



УТВЕРЖДЕНЫ:

19 ноября 2020 г.

Москва

XV Национальным конгрессом терапевтов,

XXIII съездом Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР)

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ АССОЦИАЦИИ:

Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ);

Научное общество гастроэнтерологов России (НОГР)

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-187-3-5-82>



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)

Гриневич В. Б.¹, Кравчук Ю. А.¹, Педь В. И.¹, Сас Е. И.¹, Саликова С. П.¹, Губонина И. В.¹, Ткаченко Е. И.¹, Ситкин С. И.^{2,3,4}, Лазебник Л. Б.⁵,
Голованова Е. В.⁵, Белоусова Е. А.⁶, Макаруч П. А.⁶, Еремина Е. Ю.⁷, Сарсенбаева А. С.⁸, Абдулганиева Д. И.⁹, Тарасова Л. В.^{10, 11},
Громова О. А.^{12, 13}, Ратников В. А.¹⁴, Козлов К. В.¹, Ратникова А. К.^{1, 14}

¹ Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, 194044, Санкт-Петербург, улица Академика Лебедева, д. 6

² Федеральное государственное унитарное предприятие «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» Федерального медико-биологического агентства, 197110, Санкт-Петербург, ул. Пудожская, д. 7

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41

⁵ 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.

⁶ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», 129110, г. Москва, ул. Щепкина 61/2

⁷ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва», 430005, Россия, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68

⁸ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 454092, Россия, Уральский федеральный округ, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

⁹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 420012, респ. Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, 49

¹⁰ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова», 428015, Россия, г. Чебоксары, Московский проспект, 45

¹¹ Бюджетное учреждение высшего образования ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет», 628412, Россия, Ханты-Мансийский автономный округ-Югра, г. Сургут, пр. Ленина, 1

¹² Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, 119333, Москва, ул. Вавилова, 42

¹³ Центр хранения и анализа больших данных Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», 119991, Москва, Ленинские Горы, 1

¹⁴ ФГБУ «Северо-западный окружной научно-клинический центр им. Л. Г. Соколова ФМБА России», 194291, Санкт-Петербург, пр. Культуры, д. 4

Для цитирования: 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., Голова нова 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;187(3): 5–82. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-187-3-5-82

Резюме

В представленных клинических рекомендациях Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) и Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) рассмотрены основные профилактические и лечебно-диагностические подходы к ведению пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19. Рекомендации утверждены XV Национальным конгрессом терапевтов, XXIII съездом НОГР на основании 1-го издания, принятого на 22-м Международном Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург — Гастро-2020 ON-LINE».

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция (COVID-19), гастроэнтерологические симптомы, болезни органов пищеварения, постковидный синдром, реабилитация

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-187-3-5-82>



Management of patients with digestive diseases during the COVID-19 pandemic. Clinical Practice Guidelines by the Russian scientific medical society of internal medicine (RSMSIM) and the Gastroenterological Scientific Society of Russia (2nd edition)

V.B. Grinevich¹, Yu. A. Kravchuk¹, V.I. Ped¹, E.I. Sas¹, S.P. Salikova¹, I.V. Gubonina¹, E.I. Tkachenko¹, S.I. Sitkin^{2,3,4}, L.B. Lazebnik⁵, E.V. Golovanova⁵, E. A. Belousova⁶, P.A. Makarchuk⁶, E. Yu. Eremina⁷, A.S. Sarsenbaeva⁸, D.I. Abdulganieva⁹, L.V. Tarasova^{10,11}, O.A. Gromova^{12,13}, V.A. Ratnikov¹⁴, K.V. Kozlov¹, A.K. Ratnikova^{1,14}

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

² State Research Institute of Highly Pure Biopreparations of FMBA of Russia, 197110, St. Petersburg, Pudozhskaya St., 7

³ Almazov National Medical Research Centre, Akkuratova St., 2, St. Petersburg, 197341, Russia

⁴ North-Western state medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of health of the Russian Federation, Kirochnaya street, 41, St. Petersburg, 191015, Russia

⁵ Moscow state University of Medicine a. Density named after A. I. Yevdokimov of the Ministry of Health of Russia, Delegatskaya St., 20, p. 1, Moscow, 127473, Russia

⁶ State Budgetary Institution of Moscow Region "Moscow Regional Research Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirsky", Moscow, 129110, Russia

⁷ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "National Research Ogarev Mordovia State University", st. Bolshevik, 68, Saransk, 430005, Republic of Mordovia, Russia

⁸ FSBEI HE SUSMU MOH Russia, st. Vorovskogo, 64, Ural Federal District, Chelyabinsk Region, Chelyabinsk, 454092, Russia

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

¹⁰ FSBEI of HE "The Chuvash State University n.a. I.N. Ulyanov", 15 Moskov avenue, Cheboksary, 428015, Russia

¹¹ BI of HE "The Surgut State University", 1 Lenina street, 628412, Khanty-Mansi Autonomous Region — Ugra, Surgut, Russia

¹² Federal Research Center "Informatics and Management" of the Russian Academy of Sciences, Vavilova st., 42, 119333, Moscow, Russia

¹³ Federal State Educational Institution of Higher Education Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory, 1, 119991, Moscow, Russia

¹⁴ Federal state budgetary institution "North-West District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov Federal Medical and Biological Agency", St. Petersburg, 194291, Russia

For citation: Grinevich V. B., Kravchuk Yu. A., Ped V. I., Sas E. I., Salikova S. P., Gubonina I. V., Tkachenko E. I., Sitkin S. I., Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Belousova E. A., Makarchuk P. A., Eremina E. Yu., Sarsenbaeva A. S., Abdulganieva D. I., Tarasova L. V., Gromova O. A., Ratnikov V. A., Kozlov K. V., Ratnikova A. K. Management of patients with digestive diseases during the COVID-19 pandemic. Clinical Practice Guidelines by the Russian scientific medical society of internal medicine (RSMSIM) and the Gastroenterological Scientific Society of Russia (2nd edition). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;186(2): 5–82. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-186-2-5-82

Summary

The presented clinical practice guidelines of the Gastroenterological Scientific Society of Russia (GSSR), diagnostic, and therapeutic approaches for patients with digestive diseases during the COVID-19 pandemic. The guidelines were approved by the XXIII Congress of the GSSR and the 22nd International Slavonic-Baltic Scientific Forum "St. Petersburg — Gastro-2020 ON-LINE" (St. Petersburg, June 11, 2020). The presented clinical practice guidelines of the Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine (RSMSIM) and the Gastroenterological Scientific Society of Russia (GSSR), diagnostic, and therapeutic approaches for patients with digestive diseases during the COVID-19 pandemic. The recommendations were approved at the XV National Congress of Internal Medicine, XXIII Congress of NOGR on the basis of the 1st edition, adopted at the 22nd International Slavonic-Baltic Scientific Forum "St. Petersburg — Gastro-2020 ON-LINE".

Keywords: new coronavirus infection (COVID-19), gastroenterological symptoms, digestive diseases, post COVID, rehabilitation

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

СОДЕРЖАНИЕ РЕКОМЕНДАЦИЙ:

I.	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	10
II.	ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ	11
III.	РОТОВАЯ ПОЛОСТЬ.	13
IV.	ЗАБОЛЕВАНИЯ ПИЩЕВОДА: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	14
	Краткая информация	14
	1. Определение.	14
	2. Этиология и патогенез	14
	3. Эпидемиология.	14
	4. Кодирование по МКБ 10	15
	5. Классификация.	15
	6. Клиническая картина	15
V.	ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛУДКА: хронический гастрит	19
	Краткая информация	19
	1. Определение.	19
	2. Этиология и патогенез	19
	3. Эпидемиология.	19
	4. Кодирование по МКБ 10	19
	5. Классификация.	20
	6. Клиническая картина	20
VI.	ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ:	
	диффузные заболевания печени и желчевыводящих путей	23
	Ведение пациентов с COVID-19 в сочетании с гиперферритинемией.	28
VII.	ЗАБОЛЕВАНИЯ ТОНКОЙ КИШКИ	28
	А. Целиакия	29
	Краткая информация	29
	1. Определение	29
	2. Этиология и патогенез	29
	3. Эпидемиология	29
	4. Кодирование по МКБ 10.	30
	5. Классификация	30
	6. Клиническая картина.	30
	Б. Болезнь Крона	31
	Краткая информация	31
	1. Определение	31
	В. НПВП-энтеропатия	31
	Краткая информация	31
	1. Определение	31
	2. Этиология и патогенез	31
	3. Эпидемиология	31
	4. Кодирование по МКБ 10.	31
	5. Классификация	32
	6. Клиническая картина.	32
	Г. Синдром избыточного бактериального роста	32
	Краткая информация	32
	1. Определение	32
	2. Этиология и патогенез	32
	3. Эпидемиология	33
	4. Кодирование по МКБ 10	33
	5. Классификация	33
	6. Клиническая картина	33

VIII.	ЗАБОЛЕВАНИЯ ТОЛСТОЙ КИШКИ.	33
	A. Синдром раздраженного кишечника	34
	Краткая информация	34
	1. Определение	34
	2. Этиология и патогенез	34
	3. Эпидемиология	34
	4. Кодирование по МКБ 10	34
	5. Классификация	34
	6. Клиническая картина	34
	B. Изменение микробиоты кишечника в результате лечения COVID-19	36
	B. Воспалительные заболевания кишечника	38
	Краткая информация	38
	1. Определение	39
	2. Этиология и патогенез	39
	3. Эпидемиология	39
	4. Кодирование по МКБ 10	39
	5. Классификация	39
	6. Клиническая картина	40
IX.	ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. Хронический панкреатит	44
	Краткая информация	44
	1. Определение	44
	2. Этиология и патогенез	44
	3. Эпидемиология	45
	4. Кодирование по МКБ 10	45
	5. Классификация	45
	6. Клиническая картина	45
X.	ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19	48
XI.	ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ	50
XII.	ДИСБИОЗ КИШЕЧНИКА И ЕГО КОРРЕКЦИЯ С ПОМОЩЬЮ ПРОБИОТИКОВ И БАКТЕРИАЛЬНЫХ МЕТАБОЛИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19	52
XIII.	ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ В ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ	54
	Краткая информация	54
	1. Определение	54
	2. Этиология и патогенез	54
	3. Эпидемиология	55
	4. Кодирование по МКБ 10	55
	5. Классификация	55
	6. Клиническая картина	56
XIV.	МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ	59
XV.	ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ	61
XVI.	ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ	61
XVII.	КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ	61
XVIII.	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	62
XIX.	ПРИЛОЖЕНИЕ А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций	80
XX.	ПРИЛОЖЕНИЕ А2. Методология разработки клинических рекомендаций	82

I. СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

- ACE2 – ангиотензинпревращающий фермент II типа
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

II. ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) – острое инфекционное заболевание, вызываемое высокопатогенным (II класс патогенности) одноцепочечным РНК-содержащим вирусом SARS-CoV-2, имеющее воздушно-капельный (основной), воздушно-пылевой и контактный пути передачи, характеризующееся поражением респираторного

тракта (особенно его нижних отделов) и ряда других органов и систем (пищеварительной, сердечно-сосудистой, нервной), осложнениями которого могут быть острая дыхательная недостаточность, острый респираторный дистресс синдром, сепсис, инфекционно-токсический шок, тромбозы и тромбозии.

Код МКБ:

Новая коронавирусная инфекция, подтвержденная ПЦР тестом – U07.1

Новая коронавирусная инфекция, не подтвержденная ПЦР тестом – U07.2

Заболевания органов пищеварения включают болезни полости рта, пищевода, желудка, тонкой и толстой кишки, печени и желчевыводящей системы, поджелудочной железы. Код МКБ: K00 – K93

В рекомендациях рассмотрены подходы к ведению наиболее актуальных заболеваний органов пищеварения (изложены в соответствующих подразделах).

Новая коронавирусная инфекция характеризуется высокой частотой гастроэнтерологических симптомов, что является следствием поражения органов пищеварения коронавирусом SARS-CoV-2, при этом наличие и выраженность гастроэнтерологических нарушений, прежде всего печеночных показателей, связаны с более тяжелым течением инфекции COVID-19 и ростом частоты осложнений. Дополнительным фактором, повреждающим желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) является агрессивная поликомпонентная терапия заболевания. Также, в этих условиях возможно обострение и декомпенсация хронической патологии пищеварительной системы, наличие и тяжесть которых может значимо влиять на течение инфекции COVID-19 [1, 2, 3].

У пациентов с инфекцией COVID-19 часто выявляются признаки поражения системы органов пищеварения: диарея, тошнота, рвота, анорексия, боль в животе, повышение активности печеночных трансаминаз, снижение содержания альбумина.

В систематическом обзоре с мета-анализом Mao R., Qiu Y., He J-S. et al. (2020) проведена оценка результатов 35 исследований (6686 пациентов с COVID-19). В 29 исследованиях (n=6064) сообщалось о желудочно-кишечных симптомах, выявленных у пациентов с COVID-19 на этапе постановки диагноза. При этом, распространенность сопутствующих заболеваний органов пищеварения составила всего 4%. Гастроинтестинальные симптомы установлены у 15% пациентов, наиболее частыми из них были тошнота / рвота, диарея и потеря аппетита. Нарушение печеночных показателей показано в 12 исследованиях (n=1267) и определялось у 19% больных. У 10% пациентов имели только желудочно-кишечные симптомы без признаков поражения органов дыхания [4].

Suresh Kumar V. C., Mukherjee S., Harne P. S. et al. (2020) в своей работе оценили данные 2477 пациентов инфекцией COVID-19 в 17 исследованиях. Наиболее частыми желудочно-кишечными

симптомами были диарея (7,8%) с последующей тошнотой и / или рвотой (5,5%) [5].

В метаанализе 60 исследований (n=4243) Cheung K. S., Hung I. F., Chan P. P. (2020) общая распространенность всех желудочно-кишечных симптомов составила 17,6% [6].

Метаанализ 47 исследований (n=10890) Sultan S., Altayar O., Siddique S. M. (2020) продемонстрировал следующую распространенность гастроэнтерологических симптомов: диарея – 7,7%, тошнота / рвота – 7,8%, боль в животе – 2,7%. Повышение активности АСТ выявлено у 15,0%, АЛТ – также у 15% пациентов [7].

Parasa S., Desai M., Thoguluva Chandrasekar V. et al. (2020) по результатам метаанализа 23 опубликованных и 6 препринтовых исследований (n = 4805) определили частоту диареи у пациентов с COVID-19 – 7,4%, тошноты или рвоты – 4,6%. Активность АСТ была повышена в 20%, АЛТ – в 14,6% случаев [8]. Kumar A., Arora A., Sharma P. et al. включили 62 исследования (8301 пациент) в систематический обзор 26 исследований (4676 пациентов) в метаанализ. Диарея была наиболее частым симптомом со стороны ЖКТ (9%), за ней следовали тошнота / рвота (5%) и боль в животе (4%). Активность трансаминаз была отклонена от нормы примерно в 25%, содержание билирубина – в 9%, протромбиновое время – в 7%, низкий уровень альбумина установлен в 60% [9].

Систематический обзор с мета-анализом Dong Z. Y., Xiang B. J., Jiang M., Sun M. J., Dai C. (2020) включил 31 исследование (4682 пациента). Наиболее значимыми желудочно-кишечными симптомами были диарея (0,08; 95% ДИ: 0,06–0,11) и анорексия (0,17; 95% ДИ: 0,06–0,27). Наиболее значимым нарушением функции печени было повышение активности АЛТ (0,25; 95% ДИ: 0,16–0,33). У 5% пациентов имелось заболевание пищеварительной системы (95% ДИ: 0,02–0,08), а у 3% – заболевание печени (95% ДИ: 0,02–0,05) [10].

В систематическом обзоре с мета-анализом Elshazli R. M., Kline A., Elgaml A. et al. (2021), из 125 исследований (25252 пациентов) в 20,3% были представлены данные о проявлениях симптомов поражения ЖКТ. Наиболее распространенными были анорексия (19,9%), дисгевзия / агевзия (15,4%), диарея (13,2%), тошнота (10,3%) и гематомезис (9,1%). Около 26,7% пациентов подтвердили положительную фекальную РНК с постоянным выделением вируса в среднем в течение 19,2 дней [11].

В российской популяции (Москва) при инфекции COVID-19 боль в животе установлена в 22,2% случаев, отсутствие аппетита, неприятный привкус во рту, нарушение стула – у 10%, повышение

активности АЛТ и АСТ – у 67,6 и 69,4% пациентов соответственно [12].

Среди пациентов с COVID-19, находившихся в многопрофильном стационаре инфекционного госпиталя (n=1180) (Санкт-Петербург), полную потерю аппетита или выраженное его снижение отметили 544 (46,1%), тошноту разной степени выраженности – 315 (26,7%). На потерю вкуса жаловались 83 (7%), на снижение вкусовых ощущений – более половины (56%) пациентов. Однократная рвота была отмечена 275 (23,3%) пациентами, многократная – 79 (6,7%). Частота выявления диареи составила 32% (375 больных), кратность стула при этом варьировала от 3 до 5 раз в сутки. Боли в животе различной интенсивности (преимущественно в эпигастральной области) установлены у 84 (7,1%) пациентов. На фоне дебюта

заболевания и в процессе стационарного лечения оценка качества жизни у большинства пациентов (76,5%) характеризовалась снижением физического и психологического компонентов здоровья. У 95 (8,1%) пациентов с COVID-19 были выявлены только симптомы поражения ЖКТ без нарушений со стороны легких, а у части больных (28 человек – 2,4%) возникновение диспепсического синдрома предшествовало появлению признаков поражения дыхательных путей, что свидетельствовало о реализации фекально-орального механизма заражения. Подъем активности трансаминаз, уровня билирубина и щелочной фосфатазы выявлен у 80% пациентов с тяжелым течением COVID-19, имелось транзиторное повышение при средней и легкой степени тяжести заболевания у 172 (14,6%) больных [13].

- При тяжелом течении инфекции COVID-19 отмечается более высокая частота болей в животе и нарушений печеночных показателей. Вовлечение органов ЖКТ связано с ухудшением течения заболевания (УУР – А, УДД – 1).

