18. Ding S, Zhu S, Ren L, Feng N, Song Y, Ge X, et al.. Rotavirus VP3 targets MAVS for degradation to inhibit type III interferon expression in intestinal epithelial cells. *eLife*. (2018) 7:e39494. [10.7554/eLife.39494](https://doi.org/10.7554/eLife.39494)

19. Yong, S.J. Long-Haul COVID-19: Putative Pathophysiology, Risk Factors, and Treatments. Preprints 2020, 2020120242 (doi: [10.20944/preprints202012.0242.v1](https://doi.org/10.20944/preprints202012.0242.v1)).

20. Phetsouphanh, C. et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nat. Immunol.* 23, 210–216 (2022).

21. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Preprint. *medRxiv*. 2021;2021.01.27.21250617. Published 2021 Jan 30. doi:[10.1101/2021.01.27.21250617](https://doi.org/10.1101/2021.01.27.21250617)

22. Heneka M.T., Golenbock D., Latz E. et al. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimers Res Ther.* 2020; 12(1): 69. <https://dx.doi.org/10.1186/s13195-020-00640-3>.

23. Muccioli L., Pensato U., Cani I. et al. COVID-19-associated encephalopathy and cytokine-mediated neuroinflammation. *Ann Neurol.* 2020; 88(4): 860–61. <https://dx.doi.org/10.1002/ana.25855>.

24. South K., McCulloch L., McColl B.W. et al. Preceding infection and risk of stroke: an old concept revived by the COVID-19 pandemic. *Int J Stroke.* 2020; 15(7): 722–32. <https://dx.doi.org/10.1177/1747493020943815>

25. Bortolato B., Carvalho A.F., Soczynska J.K. et al. The involvement of TNF- $\alpha$  in cognitive dysfunction associated with major depressive disorder: an opportunity for domain specific treatments. *Curr Neuropharmacol.* 2015; 13(5): 558–76. <https://dx.doi.org/10.2174/1570159x13666150630171433>

26. Kaseda E.T., Levine A.J. Post-traumatic stress disorder: a differential diagnostic consideration for COVID-19 survivors. *Clin Neuropsychol.* 2020; 34(7–8): 1498–514. <https://dx.doi.org/10.1080/13854046.2020.1811894>

27. Salabei JK, Fishman TJ, Asnake ZT, Ali A, Iyer UG. COVID-19 Coagulopathy: Current knowledge and guidelines on anticoagulation. *Heart Lung.* 2021 Jan 20;50(2):357-360. doi: [10.1016/j.hrtlng.2021.01.011](https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2021.01.011). Epub ahead of print. PMID: 33524866; PMCID: PMC7816593.

28. Ramlall V., Thangaraj P.M., Meydan C. et al. Immune complement and coagulation dysfunction in adverse outcomes of SARS-CoV-2 infection. *Nat Med.* 2020; 26(10): 1609–15. <https://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-1021-2>.

29. 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; 130(11): 6151–57. <https://dx.doi.org/10.1172/JCI141374>.

30. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021; 27(4): 601–15. <https://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>.

31. Deidda S, Tora L, Firinu D. 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](https://doi.org/10.1080/17474124.2020.1821653). Epub 2020 Nov 24. PMID: 32955375.

32. 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. Epub 2020 Nov 11. PMID: 33176080; PMCID: PMC7673303.
33. 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. PMID: 33572274.
34. Hu, F., Chen, F., Ou, Z. 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* 17, 1119–1125 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41423-020-00550-2>
35. 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: <https://doi.org/10.1101/2020.12.16.423113>
36. 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: <https://doi.org/10.1101/2020.09.17.300996>
37. Castanares-Zapatero D, Chalon 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. PMID: 35594336; PMCID: PMC9132392.
38. Kopel J, Perisetti A, Gajendran M, et al . Clinical insights into the gastrointestinal manifestations of COVID-19. *Dig Dis Sci* 2020;65:1932–9.doi:10.1007/s10620-020-06362-8 pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32447742>
39. 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
40. Morone G., Palomba A., Iosa M. et al. Incidence and persistence of viral shedding in COVID-19 post-acute patients with negativized pharyngeal swab: A systematic review. *Front Med (Lausanne)*. 2020; 7: 562. <https://dx.doi.org/10.3389/fmed.2020.00562>.
41. 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 May 1:S0016-5085(22)00450-4. doi: 10.1053/j.gastro.2022.04.037. Epub ahead of print. PMID: 35508284; PMCID: PMC9057012.
42. Kumar V. How could we forget immunometabolism in SARS-CoV2 infection or COVID-19? *Int Rev Immunol*. 2020 Nov 6:1-36. doi: 10.1080/08830185.2020.1840567. Epub ahead of print. PMID: 33155525
43. Wang EY, Mao T, Klein J. et al. Diverse Functional Autoantibodies in Patients with COVID-19. *medRxiv* [Preprint]. 2020 Dec 12:2020.12.10.20247205. doi: 10.1101/2020.12.10.20247205. PMID: 33330894; PMCID: PMC7743105.
44. Castanares-Zapatero D, Chalon 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. PMID: 35594336; PMCID: PMC9132392.

45. Garvin MR, Alvarez C, Miller JI. Et al. 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. PMID: 32633718; PMCID: PMC7410499.
46. Afrin L B., Weinstock L B., Molderings Gd J. Covid-19 hyperinflammation and post-Covid-19 illness may be rooted in mast cell activation syndrome // *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases*. — 2020. — T. 100. — C. 327–332. — ISSN 1878-3511. — doi:10.1016/j.ijid.2020.09.016
47. Meringer H, Mehandru S. Gastrointestinal post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022 Jun;19(6):345-346. doi: 10.1038/s41575-022-00611-z. PMID: 35383321; PMCID: PMC8981882.
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. PMID: 34887641; PMCID: PMC8613742.
49. Gu S, Chen Y, Wu Z, Gao H, Lv L, Guo F, Zhang X, Luo R, Huang C, Lu H, Zheng B, Zhang J, Yan R, Zhang H, Jiang H, Xu Q, Guo J, Gong Y, Tang L, Li L. Alterations of the Gut Microbiota in Patients With Coronavirus Disease 2019 or H1N1 Influenza. *Clin Infect Dis*. 2020;71:2669–2678.
50. Zuo T, Zhang F, Lui GCY, Yeoh YK, Li AYL, Zhan H, et al.. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology*. (2020) 159:944–55. 10.1053/j.gastro.2020.05.048
51. Din AU, Mazhar M, Waseem M, Ahmad W, Bibi A, Hassan A, Ali N, Gang W, Qian G, Ullah R, Shah T, Ullah M, Khan I, Nisar MF, Wu J. SARS-CoV-2 microbiome dysbiosis linked disorders and possible probiotics role. *Biomed Pharmacother*. 2021;133:110947.
52. Effenberger M, Grabherr F, Mayr L, Schwaerzler J, Nairz M, Seifert M, et al.. Faecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19. *Gut*. (2020) 69:1543–4. 10.1136/gutjnl-2020-321388
53. Fulsang A, Rattray FP, Nilsson D, Nyborg NC. Lactic acid bacteria: inhibition of angiotensin converting enzyme in vitro and in vivo. *Antonie Van Leeuwenhoek*. (2003) 83:27–34. 10.1023/1:1022993905778
54. Barla F, Koyanagi T, Tokuda N, Matsui H, Katayama T, Kumagai H, et al.. The  $\gamma$ -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. *Biotech. Rep*. (2016) 10:105–110. 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. Epub 2021 Jan 31. PMID: 33648648; PMCID: PMC7847702.
56. Francino MP. Antibiotics and the Human Gut Microbiome: Dysbioses and Accumulation of Resistances. *Front Microbiol*. 2015;6:1543.
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;14:e0218384.
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;10:576551. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

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;7:9168.
60. Fanos V, Pintus MC, Pintus R, Marcialis MA. Lung microbiota in the acute respiratory disease: from coronavirus to metabolomics. *JPNIM*. 2020;9:e090139.
61. Mishra GP, Mulani J. Corticosteroids for COVID-19: the search for an optimum duration of therapy. *Lancet Respir Med*. 2021;9:e8.
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;45:892–901. Лечение COVID-19 включает противовирусные препараты: ремдесивир, лопинавир в сочетании с ритонавиром
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;13:53–60.
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;5:562–570.
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;85:111115.
66. Maeda Y, Matsushita M, Yura A, Teshigawara S, Katayama M, Yoshimura M, Watanabe A, Tanaka E, Tsuji S, Kitatobe A, Harada Y, Ohshima S, Katada Y, Hashimoto J, Ogata K, Takahashi T, Tsuji H, Nomoto K, Kumanogoh A, Takeda K, Saeki Y. 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.
67. 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;10:576551.
68. 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;11:590135.
69. Ju Y, Chen W, Liu J, Yang A, Shu K, Zhou Y, Wang M, Huang M, Liao M, Liu B, Zhang Y. Effects of centralized isolation vs. home isolation on psychological distress in patients with COVID-19. *J Psychosom Res*. 2021;143:110365.
70. 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. Epub 2022 Jan 26. PMID: 35082169; PMCID: PMC8814432.
71. Haran JP, 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. PMID: 34403368; PMCID: PMC8564890.
72. 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. PMID: 34071688; PMCID: PMC8198029.

73. 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

74. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell.* 2020;181(2):281–292.e6. doi:10.1016/j.cell.2020.02.058

75. Al Mahmeed W., Al-Rasadi K., Banerjee Y., Ceriello A., Cosentino F., Galia M., Goh S.-Y., Kempler P., Lessan N., Papanas N., et al. Promoting a Syndemic Approach for Cardiometabolic Disease Management During COVID-19: The CAPISCO International Expert Panel. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021;8:787761. doi: 10.3389/fcvm.2021.787761.