Комментарии: *Метаанализ и систематический обзор* Mao R., Qiu Y., He J-S. et al. (2020) 35 исследований (n=6686) показал, что у больных с тяжелым течением инфекции COVID-19 наблюдалась более высокая частота болей в животе (odds ratio (OR) 7,10 [95% CI 1,93–26,07]; p=0,003; I2=0%), повышения активности АЛТ (OR 1,89 [1,30–2,76]; p=0,0009; I2=10%) и АСТ (OR3,08 [2,14–4,42]; p<0,00001; I2=0%) по сравнению с пациентами с нетяжелым течением заболевания. Выявление при инфекции COVID-19 симптомов поражения ЖКТ связано с ухудшением течения заболевания (например, с развитием острого респираторного дистресс-синдрома – OR 2,96 [95% CI 1,17–7,48]; p=0,02; I2=0%) [4].

Другая работа (17 исследований, n=2477) включала 4 исследования пациентов с тошнотой и / или рвотой, 5 исследований – с диареей и 3 исследования – с болью в животе. Не было значимых различий в частоте возникновения диареи, тошноты и / или рвоты у пациентов с тяжелым и нетяжелым течением заболевания. Однако, вероятность боли в животе у пациентов с тяжелым течением инфекции COVID-19 была в семь раз выше, чем при нетяжелом течении (OR=7,17, 95% CI 1,95–26,34, Z=2,97, p=0,003, I2=0%). [5].

В работе Kumar A., Arora A., Sharma P. et al. (62 исследования, n=8301) установлено, что у 20% наблюдаемых пациентов развилось тяжелое течение заболевания, а желудочно-кишечными и печеночными проявлениями, связанными с тяжелым клиническим течением, были следующие: диарея (OR=2), высокая активность АСТ (OR=1,4), высокая активность АЛТ (OR=1,6), увеличенный уровень билирубина (OR=2,4), низкое содержание альбумина (OR=3,4) и удлиненное протромбиновое время (OR=3) [9].

Систематический обзор и мета-анализ Wang H., Qiu P., Liu J. et al. включил 21 исследование с 3024 пациентами. До 53% пациентов имели нарушения функции печени, а степень поражения печени была связана с тяжестью заболевания. При этом не было обнаружено значимых показателей

распространенности диареи и тошноты / рвоты между тяжелыми и нетяжелыми пациентами [14].

Напротив, работа Dong Z. Y., Xiang B. J., Jiang M. et al. (31 исследование с участием 4682 пациентов) показала, что пациенты в группе интенсивной терапии / отделения интенсивной терапии в сравнении с нетяжелыми пациентами чаще имели диарею, анорексию, боль в животе, повышение активности АСТ и АЛТ [10].

Wong Y.J., Tan M., Zheng Q. et al. (24 исследования, n=5961) установили, что связанное с COVID-19 повреждение печени чаще встречается при тяжелой, чем при нетяжелой форме заболевания. Для пациентов с COVID-19 в критическом состоянии объединенное отношение шансов составило: повышение АЛТ (OR= 2,5, 95% ДИ: 1,6–3,7, I 2 = 57%), увеличение АСТ (OR = 3,4, 95% ДИ: 2,3–5,0, I 2 = 56%), гипербилирубинемия (OR = 1,7, 95% CI: 1,2–2,5, I 2 = 0%) и гипоальбуминемия (OR = 7,1, 95% CI: 2,1–24,1, I 2 = 71%) [15].

По данным систематического обзора и мета-анализа 45 исследований Wu Y., Li H., Guo X. et al. у пациентов в тяжелом и / или критическом состоянии совокупная частота измененных биохимических показателей печени при поступлении была значительно выше, чем у пациентов с легкой и / или средней степенью тяжести. У неживших была значительно более высокая частота измененных биохимических показателей печени, чем у выживших (RR = 1,34, p = 0,04) [16].

Сходные результаты получены и в работе Kulkarni A. V., Kumar P., Tevethia H. V., et al (107 статей, n = 20 874). Установлено, что пациенты с COVID-19 с повышенными биохимическими показателями печени имели повышенный риск смерти (OR=3,46 [2,42–4,95, P<0,001]) и тяжелого заболевания (OR=2,87 [95% ДИ, 2,29–3,6, P<0.001]) [17].

Систематический обзор с мета-анализом Elshazli R. M., Kline A., Elgamal A., et al. (2021) подтвердил, что пациенты с симптомами ЖКТ при поступлении показали более высокий риск осложнений, включая острый респираторный

дистресс-синдром (ОР = 8,16), острое повреждение сердца (ОР = 5,36) и острое повреждение почек (ОР = 5,52), госпитализацию в ОРИТ (ОР = 2,56) и смертности (ОР = 2,01) [11].

В настоящее время продолжается накопление и оценка данных, проводятся рандомизированные исследования, ежемесячно публикуются мета-анализы и систематические обзоры, посвященные проблеме [4–10, 14–16, 18–21].

Отечественными исследователями установлено, что более тяжелое поражение легких при инфекции COVID-19 наблюдалось у пациентов с имеющимся ранее заболеванием ЖКТ и печени ($p=0,0099$). У больных COVID-19 выявлена прямая корреляционная связь между активностью

АЛТ и лихорадкой ($p=0,0118$), уровнем ферритина ($p=0,00002$), тяжестью изменений в легких при КТ ($p=0,0021$). Уровень сывороточного альбумина достоверно различался между выздоровевшими ($38,3\pm 5,7$ г/л) и умершими ($29,7\pm 3,9$ г/л) ($p<0,00001$).

Однако, уже сегодня практическая медицина требует решения актуальных вопросов ведения гастроэнтерологических пациентов без инфекции COVID-19 для снижения рисков инфицирования и тяжелого течения, определения особенностей лечения пациентов с COVID-19 с гастроэнтерологическими проявлениями и сопутствующими заболеваниями органов пищеварения, а также скорейшей разработки и реализации программ адаптации и реабилитации после перенесенной новой коронавирусной инфекции.

III. РОТОВАЯ ПОЛОСТЬ

Слизистая оболочка (СО) полости рта обеспечивает защиту подлежащих тканей от механических повреждений и проникновения микроорганизмов и токсинов. На участках, подвергающихся значительным механическим нагрузкам (десна, твердое нёбо), она представлена многослойным плоским ороговевающим эпителием, на других участках (основная площадь покрытия) – неороговевающим эпителием, а спинка языка покрыта специализированным эпителием (мозаика из ороговевающего и неороговевающего эпителия) [22]. В норме микрофлора ротовой полости представлена комменсалами, с доминированием бактерии (стрептококки и лактобациллы), и меньшим числом видов вирусов, простейших и микроскопических грибов [23]. Широкое использование антибиотиков ассоциируется с дисбиозом полости рта и характеризуется увеличением количества заболеваний полости рта [24]. Среди факторов риска заболеваний ротовой полости World Dental Federation выделяет курение, злоупотребление алкоголем, сладкую и жирную пищу [25].

Факт связывания вируса SARS-CoV-2 с рецепторами ангиотензин превращающего фермента 2 (ACE2) хорошо известен. Исследование, проведенное в 2020 году Xu H., Zhong L., Deng J. et al., показало, что ACE2 экспрессируется на СО полости рта, максимальная плотность рецептора определена на эпителиальных клетках языка [26]. Также была определена высокая концентрация ACE2 в слюнных железах; что позволило объяснить факт присутствия SARS-CoV-2 в слюне в высокой концентрации [26, 27], и, следовательно, существенную

вероятность передачи COVID-19 аэрозольным или фекально-оральным путем, который может способствовать внутрибольничному распространению в стоматологической практике [27].

На высокую распространенность заболеваний полости рта у лиц, перенесших COVID-19 указывают материалы исследования итальянских ученых. Ни у кого из 122 наблюдаемых не выявлялись заболевания полости рта до инфекции COVID-19. При обследовании после перенесенной инфекции у 101 (83,6%) имелись изменения со стороны ротовой полости или лица. Эктазия слюнных желез была наиболее частым оральным проявлением и была обнаружена у 46 (38%) пациентов. Также часто встречались изменения височно-нижнечелюстного сустава (7%) и слабость жевательных мышц (19%). Сухость во рту была обнаружена при контрольном осмотре у 30% пациентов, а у 13% отмечалась и сухость во рту, и эктазия слюнных желез. Дисгевзия и аносмия выявлены у 14 (17%) и 12 (14%) пациентов соответственно. Пациенты, у которых развилась эктазия слюнных желез, перенесли тяжелую форму COVID-19 и были значительно старше. Исследователи обнаружили значимую связь между эктазией слюнных желез и уровнями С-реактивного белка и лактатдегидрогеназы при поступлении в больницу, а также использованием антибиотиков во время госпитализации. После многофакторного анализа уровень лактатдегидрогеназы и факт введения антибиотиков остались независимыми прогностическими факторами эктазии слюнных желез [28].

- ▶ В период проведения противоэпидемических мероприятий для предупреждения распространения инфекций COVID-19 пациенты с заболеваниями полости рта получают только неотложную стоматологическую помощь (УУР-В, УДД-4).

Комментарии: *С учётом того, что СО носоглотки, дыхательных путей и кишечника являются главными входными воротами для вирусных инфекций, включая коронавирусы, необходимо уделять особое внимание восстановлению и сохранению барьерных свойств СО ротовой полости. Уже отмечалось, что фекально-оральный путь передачи является одним*

из ключевых для коронавируса [29]. Одним из важных факторов, противостоящих этому пути передачи, является адекватное слюноотделение. Слюна выполняет барьерную функцию, препятствуя контакту вирусас эпителиоцитами смываяевог желудка, а содержащийся в ней лизоцим проявляет противовирусные свойства [30]. В свою очередь,

мукопротективные препараты, в частности, ребамипид, по данным ряда публикаций продемонстрировали способность нормализовать слюноотделение [29, 31], что может снизить вероятность инфицирования у пациентов, принимающих ребамипид для терапии гастроэнтерологических заболеваний.

С целью предупреждения распространения инфекций COVID-19 пациенты с заболеваниями полости рта получают только неотложную помощь. Для профилактики развития или обострения заболеваний полости рта Американская ассоциация стоматологов предлагает следующие рекомендации

по уходу за полостью рта: чистить зубы щеткой по две минуты два раза в день, используя ручную или электрическую зубную щетку и зубную пасту с фтором; менять зубную щетку на новую каждые три месяца; пользоваться зубной нитью, по крайней мере, один раз в день после чистки; полоскать фторсодержащим раствором полость рта после еды и закусок; носить капу при занятиях контактными видами спорта. По окончании карантина следует регулярно проводить стоматологические осмотры для выявления и лечения ранних признаков заболевания полости рта.

IV. ЗАБОЛЕВАНИЯ ПИЩЕВОДА: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

Краткая информация

Среди заболеваний пищевода в настоящее время наибольшую актуальность представляет гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) в силу своей высокой распространенности, широкого

диапазона клинических проявлений, большой частоты диагностических ошибок и опасности возникающих осложнений.

1. Определение.

ГЭРБ – хроническое заболевание, имеющее рецидивирующее течение, обусловленное периодически забросами желудочного и/или дуоденального содержимого в пищевод (патологический рефлюкс) из-за расстройства моторно-эвакуаторной функции эзофагогастродуоденальной зоны, что приводит к развитию повреждения СО дистального

отдела пищевода в виде дистрофии эпителия, катарального или эрозивно-язвенного эзофагита, в ряде случаев метаплазии. ГЭРБ характеризуется пищеводными и внепищеводными клиническими проявлениями, а также возможным развитием осложнений, что в целом значительно снижает качество жизни пациентов [1, 32, 33, 34].

2. Этиология и патогенез

В основе патогенеза ГЭРБ лежит дисбаланс между факторами защиты пищевода и агрессивным воздействием гастродуоденального содержимого. Повышение проницаемости слизистой оболочки пищевода позволяет бактериям и токсинам проникать в субэпителиальный слой, провоцируя иммунный ответ. Высвобождение медиаторов воспаления, влечет за собой нарушения перистальтики, а также недостаточность нижнего пищеводного сфинктера, что, в свою очередь, ведет к развитию клинических симптомов [35].

Течение инфекции коронавируса SARS-CoV-2 сопряжено с повреждением СО пищевода. Эпителий СО пищевода как и клетки других органов экспрессируют рецептор ACE-2, что предполагает их поражение при инфекции COVID-19. Также, большое значение в повреждении внутренних органов, в том числе и пищевода, имеет поражение микроциркуляторного русла, цитокиновая агрессия, нарушение проницаемости барьера СО и взаимодействия оси «кишечник-легкие». Проводимая агрессивная терапия также имеет значение в формировании патологических изменений в пищеводе и обострении его заболеваний. В литературе представлены клинические случаи эрозивного и язвенного эзофагита с кровотечением у лиц с клиническими

проявлениями новой коронавирусной инфекции, однако специфические симптомы поражения органа при инфекции COVID-19 не описаны. Вполне очевидно, что на первый план у таких пациентов выступает выявление и оценка выраженности признаков поражения бронхолегочной системы и иммунного воспаления, на фоне которых возможно проявление симптомов обострения заболеваний пищевода (ГЭРБ).

По результатам анализа данных 95 пациентов с COVID-19 (Ухань, Китай) у 38,9% выявили ларингофарингеальную рефлюксную болезнь (внепищеводную манифестацию ГЭРБ). Выраженность индекса симптомов рефлюкса при тяжелой и крайне тяжелой степени тяжести инфекции были достоверно выше, чем у пациентов со среднетяжелым течением заболеванием, а индекс более 13 баллов коррелировал с худшими клиническими исходами [36]. Однако, Lechien J. R., et al. (2020) считают, что индекс симптомов рефлюкса не может быть достаточно специфичным для диагностики ларингофарингеального рефлюкса у пациентов с COVID-19 вследствие того, что наличие и выраженность его симптомов также влияет поражение СО дыхательных путей коронавирусом SARS-CoV-2 и полагают проведение дальнейших исследований [37].

3. Эпидемиология

До 40% взрослого населения имеют симптомы ГЭРБ. Распространенность заболевания у пациентов с инфекцией COVID-19 не оценивалась.

4. Кодирование по МКБ 10

В Российской Федерации используются следующие подходы к кодированию:

- K21 Гастроэзофагеальный рефлюкс
- K21.0 Гастроэзофагеальный рефлюкс с эзофагитом (рефлюкс-эзофагит)
- K21.9 Гастроэзофагеальный рефлюкс без эзофагита
- K22.1 Язва пищевода

5. Классификация

Степень тяжести эрозивного эзофагита оценивается с помощью Лос-Анджелесской классификации или классификации Савари–Миллера.

Классификация ГЭРБ у пациентов с инфекцией COVID-19 не разработана.

6. Клиническая картина

ГЭРБ имеет характерные пищеводные симптомы (симптомокомплекс рефлюкса (изжога, отрыжка, срыгивание, одинофагия), некардиальная боли в груди, эндоскопические признаки); внепищеводные клинические проявления (бронхолегочный,

оториноларингологический и стоматологический синдромы); возможные осложнения (стриктуры пищевода, язвы (кровотечения), пищевод Баррета). Отмечено значимое снижение качества жизни пациентов с ГЭРБ.

Диагностика

- ▶ В условиях пандемии COVID-19 ведение пациентов с ГЭРБ осуществляется амбулаторно, максимально используются дистанционные средства коммуникации. ФГДС проводится только по экстренным показаниям при развитии осложнений (УУР – В, УДД – 4).

Комментарии: *Диагностические мероприятия в отношении пациентов с ГЭРБ без инфекции COVID-19 в целом проводятся в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [32, 33], дополнительных рекомендаций к настоящему времени не представлено. Однако, в период пандемии следует учитывать ряд организационных, эпидемиологических и клинических особенностей.*

Прежде всего, на амбулаторном этапе при первичной постановке диагноза ГЭРБ необходимо руководствоваться жалобами пациента, анамнезом заболевания и данными объективного обследования, при отсутствии «симптомов тревоги» перенести все плановые дополнительные исследования на эпидемиологически благополучный период. Повторные визиты пациента в условиях пандемии наиболее оптимально проводить с использованием телемедицинских консультаций и других дистанционных средств коммуникации.

Показаниями для госпитализации пациентов с ГЭРБ согласно действующим клиническим рекомендациям являются рефрактерное течение заболевания с отсутствием клинической и эндоскопической ремиссии на фоне 4–8 недель полноценной терапии, а также развитие осложнений. Необходимо учитывать, что с учетом перепрофилирования ряда больниц для лечения новой коронавирусной инфекции и возможного дефицита ресурсов здравоохранения дообследование пациентов с рефрактерной ГЭРБ в стационаре может быть отложено или проведено амбулаторно. При госпитализации по неотложным показаниям в связи с возникшими осложнениями проводится весь необходимый комплекс лечебно-диагностических мероприятий согласно правилам маршрутизации пациентов без инфекции COVID-19, нуждающихся в экстренной хирургической помощи [38].

- ▶ Наличие у коморбидного пациента тяжелых и осложненных форм ГЭРБ в сочетании с компонентами метаболического синдрома формирует факторы риска тяжелого течения инфекции COVID-19 (УУР – В, УДД – 4).

Комментарии: *Хотя доказательная база в отношении болезней пищевода как факторов риска тяжелого течения новой коронавирусной инфекции не сформирована, можно полагать, что наличие ГЭРБ с эрозивно-язвенным эзофагитом, внепищеводными проявлениями со стороны дыхательной системы, осложненных форм заболевания, а также длительное применение препаратов с выраженным кислотосупрессивным эффектом может негативно влиять на течение инфекции COVID-19. При этом, препараты, обладающие мукопротективным действием (ребамипид), по данным ряда публикаций продемонстрировали*

способность восстанавливать барьерные функции СО желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также полости рта (нормализовать слюноотделение и слой слизи), что важно в отношении профилактики фекально-орального пути передачи инфекции [34, 39,40,41].