76. 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.

77. 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. PMID: 35055050; PMCID: PMC8776154.

78. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Preprint. medRxiv. 2021;2021.01.27.21250617. Published 2021 Jan 30. doi:10.1101/2021.01.27.21250617

79. Abdel-Gawad M, Zaghoul MS, Abd-Elsalam S, Hashem M, Lashen SA, Mahros AM, Mohammed AQ, Hassan AM, Bekhit AN, Mohammed W, Alboraie M. Post-COVID-19 Syndrome Clinical Manifestations: A Systematic Review. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem.* 2022 Mar 28. doi: 10.2174/1871523021666220328115818. Epub ahead of print. PMID: 35346011.

80. 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 Jun 20:1-9. doi: 10.1080/03007995.2022.2081454. Epub ahead of print. PMID: 35726132.

81. 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. PMID: 35329867; PMCID: PMC8948827.

82. Arnold D.T., Hamilton F.W., Milne A. et al Patient outcomes after hospitalization with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax.* 2021; 76(4): 399–401. <https://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216086>.

83. Tenforde M.W., Kim S.S., Lindsell C.J. et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems networkd United States, Marche–June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69(30): 993–98. <https://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6930e1>.

84. Yusuf F, Fahriani M, Mamada SS, Frediansyah A, Abubakar A, Maghfirah D, Fajar JK, Maliga HA, Ilmawan M, Emran TB, Ophinni Y, Innayah MR, Masyeni S, Ghouth ASB, Yusuf H, Dhama K, Nainu F, Harapan H. 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. PMID: 34131481; PMCID: PMC8171196.

85. 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.

86. 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. Epub 2021 Jul 1. PMID: 34217880; PMCID: PMC8245666.

87. Blackett, J. W., Wainberg, M., Elkind, M. S. V. & Freedberg, D. E. Potential long coronavirus disease 2019 gastrointestinal symptoms 6 months after coronavirus infection are associated with mental health symptoms. *Gastroenterology* 162, 648–650.e2 (2022).

88. Al-Aly, Z., Xie, Y. & Bowe, B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature* 594, 259–264 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03553-9>

89. <https://mkb-10.com/>

90. Raveendran A.V., Jayadevan R., Sashidharan S. Long COVID: An overview. *Diabetes Metab Syndr.* 2021; 15(3): 869–75. <https://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2021.04.007>.

91. Antoniou KM, Vasarmidi E, Russell AM, Andrejak C, Crestani B, Delcroix M, Dinh-Xuan AT, Poletti V, Sverzellati N, Vitacca M, Witzentrath M, Tonia T, Spanevello A. European Respiratory Society Statement on Long COVID-19 Follow-Up. *Eur Respir J.* 2022 Feb 10:2102174. doi: 10.1183/13993003.02174-2021. Epub ahead of print. PMID: 35144991.

92. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Preprint. medRxiv. 2021;2021.01.27.21250617. Published 2021 Jan 30. doi:10.1101/2021.01.27.21250617

93. 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. Epub 2021 Jun 7. PMID: 34111579; PMCID: PMC8180450.

94. Carfi A., Bernabei R., Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA.* 2020; 324(6): 603–5. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.12603>.

95. Mehandru, S. & Merad, M. Pathological sequelae of long-haul COVID. *Nat. Immunol.* 23, 194–202 (2022).

96. 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. Epub 2022 Jan 31. PMID: 35720240; PMCID: PMC9177081.

97. 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. Epub 2022 Jan 12. PMID: 35246288; PMCID: PMC8752286.

98. Anaya J.-M., Rojas M., Salinas M.L. et al. Post-COVID syndrome. A case series and comprehensive review. *Autoimmun Rev.* 2021; 20(11): 102947. <https://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102947>.

99. 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. PMID: 33923972; PMCID: PMC8073248.

100.COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 NICE guideline [NG188]Published date:18 December 2020] <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>

101.Liang L., Yang B., Jiang N. et al. Three-month follow-up study of survivors of coronavirus disease 2019 after discharge. *J Korean Med Sci*. 2020; 35(47): e418. <https://dx.doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e418>.

102.Vorobyev P., Vorobiev A., Darmodekhina D. Report on postcovid syndrome in the CIS \*and other countries with a Russian speaking population. 2020 // <https://drive.google.com/file/d/1Z9LY72WbuYOtS4znmwQrdXpbXKplHRafU/view>

103.Шилов С.Н. Постковидный синдром: поражения системы пищеварения и возможности профилактики. Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Наука и социум», no. XIX, 2022, pp. 157-160. doi:10.38163/978-5-6046740-7-9\_2022\_157

104.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*, vol. 44, no. 1, 2021, pp. 5-15.

105.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

106.Zhang C. , Shi L. , Wang F.S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 5 (2020), pp. 428-430, 10.1016/S2468-1253(20)30057-1]

107.Fierro N.A. COVID-19 and the liver: What do we know after six months of the pandemic? *Annals of Hepatology*.Volume 19, Issue 6, p. 590-591 <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2020.09.001>

108.Ridruejo E. , Soza A. The liver in times of COVID-19: what hepatologists should know. *Ann Hepatol*, 19 (2020), pp. 353-358, 10.1016/j.aohep.2020.05.001

109.Jiang G., Cai Y., Yi X. et al. The impact of laryngopharyngeal reflux disease on 95 hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective study. *J Med Virol*. 2020; 92(10): 2124–29. <https://dx.doi.org/10.1002/jmv.25998>.

110.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. Epub 2022 Jan 12. PMID: 35246288; PMCID: PMC8752286.

111.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. Epub 2021 Mar 10. PMID: 33711290; PMCID: PMC7943402.

112.Meringer, H., Mehandru, S. Gastrointestinal post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 19, 345–346 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00611-z>

113. Al-Aly, Z., Xie, Y. & Bowe, B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature* 594, 259–264 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03553-9>

114. Шилов С.Н. Постковидный синдром: поражения системы пищеварения и возможности профилактики. Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Наука и социум», no. XIX, 2022, pp. 157-160. doi:10.38163/978-5-6046740-7-9\_2022\_157

115. Пахомова И.Г. Пациент с ГЭРБ после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Рациональная фармакотерапия на клиническом примере. *РМЖ*. 2021; 6: 18–22. [Pakhomova I.G. Patient with GERD after a new coronavirus infection. Rational pharmacotherapy in clinical case. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*. 2021; 6: 18–22 (In Russ.)].

116. Marasco G., Lenti M.V., Cremon C. et al. Implications of SARS-CoV-2 infection for neurogastroenterology. *Neurogastroenterol Motil.* 2021; 33(3): e14104. <https://dx.doi.org/10.1111/nmo.14104>.

117. Oshima T., Siah K.T.H., Yoshimoto T. et al. Impacts of the COVID-19 pandemic on functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: A population-based survey. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021; 36(7): 1820–27. <https://dx.doi.org/10.1111/jgh.15346>.

118. Kamp K.J., Levy R.L., Munson S.A., Heitkemper M.M. Impact of COVID-19 on individuals with irritable bowel syndrome and comorbid anxiety and/or depression. *J Clin Gastroenterol.* 2021; 10.1097/MCG.0000000000001515. <https://dx.doi.org/10.1097/MCG.0000000000001515>. Online ahead of print.

119. Carfi A., Bernabei R., Landi F. et al. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA.* 2020; 324(6): 603–5. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.12603>

120. Roldan F.P., Javed Z.M., Compadre J.L. et al. Gastric ulcers with upper gastrointestinal bleeding in patients with severe SARS-CoV-2. *Rev Esp Enferm Dig.* 2021; 113(2): 122–24. <https://dx.doi.org/10.17235/reed.2021.7759/2020>.

121. Mehandru, S. & Merad, M. Pathological sequelae of long-haul COVID. *Nat. Immunol.* 23, 194–202 (2022).

122. Shih AR, Misdraji J. COVID-19: Gastrointestinal and Hepatobiliary Manifestations. *Hum Pathol.* 2022 Jul 14;S0046-8177(22)00179-4. doi: 10.1016/j.humpath.2022.07.006. Epub ahead of print. PMID: 35843340; PMCID: PMC9288242.

123. Zuo T., Zhang F., Lui G.C.Y. et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology.* 2020; 159(3): 944–55.e8. <https://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.048>.

124. 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;107:89–95

125. Issa I, Moucari R. Probiotics for antibiotic-associated diarrhea: do we have a verdict? *World J Gastroenterol.* 2014;20:17788–17795

126. Шляпников С.А., Насер Н.Р., Батыршин И.М., Бородина М.А., Склизков Д.С., Остроумова Ю.С., Рязанова Е.П. Антибиотик-ассоциированный колит – новая проблема в хирургии. *Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова.* 2020;2(15):138-143. <https://doi.org/10.25881/BPNMSC.2020.62.96.024>

127. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маев И.В., Лапина Т.Л., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С., Тертычный А.С., Трухманов А.С., Шептулин А.А., Баранская Е.К., Ляшенко О.С.,

Ивашкин К.В. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016;26(5):56-65

128.Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. (2020) 395:1054–62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3

129.Rawson TM, Moore LS, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and fungal coinfection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis*. (2020) 71:2459–68. doi: 10.1093/cid/ciaa530

130.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) 92:1549–55. doi: 10.1002/jmv.25781

131.Sandhu A, Tillotson G, Polistico J, Salimnia H, Cranis M, Moshos J, et al. *Clostridioides difficile* in COVID-19 patients, Detroit, Michigan, USA, March–April 2020. *Emerg Infect Dis*. (2020) 26:2272–4. doi: 10.3201/eid2609.202126

132.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. Epub 2022 Apr 20. PMID: 35440149; PMCID: PMC9020461.