Необходимо помнить, что ГЭРБ обладает выраженной коморбидностью как в отношении функциональной, так и органической (гастроэнтерологической и терапевтической) патологии. Полученные в настоящее время данные о механизмах формирования гастроэзофагеального рефлюкса позволяют характеризовать это заболевание как «вершину

айсберга» болезней органов пищеварения. Кроме того, ГЭРБ тесно ассоциирована с избыточной массой тела и ожирением, а также с другими

компонентами метаболического синдрома, для которых установлено негативное влияние на течение новой коронавирусной инфекции.

Лечение

Направлениями лечения пациентов с ГЭРБ в соответствии с клиническими рекомендациями являются модификация питания и образа жизни, медикаментозная терапия. Целью лечения является нормализация клеточного состава, структуры СО пищевода, устранение гиперчувствительности, восстановление моторной функции пищевода [32, 33].

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) используются для купирования симптомов и их контроля, лечения и предупреждения развития осложнений. Целесообразно использовать препараты, особенности метаболизма которых системой цитохромов P 450 обеспечивают минимальный риск межлекарственных взаимодействий (рабепразол, 20 мг/сут, пантопразол 40 мг/сут, эзомепразол 40 мг/сут, деклансопразол 30–60 мг/сут). С учетом продолжительности основного курса приема ИПП не менее 8 недель, а при наличии внепищеводных синдромов, упорном течении – 12 недель, длитель-

ной дальнейшей поддерживающей терапии определенную актуальность приобретает проблема снижения защитного кислотного барьера желудка, изменения состава микробиоты и повреждения барьера СО кишечника, а также возможного увеличения риска реализации фекально-орального механизма передачи новой коронавирусной инфекцией. По данным ряда клинических исследований, цитопротективный препарат ребамипид в составе комбинированной терапии способствует более быстрому купированию симптомов, и пролонгации периода ремиссии ГЭРБ, что особенно важно ввиду большого процента пациентов с резистентностью к стандартной кислотосупрессивной терапией. Важной составляющей клинического эффекта также является восстановление барьера СО кишечника, что нивелирует повреждающее воздействие ИИП на него. Рекомендованный курс терапии ребамипидом 300 мг/сут в течение 8 недель [42, 43, 44, 45, 46].

- В условиях пандемии COVID-19 необходим взвешенный подход к кислотосупрессивной терапии, такие пациенты должны строго соблюдать противоэпидемические рекомендации с целью снижения риска заражения новой коронавирусной инфекцией (УУР – В, УДД – 4).

Комментарии: Имеются работы, показавшие более высокую частоту развития пневмоний у постинсультных пациентов, принимающих ИПП. Ретроспективное общенациональное когортное исследование, проведенное Song T. J., Kim J. в 2019 г. [47] и включившее 8309 историй болезни пациентов после ишемического инсульта, установило, что терапия ИПП и H2-гистаминовыми блокаторами была связана с повышенным риском развития постинсультной пневмонии, тогда как лечение мукопротекторными средствами, например, широко распространенным в Южной Корее ребамипидом, такой связи не показало. По данным экспериментальных работ на фоне кислотосупрессивной терапии ИПП отмечено повышение титра коронавируса в лёгких [48].

Наблюдательное исследование, включившее 53130 американцев, установило связь между дозой ИПП и риском возникновения COVID-19. Регрессионный анализ показал, что отношение шансов выявления положительного теста на COVID-19 у лиц, принимающих ИПП один раз в день, составило 2,15 (95% CI, 1,90–2,44), два раза в день – 3,67 (95% CI, 2,93–4,60) [49].

Данные, полученные в общенациональном когортном исследовании (132 316 пациентов), показали, что пациенты, принимающие ИПП, имеют повышенный риск тяжелых клинических исходов COVID-19, но не обладают повышенной восприимчивостью к инфекции SARS-CoV-2. При этом, показатель положительности теста на SARS-CoV-2 не был связан с текущим или прошлым использованием ИПП. Однако, у пациентов с подтвержденным COVID-19 текущее использование ИПП увеличивало риск тяжелых клинических исходов COVID-19 на 79%. Текущее использование

ИПП, начатое в течение предыдущих 30 дней, было связано с повышением риска тяжелых клинических исходов COVID-19 на 90% [50].

В метаанализ Kow C.S, Hasan S. S. было включено пять исследований (37 372 пациентов). Объединенный анализ исследований McKeigue et al., Ratachandran et al., Lee et al. выявил повышенные шансы тяжелого или летального течения COVID-19 при использовании ИПП у пациентов с COVID-19 по сравнению с неиспользованием ИПП (объединенное OR = 1,46; 95% ДИ 1,34–1,60). Объединенный анализ исследований Luxenburger et al., Lee et al. наблюдал значительно повышенные шансы развития вторичных инфекций при применении ИПП у пациентов с COVID-19 по сравнению с неиспользованием ИПП (объединенное OR = 2,91; 95% ДИ 1,58–5,36) [51].

Ранее проведенное ретроспективное когортное исследование с участием 1620 госпитализированных пациентов с COVID-19, показало, что 84% пациентов, принимавших фамотидин (перорально ежедневно в дозе 20/40 мг), имели достоверно меньший риск подключения к ИВЛ и летального исхода (скорректированное отношение шансов 0.42, 95% CI 0.21–0.85), а также риск смерти (скорректированное отношение шансов 0.30, 95% CI 0.11–0.80). Ингибиторы протонной помпы не оказали влияния на снижение риска летального исхода от COVID-19[52].

В настоящее время, с учетом установленных зависимостей, требует уточнения механизм связи между приемом ИПП и развитием тяжелых форм COVID-19[53]. Необходимо учитывать, что большинство пациентов, получающих ИПП, относятся к старшей возрастной группе и имеют

коморбидность по ряду заболеваний, составляющих группу риска тяжелого течения COVID-19. Кроме того, ИППП обоснованно назначаются пациентам с тяжелой инфекцией COVID-19 для профилактики повреждения СО желудка и двенадцатиперстной кишки, предупреждения и лечения желудочно-кишечных кровотечений на фоне приема антикоагулянтов, НПВП, глюкокортикоидов [54, 55]. Даже в период пандемии COVID-19 являясь нецелесообразной отмена ранее назначенных ИППП у пациентов с осложненной ГЭРБ, пищеводом Барретта, язвенной болезнью. Остается актуальным использование ИППП для профилактики «больших» кровотечений из ЖКТ на фоне антикоагулянтной и антитромботической терапии.

Очевидно, что пациентам, получающим кислото-супрессивную терапию, необходимо тщательно соблюдать требования по профилактике новой коронавирусной инфекции.

- ▶ При рефрактерной ГЭРБ лекарственная терапия дополняется назначением #ребамипида 300 мг/сут в течение 8 недель (УУР – А, УДД – 3) [57, 58].

Комментарии: «Рефрактерная» ГЭРБ получает всё большее распространение в клинической практике, так, по данным Fass R., et al., у 10–40% больных ГЭРБ не удается полностью купировать симптомы или уменьшить их выраженность при назначении стандартной дозы ИППП [59]. Таким пациентам может быть рекомендован препарат базисной патогенетической терапии ребамипид (300 мг/сут в течение 8 недель), существенно повышающий эффективность лечения. Схемы на основе ребамипида и ИППП позволили добиться удлинения периода ремиссии, значительно более выраженного снижения проявлений ГЭРБ, а также – улучшения эндоскопической картины по сравнению с монотерапией ИППП [57, 58].

- ▶ Особенности терапии ГЭРБ у пациентов с новой коронавирусной инфекцией является использование препаратов с минимальным риском лекарственных взаимодействий и обеспечивающих протективный эффект в отношении СО пищевода (УУР – В, УДД – 4).

Комментарии: В лечении инфекции COVID-19 часто, длительно и в высоких дозах используются как жаропонижающие средства нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), что значительно повышает риск развития НПВП-ассоциированных повреждений ЖКТ, приводит к обострению ГЭРБ и требует дальнейшего дополнительного назначения лекарственных препаратов (полипрагмазия). Действующие рекомендации предлагают в качестве жаропонижающего средства использовать парацетамол, который в меньшей степени, чем НПВП влияет на СО ЖКТ, однако он обладает дозозависимой гепатотоксичностью и участвует в лекарственных взаимодействиях [38].

Также с учетом общего метаболизма в системе цитохрома Р 450 при назначении лечения по поводу ГЭРБ и симптомов поражения пищевода необходимо проанализировать риски межлекарственных взаимодействий используемых антисекреторных препаратов, прокинетики и противорвотных средств с препаратами, применяемыми в терапии

При использовании невсасывающихся антацидов и адсорбентов, с учетом сорбционного эффекта, целесообразно рекомендовать их прием отдельно от других лекарственных препаратов. В случае необходимости дополнительного назначения прокинетики следует применять итоприд (150 мг/сут до 4 недель), обладающий лучшим профилем безопасности в этой группе. Наличие билиарного рефлюкса предполагает использование препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) (10–15 мг/кг массы тела в сутки до 3 мес.). Также в комплексной терапии могут быть рассмотрены средства коррекции микробно-тканевого комплекса кишечника [34], такие как пребиотики. Эффективным средством является пребиотический комплекс, содержащий пшеничные экстрагированные отруби (пищевые волокна) и сорбированную на них инактивированную культуру *Saccharomyces cerevisiae* (vini) [56].

Несмотря на необходимость диагностики и эрадикации инфекции *H. pylori* у пациентов с ГЭРБ, длительно получающих ИППП, антибактериальную терапию наиболее оптимально отложить на постпандемический период, либо назначать ее при наличии показаний лицам, перенесшим инфекцию COVID-19 (привитым). Использование антибиотиков существенно изменяет иммунную резистентность организма, а высокий риск формирования множественной антибиотикорезистентности бактериальной флоры при этом может негативно повлиять в последующем на эффективность лечения осложнений инфекции COVID-19 [34].

COVID-19. Так, антациды имеют риск потенциального взаимодействия с азитромицином, хлорохином и гидроксихлорохином. Для метоклопрамида – потенциальное взаимодействие с хлорохином, гидроксихлорохином. Не рекомендована комбинация домперидона с азитромицином, хлорохином и гидроксихлорохином. Обновляющийся регистр межлекарственных взаимодействий представлен на сайте Ливерпульской группы по лекарственному взаимодействию (The Liverpool Drug Interaction Group) ([https:// www.covid19-druginteractions.org/](https://www.covid19-druginteractions.org/)).

У пациентов с COVID-19 контроль симптомов гастроэзофагеального рефлюкса достигается использованием ИППП (рабепразол 20 мг/сутки, пантопразол 40 мг/сутки, эзомепразола 40 мг/сут, деклансопразола 30–60 мг/сут), а также по показаниям – прокинетики (итоприд – 150 мг/сутки).

Оптимальным выбором для коморбидных пациентов, учитывая его эффективность и безопасность, является Деклансопразол. Эффективность препарата обеспечивается двухфазным высвобождением

препарата [60], обеспечивающим стабильный эффект уже в первый день приёма [61] и удержанием рН более 4 свыше 17 часов [62]. Безопасность препарата обусловлена отсутствием резистентности к препарату, стабильным выведением через почки и печень в равных соотношениях, метаболизмом в печени с помощью двух изоформ цитохрома P450–2C19 и 3A4, самой незначительной среди ИПП способностью к индукции цитохрома P450 [63]. Высокая эффективность позволяет достичь высоких результатов без необходимости назначения препарата Offlabel [64, 65] при любых формах ГЭРБ и самой низкой вероятностью развития синдрома отмены ИПП [66].

В качестве препарата с доказанным защитным действием на эпителиальный барьер СО ЖКТ и нормализующим его проницаемость рекомендован регулятор синтеза цитопротективных простагландинов E2 и I2 ребамипид. Его эффект на 3 структурных уровнях барьера реализуется с использованием таких механизмов как: восстановление качественного и количественного состава слоя слизи, увеличение экспрессии белков плотных контактов ZO-1, окклюдина, гликозамингликанов, нейтрализация свободных радикалов, ингибирование активации нейтрофилов, снижение уровня ИЛ-8, стимуляция ангиогенеза [34, 67, 68, 69].

Несмотря на то, что ребамипид был разработан для лечения заболеваний ЖКТ, последующими исследованиями было установлено, что он восстанавливает защитный барьер других СО, включая количественный и качественный состав слизи, дыхательных путей и обладает терапевтическим потенциалом для снижения интенсивности воспалительных реакций в лёгких: он ингибирует активацию эпидермального фактора роста, снижает содержание провоспалительных цитокинов, повышенных при инфекции COVID-19: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, MCP-1, MIP-1, TNF- α , а также способствует сохранению альвеолярного и мышечных слоёв [39, 40, 41, 57, 70, 71].

Это позволяет дополнительно защитить пациентов с имеющимися хроническими заболеваниями ЖКТ, которые, как показано в ряде исследований, также относятся к группе риска при заболевании COVID-19.

Для коррекции билиарного рефлюкса и гепатопротекции (с учетом полипрагмазии с использованием гепатотоксичных лекарств в лечении инфекции COVID) и сопутствующей гепатотропной терапии (см. раздел заболевания печени) необходимо назначение препаратов УДХК (10–15 мг/кг массы тела в сутки).

В комплексную терапию включены средства коррекции микробно-тканевого комплекса ЖКТ (пребиотики) [34].

В период пандемии новой коронавирусной инфекции, в связи с многокомпонентной агрессивной терапией, приобретают актуальность инфекционные поражения пищевода. Виды *Candida* являются одним из наиболее часто обнаруживаемых организмов при инфицировании пищевода [72]. Хотя *Candida albicans* (*C. albicans*) остается наиболее распространенной причиной грибкового

эзофагита во многих учреждениях, виды грибов, не относящиеся к *C. albicans* все чаще ассоциируются с кандидозом пищевода. В частности, растет число сообщений, идентифицирующих *Candida glabrata* (*C. glabrata*) в качестве возбудителя кандидозных инфекций слизистых оболочек и системных инфекций [73, 74, 75]. Показано, что *C. glabrata* проявляет условно-патогенные свойства, достигая колонизации через ряд адгезионных белков, имеются сообщения о промежуточной дозозависимой восприимчивости *C. glabrata* и 20%-ном уровне резистентности к азолам [76, 77, 78].

Инфекции пищевода чаще всего встречаются у пациентов с ослабленным иммунитетом, таких как инфицированные вирусом иммунодефицита человека и получающие химиотерапию или иммуносупрессивные препараты, но инфекционные поражения пищевода также могут возникать и у иммунокомпетентного хозяина, находящегося в группе риска (пациенты, получающие антибиотики, ослабленные пациенты, пациенты с длительно установленным катетером). В исследовании Wilson A., Delport J., Ponich T. (2014) истинная распространенность кандидозного эзофагита (любого вида) на основе микробиологической культуры составила 2,2%, *C. albicans* был причиной в подавляющем большинстве случаев – 73%, в то время как *C. glabrata* был вторым по распространенности – 24,3%, далее следовал *C. tropicalis* – 2,7%. Было зарегистрировано 6 случаев, когда у субъекта была смешанная инфекция (5 смешанных *C. glabrata/albicans* и 1 смешанный *C. tropicalis/albicans*) [79].

Факторами риска грибковой инфекции являются возраст, пол, факт стационарного лечения, факт проживания в доме престарелых, наличие сопутствующих заболеваний (рак, диабет, гипотиреоз, ВИЧ, цирроз печени, двигательные расстройства пищевода, прием ИПП, спленэктомия, антибиотики, иммуносупрессивная терапия, установка внутривенного катетера, прием антимикотиков в прошлом, социальный фактор, курение, употребление алкоголя). У 67% в *C. glabrata* когорте были указания в анамнезе на сахарный диабет [80], а также фармакологическое воздействие для подавления желудочной кислоты, недавнее применение антибиотикотерапии (в течение предшествующих 30 дней) – 44%.

У *C. glabrata* наблюдалась пониженная восприимчивость к флуконазолу, минимальная ингибирующая концентрация (MIC) \leq 32 мкг/мл и 20%-ная резистентность к флуконазолу. Американское общество инфекционных заболеваний рекомендует эмпирически лечить кандидоз пищевода Флуконазолом в дозе 200–400 мг ежедневно в течение 14–21 дней. Это может быть недостаточным для инфекций *C. glabrata*, при которой они рекомендуют использовать эхинокандин, если только не была продемонстрирована чувствительность к азолу [77, 78]. Часто применяемая эмпирическая терапия кандидозного эзофагита, основанная на эндоскопических данных, может привести к неадекватному лечению инфекции и привести к выработке еще более высокой резистентности. Один из наиболее распространенных механизмов

сопротивления *C. albicans* – чрезмерная экспрессия эффлюксных насосов (способность к выведению антибиотика из *C. albicans*), стала предметом исследования устойчивости к кандидозу [81, 82].

Хотя ранее кислотоподавляющая терапия была зарегистрирована как фактор риска развития кандидозного эзофагита [83], все же ИПП рассматриваются в качестве препаратов для совместного применения с флуконазолом при кандидозном эзофагите, т.к. установлено, что добавление ИПП достоверно подавляло активность эффлюксного насоса, а синергизм между ИПП и флуконазолом может быть связан с подавлением эффлюксных насосов. Установлено, что Омепразол в сочетании с флуконазолом излечивает острый некроз пищевода и кандидозный некроз пищевода [84, 85, 86]. Лансопразол и Омепразол в дозе >600 мкг/мл могут ингибировать рост чувствительных *C. Albicans* и образование гифов, т.е. подавлять способность к поглощению воды и питательных веществ [87, 88]. Установлено, что ИПП может повысить эффективность флуконазола против резистентных *C. albicans* и *C. Dubliniensis*, имеющих между собой структурное сходство, снижая при этом верхнюю границу подавляющей концентрации флуконазола от > 512 мкг/мл до 0,5–4 мкг/мл [89].

Доказано, что образование биопленки приводит к лекарственной устойчивости *C. albicans*

Минимальная ингибирующая концентрация флуконазола для устойчивых *C. albicans* в биопленке, при культивировании ≤12 ч. в присутствии ИПП были снижены с >10–24 мкг/мл до 1–4 мкг / мл, что указывает на усиление антибактериального эффекта флуконазола в присутствии ИПП. Однако, при длительном времени культивирования биопленка становилась более зрелой, а синергетический эффект – более слабым, поэтому явного ингибирующего действия, индуцированного комбинациями препаратов, не наблюдалось [90, 91, 92]. Кроме того, Monk B. C., et al. и Hayama K., et al. установлено, что ингибирование эффлюксных насосов может быть использовано в целях повышения эффективности флуконазола резистентные *C. Albicans* и *C. dubliniensis*, вызванный ингибитором D-октапептида протонного насоса плазматической мембраны [89, 93]. Эти результаты вкупе с возможностью комбинированного применения ИПП и флуконазола в клинике позволят по-новому взглянуть на открытие противогрибковых средств и потенциальных подходов к лечению кандидоза, вызванного резистентным *C. albicans*.

В целом, ИПП сохраняют приоритет при использовании в лечении кандидоза пищевода, что необходимо учитывать в комплексной терапии пациентов с инфекцией COVID-19 и поражением пищевода.

V. ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛУДКА: хронический гастрит

Краткая информация

В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции заболевания желудка сохраняют свою актуальность по причине их частотой встречаемости и потенциальной опасности осложнений.

1. Определение.

Хронический гастрит – хроническое заболевание желудка, имеющее прогрессирующее течение. Морфологическая картина заболевания характеризуется формированием дистрофии, воспаления различной интенсивности и дисрегенерации СО желудка с исходом в ее атрофию, частым

особого внимания требуют пациенты с хроническим (в том числе атрофическим) гастритом, НПВН-ассоциированными гастропатиями, а также с длительной кислотосупрессивной терапией.

выявлением инфекции *H. pylori*. При хроническом гастрите может развиваться нарушение функций желудка (секреторной, моторно-эвакуаторной, инкреторной и др.), возникать болевой абдоминальный и диспепсический синдром, а также экстраорганные нарушения [1, 32].

2. Этиология и патогенез

Выделяют экзогенные и эндогенные этиологические факторы заболевания, среди которых ведущее значение имеет инфекция *H. pylori*, однако клиническая картина и патогенез заболевания универсальны. Повышение проницаемости слизистой оболочки позволяет бактериям и токсинам

проникать в подслизистый слой, вызывая воспаление. Активация иммунных клеток и высвобождение цитокинов способствуют сенсибилизации нервных окончаний, нарушению моторики, а также – запуску каскада патоморфологических изменений слизистой оболочки желудка [94].

3. Эпидемиология

Распространенность хронического гастрита при инфекции COVID-19 не исследована.

4. Кодирование по МКБ 10

В Российской Федерации используются следующие коды:

K29.3 – Хронический поверхностный гастрит

K29.4 – Хронический атрофический гастрит

K29.5 – Хронический гастрит неуточненный

K29.6 – Другие гастриты

K29.7 – Гастрит неуточненный

K29.9 – Гастродуоденит неуточненный

5. Классификация

Для классификации хронического гастрита используются Сиднейская классификация и ее Хьюстонская модификация, система OLGA, Киотская классификация.

Классификационные подходы к хроническому гастриту при инфекции COVID-19 не разработаны.

6. Клиническая картина

Хронический гастрит – диагноз морфологический. Выраженность морфологических изменений напрямую не ассоциируется с клиническими проявлениями. Местные симптомы заболевания могут

проявляться в виде функциональной диспепсии (синдром эпигастральной боли, пост-прандиальный дистресс-синдром). Экстраорганные нарушения характеризуются полиорганностью.

Диагностика

Основополагающими компонентами диагноза хронического гастрита являются данные морфологического исследования. Известно, что характер и выраженность морфологических изменений не имеет прямой зависимости с клиническими проявлениями. Однако, морфологическая картина заболевания напрямую связана с риском онкогенеза. Так, частота развития рака желудка при хроническом неатрофическом гастрите, а-

социированном с *H. pylori* составляет 0,8%, при хроническом атрофическом мультифокальном гастрите – 1,8%. При таких состояниях как кишечная метаплазия эпителия СО желудка аденокарцинома желудка может развиваться у 4% пациентов, интраэпителиальная неоплазия низкой степени (облигатный предрак) – у 33%. Интраэпителиальная неоплазия высокой степени уже является раком *in situ* [95].

- Ведение пациентов с хроническим гастритом в условиях пандемии COVID-19 основывается на максимальной реализации амбулаторной помощи с использованием дистанционных технологий коммуникации. Все дополнительные исследования (в том числе диагностика *H. pylori*) у пациентов с низким риском развития осложнений и онкопатологии переносятся на эпидемиологически благополучный период (УУР – В, УДД – 4).

Комментарии: Госпитализация в связи с возникшими осложнениями осуществляется по неотложным показаниям с проведением всего необходимого комплекса лечебно-диагностических мероприятий согласно правилам маршрутизации пациентов без инфекции COVID-19, нуждающихся в экстренной хирургической помощи [38].

Хронический гастрит может негативно влиять на течение новой коронавирусной инфекции при наличии множественного эрозивного поражения СО желудка, развитии его осложнений.

- У пациентов с инфекцией COVID-19 часто выявляются клинические признаки повреждения СО желудка (УУР – А, УДД – 1).

Комментарии: Железистый эпителий СО желудка характеризуется значительной экспрессией рецепторов ACE2, что способствует поражению желудка коронавирусом SARS-CoV-2. Формированию патологических изменений в СО желудка также способствует, обусловленная вирусом, повышенная проницаемость СО ЖКТ, индукция системного воспаления, цитокиновая агрессия, микроциркуляторные расстройства, а также нарушение состава и функции микробно-тканевого комплекса ЖКТ. Характерно, что у 10% пациентов с новой коронавирусной инфекцией отмечались только желудочно-кишечные симптомы без респираторных признаков, а у части больных возникновение болевого абдоминального и диспепсического синдромов предшествовало появлению признаков поражения дыхательных путей. В формировании патологических изменений СО желудка также имеет значение агрессивная многокомпонентная терапия (НПВП). У пациентов с манифестной тяжелой инфекцией COVID-19 выявлены случаи развития эрозивно-язвенного поражения СО желудка, в том числе осложненные кровотечением [4, 34, 96, 97, 98].

Систематический обзор и мета-анализ (6686 пациентов с COVID-19 в 35 исследованиях) показал, что наиболее распространенными симптомами

поражения ЖКТ являются тошнота, рвота, диарея и потеря аппетита [4].

Пациенты с тяжелым течением инфекции COVID-19 имели более высокие показатели частоты и выраженности желудочно-кишечных симптомов и повреждения печени, чем больные с не тяжелым течением заболевания. Отмечено, что при наличии признаков поражения ЖКТ диагноз был поставлен с задержкой, а течение заболевания сопряжено с большей частотой осложнений [4, 5, 6, 7, 8, 99].

В период пандемии COVID-19 при появлении болевого абдоминального и диспепсического синдромов у пациента с хроническим гастритом в анамнезе необходимо проводить дифференциальную диагностику между обострением заболевания, гастроинтестинальными проявлениями новой коронавирусной инфекции и осложнениями проводимой терапии (НПВП-гастропатия). При возникновении у пациента с температурой тела выше 37,5 С таких проявлений как рвота, диарея, при отсутствии других известных причин этих симптомов (если хроническое заболевание ЖКТ ранее не имело таких клинических признаков) в соответствии с Временными рекомендациями случай рассматривается как подозрительный на COVID-19 [38]. В пользу инфекции

COVID-19, в отличие от обострения хронического гастрита свидетельствует эпидемиологический анамнез, быстрое возникновение клинических проявлений, последующее (или одновременное) развитие респираторных симптомов, аносмии, общей слабости, лихорадки, положительный анализ на РНК (иммуноглобулин М) SARS-CoV-2. С другой стороны, вполне возможно и обострение хронического гастрита на фоне течения и агрессивной терапии новой коронавирусной инфекции, хотя по данным систематического обзора и мета-анализа (Мао R., Qiu Y., He J-S., et al.) на момент диагностики новой коронавирусной инфекции общая распространенность сопутствующих заболеваний органов пищеварения составляла всего 4% [4]. Необходимость в экстренной фиброгастродуоденоскопии возникает

при многократной рвоте, рвоте с кровью, подозрении на желудочно-кишечное кровотечение, тяжелой дисфагии, интенсивной боли в животе.

Эндоскопические исследования, являясь интервенционными манипуляциями, связанными с органами дыхания и желудочно-кишечным трактом, сопряжены с высоким риском заражения коронавирусом SARS-CoV-2. К настоящему времени не разработан СаНПиН по профилактике COVID-19. В этой связи требуют корректировки проводимые профилактические и противоэпидемические мероприятия. Крайне важным является введение системы зонирования как в стационаре, так и в эндоскопическом отделении, а также сбор эпидемиологического анамнеза у пациентов перед эндоскопией [100].

Лечение

- ▶ Лечение пациентов с хроническим гастритом в условиях пандемии COVID-19 включает диетические рекомендации и медикаментозную терапию с использованием гастропротективных средств (УУР – В, УДД – 2).

Комментарии: На фоне пандемии COVID-19 сохраняют актуальность все традиционные подходы в лечении пациентов с хроническими гастритами, направленные на достижение регрессии диспепсического и болевого абдоминального синдромов, нормализации функций желудка, полноценном восстановлении клеточной структуры эпителия СО и его регенерации [32, 101].

У пациентов с хроническим гастритом требуется дифференцированный подход к эрадикации *H. pylori*, с учетом негативного влияния антибиотиков на иммунный статус и возможности формирования полирезистентной микрофлоры. Так, при хроническом неатрофическом гастрите и в ряде случаев при атрофическом мультифокальном гастрите она может быть отложена до окончания пандемии. Выявление предраковых морфологических изменений, рака желудка, МАЛТ-лимфомы, множественных эрозивных и язвенных поражений СО желудка (в том числе и НПВП-ассоциированных) и осложнений заболевания полагают проведение безотлагательной диагностики и полноценной эрадикационной терапии *H. pylori* с обязательным использованием рекомендованных схем, а также способов и средств повышения эффективности эрадикации (двухнедельный курс антибактериальных препаратов, двойная доза ИПП, ребамипид, пробиотики) [95, 102, 103].

ИПП эффективны для купирования симптомов заболевания, ассоциированных с гиперацидностью. Используются препараты с минимальным риском межлекарственных взаимодействий (рабепразол 20 мг/сут, пантопразол 40 мг/сут, эзомеразол 40 мг/сут). Обсуждаются вопросы влияния медикаментозной кислотосупрессии, за счет снижения защитного кислотного барьера желудка, на риск фекально-орального заражения инфекции

COVID-19, однако данные пока накапливаются и обобщаются. В настоящее время связь кислотосупрессивной терапии с увеличением частоты развития пневмоний у пациентов после инсульта установлена на большой репрезентативной выборке [47]. В экспериментальных исследованиях применение ИПП было связано с повышением титра коронавируса в лёгких на фоне кислотосупрессивной терапии [48].

В метаанализе (5 исследований, 37372 пациентов) выявлены повышенные шансы тяжелого или летального течения COVID-19, а также развития вторичных инфекций при использовании ИПП у пациентов с COVID-19 по сравнению с неиспользованием ИПП [51].

Лечение мукопротекторными средствами (ребамипидом), напротив не ассоциировано с риском развития пневмоний.

Ещё одной проблемой, связанной с применением ИПП, является инфекция *H. pylori*. Из-за риска прогрессирования морфологических изменений СО желудка не рекомендуется длительно использовать ИПП у пациентов, которым эрадикация *H. pylori* отложена. При атрофическом гастрите использовании ИПП нецелесообразно.

Для купирования моторных нарушений дополнительно назначаются прокинетики, эффективным препаратом с лучшим профилем безопасности является 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 за счет сорбционного эффекта назначаются отдельно от других лекарственных препаратов. При билиарном дуоденогастральном рефлюксе используется УДХК (10–15 мг/ кг массы тела в сутки до 3 мес.) [1, 34].

- ▶ Цитопротектор ребамипид за счет восстановления защитного барьера СОЖКТ, обеспечивает регрессию клинических проявлений органической и функциональной диспепсии, заживление эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной СО, оказывает канцеропротективное действие (УУР – А, УДД – 1) [69, 104].

Комментарии: Основываясь на концепции повышенной проницаемости СО ЖКТ как базового патогенетического механизма развития и прогрессирования гастроэнтерологических заболеваний, а также с учетом высокой частоты поражения коронавирусом SARS-CoV-2 органов пищеварения, важнейшее значение приобретает использование средств нивелирования этого воздействия.

На сегодняшний день существует только одна молекула, способная устранять повышенную проницаемость СО ЖКТ – ребамипид. Его действие на СО многогранно и включает лечебные эффекты на трех структурных уровнях (преэпителиальный, эпителиальный и субэпителиальный) и на всем протяжении ЖКТ. Терапевтические эффекты ребамипида реализуются за счет регулирования синтеза простагландинов E2 и I2. К основным составляющим позитивного действия ребагита относятся восстановление качественного (нормализует уровень мукопротеинов и альфа-дефенинов) и количественного состава слоя слизи, увеличение экспрессии белков плотных контактов окклюдина, гликозамингликанов, нейтрализация свободных радикалов, стимуляция ангиогенеза. Отдельно необходимо отметить способность ребамипида к регуляции (разрешению) воспаления. Этот эффект достигается благодаря целому ряду механизмов: уменьшение адгезии нейтрофилов к эпителиальным клеткам за счет уменьшения синтеза молекул адгезии, ингибирование активации нейтрофилов, снижения активности нейтрофилов и макрофагов, уменьшение активности воспалительных цитокинов (IL-8, IL-1, IL-10, TNF-α) [34, 67, 68, 69].

Ряд работ продемонстрировал положительное модулирующее влияние ребамипида в отношении микробиоты [105].

- Терапия хронического гастрита и поражений желудка при инфекции COVID-19 включает использование препаратов с высоким профилем безопасности и минимальным риском лекарственных взаимодействий и гастропротекторов (УУР – В, УДД – 4).

Комментарии: Лечение хронического гастрита, а также проявлений поражения желудка на фоне инфекции COVID-19 (в том числе НПВП-гастропатии) требует использования наиболее безопасных антисекреторных препаратов, прокинетики и противорвотных средств, у которых отсутствуют (имеются минимальные) риски лекарственных взаимодействий с препаратами, применяемыми в терапии новой коронавирусной инфекции. Так, с азитромицином, хлорохином и гидроксихлорохином могут иметь потенциальный риск взаимодействия антациды, с хлорохином, гидроксихлорохином – метоклопрамид. Не рекомендована комбинация домперидона с противовирусными препаратами используемыми в терапии COVID-19 ([https:// www.covid19-druginteractions.org](https://www.covid19-druginteractions.org)).

У пациентов с COVID-19 регрессия диспепсического и болевого абдоминального синдромов достигается использованием ИПП (рабепразол 20 мг/сутки, пантопразол 40 мг/сутки, эзомепразол 40 мг/сут), ребамипида (300 мг/сут), при необходи-

мостью воздействия на одно из ключевых звеньев патогенеза болезней органов пищеварения – повышенную проницаемость СО, ребамипид, по данным мета-анализа существенно повышает эффективность лечения пациентов с хроническим гастритом различной этиологии [69, 106].

Важным эффектом ребамипида является свойство снижать адгезию патогенных бактерий, включая *Helicobacter pylori*, к СО ЖКТ, что повышает эффективность эрадикационной терапии [69, 107, 108, 109].

Высокая эффективность ребамипида у пациентов с хроническим гастритом (в том числе рефрактерным к ИПП) позволяет добиться быстрой регрессии симптомов функциональной и органической диспепсии (отрыжка, боль, вздутие, дискомфорт в эпигастрии), нормализации эндоскопических изменений и восстановления клеточной структуры СО желудка. Установлен канцеропрофилактический эффект препарата. За счет восстановления активности сигнального пути *sonic hedgehog* ребамипид способствует обратимости атрофии клеток желудка. Также доказано влияние препарата на обратное развитие кишечной метаплазии и интраэпителиальной неоплазии. В реализации канцеропревенции большое значение имеет его антиоксидантное, антицитокиновое и противовоспалительное действие [32, 101].

С целью цитопротективного действия ребамипид назначается по 100 мг 3 раза в день длительностью до 8 недель. Для реализации канцеропреventивного эффекта рекомендовано увеличить длительность его приема до 26–52 недель [101].

В комплексной терапии пациентов с хроническим гастритом используются средства коррекции микробно-тканевого комплекса ЖКТ (пребиотики) [34].

мости – прокинетики (итоприд – 150 мг/сутки), 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. Для купирования рвоты может быть использован метоклопрамид по 10 мг внутривенно или внутримышечно 3 раза в сутки [1, 34].

Комплексная терапия включает препараты УДХК в дозе 10–15 мг/кг массы тела в сутки для коррекции дуоденогастрального рефлюкса и гепатотропной терапии, а также средства коррекции микробно-тканевого комплекса ЖКТ (пребиотики) [1, 34].

Лечение НПВП-гастропатии предполагает воздействие на факторы кислотно-пептической агрессии и повышение защитных свойств СО желудка. В этих целях используется ребамипид в комбинации с ИПП. Применение ребамипида (в виде монотерапии или в комбинации с ИПП) также снижает риск и предупреждает возникновение НПВП-гастропатии [32, 101, 110, 111].

Эрадикационная терапия *H. pylori* совместно с лечением новой коронавирусной инфекции нецелесообразна. После выздоровления пациента от COVID-19 необходимо повторно провести диагностику *H. pylori* и определить показания к эрадикации.

Лечебное воздействие при НПВП-гастропатии направлено на уменьшение факторов кислотно-пептической агрессии и повышение защитных свойств СО желудка и предполагает использования ребамипида в комбинации с ИПП. С целью снижения риска и предупреждения развития НПВП-гастропатии применяется ребамипид (в виде монотерапии или в комбинации с ИПП) [32, 111].