133.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. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32749643; PMCID: PMC7399358

134.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. PMID: 33116063; PMCID: PMC7713642

135.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. Epub 2020 May 12. PMID: 32418852; PMCID: PMC7214284

136.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.aohep.2020.08.064. Epub 2020 Aug 31. PMID: 32882393; PMCID: PMC7458067

137.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. Epub 2020 Jul 24. PMID: 32710250; PMCID: PMC7380163

138.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. Epub 2020 Jul 8. PMID: 32638436; PMCID: PMC7361465.

139.Fierro N.A. COVID-19 and the liver: What do we know after six months of the pandemic? *Annals of Hepatology*. Volume 19, Issue 6, p. 590-591 <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2020.09.001>

140.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. Epub 2021 Apr 20. Erratum in: *Diabetes Metab Syndr*. 2022 May;16(5):102504. PMID: 33892403; PMCID: PMC8056514.

141.Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Педь В.И., Сас Е.И., Саликова С.П., Губонина И.В., Ткаченко Е.И., Ситкин С.И., Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Белоусова Е.А., Макачук П.А., Еремина Е.Ю., Сарсенбаева А.С., Абдулганиева Д.И., Тарасова Л.В., Громова О.А., Ратников В.А., Козлов К.В., Ратникова А.К. 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. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-187-3-5-82>

142.Faruqui S., Okoli F.C., Olsen S.K. et al. Cholangiopathy after severe COVID-19: Clinical features and prognostic implications. *Am J Gastroenterol*. 2021; 116(7): 1414–25. <https://dx.doi.org/10.14309/ajg.0000000000001264>.

143.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. PMID: 35493732; PMCID: PMC9046934.

144.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. Epub 2021 Jul 9. PMID: 34241914; PMCID: PMC8427044.

145.Milic J, et al "Metabolic associated fatty liver disease is highly prevalent in the post-acute COVID syndrome" *Open Forum Infect Dis* 2022; DOI: 10.1093/ofid/ofac003.

146.Roth N.C., Kim A., Vitkovski T. et al. Post-COVID-19 cholangiopathy: A novel entity. *Am J Gastroenterol*. 2021; 116(5): 1077–82. <https://dx.doi.org/10.14309/ajg.0000000000001154>.

147.Rojas M., Rodriguez Y., Zapata E. et al. Cholangiopathy as part of post-COVID syndrome. *J Transl Autoimmun*. 2021; 4: 100116. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jtauto.2021.100116>.

148.Bethineedi L.D., Suvvari T.K. Post COVID-19 cholangiopathy – a deep dive. *Dig Liver Dis*. 2021; 53(10): 1235–36. <https://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2021.08.001>

149.Kulkarni AV, Khlegi A, Sekaran A, Reddy R, Sharma M, Tirumalle S, Gora BA, Somireddy A, Reddy J, Menon B, Reddy DN, Rao NP. POST COVID-19 CHOLESTASIS: A CASE SERIES AND REVIEW OF LITERATURE. *J Clin Exp Hepatol*. 2022 Jun 11. doi: 10.1016/j.jceh.2022.06.004. Epub ahead of print. PMID: 35719861; PMCID: PMC9187855.

150.Fiore V, Beretta R, De Vito A, Barac A, Maida I, Joeseeph 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. PMID: 35118088; PMCID: PMC8804495.

151.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* 2020 Apr 21. Epub ahead of print.

152.Inamdar S, Benias PC, Liu Y, et al. Prevalence, risk factors, and outcomes of hospitalized patients with COVID-19 presenting as acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2020 Aug 26. Epub ahead of print.

153.Dirweesh A, Li Y, Trikudanathan G, Mallery JS, Freeman ML, Amateau SK. Clinical outcomes of acute pancreatitis in patients with COVID-19. *Gastroenterology* 2020 Jul 25. Epub ahead of print.

154. Wang K, Luo J, Tan F, et al. Acute pancreatitis as the initial manifestation in 2 cases of COVID-19 in Wuhan, China. *Open Forum Infect Dis* 2020;7:ofaa324.

155.Kumaran NK, Karmakar BK, Taylor OM. Coronavirus disease-19 (COVID-19) associated with acute necrotising pancreatitis (ANP). *BMJ Case Rep* 2020;13:e237903.

156.Alves AM, Yvamoto EY, Marzinotto MA, Teixeira AC, Carrilho FJ. SARS-CoV-2 leading to acute pancreatitis: an unusual presentation. *Braz J Infect Dis* 2020 Sep 15. Epub ahead of print.

157.Маев И.В., Шпектер А.В., Васильева Е.Ю., Манчуров В.Н., Андреев Д.Н. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: экстрапульмональные проявления // *Терапевтический архив*. – 2020, № 8. – С.5-12

158.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. PMID: 35195163; PMCID: PMC8815337.

159.Szatmary P., Arora A., Raraty M. G. T. et al. Emerging phenotype of SARS-CoV2 associated pancreatitis., *Gastroenterology*. – 2020. doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.069.

160.Bruno G., Fabrizio C., Santoro C. R., Buccoliero G. B. Pancreatic injury in the course of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a not-so-rare occurrence [published online ahead of print, 2020 Jun 4]. *J Med Virol*. – 2020;10.1002/jmv.26134. doi:10.1002/jmv.26134

161.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, 18, 2128–2130.

162.Bacaksız F, Ebik B, Ekin N, Kılıc J. Pancreatic damage in COVID-19: Why? How? *Int J Clin Pract*. 2021 Oct;75(10):e14692. doi: 10.1111/ijcp.14692. Epub 2021 Aug 6. PMID: 34331821; PMCID: PMC8420122.

163.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. Epub 2022 Jan 19. PMID: 35077949; PMCID: PMC8767948.

164.Abdel-Moneim A. COVID-19-associated pancreatic dysfunction. *Hong Kong Med J*. 2021 Apr;27(2):157-159. doi: 10.12809/hkmj209056. Epub 2021 Apr 9. PMID: 33843611.13. McNabb-Baltar J, Jin DX, Grover AS, et al. Lipase elevation in patients with COVID-19. *Am J Gastroenterol* 2020;115:1286-8.

165.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* 2020 Apr 21. Epub ahead of print.

166.Tositti G, Fabris P, Barnes E, et al. Pancreatic hyperamylasemia during acute gastroenteritis: incidence and clinical relevance. *BMC Infect Dis* 2001;1:18.

167. Pieper-Bigelow C, Strocchi A, Levitt MD. Where does serum amylase come from and where does it go? *Gastroenterol Clin North Am* 1990;19:793-10.

168. Group, W.; Apa, I.A.P.; Pancreatitis, A. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatol* 2013, 13, e1–e15.

169. Lamprecht B Is there a post-COVID syndrome? *Pneumologie (Berl)*. 2020 Oct 8 : 1–4. German. doi: 10.1007/s10405-020-00347-0

170. Deidda S, Tora L, Firinu D. 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. Epub 2020 Nov 24. PMID: 32955375.

171. Castanares-Zapatero D, Chalon 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. PMID: 35594336; PMCID: PMC9132392.

172. Morone G., Palomba A., Iosa M. et al. Incidence and persistence of viral shedding in COVID-19 post-acute patients with negativized pharyngeal swab: A systematic review. *Front Med (Lausanne)*. 2020; 7: 562. <https://dx.doi.org/10.3389/fmed.2020>

173. 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 May 1:S0016-5085(22)00450-4. doi: 10.1053/j.gastro.2022.04.037. Epub ahead of print. PMID: 35508284; PMCID: PMC9057012.

174. 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). DOI:10.31146/1682–8658ecg-176–4 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):318. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658ecg-176-4-3-18>

175. Matysiak-Budnik T, Heyman M, Mégraud F. Review article: rebamipide and the digestive epithelial barrier. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18 Suppl 1:55–62. doi:10.1046/j.1365-2036.18.s1.6.x

176. Shim S, Jang HS, Myung HW, et al. Rebamipide ameliorates radiation-induced intestinal injury in a mouse model. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2017;329:40–47. doi:10.1016/j.taap.2017.05.012

177. 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;63(5):1250–1260. doi:10.1007/s10620017-4871-9

178. Zhou Q., Verne M. L., Fields J. Z. et al. Randomised placebo-controlled trial of dietary glutamine supplements for postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut*. 2019;68(6):996–1002.

179. Wen X., Chen X., Zhou X. Rebamipide inhibited expression of TLR4 and TNF-alpha release in pulmonary epithelial cell line A549 induced by lipopolysaccharide. 2009;34(5):457–160

180. Yasuda T, Chiba H, Satomi T, et al. Preventive effect of rebamipide gargle on chemoradiotherapy-induced oral mucositis in patients with oral cancer: a pilot study. *J Oral Maxillofac Res*. 2012;2(4):e3. Published 2012 Jan 1. doi:10.5037/jomr.2011.2403

181. Akagi S, Fujiwara T, Nishida M, et al. 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;5:16. Published 2019 Jul 25. doi:10.1186/s40780-019-0146-2

182. 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;10(6):910-916. doi:10.5009/gnl15537

183. Takeji Y, Urashima H, Aoki A, Shinohara H. Rebamipide increases the mucin-like glycoprotein production in corneal epithelial cells. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2012;28(3):259–263. doi:10.1089/jop.2011.0142

184. Matsuda T, Ohno S, Hirohata S, et al. 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:10.2165/00126839200304010-00002

185. Kim G.H., Lee H.L., Joo M.K. 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; 15 (6): 841–50. DOI: 10.5009/gnl20338

186. Ратникова А.К., Гриневич В.Б., Ратников В.А. и др. Значение показателей кишечной проницаемости, состояния микробиоты в развитии гастроэнтерологических проявлений при лечении больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). *Врач.* 2022; 33 (1): 80–88. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-01-14>

187. 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. – № 138 (2). – С. 3–21. Lazebnik L. B., Tkachenko E. I., Abdulganiyeva D. I., et al, Yakovenko E. P. 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):321. (In Russ.)