Несмотря на то, что Ребамипид был разработан для лечения заболеваний ЖКТ, последующими исследованиями было установлено, что он восстанавливает защитный барьер других СО, включая количественный и качественный состав слизи, дыхательных путей и обладает терапевтическим потенциалом для снижения интенсивности воспалительных реакций в лёгких: он ингибирует активацию эпидермального фактора роста, снижает содержание провоспалительных цитокинов, повышенных при инфекции Covid-19: IL-1, IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1, TNF- α , а также способствует сохранению альвеолярного и мышечных слоёв [39, 40, 41, 70, 71, 104, 108].

Это позволило бы дополнительно защитить пациентов с имеющимися хроническими заболеваниями ЖКТ, которые, как показано в ряде исследований, также относятся к группе риска при заболевании COVID-19.

Приоритетом гастроэнтеролога является и тот факт, что являясь мукопротектором для СО ЖКТ, он также может восстанавливать защитный барьер других СО, в том числе количественный и качественный состав слизи дыхательных путей, и обладает потенциальной возможностью редукации интенсивности воспаления в лёгочной ткани путем снижения активации эпидермального фактора роста и уровня провоспалительных цитокинов TNF- α , MCP-1, MIP-1, IL-1, IL-6, IL-8 [40, 41, 70, 71].

В связи с этим, применение мукопротектора ребамипида у пациентов со скомпрометированной СО ЖКТ позволяет не только устранить ведущее звено патогенеза множества заболеваний ЖКТ – повышенную проницаемость СО, но и усилить их защиту от инфицирования либо развития осложнений COVID-19, за счёт восстановления барьерных свойств СО в отношении инфекционных патогенов, и уменьшения выраженности цитокиновой агрессии.

VI. ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ: диффузные заболевания печени и заболевания желчевыводящих путей

Хронические диффузные заболевания печени широко распространены в популяции, характеризуются прогрессирующим течением и возможным развитием серьезных осложнений, а также могут способствовать тяжёлому течению новой коронавирусной инфекции.

По результатам обобщения данных нескольких когортных исследований установлен характер и направленность взаимного влияния хронических диффузных заболеваний печени и развития инфекции COVID-19 и определены группы риска для гепатологических пациентов.

- ▶ Инфекция COVID-19 может стать причиной декомпенсации у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени. Хронические заболевания печени в стадии декомпенсации ухудшают прогноз течения инфекции COVID-19 (УУР -В, УДД – 3).

Комментарии: В ряде систематических обзоров и мета-анализов установлено, что печеночными проявлениями, связанными с тяжёлым клиническим течением, были следующие: высокая активность АСТ и АЛТ, повышенный уровень билирубина, низкое содержание альбумина и удлиненное протромбиновое время [9, 10, 14, 15, 16, 17].

У пациентов с COVID-19 печеночная дисфункция наблюдается в 14–53% случаев заболевания. Сообщается о случаях острого фульминантного повреждения печени, ассоциированного с более высокой смертностью [112]. Более чем у половины пациентов с инфекцией COVID-19 отмечаются повышение активности ферментов печени (АЛТ, АСТ, ГГТП), а также повышение показателей билирубина. Гепатоцеллюлярный или смешанный тип повреждения печени ассоциировался с прогрессирующим заболеванием COVID-19 [113, 114, 115].

Дисфункция печени может затронуть около трети пациентов с инфекцией COVID-19, причем

распространенность ее больше у мужчин, чем у женщин, а также у пожилых людей [116, 117].

Механизмы повреждения сложны и включают прямое повреждение холангиоцитов и другие сопутствующие состояния, такие как применение противовирусных препаратов, системная воспалительная реакция, вызванная респираторным дистресс-синдромом гипоксия, сепсис и полиорганная дисфункция [116].

При этом, пациенты с тяжёлым течением COVID-19, имели более высокие показатели дисфункции печени, а пациенты, с манифестирующим течением коронавирусной инфекции, были более склонны к повышению уровня печеночных ферментов по сравнению с пациентами с субклиническим течением заболевания [118, 119, 120]. По данным Американского колледжа гастроэнтерологии (ACG), аномальные печеночные ферменты наблюдаются у 20–30% лиц с подтвержденной инфекцией COVID-19 [121].

Столь широкая распространённость поражения печени у пациентов с COVID-19 объясняется тем, что коронавирус через рецепторы ACE2 может непосредственно повреждать холангиоциты [122], а также эндотелиальные, перивенулярные клетки, возможно, гепатоциты [118, 123]. Презентация рецепторов ACE2 энтероцитами полагает влияние инфекции через нарушенный барьер СО кишечника и билиарный тракт [122]. По экспериментальным данным экспрессия и активность ACE2 значительно повышались в гепатоцитах и холагиоцитах при гипоксии [124]. Также наличие вирусных нуклеиновых кислот в ткани печени было подтверждено при исследовании биоптатов. Помимо этого, у пациентов были выявлены такие гистологические признаки, как усиление апоптоза, наличие ацидофильных тел, увеличение гепатоцитов и их умеренный микровезикулярный стеатоз и умеренная лобулярное и портальное воспаление [119, 125, 126, 127, 128, 129].

Новая коронавирусная инфекция как и другие системные вирусные инфекции за счет развития системной воспалительной реакции и цитокиновой агрессии могут вызывать «реактивный гепатит» и ухудшать течение хронических диффузных заболеваний печени. При этом, у пациентов с COVID-19 печеночная недостаточность отдельно не выделялась, даже в самых тяжелых и летальных случаях [130, 131].

В патогенезе поражения печени необходимо учитывать лекарственную токсичность высоких доз противовирусных препаратов (ремдесивир, (гидрокси)хлорохин, фавипиравир), средств упреждающей противовоспалительной терапии, антибиотиков, стероидов, НПВП. Основные подходы к терапии новой коронавирусной инфекции остаются патогенетическими, и требуют тщательной лабораторной диагностики. В условиях поступления потока пациентов основное предпочтение отдается использованию принятых схем терапии, что влечет за собой суммацию нежелательных лекарственных явления, и увеличения доли лекарственных поражений печени.

С другой стороны, имеющееся поражение печени делает пациента более восприимчивым к новой коронавирусной инфекции, и повышает риск её тяжелого течения. При хронических диффузных заболеваниях печени отмечен повышенный уровень экспрессии ACE2, который является воротами для проникновения коронавируса в клетку. Кроме того, больные с декомпенсированными хроническими заболеваниями печени подвержены повышенному риску инфицирования вследствие имеющейся иммунной дисфункции [132]. Влияние хронического гепатита В (более распространенного в Китае, чем в Европе) на течение и исход COVID-19 пока не установлено [131]. Также на фоне коронавирусной инфекции у пациентов с хроническими заболеваниями печени возможна реактивация и декомпенсация этих болезней [118, 119].

Указанная позиция актуальна и для пациентов после трансплантации печени, а также для больных аутоиммунными заболеваниями печени, которые получают иммуносупрессивную терапию [125]. Имеются данные, требующие дальнейшего

изучения, свидетельствующие, что иммуносупрессия может даже обеспечить некоторую защиту от иммунопатологических повреждений, которые, по-видимому, способствуют поражению легких в случаях с более тяжелыми проявлениями болезни [96, 133]. Это может быть связано с влиянием на функции макрофагов в контексте гипервоспалительного синдрома, характеризующегося цитокиновым штормом с полиорганной недостаточностью [134].

При оценке материалов 3 международных регистров (932 пациента с хроническими заболеваниями печени (ХЗП) и инфекцией SARS-CoV-2, включая 70 пациентов с аутоиммунным гепатитом (АИГ) (83% из них получали иммунодепрессанты)) не выявлено различий в частоте основных исходов между АИГ и ХЗП без АИГ, включая госпитализацию (76% против 85%; $p = 0,06$), поступление в ОРИТ (29% против 23%; $p = 0,240$) и летальный исход (23% против 20%; $p = 0,643$) [135].

Клиницисту важно понимать, что у пациентов с COVID-19 в критическом состоянии могут наблюдаться признаки нарушения функции печени [136, 137], и что пациенты с дисфункцией печени в период пандемии требуют назначения профилактической и поддерживающей терапии.

Наиболее уязвимыми для вируса SARS-CoV-2 с риском негативного прогноза течения заболевания (группы риска) в настоящий момент являются пациенты с циррозом печени (особенно декомпенсированным), с декомпенсированными (прогрессирующими) хроническими диффузными заболеваниями печени, с аутоиммунными заболеваниями печени (особенно получающие иммуносупрессивную терапию), после трансплантации печени, с гепатоцеллюлярной карциномой, с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП).

НАЖБП или неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) часто ассоциируются с компонентами метаболического синдрома, такими как сахарный диабет, артериальная гипертензия и ожирение, что требует относить таких пациентов в группу повышенного риска тяжелого течения инфекции COVID-19. У пациентов с инфекцией COVID-19 без сахарного диабета наличие НАЖБП уже ассоциировалось с 4-кратным повышением риска развития тяжелого COVID-19 [117, 138]. В этом случае, вероятность развития осложнений возрастала с увеличением числа метаболических факторов риска. Поэтому пациенты с НАЖБП в период пандемии COVID-19 нуждаются в активной терапии, направленной на снижение выраженности повреждения печени, степени стеатоза и стадии фиброза, нормализацию активности печеночных трансаминаз. Чем меньше степень структурных изменений печени, тем меньше рецепторов ACE2 в ней, тем ниже риск ее инфицирования и повреждения вирусом [138]. Врачу необходимо помнить, что пациенты с НАЖБП при наличии метаболических коморбидных состояний (СД, ГБ, ожирения) относятся к группе повышенного риска тяжелого течения инфекции COVID-19

Негативный прогноз течения инфекции COVID-19 на момент госпитализации установлен у пациентов с повышенным уровнем активности

аланинаминотрансферазы, тромбоцитопенией и гипоальбуминемией (прогрессирующее течение цирроза печени по классификации Чайлда Пью) [130]. По данным международного реестра пациентов с хроническими заболеваниями печени и циррозом печени, у которых развился COVID-19, смертность у больных диффузными заболеваниями

печени без цирроза составила 12%, наличие цирроза печени увеличивало показатель до 40%, декомпенсированного цирроза печени – до 43–63%. У многих пациентов с циррозом и COVID-19 развивались признаки ухудшения функции печени (печеночная энцефалопатия, асцит, повышался риск развития кровотечения) [139].

Диагностика

- ▶ Пациентам с хроническими диффузными заболеваниями печени необходимо строго соблюдать все противоэпидемические правила с целью снижения риска заражения коронавирусной инфекцией (УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: Для снижения рисков инфицирования и тяжелого течения заболевания ведение и наблюдение пациентов с хроническими заболеваниями печени и тех, кто получает иммуносупрессивную терапию должно проводиться в специализированных отделениях или центрах. Эти учреждения в настоящее время также подвержены риску заражения COVID-19, что обязывает медперсонал соблюдать противоэпидемические мероприятия. Необходимо уменьшение прямых контактов врача с пациентами с использованием технических средств коммуникации [140]. При консультации пациентов с декомпенсированными заболеваниями печени должен быть взвешен риск инфицирования. Необходимо обеспечить для пациента возможность максимального дистанцирования и соблюдения требований противоэпидемического режима.

У пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени рекомендуется не снижать дозу иммуносупрессивной терапии, за исключением особых случаев после консультации специалиста.

При компенсированном циррозе печени следует рассмотреть возможность отсрочки мониторинга гепатоцеллюлярной карциномы и скрининга варикозного расширения вен пищевода. Может применяться неинвазивная оценка риска (количество тромбоцитов или критерии Baveno VI) [136].

Лист ожидания трансплантации печени необходимо ограничить пациентами с плохим краткосрочным прогнозом в том числе с острой / острой на фоне хронической печеночной недостаточностью, высокими показателями по шкале MELD (≥ 25 баллов). Рекомендуется сокращение объема программы обследования пациента перед трансплантацией печени до строго необходимой. Регулярное исследование на SARS-CoV-2 необходимо проводить перед трансплантацией у донора и реципиента. Информированное согласие на диагностические и терапевтические процедуры, связанные с трансплантацией печени, должно включать потенциальный риск внутрибольничного инфицирования COVID-19. Необходимо строго соблюдать рекомендации по профилактике спонтанного бактериального перитонита и печеночной энцефалопатии.

Все пациенты с декомпенсацией заболевания печени должны тестироваться на SARS-CoV-2.

Проведение диагностических процедур необходимо максимально ограничить. ФГДС показана пациентам с высоким риском развития

кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода. Необходимо максимально использовать неинвазивную оценку риска кровотечения (количество тромбоцитов или Бавено VI). УЗИ органов брюшной полости может быть выполнено исходя из доступности ресурсов и оценки индивидуального риска инфицирования. Пациентам с гепатологической патологией и повышенным риском неблагоприятного течения COVID-19 (повышенный уровень альфа-фетопротейна, прогрессирующее течение цирроза печени, хронический гепатит В высокой степени активности, НАСГ / сахарный диабет) УЗИ может быть отсрочено.

Биопсию печени необходимо выполнить 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. В остальных случаях биопсия печени может быть отложена. Наличие синдрома гипокоагуляции, диссеминированная свертываемость крови пункционная, проведении противосвертывающей терапии пункционная биопсия печени противопоказана.

С учетом того, что эндоскопические обследования и манипуляции сопряжены с повышенным риском распространения SARS-CoV-2, у пациентов с инфекцией COVID-19 они выполняются только по неотложным показаниям, при их проведении необходимо соблюдать дополнительные требования по противоэпидемическому режиму и дезинфекции. УЗИ органов брюшной полости выполняется только при необходимости уточнения лечебной тактики при обострениях хронических диффузных заболеваний печени и билиарной системы.

У пациентов с инфекцией COVID-19 биопсия печени, как правило, должна быть отложена, в особых случаях стратегия выработывается на основании решения консилиума.

Пациенты с хроническими диффузными заболеваниями печени и/или желчевыводящих путей, инфицированные коронавирусом SARS-CoV-2, поступают в инфекционные отделения и стационары для лечения инфекции COVID-19, таким больницам необходимо предоставить возможность дистанционных гепатологических консультаций.

Лечение

Лечение пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени базируется на модификации образа жизни (отказ от вредных привычек), питания, использовании гепатотропных препаратов.

Высокая коморбидность пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени

(в том числе, НАЖБП), с циррозами печени, после трансплантации печени обеспечивает сопряженность с рядом других негативных прогностических факторов инфекции COVID-19, таких как избыточная масса тела и ожирение, сахарный диабет, атеросклероз, а также с приемом большого количества гепатотоксичных препаратов.

- Терапия пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени, в том числе НАЖБП, в условиях пандемии COVID-19 должна включать использование гепатопротективных плейотропных препаратов (УДХК) с высоким профилем безопасности и минимальным риском (отсутствием) лекарственных взаимодействий (УУР – В, УДД – 4).

Комментарии: В терапии таких пациентов следует отдавать приоритет молекулам с плейотропными эффектами, воздействующим сразу на несколько патологических процессов (в том числе при НАЖБП), а также – позволяющим значительно уменьшить лекарственную нагрузку и риск лекарственного поражения печени. Примером такого препарата при НАЖБП, или других диффузных поражениях печени является УДХК. УДХК обладает приоритетом как препарат терапии хронических диффузных заболеваний печени, оказывающий гепатопротективный и цитопротективный эффект как в отношении гепатоцитов, так и холангиоцитов (клеток-мишеней для коронавируса). Такого эффекта у других гепатотропных средств не установлено.

При инфицировании новой коронавирусной инфекцией лечебно-диагностические подходы к пациентам с хроническими диффузными заболеваниями печени и желчевыводящих путей основываются на действующих клинических рекомендациях и требуют определить симптомы, не укладывающиеся клиническую картину инфекции COVID-19, и установить связь их с имеющимися у пациента хроническими заболеваниями печени и/или желчевыводящих путей.

При инфекции COVID-19 гепатобилиарная система испытывает повышенную нагрузку вследствие тяжелой интоксикации, приема НПВП, антибактериальных и противовирусных средств, что требует внимательного мониторинга. Необходимо проводить оценку основных биохимических синдромов поражения печени (цитоллиз, холестаз, печеночная недостаточность и иммуновоспалительного). Выявленные изменения полагают проведение УЗИ органов брюшной полости.

Следует оценивать риск лекарственных взаимодействий, особенно у пациентов с нарушенной функцией печени, а также получающих иммуносупрессивную терапию. Практически все лекарственные препараты, используемые для этиотропной терапии инфекции COVID-19, обладают негативными побочными эффектами в отношении печени, при развитии токсического поражения печени у таких пациентов следует руководствоваться соответствующими клиническими рекомендациями.

Необходимо исключить превышение безопасной дозы ацетаминофена у пациентов без активного

употребления алкоголя более 2–3 г/сутки. Следует избегать назначения НПВП у пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией [141]. При необходимости применения НПВП с целью предупреждения риска развития кровотечения терапию дополнять ребамипидом в стандартной дозировке (300 мг/сутки). В условиях пандемии COVID-19 для пациентов с печеночными проявлениями новой коронавирусной инфекции особое значение имеет рациональный, патогенетически обоснованный выбор гепатопротективного препарата, который целесообразно назначить всем пациентам среднетяжелого или тяжелого течения с целью предотвращения тяжелых осложнений инфекции SARS-CoV-2 со стороны печени.

В этой связи коморбидным пациентам с сопутствующими заболеваниями и состояниями, которые могут отягощать течение коронавирусной инфекции (атеросклероз, избыточный вес, приём большого количества гепатотоксичных препаратов, сахарный диабет, пожилые пациенты и др.) предпочтение в терапии следует отдавать плейотропным молекулам, воздействующим сразу на несколько патологических процессов, а также – позволяющим значительно снизить лекарственную нагрузку. Примером такого препарата является УДХК, достоверно снижающая как гепатологические, так и сердечно-сосудистые риски у коморбидных пациентов с НАЖБП. Международное исследование «УСПЕХ» показало, что использование УДХК (Урсосан®) в дозе 15 мг/кг массы тела / сутки в течении 24-х недель у пациентов с НАЖБП обеспечивало уменьшение активности воспаления в печени, степени ее стеатоза, улучшает параметры липидного обмена и обладает антиатерогенным действием [142]. Оптимизация показателей обмена веществ у пациентов с COVID-19 может положительно влиять на прогноз заболевания.