188. Мартынов А. И., Шептулин А. А., Маев И. В. и др. Новые возможности цитопротекции в лечении и профилактике заболеваний желудка и кишечника (резюльция Экспертного совета и обзор литературы). *Рос журнгастроэнтеролгепатолоколпроктол.* – 2020. Т. 30, № 2. – С. 7–14. Martynov A. I., Sheptulin A. A., Mayev I. V., et al. 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.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-2-7-14>

189. 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. – № 138 (2). – С. 3–21. Lazebnik L. B., Tkachenko E. I., Abdulganiyeva D. I., et al, Yakovenko E. P. 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):321. (In Russ.)

190. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной

рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(4):70–97. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97>.

191.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;14(5):e0216750. Published 2019 May 8. doi:10.1371/journal.pone.0216750

192.Zhou J., Li C., Zhao G. et al. Human intestinal tract serves as an alternative infection route for Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Sci Adv.* – 2017. – Vol. 3(11): eaao4966. Published 2017 Nov 15. doi:10.1126/sciadv.aao4966.

193.Almario C.V., Chey W.D., Spiegel B. M. R. Increased risk of COVID-19 among users of proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol.* – 2020 (pre-print posted online July 7, 2020)

194.Lee SW, Ha EK, Yeniova AÖ, Moon SY, Kim SY, Koh HY, Yang JM, Jeong SJ, Moon SJ, Cho JY, Yoo IK, Yon DK. Severe clinical outcomes of COVID-19 associated with proton pump inhibitors: a nationwide cohort study with propensity score matching. *Gut*. 2020 Jul 30;gutjnl-2020-322248. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322248. Epub ahead of print. PMID: 32732368

195.Kow CS, Hasan SS. Use of proton pump inhibitors and risk of adverse clinical outcomes from COVID-19: a meta-analysis. *J Intern Med.* 2020 Oct 20. doi: 10.1111/joim.13183. Epub ahead of print. PMID: 33078881.

196.Janowitz T, et al. *Gut* 2020;69:1592–1597. doi:10.1136/gutjnl-2020-321852

197.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: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.1.78-82>

198.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; 65(8): 2181–86. doi: 10.1007/s10620-020-06408-x.

199.Gadiparthi C., Perisetti A., Sayana H. et al. Gastrointestinal bleeding in patients with severe SARS-CoV-2. *Am J Gastroenterol.* 2020; 115(8): 1283–85. doi: 10.14309/ajg.0000000000000719.

200.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; 65(8): 2181–86. doi: 10.1007/s10620-020-06408-x.

201.Gadiparthi C., Perisetti A., Sayana H. et al. Gastrointestinal bleeding in patients with severe SARS-CoV-2. *Am J Gastroenterol.* 2020; 115(8): 1283–85. doi: 10.14309/ajg.0000000000000719.

202.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 Jul 1:S0016-5085(22)00729-6. doi: 10.1053/j.gastro.2022.06.067. Epub ahead of print. PMID: 35788344.

203.Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Гоник М.И. Применение ребамипида в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни *Терапевтический архив* 4, 2020 DOI:10.26442/00403660.2020.04.00 0568 Ivashkin VT, Trukhmanov AS, Gonik MI. *Ter Arkh.* 2020;92(4):98–104. Published 2020 May 19. doi:10.264 42/00403660.2020.04.000568

204.Soon Man Yoon et al. The Effect of Rebamipide in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease, Including NonErosive Reflux Disease: A Multi-Center, Randomized, Single-

205. Su Jin, Hong 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; 10(6): 910–916

206. Gweon T. G. et al. 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.

207. Ji-Won Kim et al. Influence of proton pump inhibitor or rebamipide use on gut microbiota of rheumatoid arthritis patients *J Immunol* May 1, 2020, 204 (1 Supplement) 224.18

208. 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; 10(6):910-916. doi:10.5009/gnl15537

209. Yoshida N, Kamada K, Tomatsuri N, et al. Management of recurrence of symptoms of gastroesophageal reflux disease: synergistic effect of rebamipide with 15 mg lansoprazole. *Dig Dis Sci*. 2010; 55(12):3393–3398. doi:10.1007/s10620-010-1166-9

210. 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. 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. Study guide. SPb., 2012, 20 P.

211. 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. 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.) <https://doi.org/10.22416/13824376-2019-29-5-53-74>

212. 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].

213. 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. 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.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70>

214.Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Федоров Е.Д., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Кононов А.В., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Андреев Д.Н., Баранская Е.К., Дехнич Н.И., Кляритская И.Л., Козлов Р.С., Коган Е.А., Королев М.П., Корочанская Н.В., Курилович С.А., Ливзан М.А., Осипенко М.Ф., Павлов П.В., Пирогов С.С., Сарсенбаева А.С., Симаненков В.И., Тertyчный А.С., Ткачев А.В., Успенский Ю.П., Хлынов И.Б., Цуканов В.В. 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. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99>

215.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; 65(8): 2181–86. doi: 10.1007/s10620-020-06408-x.

216.Gadiparthi C., Perisetti A., Sayana H. et al. Gastrointestinal bleeding in patients with severe SARS-CoV-2. *Am J Gastroenterol.* 2020; 115(8): 1283–85. doi: 10.14309/ajg.0000000000000719.

217.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 Jul 1:S0016-5085(22)00729-6. doi: 10.1053/j.gastro.2022.06.067. Epub ahead of print. PMID: 35788344.

218.Simadibrata M. et al. Anti free radical & anti inflammatory effect of rebamipide in chronic gastritis. *Open Journal of Gastroenterology.* 2013, – Vol. 3, pp. 72–77

219.Otani K, Tanigawa T, Watanabe T, et al. 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

220.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. Simanenkova 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.

221.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;8(9):1498. Published 2019 Sep 19. doi:10.3390/jcm8091498

222.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. Ivashkin V. T., Maev 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.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-4-4-21>

223.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. 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.) <https://doi.org/10.14412/19954484-2018-1-29>

224.Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Алексеенко 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. 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.)

225.Naito Y., Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. – 2010. – Vol. 4(3). – P. 261–70. DOI:10.1586/egh.10.25.38–41

226.Song D. U., Ryu M. H., Chay K. O. et al. Effect of rebamipide on the glycosaminoglycan content of the ulcerated rat stomach. Fundam Clin Pharmacol. 1998;12(5):546–52.

227.Suzuki T., Yoshida N., Nakabe N. et al. Prophylactic effect of rebamipide on aspirin-induced gastric lesions and disruption of tight junctional protein zonula occludens-1 distribution. J Pharmacol Sci. 2008;106(3):469–77.

228.Zhou Q., Verne M. L., Fields J. Z. et al. Randomised placebo-controlled trial of dietary glutamine supplements for postinfectious irritable bowel syndrome. Gut. 2019;68(6):996–1002.

229.Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К., Ачкасов С.И., Белоус С.С., Белоусова Е.А., Бениашвили А.Г., Васильев С.В., Григорьев Е.Г., Костенко Н.В., Москалев А.И., Кашников В.Н., Лоранская И.Д., Ляшенко О.С., Полуэктова Е.А., Румянцев В.Г., Тимербулатов В.М., Чашкова Е.Ю., Шапина М.В., Шептулин А.А., Шифрин О.С., Зольникова О.Ю., Барановский А.Ю., Корочанская Н.В., Маммаев С.Н., Алексеева О.П., Хлынов И.Б., Цуканов В.В., Алексеенко С.А. Синдром раздраженного кишечника. Колопроктология. 2022;21(1):10-25. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2022-21-1-10-25>

230.Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Сас Е.И. Эволюция понятия микробно-тканевого комплекса кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020. № 11 (183). С. 4-10.

231.Monsour HP Jr, Quigley EM. The Microbiome: What Will the Future Hold? Semin Liver Dis 2016; 36 (4): 354–9.

232.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

233.Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулганиева Д.И., Алексеенко С.А., Горелов А.В., Захарова И.Н., Зольникова О.Ю., Ивашкина Н.Ю., Корочанская Н.В., Маммаев С.Н., Полуэктова Е.А., Трухманов А.С., Усенко Д.В., Успенский Ю.П., Цуканов В.В., Шифрин О.С., Бережная И.В., Ивашкин К.В., Лапина Т.Л., Масленников Р.В., Николаева С.В., Сугян Н.Г., Ульянин А.И. 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. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-2-65-91>

234. 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. Epub 2020 Dec 14. PMID: 33519087; PMCID: PMC7833886.

235. 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.

236. 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. PMID: 33681266; PMCID: PMC7930624.

237. 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. PMID: 35465282; PMCID: PMC9020247.

238. 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. Epub 2022 Mar 21. PMID: 35331679; PMCID: PMC8934739.

239. Monteagudo-Mera A., Rastall R.A., Gibson G.R., Charalampopoulos D., Chatzifragkou A. Adhesion mechanisms mediated by probiotics and prebiotics and their potential impact on human health. *Appl. Microbiol. Biotechnol*. 2019;103:6463–6472.

240. Lebeer S., Bron P.A., Marco M.L., Van Pijkeren J.P., 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;49:217–223.

241. Plaza-Diaz J., Ruiz-Ojeda F.J., Gil-Campos M., Gil A. Mechanisms of action of probiotics. *Adv. Nutr*. 2019;10:S49–S66.

242. Biliavska L., Pankivska Y., Povnitsa O., Zagorodnya 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;55:519.

243. 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;81:262–267.

244.Kleerebezem M., Binda S., Bron P.A., Gross G., Hill C., van Hylckama Vlieg J.E.T., Lebeer S., Satokari R., Ouwehand A.C. Understanding mode of action can drive the translational pipeline towards more reliable health benefits for probiotics. *Curr. Opin. Biotechnol.* 2019;56:55–60.

245.Villena J., Vizoso-Pinto M.G., Kitazawa H. Intestinal innate antiviral immunity and immunobiotics: beneficial effects against rotavirus infection. *Front. Immunol.* 2016;7:563.

246.Arena M.P., 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;102:9949–9958.

247.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;9:4812.

248.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*, vol. 44, no. 1, 2021, pp. 5-15.

249.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. Epub 2021 Nov 2. PMID: 34815772; PMCID: PMC8593926.

250.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. Epub ahead of print. PMID: 34643888; PMCID: PMC8512595.

251.Angurana S.K., Bansal A. Probiotics and COVID-19: think about the link. *Br J Nutr.* 2020:1–26. doi: 10.1017/S000711452000361X.

252.Tao W, Zhu S, Zhang G,Wang X,Guo M, Zeng W et al. Analysis of the intestinal microbiota in COVID-19 patients and its correlation with the inflammatory factor IL-18 and SARS-CoV-2-specific IgA medRxiv 2020; 20173781; doi: 10.1101/2020.08.12.20173781.

253.Morais A.H.A., Passos T.S., Maciel B.L.L., da Silva-Maia J.K. Can probiotics and diet promote beneficial immune modulation and purine control in coronavirus infection? *Nutrients.* 2020;12(6):1737. doi: 10.3390/nu12061737.

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. PMID: 33844181.

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. PMID: 33809421; PMCID: PMC7998826.

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. PMID: 21833945; PMCID: PMC8745618.

257. Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE, et al. 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.

258. Hou X, Chen S, Zhang Y, Sha W, Yu X, El Sawah H, 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;34(11):783-93.

259. Boisson J, Coudert Ph, Dupuis J, Laverdant Ch, Toulet J Tolerance de la mebeverine a long terme. *Act Ther* 1987;16(4):289-92.

260. Danne P.D., Mignon M. Efficacité comparée du citrate d'alvérine (nouvelle formule) et de la mébévérine chez les adultes atteints de troubles fonctionnels intestinaux. *Le Concours Médical* 1996, supplement to no.36-37: I-VIII

261. Barthet M. et al Efficacité de l'association citrate d'alvérine+siméthicone dans le traitement du syndrome de l'intestin irritable. *Act. Med. Int. Gastroenterol.* 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;68(2):245-254. doi:10.1111/ijcp.12333

263. Chang F.Y., Lu C.L., Chen C.Y., Luo J.C. Efficacy of dioctahedral smectite in treating patients of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 22 (12). – P. 2266-72.

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.

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;20(26):8709–8716. doi: 10.3748/wjg.v20.i26.8709

266. Openshaw P. J. Crossing barriers: infections of the lung and the gut. *Mucosal Immunol.* 2009 Mar;2(2):100–102. doi: 10.1038/mi.2008.79.

267. Ford AC, Quigley EMM, Lacy BE, et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109:1547–1561

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.

269. 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 *Saccharomyces boulardii* в лечении больных с диарейным вариантом синдрома раздраженного кишечника. *РЖГГК.* - 2015. - Т.25. - №2. - С.10.

270.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. РЖГГК. - 2015. - Т.25. - №3. - С.21-32.

271.Ivashkin V., Drapkina O., Poluektova Ye., Kuchumova S., Sheptulin A., 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, Vol. 3, No. 2, 18-23.

272.Ардатская М.Д., Буторова Л.И., Калашникова М.А., Нугаева Н.Р., Овчинников Ю.В., Ойноккина О.Ш., Павлов А.И., Плавник Р.Г., Саютина Е.В., Топчий Т.Б., Трунова О.Н. Гастроэнтерологические симптомы у пациентов с COVID-19 легкой тяжести: возможности оптимизации антидиарейной терапии. Терапевтический архив. 2021; 93 (8): 923–931. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.201020

273.Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE, et al. 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.

274.Lacy B.E., Mearin F., Lin Chang, Chey W.D., Lembo A.J., Simren M. et al. Bowel disorders. Gastroenterology 2016; 150 (6): 1393-1407. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.031

275.Fleming V., Wade W.E. A review of laxative therapies for treatment of chronic constipation in older adults. Am J GeriatrPharmacother 2010; 8(6): 514-550. DOI: 10.1016/S1543-5946(10)80003-0

276.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 //Clinical nutrition ESPEN. – 2019. – Т. 29. – С. 41-48. DOI: 10.1016/j.clnesp.2018.11.002

277.Erdogan A., Rao S.S., Thiruvaiyaru D., Lee Y.Y., Coss Adame E., Valestin J. et al. Randomised clinical trial: mixed soluble/insoluble fibre vs. psyllium for chronic constipation //Alimentary pharmacology & therapeutics. – 2016. – Т. 44. – №. 1. – С. 35-44. DOI: 10.1111 / apt.13647

278.Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Маев И.В., Шептулин А.А., Алешин Д.В., Ачкасов С.И., Баранская Е.К., Куликова Н.Д., Лапина Т.Л., Москалев А.И., Осипенко М.Ф., Полуэктова Е.А., Симаненков В.И., Трухманов А.С., Фоменко О.Ю., Шифрин О.С. 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. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-6-69-85>.

279.Lee-Robichaud H., Thomas K., Morgan J., Nelson R.L. Lactulose versus Polyethylene Glycol for Chronic Constipation (Review of the Cochrane Collaboration). The Cochrane Library. 2011. Issue 1. DOI: 10.1002/14651858.CD007570.pub2

280.Miller L.E., Tennila J., Ouwehand A.C. Efficacy and tolerance of lactitol supplementation for adult constipation: a systematic review and meta-analysis. Clin Exp Gastroenterol. 2014; 12 (7): 241-248. DOI:10.2147/CEG.S58952

281. Tack J., Möller-Lissner S. Treatment of chronic constipation: current pharmacologic approaches and future directions. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 502-508. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.12.006

282. Petticrew M., Rodgers M., Booth A. Effectiveness of laxatives in adults. *Qual Health Care* 2001; 10: 268-273. DOI:10.1136/qhc.0100268.

283. Dupont C., Leluyer B., Maamri N., Morali A., Joye J.P., Fiorini J.M. 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; 41: 625-633. DOI: 10.1097/01.mpg.0000181188.01887.78

284. Migeon –Duballet I., Chabin M., Gautier A., Mistouflet T., Bonnet M., Aubert J.M. et al. 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; 22: 1227-1235. DOI: 10.1185/030079906X112543

285. Corazziari E., Badialy D., Bazzocchi G., Bassotti G, Roselli P, Mastropaolo G. et al. Long-term efficacy, safety and tolerability of low doses of isosmotic polyethylene glycol electrolyte balanced solution [PMF-100] in the treatment of functional chronic constipation. *Gut*. 2000; 46: 522-526. DOI: 10.1136/gut.46.4.522

286. Loening-Baucke V., Pashankar D. A randomized, prospective study of polyethylene glycol 3350 without electrolytes and milk of magnesia for children with constipation and fecal incontinence. *Pediatrics*. 2006; 118: 528-535. DOI: 10.1542/peds.2006-0220

287. 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.

288. Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А. и др. Ретроспективная оценка эффекта последействия при лечении хронического запора. *Врач* 2013; №3: 58-62.

289. 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

290. Ford A. An evidence-based systematic review on the management of irritable bowel syndrome. *Amer J Gastroenterol* 2009; 104 (suppl.1): 1-28.

291. 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 (suppl. 1): 159-160.

292. Camilleri M., Van Outryve M.J., Beynes G., Kerstens R., 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; 32(9): 1113-1123. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04455.x

293. 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 Jul 20;77(4):1161–97. doi: 10.1016/j.jhep.2022.07.008. Epub ahead of print. PMID: 35868584; PMCID: PMC9296253.

294. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Хлынова О.В., Алексеенко С.А., Арямкина О.Л., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Барановский А.Ю., Бондаренко О.А., Варганова А.Н., Волкова Т.В., Вологжанина Л.Г., Волчегорский И.А., Демичева Т.П., Долгушина А.И.,

Маев И.В., Минушкин О.Н., Райхельсон К.Л., Смирнова Е.Н., Тарасова Л.В., Цыганова Ю.В. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;174(2):29-54. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54>

295.Chandok N, Watt KD. Pain management in the cirrhotic patient: the clinical challenge. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(5):451–458. doi:10.4065/mcp.2009.0534

296.Маевская М. В., Надинская М. Ю., Луньков В. Д. и др. 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. – Т. 29(6). – С. 22–29. Mayevskaya M. V., Nadinskaia M. Yu., Lunkov V. D., et al. 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.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-6-22-29>

297.Mroz MS, Harvey BJ. Ursodeoxycholic acid inhibits ENaC and Na/K pump activity to restore airway surface liquid height in cystic fibrosis bronchial epithelial cells. *Steroids.* 2019;151:108461. doi:10.1016/j.steroids.2019.108461

298.Schultz F, Hasan A, Alvarez-Laviada A, et al. 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;120(1–3):149–163. doi:10.1016/j.pbiomolbio.2016.01.003

299.İşık S, Karaman M, Çilaker Micili S, et al. Beneficial effects of ursodeoxycholic acid via inhibition of airway remodelling, apoptosis of airway epithelial cells, and Th 2 immune response in murine model of chronic asthma. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2017;45(4):339–349. doi:10.1016/j.aller.2016.12.003

300.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;234(11):20057–20065. doi:10.1002/jcp.28602

301.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

302.Abdulrab S, Al-Maweri S, Halboub E. Ursodeoxycholic acid as a candidate therapeutic to alleviate and/or prevent COVID-19-associated cytokine storm [published online ahead of print, 2020 May 30]. *Med Hypotheses.* 2020;143:109897. doi:10.1016/j.mehy.2020.109897

303.Пресс-релиз РГА и РОПИП. Новое заболевание, новые симптомы, новые терапевтические возможности. 2021. <https://www.rsls.ru/files/Prz2.pdf>

304.Биоэнергетика клетки при нормоксии и гипоксии, Учебно-методическое пособие. Нижний Новгород, 2016

305.Лазебник Л. Б., Голованова Е.В., Еремина Е.Ю. и др. 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.