Также важно отметить, что УДХК обладает антифибротическим, иммуномодулирующим и регулирующим апоптоз действием. Дополнительным преимуществом использования УДХК в комплексной терапии новой коронавирусной инфекции является универсальная способность молекулы тормозить развитие фиброза и оказывать выраженное системное иммуномодулирующее и противовоспалительное воздействие не только в печени, а и в других органах и системах, что может быть актуальным для профилактики

фиброза легких (типичного осложнения инфекции COVID-19) [143, 144].

Получены экспериментальные данные, свидетельствующие, что прием УДХК улучшал гистопатологические изменения на фоне ремоделирования дыхательных путей при бронхолегочной патологии. Эффект УДХК связывают с модуляцией Th-2 производных цитокинов и ингибированием апоптоза эпителиоцитов дыхательных путей [145].

По результатам экспериментальных исследований на крысиной модели установлено, что УДХК значительно уменьшал и пополисахарид-индуцированный отек легких, и воспалительные изменения в легких за счет стимуляции выведения жидкости из альвеол [146]. Успешный опыт использования и доказанная эффективность УДХК в лечении печеночной патологии обеспечили ее включение во все клинические рекомендации по хроническим диффузным заболеваниям печени и юридически реализованы в инструкции по применению.

Инструкция УДХК регламентирует показания к применению при всех видах гепатитов, включая вирусные (без уточнения природы вируса), лекарственных поражениях печени, что позволяет рассматривать препараты УДХК в программе терапии больных с новой коронавирусной инфекцией и сопутствующим поражением печени.

С учетом противовоспалительного, иммуномодулирующего цитопротективного и антиапоптотического действия УДХК, реализуемого как в отношении печени, так и системно, в том числе и в легких рядом ученых инициировано предложение о включении препарата в текущие протоколы лечения COVID-19. Благодаря способности подавлять иммунные медиаторы УДХК обладает особым потенциалом эффективности в предупреждении и борьбе с «цитокиновым штормом». Эта концепция требует скорейшего проведения клинических исследований. Также предложено провести клиническое исследование УДХК у пациентов с ранними симптомами в качестве профилактического лечения при развитии инфекции COVID-19, особенно у пациентов из групп высокого риска (ожирение, сахарный диабет, хронические заболевания легких и сердца, иммунодефицит) [147, 148].

Назначение УДХК в период активной инфекции COVID-19 ассоциировалось с достоверным уменьшением уровня ферритина ($p=0,00325$), интерлейкина-6 ($p < 0,00001$) и активности АЛТ ($p < 0,0001$) по сравнению с пациентами, которые не получали УДХК [12].

Инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота представляет собой оригинальный препарат, сочетающий свойства сбалансированного полиионного раствора, антигипоксанта и гепатотропного средства с дезинтоксикационным и непрямым антиоксидантным действием. Гепатотропный вектор данного препарата в первую очередь направлен на борьбу с гипоксией путем активизации сукцинатоксидазного окисления. Скорость образования эндогенного сукцината недостаточна для оптимальной компенсации энергетического дефицита в условиях недостатка кислорода в тканях. Именно этим можно объяснить

тот факт, что экзогенно введенный сукцинат или сукцинатсодержащие препараты обладают выраженными антигипоксическими свойствами, способствуя увеличению внутриклеточного пула АТФ и предупреждая ранние нарушения энергетического обмена (энерготропное действие сукцината) [149]. Кроме того, в условиях усиления оксидантного стресса происходит распад метионинсодержащих белков, что определяет повышенную потребность в метионине. Никотинамид в составе препарата активирует НАД-зависимые ферментные системы. Благодаря этому происходит как активация синтетических процессов в гепатоцитах, так и поддержание их энергетического обеспечения. За счет инозина достигается увеличение содержания общего пула пуриновых нуклеотидов, необходимых не только для ресинтеза макроэргов (АТФ и ГТФ), но и вторичных мессенджеров (цАМФ и цГМФ), а также нуклеиновых кислот. Инфузии препарата инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота позволяют минимизировать дефицит метионина, тем самым удовлетворяя потребность в нем поврежденного вирусом гепатоцита.

Применяется как при острых, так и при хронических заболеваниях печени различной этиологии (лекарственных поражениях печени, алкогольной болезни печени, НАЖБП, хронических вирусных гепатитах, острых токсических гепатитах), курсом 400–800 мл/сут внутривенно 3–12 дней. Препарат обладает сложным комплексным механизмом действия с доказанным уменьшением клинических проявлений и выраженности цитолитического и холестатического синдромов. [150, 151, 152, 153].

В настоящее время опубликованы работы о положительном опыте применения сукцинатов на фоне COVID-19. Так, ретроспективный анализ схем терапии 223 пациентов с тяжелой формой COVID-19 показал, что около 27% пациентов получали лекарственные препараты метаболитического действия, содержащие соли янтарной кислоты в качестве одного из активных компонентов. 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. Авторы отмечают хорошую переносимость, эффективность и целесообразность включения сукцинатосодержащих препаратов в схемы терапии пациентов с тяжелым течением COVID-19 [154, 155].

Внутривенное введение комбинированного инфузионного препарата инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота также показано для коррекции выраженной печеночной недостаточности с умеренными и высокими показателями цитолиза.

При наличии гипераммониемии (клинически – признаки цитолиза гепатоцитов и энцефалопатия, даже минимальная) к лечению добавляют LOLA (L-орнитин L-аргинин) [156]. У больных с хронической алкогольной интоксикацией доказано эффективным оказывается адemetионин [157].

Ведение пациентов с COVID-19 в сочетании с гиперферритинемией

Гиперферритинемия является важным прогностическим маркером состояния пациентов с COVID-19, т.к. ферритин – не только белок, депонирующий железо, но и белок острой фазы воспаления. При среднетяжелом и тяжелом течении COVID-19 отмечаются повышенные уровни сывороточного ферритина (более 120 мкг/л у женщин и более 250 мкг/л у мужчин) [158]. Гиперферритинемия у пациентов с COVID-19 ассоциирована с дисфункцией печени, с повышенным риском «цитокинового шторма», и с формированием гемосидероза легких и печени. Повышение уровня сывороточного ферритина более 500 мкг/л является независимым предиктором смертности при COVID-19 [159]. Применение полипептидной терапии гидролизатом плаценты человека (Лаеннек, АТХ А05ВА Препараты для лечения заболеваний печени) способствует снижению гиперферритинемии у пациентов со средним и тяжелым течением COVID-19 [160]. По нозологической классификации (МКБ-10) Лаеннек предназначен для пациентов с заболеваниями печени (K76.9 «Болезнь печени неуточненная», K70.0 «Алкогольная жировая дистрофия печени», K76.0 «Жировая дегенерация печени, не классифицированная в других рубриках»), при вирусных инфекциях (B00.9 «Герпетическая инфекция

неуточненная») и при заболеваниях, характеризующихся повышенным фоном воспаления (L20 «Атопический дерматит»).

Пептиды гидролизата плаценты человека, ассоциированные с регулировкой гомеостаза железа и уровней ферритина, представлены (1) хелаторами ионов железа, (2) гормоно-подобными пептидами (геморфин, спинорфин), (3) пептидами-ингибиторами таргетных белков TMPRSS6, FURIN, FKBP1A, CUL1, SKP1. Идентифицированные пептиды способствуют устранению перегрузки тканей железом посредством регуляции уровней гепцидина и ферритина [161].

Для коррекции гиперферритинемии и других маркеров воспаления при COVID-19 рекомендуется применять препарат гидролизат плаценты человека в составе комплексной терапии в/в, кап. в среднем темпе 40–60 кап в мин., по 6 мл в 350 мл 0.9% р-ра NaCl первые 3 сут., затем – 6 мл в 250 мл 0.9% р-ра NaCl, ежедневно, № 10 [160]. Результаты клинических наблюдений [160, 162, 163] также позволяют рекомендовать полипептидную терапию гидролизатом плаценты человека для коррекции гиперферритинемии у пациентов в раннем восстановительном периоде пациентов, переболевших COVID-19.

VII. ЗАБОЛЕВАНИЯ ТОНКОЙ КИШКИ

Механизм проникновения вируса SARS-CoV-2 в клетки-мишени хорошо изучен, он реализуется посредством взаимодействия между спайковым гликопротеином (S) и его родственным рецептором – ACE2 посредством обработки плазматической мембраны трансмембранной сериновой протеазой II типа (TMPRSS2), что требуется для слияния мембран вируса и клетки-мишени и высвобождения вирусного содержимого в цитозоль клетки-хозяина [164]. Как ACE2, так и TMPRSS2 в большом количестве экспрессируются в ЖКТ, в частности кишечными эпителиальными клетками. Экспрессия ACE2 существенно выше в тонкой кишке, чем во всех остальных органах, включая бронхолегочную систему [165].

Выраженные гастроэнтерологические симптомы, включая боль в животе и диарею, наблюдались у 20–50% пациентов COVID-19, иногда эти симптомы предшествуют развитию респираторных проявлений [166]. Также опубликованы данные о частом выявлении РНК SARS-CoV-2 в образцах стула у пациентов COVID-19 [6]. Эти данные вошли в основу предположения о том, что COVID-19 потенциально может передаваться фекально-оральным путем.

Недавние исследования постулировали двустороннюю связь между микробиотой кишечника и легких. Так, было доказано, что трансплантация фекальной микробиоты оказывает влияние на состав микробиоты легких [167], кроме того, было замечено, что резидентные в кишечнике врожденные лимфоидные клетки, участвующие

в репарационных функциях, могут перемещаться в легкие под действием воспалительной реакции [168] и таким образом была задокументирована двусторонняя коммуникация через лимфатическую систему, включающая как бактерии, так и их метаболиты [169, 170]. Комплекс связей между кишечником и легкими, включая кишечную и легочную микробиоту, их межкомпонентные перекрестные связи, а также перекрестные связи иммунной системы кишечника и легких с локальными или системными взаимодействиями были названы «осью кишечник-легкие» [171].

В экспериментальном исследовании Wang J, Li F, Wei H, et al., (2014) было обнаружено, что нарушение микробиоты кишечника связано с более тяжелыми формами респираторного гриппа у мышей, у которых сигналы, исходящие из микробиоты, были способны оказывать свое воздействие на стромальные клетки легких и поддерживать эпителиальные клетки в состоянии противовоспалительной готовности, индуцирование противовирусного состояния в неиммунных клетках [172]. Исходя из этого, можно утверждать, что состав микробиоты кишечника может оказывать влияние на иммунный ответ против некоторых вирусных респираторных агентов и, таким образом, на исход заболевания. Таким образом, можно выдвинуть гипотезу о предполагаемой роли оси «кишечник-легкие» в модуляции патофизиологии инфекции SARS-CoV-2 и последующей иммунной активации.

Независимо от повреждающего действия SARS-CoV-2 на кишечник, необходимо учитывать базовое

наличие дисбиоза кишечника и повышенной проницаемости его СО. Такие условия могут оказывать влияние на заболевания легких через 2 возможных механизма: транслокацию бактерий и их метаболитов или миграцию активированных иммунных клеток. Исследования Bingula R, Filaire M, Radosevic-Robin N, et al. (2017), Samuelson DR, Welsh DA, Shellito JE. (2015), Huffnagle GB, Mukherjee S, Hanidziar D. (2018) показали зависимость между составом кишечной микробиоты и исходом тяжело больных пациентов с острым респираторным дистресс синдромом, обусловленным транслокацией бактерий из кишечника в легкие, вторичной по отношению к повышенной проницаемости кишечника и альвеоло-капилляров [173, 174].

Для объяснения возникновения диареи у пациентов COVID-19 были выдвинуты различные этиопатогенетические гипотезы, включая потерю способности энтероцитов к всасыванию, микроскопическое воспалительное повреждение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта [113, 175] и нарушение функции ACE2, который играет признанную роль в поддержании гомеостаза кишечника [176]. ACE2 распознается вирусом, в связи с этим можно предположить, что присутствие коронавируса может ингибировать регуляторную активность фермента и вызывать дисбиоз кишечника; кроме того, было

показано, что экспрессия ACE2 снижается с помощью SARS-CoV-2 [177], что может еще больше способствовать ограничению функций ACE2.

Эндоскопия, выполненная у пациентов с COVID-19 с диареей, не выявила макроскопических изменений слизистой оболочки, но микроскопическое исследование выявило выраженную инфильтрацию собственной пластинки лимфоцитами. Кроме того, Effenberg et al. сообщили о более высоком уровне фекального кальпротектина у госпитализированных пациентов COVID-19 с диареей по сравнению с пациентами, без указаний на диарею [178].

Одни из последних исследований устойчивости вируса в ЖКТ человека показали, что в отличие от известных кишечных вирусных патогенов, таких как, ротавирус [179], SARS-CoV-2 достаточно быстро инактивируется и теряет вирулентность в содержимом кишечной трубки [180]. В частности, SARS-CoV-2 теряет инфекционную способность при низкой pH моделируемой желудочной жидкости при 10 минутной экспозиции [180]. В связи с этим, широко используемая кислотосупрессивная терапия у пациентов гастроэнтерологического профиля может потенциально привести к снижению защитной функции ЖКТ в отношении возникновения и «выживания» вируса.

- В этом отношении перспективным является использование #ребамипида, как альтернативного кислотосупрессивной терапии препарата при патологии верхних отделов ЖКТ (УУР-В, УДД-5) [101].

Резюмируя накопленные данные экспериментальных и клинических исследований, можно сказать, что вирус SARS-CoV-2 реплицируется в человеческих энтероцитах, вопрос о его инактивации и потери вирулентности в просвете желудочно-кишечной трубки остается открытым. В то же время повышенная проницаемость тонкой кишки может позволить вирусу распространяться в другие системы и органы, включая легкие и печень. Эта

концепция согласуется с клиническими наблюдениями, свидетельствующими, что у ряда пациентов COVID-19 гастроэнтерологические симптомы предшествуют респираторным.

Патология тонкой кишки (целиакия, болезнь Крона, НПВС-энтеропатия, СИБР и другие) могут вести к изменению защитной барьерной функции кишечника и влиять на инвазию и вирулентность вируса SARS-CoV-2.

А. Целиакия

Краткая информация

1. Определение

Целиакия (глютеновая энтеропатия) – хроническая генетически детерминированная аутоиммунная Т-клеточно-опосредованная энтеропатия, характеризующаяся стойкой непереносимостью специфических белков зерна некоторых злаковых культур с развитием атрофической энтеропатии и связанного с нею синдрома мальабсорбции.

2. Этиология и патогенез

Целиакия является наследственно обусловленным заболеванием, возникающим вследствие непереносимости глиадиновой фракции глютена (белок пшеницы, ржи, ячменя). В ответ на презентацию

пептидных антигенов глютена активируется Т-клеточное звено иммунитета с развитием хронического воспалительного процесса в тонкой кишке с исходом в атрофию ворсинок.

3. Эпидемиология

Заболевание имеет преимущественное распространение в Северной Европе. При серологическом скрининге доноров крови, частично дополненном биопсией, распространенность целиакии составляет 1/300 в Европе (Ирландия, Италия), 1/250 – в отдельных районах США.

Популяционное когортное исследование, проведенное в 2010 году, описало повышенный риск госпитализации по поводу гриппа у пациентов с целиакией [181]. А исследование 2015 года выявило 28%-ный повышенный риск внебольничной пневмонии у невакцинированных больных

целиакией по сравнению с контролем (ОР 1,28, 95% ДИ 1,02–1,60). Причиной более высокого риска принято считать гипоспленизм, имеющийся у больных целиакией [182]. Снижение барьерных функций СО ЖКТ при целиакии также может способствовать развитию пневмонии.

В настоящее время данные об особенностях течения COVID-19 у пациентов с целиакией собираются

в международном реестре взрослых и детей под названием SECURE-Celiac на covidceliac.com. В нем на период декабря 2020 года зарегистрировано лишь 94 пациента и у них отмечаются достаточно благоприятные исходы COVID-19. Частота госпитализаций увеличивается пропорционально возрасту и наличию коморбидных состояний у пациентов с целиакией, а суммарная смертность составила 2%.

- ▶ Пациенты с компенсированным течением целиакии не отличаются от общей популяции по риску заболевания и развития осложненного течения COVID-19, тогда как у пациентов с декомпенсацией целиакии риски выше общепопуляционных (УУР-В, УДД-4) [183].

4. Кодирование по МКБ 10

K90.0 – Целиакия

5. Классификация

В настоящее время выделяют симптомные (с гастроэнтерологическими симптомами и внекишечными проявлениями) и бессимптомные формы заболевания [184]. Рефрактерная целиакия характеризуется отсутствием ответа (клинического, серологического, морфологического) на безглютеновую диету.

Различают активный период (период клинических проявлений), период неполной ремиссии (начальная ремиссия); период полной ремиссии (клинико-серологическая, морфологическая ремиссия).

Классификация целиакии у больных новой коронавирусной инфекцией не разработана.

6. Клиническая картина

Клинические проявления заболевания достаточно вариабельны и полисистемны, у ряда пациентов могут выявляться отмечаются только признаки дефицита нутриентов. Наиболее частыми и выраженными являются симптомы со стороны ЖКТ.

Целиакия чаще проявляется в младенческом и раннем детском возрасте после включения злаков в питание.

Наиболее частыми симптомами у взрослых являются общая слабость, повышенная утомляемость, снижение аппетита и анорексия, слабоязвенная преходящая диарея (стеаторея), снижение массы тела. Системные проявления включают анемию, ангулярный стоматит, глоссит, афтозные язвы, герпетический дерматит, признаки дефицита кальция и витамина D, нарушение репродуктивной функции. Целиакия часто ассоциируется с аутоиммунными заболеваниями.