306.Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Алексеенко С. А., 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

- 307.Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л. и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2019; 29(1): 101-131. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131
- 308.Ильченко Л.Ю., Оковитый С.В. Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике. Часть 1. Архивъ внутренней медицины. 2016; 6(2): 16-21.
- 309.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
- 310.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. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2020-7-6-65-72>
- 311.Nardo AD, Schneeweiss-Gleixner M, Bakail M, Dixon ED, Lax SF, Trauner M. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. *Liver Int.* 2020;00:1–13. DOI: 10.1111/liv.14730
- 312.Bobermin L, Quincorez-Santos A. COVID-19 and hyperammonemia: Potential interplay between liver and brain dysfunctions. *Brain, Behavior, & Immunity – Health* 2021;14:100257. DOI:10.1016/j.bbih.2021.100257
- 313.Wu J, Song S, Cao HC, Li LJ. Liver diseases in COVID-19: Etiology, treatment and prognosis. *World J Gastroenterol* 2020;26(19):2286-2293. DOI: 10.3748/wjg.v26.i19.2286
- 314.Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Алексеенко С. А., Буеверов А. О. и др. Российский консенсус «Гипераммониемии у взрослых» (Версия 2021). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;187(3): 97–118. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-187-3-97-118
- 315.Butterworth R, Kircheis G, Hilger N, McPhail M. 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 Hepat.* 2018;8(3):301–313. DOI:10.1016/j.jceh.2018.05.004
- 316.Saigal S. et al. Применение адеметионина у пациентов с заболеваниями печени: обзор *Int J Res Med Sci.* 2019 Jun;7(6):2482–2493, DOI: <http://dx.doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20192550>
- 317.Lieber C.S., Packer L. S-adenosylmethionine: molecular, biological, and clinical aspects—an introduction. *Am J Clin Nutr.* 2002;76 (5):1148S-1150S.
- 318.Ou X, Yang H, Ramani K, Ara AI, Chen H, Mato JM, et al. Inhibition of human betaine homocysteine methyltransferase expression by S-adenosylmethionine and methylthioadenosine. *Biochem J.* 2007;401 (1):87–96.
- 319.Gil B, Casado M., Pajares M. A., Bosca L., Mato J. M., Martin Sanz P., et al. Differential expression pattern of S-adenosylmethionine synthetase soenzymes during rat liver development. *Hepatology.* 1996;24 (4):876–881.
- 320.Mato J.M., Corrales F. J., Lu S. C., Avila M. A. S-adenosylmethionine: a control switch that regulates liver function. *FASEB J.* 2002;16 (1):15–26.
- 321.Vendemiale G, Altomare E, Trizio T, Le Grazie C, Di Padova C, Salerno MT, et al. Effects of oral S-adenosyl L-methionine on hepatic glutathione in patients with liver disease. *Scand J Gastroenterol.* 1989;24 (4):407–415
- 322.Ivashkin VT, Maevskaya MV, Kobalava ZD, Uspenskiy YP, Fominih JA, Rozanov AV, Tolkacheva VV, Sotnikova TI, Alikhanov BA, Gorbacheva IA, Ershova OB, Znakhlyrenko AA, Sokolov KA, Sander-Struckmeier S. 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. Epub 2018 Feb 8. PMID: 29431335.

323. Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Туркина С. В., Райхельсон К. Л., Оковитый С. В., Драпкина О. М., Маев И. В., Мартынов А. И., Ройтберг Г. Е., Хлынова О. В., Абдулганиева Д. И., Алексеенко С. А., Ардатская М. Д., Бакулин И. Г., Бакулина Н. В., Буеверов А. О., Веницкая Е. В., Волюнец Г. В., Еремина Е. Ю., Гриневич В. Б., Долгушина А. И., Казюлин А. Н., Кашкина Е. И., Козлова И. В., Конев Ю. В., Корочанская Н. В., Кравчук Ю. А., Ли Е. Д., Лоранская И. Д., Махов В. М., Мехтиев С. Н., Новикова В. П., Остроумова О. Д., Павлов Ч. С., Радченко В. Г., Самсонов А. А., Сарсенбаева А. С., Сайфутдинов Р. Г., Селиверстов П. В., Ситкин С. И., Стефанюк О. В., Тарасова Л. В., Ткаченко Е. И., Успенский Ю. П., Фоминых Ю. А., Хавкин А. И., Цыганова Ю. В., Шархун О. О. 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

324. 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”

325. 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

326. Bressa G.M. S-Adenosyl L-methionine (SAMe) as antidepressant: meta-analysis of clinical studies. *Acta Neurol Scand.* 1994;154: 7–14

327. Максимов, В. А. Возможности плацентарной медицины в восстановительном лечении / В. А. Максимов, И. М. Каримова // *Вестник восстановительной медицины.* – 2018. – Т. 83. – № 1 – С. 32 – 37.

328. Микронутриенты против коронавируса / Торшин, И. Ю., Громова О. А., Диброва Е. А. [и др.]; под ред. А. Г. Чучалина. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 112 с.

329. Системное воспаление и неалкогольная жировая болезнь печени / Л. Б. Лазебник, В. Г. Радченко, С. Н. Джадхав [и др.] // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* – 2019. – № 5 (165). – С. 29 – 41. – DOI 10.31146/1682–8658-ecg-165–5–29–41.

330. Торшин, И. Ю. Мировой опыт использования гидролизатов плаценты человека в терапии / И. Ю. Торшин, О. А. Громова // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* – 2019. – № 10 (170). – С. 79 – 89. – DOI 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-79-89.

331. Гидролизат плаценты человека как препарат, способствующий снижению уровня маркеров воспаления у больных с тяжелыми формами COVID-19 / В. А. Максимов, О. Н. Ткачева, И. Д. Стражеско [и др.] // *Терапия.* – 2020. – № 5. – С. 56 – 68. – DOI <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.5.56–68>.

332. Громова, О. А. Важность цинка для поддержания активности белков врожденного противовирусного иммунитета: анализ публикаций, посвященных COVID-19 / О. А. Громова, И. Ю. Торшин // *Профилактическая медицина.* – 2020. – Т. 23. – № 3. – С. 131–139. DOI 10.17116/profmed202023031131.

333. Громова, О. А. Микронутриенты, поддерживающие врожденный иммунитет против коронавируса: 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.

334. Микронутриенты против коронавирусов / Торшин, И. Ю., Громова О. А., Диброва Е. А. [и др.]; под ред. А. Г. Чучалина. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 112 с.

335. Опыт применения препарата Лаеннек у пациентов с высоким риском развития «цитокинового шторма» на фоне COVID-19 и гиперферритинемии / В. А. Максимов, И. Ю. Торшин, А. Г. Чучалин [и др.] // Пульмонология. – 2020. – № 30 (5). – С. 587 – 598. – DOI 10.18093/0869-0189-2020-30-5-587-598.

336. Опыт применения препарата Лаеннек у пациентов с высоким риском развития «цитокинового шторма» на фоне COVID-19 и гиперферритинемии / В. А. Максимов, И. Ю. Торшин, А. Г. Чучалин [и др.] // Пульмонология. – 2020. – № 30 (5). – С. 587 – 598. – DOI 10.18093/0869-0189-2020-30-5-587-598

337. 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»

338. Сандлер Ю. Г., Матвеева Ю. А., Винницкая Е. В., Гендриксон Л. Н., Кейян В. А. Возможности применения антигипоксантной и антиоксидантной терапии при неалкогольной болезни печени // РМЖ, 2016 № 22.-С.1–4.»

339. 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”

340. Савченко С. А., Филиппов А. Е. Материалы симпозиума «Тиотриазолин: кардиопротекция с позиции доказательной медицины» в рамках Российского национального конгресса кардиологов // Русский медицинский журнал. 2017. № 27. С. 1638–1643.

341. 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.”

342. 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;180(8):10–18. DOI: 10.31146/1682–8658-ecg-180– 8–10–18

343. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 17 февраля 2022 г. N 86н "Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при хроническом панкреатите (диагностика и лечение)"

344. Szatmary P., Arora A., Raraty M. G. T. et al. Emerging phenotype of SARS-CoV2 associated pancreatitis., Gastroenterology. – 2020. doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.069.

345. Bruno G., Fabrizio C., Santoro C. R., Buccoliero G. B. Pancreatic injury in the course of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a not-so-rare occurrence [published online ahead of print, 2020 Jun 4]. J Med Virol. – 2020;10.1002/jmv.26134. doi:10.1002/jmv.26134

346. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита. / Хатьков И. Е., Маев И. В., Абдулхаков С. Р. и соавт.// Терапевтический архив. – 2017. – № 2. – С. 105–113. doi: 10.17116/terarkh 2017 892105–113.

347.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

348.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.Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Педь В.И. и др. Клиническая эффективность Метеоспазмил в комплексной терапии болевого абдоминального и диспептического синдромов у пациентов с хроническим панкреатитом. Медицинский алфавит. 2019;2(13):5-12. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-13\(388\)-5-12](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-13(388)-5-12)

350.Tian Y, rong L, nian W, he Y. Review article: gas- trointestinal features in COVID-19 and the possi- bility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51: 843-851.

351.Gu J, Han B, Wang J. COVID19: gastrointestinal manifestations and potential fecaloral transmis- sion. *Gastroenterology* 2020; 158: 1518-1519.

352.Sunanda V Kane at all. COVID-19: Issues related to gastrointestinal disease in adults. This topic last updated: Jul, 2022. <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-issues-related-to-gastrointestinal-disease-in-adults>

353. Bangma A, Voskuil MD, Weersma RK. TNFa-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; 160:2621.

354.Schettino M, Pellegrini L, Picascia D, at al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Gastrointestinal Symptoms in Northern Italy: A Single-Center Cohort Study. *Am J Gastroenterol* 2021; 116:306.

355. Arup Choudhury, Raseen Tariq, Anuraag Jena Gastrointestinal manifestations of long COVID: A systematic review and meta-analysis. First published online August, 2022 <https://doi.org/10.1177/17562848221118403>

356. Giuseppe Vanella et al. *BMJ Open Gastroenterol* 2021;8:e000578

357.Тутельян В.А., Никитюк Д.Б., Погожева А.В. и др. COVID-19: реабилитация и питание. Руководство для врачей, М., ГЭОТАР-Медиа, 2021

358.Handu D., Moloney L., Rozga M., Cheng F.W. Malnutrition Care during the COVID-19 Pandemic: Considerations for Registered Dietitian Nutritionists. *J. Acad. Nutr. Diet.* 2021;121:979–987. 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;15:458–464. doi: 10.1016/S0899-9007(99)00084-2.].

360.Handu D., Moloney L., Rozga M., Cheng F.W. Malnutrition Care during the COVID-19 Pandemic: Considerations for Registered Dietitian Nutritionists. *J. Acad. Nutr. Diet.* 2021;121:979–987. doi: 10.1016/j.jand.2020.05.012.

361.Ochoa J.B., Cárdenas D., Goiburu M.E., Bermúdez C., Carrasco F., Correia M. Lessons Learned in Nutrition Therapy in Patients With Severe COVID-19. *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.* 2020;44:1369–1375. doi: 10.1002/jpen.2005.

362.Barazzoni R., Bischoff S.C., 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;39:1631–1638. doi: 10.1016/j.clnu.2020.03.022.

363. Metabolic Interaction in Infection. Edited by Ricardo Sivestre and Egidio Torrado. Springer Nature Switzerland AG. 2018. P. 476

364. Fernández-Quintela A., Milton-Laskibar I., Trepiana J., Gómez-Zorita S., Kajarabille N., Léniz A., González M., Portillo M.P. Key Aspects in Nutritional Management of COVID-19 Patients. J. Clin. Med. 2020;9:2589. doi: 10.3390/jcm9082589.

365. Ивашкин В.Т. “Результаты наблюдательного исследования особенностей повреждения ЖКТ и печени при COVID-19 у 460 пациентов ” <https://omnidocor.ru/press-center/10> марта 2021.

366. 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.

367. Нутритивная поддержка пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19. Методические рекомендации национальной ассоциации клинического питания и метаболизма. М., Тверь, ООО «Издательство «Триада», 2020, 92 с.

368. Гречко А.В., Евдокимов Е.А. Котенко О.Н., Крылов К.Ю., Крюков Е.В., Луфт В.М., Никитюк Д.Б., Петриков С.С., Петрова М.В., Погожева А.В., Попова Т.С., Проценко Д.Н., Рык А.А., Свиридов С.В. Стародубова А.В., Стец В.В., Тармаева И.Ю., Тутельян В.А., Шарафетдинов Х.Х., Шестопалов А.Е., Яковлева А.В. Нутритивная поддержка пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19. Клиническое питание и метаболизм. 2020; 1(2):56-91. DOI: <https://doi.org/10.36425/clinnutrit42278>

369. 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.

370. 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. <https://doi.org/10.20340/vmirvz.2021.3.COVID.1>.

371. Справочник по диетологии /В. А. Тутельян, М. А. Самсонов. - М.: Медицина, 2002.; Издательство: Медицина; 2002 г.; С. 544.

372. Руководство по гастроэнтерологии / Под ред. Ф. И. Комарова, С. И. Рапопорта. — М.: Медицинское информационное агентство, 2010. — 864 с., 41

373. Барановский А.Ю. Диетология. 5-е изд.-СПб.: Питер, 2017.—1104 с.]

374. Диетология: Новейший справ.для врачей / Б.Л. Смолянский, В.Г. Лифляндский. - М. : Эксмо ; СПб. : Сова, 2003. - 815 с.;

375. Тутельян В.А., Гаппаров М.М.Г., Батулин А.К. и др. 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.

376. Vaillant M.F., Agier L., Martineau C., Philipponneau M., Romand D., Masdoua V., Behar M., Nessler C., Achamrah N., Laubé V., 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;93:111433. doi: 10.1016/j.nut.2021.111433.

377. 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;32:1613–1620. doi: 10.1007/s40520-020-01616-x.

378. Handu D., Moloney L., Rozga M., Cheng F.W. Malnutrition Care during the COVID-19 Pandemic: Considerations for Registered Dietitian Nutritionists. *J. Acad. Nutr. Diet.* 2021;121:979–987. doi: 10.1016/j.jand.2020.05.012.

379. Особенности новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта: Временные методические рекомендации №69 / Шкурко Т.В., Веселов А.В., Князев О.В., Парфенов А.И., Каграманова А.В. – М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2020. – 32 с

380. Диетология: Новейший справ. для врачей / Б.Л. Смолянский, В.Г. Лифляндский. - М. : Эксмо ; СПб. : Сова, 2003. - 815 с.;

381. Пилат Т.Л., Кузьмина Л.П., Измерова Н.И. Детоксикационное питание/Под ред. Т.Л.Пилат. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 688 с., 74

382. Парентеральное и энтеральное питание: национальное руководство / под ред. М.Ш. Хубутя, Т.С. Поповой, А.И. Салтыковой. – М.: ГЭОТАР-Медиа., 2014. – 800 с.

383. McFarland L.V. Diarrhea acquired in the hospital // *Gastroenterol. Clin. NorthAm.* 1993.- №22. – P. 563-577.

384. 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). – С 25-30.<https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-97-3-25-30>

385. Торшин И.Ю. Микронутриенты против коронавирусов: учебник / И.Ю. Торшин, О.А. Громова ; под ред. А.Г. Чучалина. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 112 с.

386. Barazzoni R., Bischoff S.C., 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;39:1631–1638. doi: 10.1016/j.clnu.2020.03.022.

387. 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. - С. 11– 15

388. Пилат Т.Л., Ханферьян Р.А. Специализированные диетические продукты как факторы повышения эффективности фармакотерапии желудочно-кишечных заболеваний//*Терапия*. - №6. – 2020. – С. 212-218

389. 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

390. 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). – С. 20-21.

391.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.;

392.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. – С. 146-152.

393.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 DETOX на функциональные показатели организма. Терапия. 2020. №2. С. 156-163.

394.Lewandowski K., Rosolowski M., Kaniewska M., Kucha P., Meler A., Wierzda W. et al. Clostridioides difficile infection in coronavirus disease 2019 (COVID-19): an underestimated problem?//Pol.Arch. Intern. Med. 2021. Vol. 131, № 2. P. 121-127. doi: <https://doi.org/10.20452/pamw.15715>

395. Granata G., Bartoloni A., Codeluppi M. et.al. The burden of Clostridioides difficile unfection during the COVID-19 pandemic: a retrospective case-control study in Italian Hospitals (CloVid)// J. Clin. Med. 2020, 9(12), 3855; <https://doi.org/10.3390/jcm9123855>

396.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>

397.Yachou Y., El Idrissi A., Belapasov V., Ait Benali S. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-Cov-2: understanding the neurological manifesyayions in COVID-19 patients//Neurol. Sci. 2020. Vol. 41. P. 2657-2669. doi: <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04575-3>

398.Xiao, F.; Tang, M.; Zheng, X.; Liu, Y.; Li, X.; Shan, H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. Gastroenterology 2020 , 158 , 1831–1833

399.Баклашев 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; 11(1):7-20. doi: 10.17816/clinpract26339) 69 (29, 71).

400.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.;

401.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)/Т.7. - С. 153-159.

402.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. - С. 144-154.

403.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. - С. 43-49.

404.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.;

405.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.

406.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. – Вып. 183,№11. – С. 118– 125.

407.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.

408.Стома И.О. Микробиом в медицине: руководство для врачей. М. ГЭОТАР – Медиа. 2020. – 320 с.; Neri-Numa I.A., Pastore G.M. Novel insights into prebiotic on human health: A review. Food Research International. May 2020, 131 article 108973.

409.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.

410.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. Овсяная каша с травами и семенами льна способствует уменьшению абдоминального болевого синдрома при заболеваниях желудочно-кишечного тракта//Доказательная гастроэнтерология. – Т. №9, №1 (2). – 2020. – С. 26-35.

411.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: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-6-18-30>.

412.D/Amico F., Baumgart D.C., Danese S., Peyrin-Birouiet L. Diarrhea during COVID-19 infection: pathogenesis, epidemiology, prevention, and management // Clin. Gastroenterol.Hepatol. 2020. Vol.18, N 8. P.1663-1672. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.001>.

413.Zhang X., Tang C., Tian D., Hou X., Yang Y. Management of digestive disorders and procedures associated with COVID-19. Am J Gastroenterol. 2020; 115 (8): 1153–5. DOI: <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000728>

414.Осадчук М.А., Свистунов А.А. Антибиотикоассоциированная диарея в клинической практике// Вопросы современной педиатрии /2014/ Том 13/ № 1.

415.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/>

416. 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>

417. Марченкова Л.А., Макарова Е.В., Юрова О.В. Роль микронутриентов в комплексной реабилитации больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19. // Вопросы питания. – 2021. Т. 90, №2. С.40-49.