Диагностика

- ▶ Диагностика целиакии должна быть комплексной и основываться на совокупной оценке клинических данных, результатов серологического и морфологического исследований и присутствия в генотипе типичных аллелей (HLA-DQ2/DQ8) (УУР-А, УДД-1) [184, 185].

Целиакия с диарейным синдромом развивается в любом возрасте, сопровождается поражением желудочно-кишечного тракта, яркой гастроинтестинальной симптоматикой (абдоминальными болями, нарушением консистенции и объема стула, рвотой, метеоризмом) и различной степенью синдромом нарушенного всасывания [185].

- ▶ Рекомендовано пациентам с целиакией при наличии диареи, метеоризма, рвоты, болевого абдоминального синдрома проводить дифференциальную диагностику между активным периодом целиакии и поражением тонкой кишки при SARS-CoV-2 инфекции (УУР-В, УДД-5).

Диагностически значимым для целиакии является выявление антител класса IgA (а в случае селективного дефицита иммуноглобулина А – антител класса IgG) к тканевой трансглутаминазе (anti-tTG), к эндомизию (EMA), к деамидированным пептидам глиа-

дина (aDPG) (УУР-А, УДД-1). Определение антител к тканевой трансглутаминазе является в настоящее время методом выбора при проведении скрининговых исследований с целью отбора пациентов для дальнейшего эндоскопического обследования (УУР-А, УДД-1).

- ▶ Рекомендовано проведение эзофагогастродуоденоскопии с биопсией слизистой оболочки залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки для подтверждения активной фазы целиакии (УУР-А, УДД-1).

Комментарии: Гистоморфологическое и морфометрическое исследование прицельных биоптатов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки остается «золотым стандартом», имеющим основное значение в диагностике целиакии [185] и дифференциальной диагностике со синдромосходными заболеваниями, в том числе при COVID-19.

В связи с изменением системы оказания медицинской помощи в целях борьбы с пандемией COVID-19

сократилась доступность рутинной медицинской помощи населению, в том числе выполнения плановой биопсии кишечника, необходимой для подтверждения диагноза целиакии. Задержка диагностики заболевания и назначения безглютеновой диеты может привести к тяжелым и даже жизнеугрожающим последствиям у пациентов с целиакией (особенно у детей).

Лечение

Краеугольным камнем лечения пациентов с целиакией является соблюдение пожизненной безглютеновой диеты. Опубликованное когортное исследование, проведенное Siniscalchi и др. [186], выявило умеренное влияние пандемии COVID-19 на пациентов с целиакией. Большинство пациентов не считали, что вследствие целиакии они более подвержены заболе-

ванию COVID-19, а также не волновалось за возможные ограничения доступа безглютеновой продукции. Однако пациенты старше 50 лет были статистически значимо более обеспокоены возможным заражением коронавирусной инфекцией (p=0,028), также как и пациенты, которые имели другие хронические заболевания, помимо целиакии (p=0,013).

- ▶ В случае ограничения возможности посещения врача и диетолога в условиях пандемии COVID-19 пациентам с целиакией рекомендовано оказывать медицинскую помощь при использовании телемедицины (УУР-В, УДД-4) [187].
- ▶ У пациентов с целиакией, которым проводится лечение COVID-19, рекомендовано лечение парентеральными препаратами (УУР-В, УДД-5), так как содержание глютена в пероральных лекарственных средствах зависит от формы и производителя и не всегда очевидно исходя из состава.

При госпитализации пациентов с целиакией необходимо проинформировать персонал стационара (диетолога) о потребности обеспечения безглютенового питания.

Б. Болезнь Крона

Краткая информация

1. Определение

Болезнь Крона – хроническое, рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений [188].

Поражение терминального отдела подвздошной кишки, илеоцекального угла, в совокупности с изо-

лированным поражением тонкой кишки составляют большинство случаев болезни Крона.

Особенности заболевания, тактики ведения пациентов с болезнью Крона в условиях пандемии COVID-19 будут рассмотрены в главе воспалительные заболевания кишечника.

В. НПВП-энтеропатия

Краткая информация

1. Определение

НПВП-энтеропатия – наиболее распространенная и хорошо изученная патология, ассоциированная с приемом НПВП.

2. Этиология и патогенез

Это осложнение связано с повышением проницаемости слизистой оболочки кишки, делающей возможной транслокацию бактерий и их компонентов в глубину кишечной стенки, приводя к возникновению хронического воспаления.

3. Эпидемиология

Исследование тонкой кишки с помощью видеокапсульной эндоскопии позволило выявить эрозии и язвы тонкой кишки у 30–50% лиц, на протяжении двух недель, принимавших naproxen [189].

4. Кодирование по МКБ 10

К 52.2 Токсический гастроэнтерит и колит

К 63.3 Язва кишечника

К 90.8 Нарушения всасывания в кишечнике

5. Классификация

Классификация НПВП-энтеропатий при инфекции COVID-19 не разработана.

6. Клиническая картина

Повреждение слизистой оболочки тонкой кишки сопровождается хронической кровопотерей с развитием железодефицитной анемии. Редко при НПВП-энтеропатии может возникать профузное

кишечное кровотечение и перфорация кишки. Обнаружение кольцевидных стриктур (мембран) является специфичным симптомом, они могут осложняться кишечной непроходимостью.

Диагностика

Точная диагностика основана на эндоскопической визуализации тонкой кишки (капсульная эндоскопия, двухбаллонная энтероскопия). Определение

фекального кальпротектина и позволяет оценить уровень кишечного воспаления, высокочувствительные тесты на скрытую кровь в кале – кровопотерю.

Лечение

- ▶ Пациентам, принимающим НПВП для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (УУР-В, УДД-2) или при лечении COVID-19 (УУР-С, УДД-5), рекомендуется ребамипид по 100 мг 3 раза в день курсом до 8 недель для профилактики НПВП-энтеропатии.

Комментарии: В отличие от НПВП-гастропатии, применение ИПП не снижает, а, напротив, повышает риск развития НПВП-энтеропатии [190]. Таким образом, препаратов выбора для лечения пациентов с НПВП-энтеропатией, как на фоне хронического использования НПВП для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, так и при лечении COVID-19, является ребамипид. Опубликованные результаты многоцентрового рандомизированного исследования у пациентов, имевших >3 повреждений слизистой оболочки тонкой кишки по данным видеокapsульной эндоскопии на фоне хронического, более 3 месяцев, приема ацетилсалициловой кислоты,

показали, что прием ребамипида в дозе 300 мг 3 раза в день в течение 8 недель статистически значимо уменьшал количество повреждений слизистой по сравнению с плацебо [191]. Метаанализ 15 рандомизированных клинических исследований показал высокую эффективность ребамипида для заживления эрозий и язв при НПВП-энтеропатии по сравнению с плацебо: OR 2,70 (95% CI 1,02–7,16; p=0,045) [192].

Рациональное использование НПВП учитывает риск возникновения желудочно-кишечных (УУР-А, УДД-1) и сердечно-сосудистых осложнений (УУР-В, УДД-1) [110].

- ▶ Пациентам, принимающим НПВП рекомендован прием ребамипида по 100 мг 3 раза в день курсом до 8 недель в качестве дополнительного метода профилактики осложнений со стороны тонкой и толстой кишки (УУР-В, УДД-3).

Комментарии: При тяжелых формах COVID-19 НПВП-энтеропатия может осложняться желудочно-кишечным кровотечением, как из-за влияния вируса на энтероциты, так и в результате использования в лечении низкомолекулярных гепаринов. Основной причиной проведения эндоскопических исследований при COVID-19 по опубликованным данным явилось желудочно-кишечное кровотечение, чаще всего связанное с применением антикоагулянтов (76%) [193].

В современных рекомендациях по рациональному использованию НПВП [110] указаны основные методы профилактики осложнений: учет факторов риска, их коррекция (при возможности) и назначение НПВП с более благоприятным профилем желудочно-кишечной (градация рекомендации А) и сердечно-сосудистой безопасности (градация рекомендации В). Дополнительным методом профилактики осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ, тонкой и толстой кишки может быть назначение ребамипида (градация рекомендации В).

Г. Синдром избыточного бактериального роста

Краткая информация

1. Определение

Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР) – полиэтиологичное заболевание, характеризующееся увеличением числа нормальной микробной флоры и/или появлением микрофлоры патологического типа в тонкой кишке, приводящей к развитию функциональных нарушений пищеварительного конвейера.

2. Этиология и патогенез

При многих заболеваниях ЖКТ, а также в случае антибактериального лечения COVID-19 создаются предпосылки для нарушения среды обитания ми-

крофлоры кишечника, в том числе избыточная контаминация тонкой кишки, феномен, называемый синдромом избыточного бактериального роста (СИБР).

Разнообразие микробиоты кишечника и ее адаптивное функционирование влияет на иммунологическую резистентность, в том числе при вирусных инфекциях. Отмечено неблагоприятное течение COVID-19 у пожилых пациентов, больных с иммуносупрессивным состоянием, а также при сопутствующих эндокринных (сахарный диабет 2 типа) и сердечно-сосудистых заболеваниях. Опубликованы данные об общем дисбалансе микробиоты кишечника у таких больных [194].

Органические и функциональные заболевания кишечника, сопровождающиеся хроническими нарушениями моторики тонкой и толстой кишки, недостаточностью баугиневой заслонки с рефлюксом толстокишечного содержимого в тонкую кишку, хронические заболевания печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы с развитием ее внешнесекреторной недостаточности, являются основными факторами риска развития СИБР.

3. Эпидемиология

Данные о распространенности СИБР у пациентов с инфекцией COVID-19 не представлены в литературе.

4. Кодирование по МКБ 10

K63.8.0 5.

5. Классификация

В зависимости от количественных и качественных изменений микрофлоры в тонкой кишке выделяют 3 степени выраженности СИБР.

6. Клиническая картина

Определяются диспепсический (дискомфорт в животе, метеоризм, диарея, стеаторея) и болевой абдоминальный синдромы. У ряда пациентов отмечается снижение массы тела и дефицит нутриентов.

Диагностика

Однозначных диагностических критериев СИБР на сегодняшний день не существует. В большинстве исследований это состояние устанавливается при выявлении толстокишечного бактериального роста $\geq 10^5$ КОЕ/мл в аспирате из тонкой кишки [195].

- ▶ Пациентам с подозрением на развитие СИБР в условиях пандемии COVID-19 не рекомендуется проводить интестиноскопию с аспирацией содержимого тонкой кишки и посевом аспирата (УУР-В, УДД-5).

Комментарии: Чрезмерная инвазивность интестиноскопии по сравнению с получаемыми результатами, ограничение возможностей эндоскопических кабинетов в связи с опасностью распространения вируса SARS-CoV-2 делает данное исследование нецелесообразным.

Лучшей альтернативой диагностики СИБР в настоящее время является проведение дыхательных тестов – неинвазивных, быстрых и сравнительно дешевых методов исследования (в первую очередь с лактулозой, во вторую – с глюкозой или с 14С-ксилозой (за исключением женщин детородного возраста и детей) [196].

Лечение

Основные этапы лечения СИБР:

- устранение причины СИБР
- лечение основного заболевания, вызвавшего СИБР
- селективная деконтаминация флоры тонкой кишки.

- ▶ У пациентов с/без COVID-19 при развитии СИБР рекомендован прием рифаксимина 200 мг каждые 8 часов на протяжении 7 дней (УУР-В, УДД-4).

Комментарии: В отсутствие специально разработанных международных рекомендаций по лечению СИБР, в настоящее время предпочтение отдается невсасывающимся антибиотикам/антисептикам (рифаксимин) на фоне лечения основного заболевания, явившегося причиной развития СИБР [197, 198].

Основным преимуществом рифаксимина является то, что он практически не абсорбируется после перорального приема, что обуславливает отсутствие межлекарственных взаимодействий рифаксимина и препаратов, используемых для лечения COVID-19 (<https://www.covid19-druginteractions.org>).

VIII. Заболевания толстой кишки

Выделение вирусной РНК из эпителиальных клеток ЖКТ и внутриклеточное окрашивание вирусного нуклеокапсидного белка стало доказательством факта проникновения SARS-CoV-2 в энтероциты [199]. Основываясь на существующих знаниях, выдвигается гипотеза о том, что инфицирование

вирусом кишечных энтероцитов вызывает дисфункцию подвздошной и толстой кишки, вследствие чего наблюдаются различные гастроэнтерологические симптомы при COVID-19, и чаще всего диарея [93]. Некоторые опубликованные серии случаев описывают симптомы ЖКТ, предшествующие

респираторным симптомам, а у некоторых пациентов с COVID-19 имелись только симптомы дисфункции пищеварительного тракта в отсутствие респираторных симптомов.

На сегодняшний день исследования, изучающие связь между тяжестью течения COVID-19 и сопутствующими симптомами со стороны ЖКТ дали неоднозначные результаты. Систематический обзор и метаанализ, проведенный Cheung соавторами [6] показал, что гастроэнтерологические расстройства чаще встречаются при тяжелом течении COVID-19 и отягощают его (17,1%). Однако, другие обзоры случаев поражения ЖКТ при COVID-19 не

подтвердили это, указывалось, что диарея чаще всего носит легкий характер и не утяжеляет состояние больного, не вызывает дегидратацию [200].

Диарея является типичным проявлением хронических заболеваний кишечника, таких как, синдром раздраженного кишечника (СРК) и воспалительные заболевания кишечника (ВЗК). В условиях пандемии COVID-19 актуальным становится проведение дифференциального диагноза между обострением хронического заболевания кишечника, гастроэнтерологических проявлений вируса SARS-CoV-2 и побочными эффектами терапии, используемой при лечении коронавирусной инфекции.

А. Синдром раздраженного кишечника

Краткая информация

1. Определение

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – функциональное расстройство кишечника, проявляющееся рецидивирующей болью в животе, возникающей по меньшей мере 1 раз в неделю, которая характеризуется следующими признаками (двумя

или более): связана с дефекацией, сочетается с изменением ее частоты и/или формы кала. Эти симптомы должны отмечаться у больного в последние 3 месяца при общей продолжительности наблюдения не менее 6 месяцев [201].

2. Этиология и патогенез

Развитие заболевания обусловлено наследственной предрасположенностью, психосоциальными факторами, что приводит к висцеральной гиперчувствительности и изменению моторики кишки. детерминирующее значение имеет изменение структуры и функции кишечной микробиоты, изменение проницаемости, нарушение цитокинового профиля, формирование хронического системного воспаления.

Важно отметить, что в исследованиях последних лет была показана корреляция между степенью нарушения структурно-функциональной стабильности плотных контактов кишечника и выраженностью

симптоматики СРК. Повреждение плотных контактов приводит к проницаемости слизистой оболочки кишечника и поступлению различных внутрипросветных факторов в собственную пластинку слизистой, способствуя активации иммунокомпетентных клеток. Ряд вырабатываемых ими цитокинов приводит к сенситизации нервных окончаний, что вызывает феномен висцеральной гиперчувствительности и моторную дисфункцию.

Таким образом, нарушение проницаемости слизистой оболочки кишечника рассматривается как важный фактор этиопатогенеза СРК [202, 203, 204, 205, 206].

3. Эпидемиология

СРК широко распространен в популяции (10–15% населения), только 25–30% пациентов обращаются за медицинской помощью. Предполагается увеличение частоты заболевания за счет больных, перенесших инфекцию COVID-19.

В период пандемии COVID-19 создаются предпосылки для роста частоты функциональных

заболеваний ЖКТ из-за возникновения психологического стресса у населения, обусловленного большим информационным потоком о новой серьезной инфекции, страхом инфицирования SARS-CoV-2, а также уменьшением доступности рутинного медицинского мониторинга [207].

4. Кодирование по МКБ 10

K58.0 – синдром раздраженного кишечника с диареей

K58.9 – синдром раздраженного кишечника без диареи

5. Классификация

В зависимости от изменений формы стула выделяют СРК с запором, СРК с диареей, смешанный вариант СРК, неклассифицируемый вариант СРК.

6. Клиническая картина

Отмечаются дискомфорт и боль в животе, различной локализации и характера. Боль имеет постоянный или схваткообразный характер и связь с актом дефекации. Выявляются расстройства дефекации,

метеоризм, примесь слизи в кале. Имеются внекишечные проявления (общая слабость, фибромиалгия, нарушения сна, головная боль).

Диагностика

Как известно, СРК характеризуется волнообразным течением с чередованием периодов обострения,

нередко провоцируемого психоэмоциональными стрессами, и ремиссии. В этом отношении

необходимой составляющей ведения пациентов с СРК является создание терапевтического союза между врачом и пациентом, соглашение в отношении лечебной стратегии. Данный аспект лечения СРК затруднен в условиях эпидемиологической опасности и одним из вариантов реализации, может быть телемедицина.

Диагностика СРК в условиях пандемии COVID-19 не отличается от стандартной и проводится в соответствии Римскими критериями IV, указанными в клинических рекомендациях РГА 2017 [201].

- ▶ Пациентам с клиническими проявлениями СРК рекомендовано проведение дифференциального диагноза симптомов СРК и диспепсических проявлений на фоне инфицирования SARS-CoV-2 (УУР-В, УДД-5) (таблица 2).

В случае отсутствия инфекции COVID-19 пациентам с СРК следует рекомендовать соблюдение режима социального дистанцирования. Для сдерживания распространения инфекции определены следующие меры: тщательное мытье рук, особенно после прикосновения к поверхностям в общественных местах или использовать дезинфицирующее средство с концентрацией спирта не менее 60%, респираторная гигиена (например, при кашле и чихании), избегание прикосновений к лицу (в частности к глазам, носу и губам), очистка и дезинфекция окружающих предметов и поверхностей, к которым часто прикасаются.