418. Barrea L., Grant W.B., Frias-Toral E. et al. Dietary Recommendations for Post-COVID-19 Syndrome. // Nutrients. – 2022. Vol. 14, №6. – P. 1305.

419. Ochoa J.B., Cárdenas D., Goiburu, M.E. et al. Lessons Learned in Nutrition Therapy in Patients With Severe COVID-19. // JPEN J. Parenter. Enteral Nutr. -2020. -Vol. 44. -P. 1369–1375.

420. Vetrani C., Costabile G., Di Marino L., Rivellese, A.A. Nutrition and oxidative stress: A systematic review of human studies. // Int. J. Food Sci. Nutr. – 2013. Vol.64. – P. 312–326.

421. Monnier L., Mas E., Ginet C. et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. // JAMA. – 2006. – Vol.295. – P.1681–1687.

422. Khoury E., Julien C.N., Inverse S.G. Association Between the Mediterranean Diet and COVID-19 Risk in Lebanon: A Case-Control Study. // Front. Nutr. – 2021. – Vol. 8. -P. 707359.

423. Majumder D., Debnath M., Sharma K.N. et al. Olive Oil Consumption can Prevent Non-communicable Diseases and COVID-19. // A Review. Curr. Pharm. Biotechnol. – 2022. - Vol.23. - P. 261–275.

424. Seal, K.H.; Bertenthal, D.; Carey, E.; Grunfeld, C.; Bikle, D.D.; Lu, C.M. Association of Vitamin D Status and COVID-19-Related Hospitalization and Mortality. J. Gen. Intern. Med. 2022, 37, 853–861.

425. Grant, W.B.; Lahore, H.; McDonnell, S.L.; Baggerly, C.A.; French, C.B.; Aliano, J.L.; Bhattoa, H.P. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. Nutrients 2020, 12, 988.

426. Mercola, J.; Grant, W.B.; Wagner, C.L. Evidence Regarding Vitamin D and Risk of COVID-19 and Its Severity. Nutrients 2020, 12, 3361.

427. 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

428. 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

429. 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

430. 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

431. Avery A (2021) Can diet influence the COVID-19 mortality rate? *Kompass Nutr Diet* 1:16–18. <https://doi.org/10.1159/000512841>; 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.

432. Ramdani L.H., Bachari K. Potential therapeutic effects of Resveratrol against SARS-CoV-2. *Acta Virol.* 2020;64:276–280. doi: 10.4149/av\_2020\_309; 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.2022.11276

433. Maurya, V. K., Kumar, S., Prasad, A. K., Bhatt, M. L. B., & Saxena, S. K. (2020). Structure-based drug designing for potential antiviral activity of selected natural products from Ayurveda against SARS-CoV-2 spike glycoprotein and its cellular receptor. *Virus*, 31(2), 179–193. <https://doi.org/10.1007/s13337-020-00598-8>; 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

434. 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

435. D'Ecclesiis O, Gavioli C, Martinoli C, Raimondi S, Chiocca S, Miccolo C, Bossi P, Cortinovis D, Chiaradonna F, Palorini R, Faciotti F, Bellerba F, Canova S, Jemos C, Salé EO, Gaeta A, Zerbato B, Gnagnarella P, Gandini S. 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

436. 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

437. Barrea L, Verde L, Grant WB, Frias-Toral E, Sarno G, Vetrani C, Ceriani F, Garcia-Velasquez E, Contreras-Briceño J, Savastano S, Colao A, Muscogiuri G. Vitamin D: A Role Also in Long COVID-19? *Nutrients.* 2022 Apr 13;14(8):1625. doi: 10.3390/nu14081625. PMID: 35458189; PMCID: PMC9028162

438. Stephensen C.B., Lietz G. Vitamin A in resistance to and recovery from infection: relevance to SARS-CoV2. *Br. J. Nutr.* 2021; 126:1663–1672. (doi:10.1017/S0007114521000246

439. 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

440. He R, Wang Y, Yang Y et al (2019) Rapeseed protein-derived ACE inhibitory peptides LY, RALP and GHS show antioxidant and anti-inflammatory effects on spontaneously hypertensive rats. *J Funct Foods* 55:211–219. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2019.02.031>

441. Su Q, Lau RI, Liu Q, Chan FKL, Ng SC. Post-acute COVID-19 syndrome and gut dysbiosis linger beyond 1 year after SARS-CoV-2 clearance. *Gut.* 2022 Aug 8;gutjnl-2022-328319. doi: 10.1136/gutjnl-2022-328319.

442. 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.

443.Giannos P, Prokopidis K. Gut dysbiosis and long COVID-19: Feeling gutted. *J Med Virol.* 2022 Jul;94(7):2917-2918. doi: 10.1002/jmv.27684.

444.Maeda Y, Motooka D, Kawasaki T, Oki H, Noda Y, Adachi Y, Niitsu T, Okamoto S, Tanaka K, Fukushima K, Amiya S, Hara R, Oguro-Igashira E, Matsuki T, Hirata H, Takeda Y, Kida H, Kumanogoh A, Nakamura S, Takeda K. 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)

445.Edwinson 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

446.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

447.Coles MJ, Masood M, Crowley MM, Hudgi A, Okereke C, Klein J. It Ain't Over 'Til It's Over: SARS CoV-2 and Post-infectious Gastrointestinal Dysmotility. *Dig Dis Sci.* 2022 Mar 30:1–9. doi: 10.1007/s10620-022-07480-1

448.Tosato M, Ciciarello F, Zazzara MB, Pais C, Savera G, Picca A, Galluzzo V, Coelho-Júnior HJ, Calvani R, Marzetti E, Landi F; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Team. Nutraceuticals and Dietary Supplements for Older Adults with Long COVID-19. *Clin Geriatr Med.* 2022 Aug;38(3):565-591. doi: 10.1016/j.cger.2022.04.004.

449.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;

450.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.

451.Gutiérrez-Castrellón P, Gandara-Martí T, Abreu Y Abreu AT, Nieto-Rufino CD, López-Orduña E, Jiménez-Escobar I, Jiménez-Gutiérrez C, López-Velazquez G, Espadaler-Mazo J. Probiotic improves symptomatic and viral clearance in Covid19 outpatients: a randomized, quadruple-blinded, placebo-controlled trial. *Gut Microbes.* 2022 Jan-Dec;14(1):2018899. doi: 10.1080/19490976.2021.2018899.

452.Wade D. T. Rehabilitation after COVID-19: an evidence-based approach [published online ahead of print, 2020 Jun 9]. *Clin Med (Lond).* 2020; clinmed.2020–0353. doi:10.7861/clinmed.2020–0353].

453.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. PMID: 32470131; PMCID: PMC7314277.

454.Lopez M., Bell K., Annaswamy T, Juengst S, Ifejika N. COVID-19 Guide for the Rehabilitation Clinician: A Review of Non-Pulmonary Manifestations and Complications [published online ahead of print, 2020 May 26]. *Am J Phys Med Rehabil.* 2020;10.1097/PHM.0000000000001479. doi:10.1097/ PHM.0000000000001479

455.Малявин 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.

456. 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;51(9):843–851. doi:10.1111/apt.15731

457. Lee IC, Huo TI, Huang YH. Gastrointestinal and liver manifestations in patients with COVID-19. *J Chin Med Assoc.* 2020;83(6):521–523. doi:10.1097/JCMA.0000000000000319

458. 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. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32338827.

459. Hunt B et al. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19. March 25, 2020 <https://thrombosisuk.org/downloads/T&H%20and%20COVID.pdf>

460. Gris J. C. COVID-19 associated coagulopathy: The crowning glory of thrombo-inflammation concept. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2020.04.013>

461. Wade D. T. What is rehabilitation? An empirical investigation leading to an evidence-based description. *Clin Rehabil.* 2020;34(5):571–583. doi:10.1177/0269215520905112

462. Infusino F., Marazzato M., Mancone M. et al. Diet Supplementation, Probiotics, and Nutraceuticals in SARS-CoV-2 Infection: A Scoping Review. *Nutrients.* 2020;12(6):E.1718. Published 2020 Jun 8. doi:10.3390/nu12061718

463. 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. Kryukov A. E. [Features of intestinal microbiocenosis in young people with community-acquired pneumonia]. *Cand. Med. Sciences: 14.00.05.* SPb., 2006. 27 p

464. 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

#### **Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций**

Гриневич В. Б.<sup>1</sup>, Лазебник Л. Б.<sup>2</sup>, Кравчук Ю. А.<sup>1</sup>, Радченко В.Г.<sup>1</sup>, Ткаченко Е. И.<sup>1</sup>, Першко А.М.<sup>1</sup>, Селивёрстов П.В.<sup>1</sup>, Саликова С. П.<sup>1</sup>, Жданов К.В.<sup>1</sup>, Козлов К.В.<sup>1</sup>, Макиенко В.В.<sup>1</sup>, Потапова И.В.<sup>1</sup>, Иванюк Е.С.<sup>1</sup>, Егоров Д.В.<sup>1</sup>, Сас Е. И.<sup>1</sup>, Коржева М.Д.<sup>1</sup>, Козлова Н. М.<sup>3</sup>, Ратникова А.К.<sup>4</sup>, Ратников В.А.<sup>4</sup>, Пилат Т.Л.<sup>5</sup>, Кузьмина Л.П.<sup>5,6</sup>, Ханферьян Р.А.<sup>7</sup>, Ситкин С.И.<sup>8,9</sup>

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. N906н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «Гастроэнтерология» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Зарегистрировано в Минюсте России 21 января 2013 г. N2664)

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 N2 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 N103н «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 референсным 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 референсным методом или исследования с референсным 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
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	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)
С	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)