Существующая вероятность проникновения вируса в системный кровоток через ЖКТ делает актуальным разработку мер, направленных на уменьше-

В случае отсутствия симптомов тревоги (немотивированная потеря массы тела; начало симптомов в пожилом возрасте; ночная симптоматика; наличие у родственников первой линии заболеваний кишечника (рак толстой кишки, целиакия, язвенный колит и болезнь Крона); лихорадка; снижение уровня гемоглобина; лейкоцитоз; повышение СОЭ; ректальное кровотечение) диагностику функционального заболевания кишечника можно отложить. Необходимость обследования таких пациентов может быть оценена в режиме телемедицины.

ние/модуляцию кишечной проницаемости, которая рассматривается сегодня в качестве ведущего патогенетического механизма развития и прогрессирования гастроэнтерологических заболеваний. Получены убедительные данные о репаративных возможностях ребамипида и его позитивном влиянии на кишечную проницаемость [208]. Недавнее исследование Zhou Q. и соавт. (2019 г.) с применением L-глутамина у пациентов с СРК продемонстрировало, что снижение тяжести заболевания достоверно коррелировало с нормализацией кишечной проницаемости (по данным теста «лактоза–маннитол»), но не в группе сравнения [209]. Таким образом, результаты этой работы четко аргументируют необходимость восстановления барьерной функции эпителия кишечника у пациентов с СРК.

- ▶ Для нормализации кишечной проницаемости пациентам с клиническими проявлениями СРК рекомендовано использовать #ребамипид (УУР-В, УДД-3).

Комментарии: В настоящее время ребамипид является единственным препаратом, доказавшим влияние на проницаемость слизистой оболочки на трёх структурных уровнях, и на всём протяжении ЖКТ. Согласно данным исследований, ребамипид нормализует качественный и количественный состав слизи, а также усиливает плотные контакты клеток путем поддержания экспрессии белков

окклюдинов и клаудинов, потенцируя стабильность эпителиального компартмента кишечного барьера [208, 210, 211]. Так, результаты недавнего исследования Парфенова А. И. и соавт. продемонстрировали, что терапия ребамипидом ассоциировалась с разрешением симптомов и достижением периода ремиссии у большего количества пациентов по сравнению с традиционными методами терапии [212].

Лечение

- ▶ Пациентам с СРК, как на фоне COVID-19, так и без инфекции, рекомендовано рациональное питание с исключением индивидуально непереносимых продуктов (УУР-А, УДД-2).

Комментарии: Пациентам рекомендована коррекция образа жизни и диеты за счет исключения факторов, способствующих нарушению структурно-функциональной стабильности плотных контактов кишечника (алкоголь, глютен содержащие продукты, НПВП, контроль стресса) [213, 214].

- ▶ Пациентам с СРК для купирования боли рекомендованы: гиосцина бутилбромид, пинаверия бромид, мебеверин, алверина цитрат + симетикон** (УУР-В, УДД-2).

Комментарии: Неблагоприятных взаимодействий препаратов для лечения COVID-19 и миотропных спазмолитиков не зарегистрировано.

У пациентов с СРК в рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых сравнительных ис-

следованиях показано, что использование алверина цитрата в комбинации с симетиконом (в суточной дозе 3 капсулы) продемонстрировало одинаковую эффективность с мебеверином (с лучшими показателями кишечного транзита у алверина цитрата в ком-

бинации с симетиконом) при 42-дневном лечении [215] и более выраженную регрессию абдоминальной боли к 56 дню терапии по сравнению с тримебутином [216].

По результатам рандомизированного исследования Discotte P. et al. 6-месячная терапия пациентов с СРК алверина цитратом+симетиконом в режиме по требованию была более эффективной для облегчения симптомов заболевания и привела к большему улучшению качества жизни, чем стандартные методы лечения [217].

Миотропный спазмолитик алверина цитрат, за счет угнетения фосфодиэстеразы, блокады

кальциевых каналов и серотониновых рецепторов (5-НТ_{1А}), эффективно купирует и предупреждает спазмы гладкой мускулатуры органов пищеварения и показан для лечения болевого абдоминального синдрома при функциональных нарушениях желудочно-кишечного тракта. Симетикон образует защитное покрытие на слизистой оболочке, протектируя повреждающее действие агрессивных факторов (вирусы).

Неблагоприятных взаимодействий препаратов для лечения COVID-19 и миотропных спазмолитиков не зарегистрировано.

- Для пациентов с СРК и преобладанием диареи рекомендованы: лоперамида гидрохлорид**, диосмектид, #рифаксимин и пробиотики (УУР-В, УДД-2) [201].

Комментарии: 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.

Результаты мета-анализа плацебо-контролируемых РКИ у пациентов с СРК рифаксимин при коротком курсе терапии доказал свою эффективность с точки зрения купирования диареи и уменьшения вздутия живота (УДД 1В, УУР В) [218]. Рифаксимин является невсасывающимся антибиотиком, лечение пациентов с COVID-19 не ограничивает его применение.

Присутствие РНК вируса SARS-Cov-2 в стуле более чем 50% пациентов с COVID-19 [199] предполагает связь между легкими и кишечником, и вполне возможно, что изменение микробиоценоза кишечника также может влиять на клинические проявления COVID-19. Известно, что увеличение уровня бутират-продуцирующих микроорганизмов в толстой кишке ведет к лучшим клиническим исходам при астме и кистозном фиброзе легких [219]. Кроме того, было показано, что бактериальные метаболиты и бактериальные фрагменты могут модулировать иммунный ответ легких [169], что может быть актуальным при COVID-19.

Наиболее эффективным для коррекции микробиоты кишечника является соблюдение диеты

с использованием пробиотиков и пребиотиков в качестве дополнения к текущим рутинным методам лечения. Из пробиотиков в первую очередь могут быть рекомендованы пробиотические штаммы, оказывающие влияние на все звенья и этапы патогенеза СРК (то есть на повышение межклеточной кишечной проницаемости, микроскопическое воспаление СО кишечника и висцеральную гиперчувствительность), например, комбинация *Lactobacillus plantarum* СЕСТ 7484, *Lactobacillus plantarum* СЕСТ 7485, *Pediococcus acidilactici* СЕСТ 7483 (УУР-В, УДД-2) [201, 220]. Такие пробиотические штаммы, подтвердившие безопасность и эффективность в рандомизированных клинических исследованиях [221], с высокой долей вероятности смогут корректировать вирус-индуцированные изменения в кишечнике, способствуя снижению повышенной кишечной проницаемости, уменьшению транслокации патогенных и условно-патогенных бактерий/патобионтов, предотвращая развитие системной иммунной дисфункции у пациентов с коронавирусной инфекцией [222].

Включение пребиотиков, таких как пребиотический комплекс, содержащий пшеничные экстрадированные отруби (пищевые волокна) и сорбированную на них инактивированную культуру *Saccharomyces cerevisiae* (*vini*), масляная кислота (бутират кальция), инулин и др. позволяет регулировать защитную функцию микрофлоры, модулируя иммунный ответ (УУР-В, УДД-3), особенно у пожилых и ослабленных больных, инфицированных вирусом SARS-CoV-2.

- Для пациентов с СРК и преобладанием запоров рекомендовано продолжать эффективные для пациентов препараты (слабительные средства, увеличивающие объем каловых масс (псиллиум); осмотические слабительные средства, (макрогол**, лактулоза**); слабительные средства, стимулирующие моторику кишки (бисакодил**, прукалоприд)) (УУР-А, УДД-2).

Комментарии: Данные группы препаратов не имеют неблагоприятных взаимодействий с используемыми при COVID-19 средствами.

Б. Изменение микробиоты кишечника в результате лечения COVID-19

Хорошо известны патогенетические механизмы постинфекционного поражения желудочно-кишечного тракта. Кроме того, препараты с потенциальными

желудочно-кишечными, панкреатическими и гепатобилиарными побочными эффектами, такие как антибиотики, противовирусные препараты, гидро-

ксихлорохин и биологические препараты, часто используются для лечения пациентов, пораженных COVID-19.

Широкое использование антибиотиков, нарушая структуру и функцию микробиома кишечника, приводит к развитию антибиотик-ассоциированной диареи (ААД). В клинических исследованиях диарея у взрослых обычно определяется как ≥ 3 жидких стула/сут. на протяжении более чем 2 суток [223, 224]. ААД определяется как диарея, связанная с лечением антибиотиками, либо во время приема антибиотиков, либо в течение 8 недель после прекращения приема антибиотиков [224], а при исследовании кала выявляются признаки дисбиоза.

В связи с широким применением антибиотиков частота ААД постепенно увеличивается и в некоторых исследованиях достигает 35% [225, 226]. Это напрямую связано с применением антибиотиков [226]. *C. Difficile* ассоциированная диарея составляет приблизительно 10%–20% ААД [227] и, таким образом, считается распространенным патогеном, вызывающим ААД [225, 228]. ААД стала серьезным осложнением заболеванием, особенно у тяжело больных пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [229]. Поэтому профилактика ААД крайне важна для тяжело больных пациентов.

Различные типы антибиотиков представляют различные риски для ААД [225]. В настоящее время исследования по ААД [230, 231, 232] у тяжелобольных лиц показало, что частота ААД может достигать 21,6% даже в случаях, когда применяется монотерапия антибиотиками [229]. Однако факторы, связанные с ААД у пациентов отделений интенсивной терапии с монотерапией антибиотиками, недостаточно изучены.

Проявления ААД могут включать легкую диарею, лихорадку, боль в животе, вздутие живота, повышенное количество лейкоцитов или токсический мегаколон, токсический шок, полиорганную дисфункцию и даже смерть [230]. Вследствие тяжелых нарушений кишечной флоры, тяжелобольные пациенты часто становятся мишенью для патогенных представителей флоры, таких как *Clostridium difficile*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*. При этом многие факторы, такие как продолжительность применения антибиотиков, комбинированное применение антибиотиков, пожилой возраст и уровень сывороточного альбумина, связаны с возникновением ААД [229, 233].

Наибольшей агрессивностью в плане воздействия на флору кишечника и ААД обладают противогрибковые препараты, бета-лактамы и многие антибиотики [225, 226, 229]. Исследование Hong Zhou, Qiang Xu, Yu Liu, and Li-Tao Guo, 2020 г [234] показывает, что повышенный риск развития ААД возникает только при использовании ингибиторов бета-лактамаз, что согласуется с результатами предыдущего исследования [223]. Исследования Puri BK, Hakkarainen-Smith JS, Monro JA., 2015 г [236] показали, что цефалоспорины являются также серьезными предрасполагающими факторами для развития ААД.

Основная проблема ААД может быть связана с эмпирическим применением антибиотиков

и специфическим состоянием здоровья пациента отделения интенсивной терапии, ведь пациенты в отделении интенсивной терапии находятся в критическом состоянии и для их лечения часто подбираются антибиотики высокого класса с широким спектром действия. Сообщения в литературе указывают на то, что продолжительность воздействия антибиотиков и продолжительность пребывания в стационаре являются факторами риска развития ААД, особенно когда курс длится более 3 дней и когда два или более антибиотика используются вместе [231, 237], но в исследовании Hong Zhou, Qiang Xu, Yu Liu, and Li-Tao Guo, 2020 г [234] подчеркивается что продолжительность применения антибиотиков и время пребывания в отделении интенсивной терапии были факторами риска развития ААД у пациентов отделения интенсивной терапии, получавших даже монотерапию антибиотиками, в 66,03% случаев по причине легочной инфекции. В этом исследовании статистически значимые различия (все $P < 0,05$) были обнаружены между двумя группами по следующим переменным: средний возраст, заболеваемость сахарным диабетом, длительность применения ингибиторов протонной помпы и длительность приема антибиотиков ($10,24 \pm 5,94$ против $6,19 \pm 3,11$). По сравнению с пациентами без ААД, пациенты с ААД имели более длительное время пребывания в ОРИТ ($15,89 \pm 10,69$ д против $8,49 \pm 6,31$ д, $p < 0,001$). Однако статистически значимых различий между двумя группами по следующим переменным: пол, артериальная гипертензия, парентеральное питание, желудочно-кишечная хирургия, время голодания более 72 ч, уровень альбумина, количество лейкоцитов, использование глюкокортикоидных добавок, оценка APACHE II или смертность в отделении интенсивной терапии не выявлено. Из 209 зарегистрированных пациентов 125 (59,81%) получали лечение бета-лактамами антибиотиками в комбинации с ингибиторами ферментов; 39 (18,66%) пациентов получали лечение карбапенемами; 23 (11,00%) пациента получали лечение цефалоспоридами; 12 (5,74%) пациентов получали лечение фторхинолонами; 4 (1,91%) пациента получали лечение противогрибковыми препаратами; 2 (0,96%) пациента получали лечение гликопептидами; и 4 (1,91%) пациента получали лечение оксазолидинонами; 2 (0,96%) пациента лечили гликопептидами. У пациентов, получавших бета-лактамы антибиотиками в комбинации с ингибиторами ферментов, частота ААД была выше, чем у пациентов, не получавших этот вид терапии (26,40% против 14,29%, $P = 0,037$). Достоверных различий в частоте ААД с другими формами монотерапии антибиотиками.

Также доказано, что возраст и сопутствующие заболевания являются факторами риска развития ААД [238, 239]. Одно из исследований показало, что пожилые пациенты более склонны к ААД [240], так, частота ААД у пациентов в возрасте ≥ 65 лет составляет 10–37% [241]. Пациенты с хроническими сопутствующими заболеваниями и полиорганной дисфункцией, получающие лечение антибиотиками, также могут быть более склонны к ААД [238, 239]. Многомерный логистический регрессионный

анализ не выявил никакой корреляции наличия сахарного диабета с ААД. Это может быть связано с конкретными пациентами ОРИТ, поступившими в течение нашего периода исследования, у которых, возможно, были различия в факторах риска развития ААД.

Существуют данные о том, что длительность применения ингибиторов протонной помпы была связана с ААД у пациентов, получавших монотерапию антибиотиками [242, 243]. К числу других факторов риска ААД относят также хирургические вмешательства на органах брюшной полости и применение глюкокортикоидов. Предыдущие исследования также показали, что чем дольше пребывание в больнице, тем выше риск ААД, а пребывание в больнице в течение ≥ 2 недель коррелирует с частотой ААД [231, 237]. Более длительное пребывание в стационаре пациентов свидетельствует о более тяжелом состоянии пациента, большем количестве факторов риска развития ААД и повышенном потенциале заражения ААД. Время пребывания в отделении интенсивной терапии ($8,49 \pm 6,31$ сут. *против* $15,89 \pm 10,69$ сут.) было ниже в группе без ААД, чем в группе ААД ($P < 0.001$), что указывает на факт увеличения при ААД времени пребывания в отделении интенсивной терапии пациентов. Однако существенной разницы

в показателях смертности, связанной с ОИТ, между этими двумя группами не было.

Таким образом, для профилактики ААД у пациентов отделений интенсивной терапии следует рационально применять антибиотики, а также строго контролировать применение и время использования вспомогательных препаратов, таких как ингибиторы протонной помпы. В будущем необходимы более релевантные исследования для анализа использования антибиотиков и ААД.

Пожалуй, самый важный открытый вопрос, на который нужно ответить, звучит так: «что происходит с пациентами после выздоровления от COVID-19 и как вирус влияет на их организм?» В отношении кишечных инфекций, вызванных SARS-CoV-2 или пандемическими изменениями окружающей среды, следует отметить, что они как минимум, могут привести к функциональным желудочно-кишечным расстройствам, связанным со стрессом (например, реактивация СРК и постинфекционный СРК) [244].

Возможные дисбиотические кишечные расстройства могут быть фактором худшего исхода инфекции COVID-19, так как показано, что дисбиоз кишечника ведет к неблагоприятному течению хронических легочных заболеваний, особенно у госпитализированных пациентов [174].

- У пациентов, которым проводится антибактериальное и противовирусное лечение инфекции COVID-19, рекомендовано учитывать возможность изменения микробиоценоза кишечника (УУР-В, УДД-5).

Некоторые лекарственные препараты, используемые в лечении COVID-19, могут иметь неблагоприятное воздействие на микробиоценоз. Применение азитромицина, может спровоцировать тяжелую диарею, дисбиоз кишечника, особенно при поступлении в стационар (УУР-В, УДД-3) [245, 246]. Цефтриаксон и подобные анти-

биотики способствуют развитию дисбиотических нарушений и псевдомембранозного колита (УУР-В, УДД-3).

Диспепсические симптомы, возникающие на фоне лечения азитромицином или цефтриаксоном должны быть тщательно проанализированы с точки зрения развития кишечного дисбиоза.

- У пациентов, которым проводится антибактериальное и противовирусное лечение инфекции SARS-CoV-2, с развитием кишечного дисбиоза и неэффективностью пре-/пробиотической терапии рекомендовано назначение рифаксимина в дозе 600–800 мг/сут. (УУР-В, УДД-2) [247].
- У пациентов, которым проводится антибактериальное и противовирусное лечение инфекции SARS-CoV-2, при интенсивном вздутии живота, выраженной диарее, усилении болей в животе и/или появлении ректального кровотечения рекомендовано рассмотреть возможность диагностики инфекции *Clostridioides difficile*, с соответствующим лечением метронидазолом** или пероральным ванкомицином** (УУР-В, УДД-2).

Интерес представляют данные японских исследователей о позитивном влиянии ребамипида на микробиоту [105]. Как известно, слизь содержит компоненты, необходимые для питания нормальной микрофлоры (муцин), а также – подавляющие патогенную флору вещества, называемые альфа-дефензинами [248]. Ребамипид, восстанавливая нормальный состав слизи и нормальный уровень

её продукции, опосредованно способствует нормализации микрофлоры (УУР-В, УДД-3) [105].

Возможно, восстановлению микробиоты кишечника и удалению токсинов будет способствовать назначение полиметилсилоксана полигидрата, обладающего энтеросорбционным, антидиарейным и иммуномодулирующим эффектами (УУР-С, УДД-5) [249].

В. Воспалительные заболевания кишечника

Краткая информация

Общие положения о ведении больных ВЗК во время пандемии COVID-19

Актуальные данные, накопленные за период пандемии были сформулированы в одном из

последних обзоров [250], где отражена текущая позиция международных сообществ по ведению больных ВЗК в период пандемии. Кроме того, значимые результаты были получены при анализе международного регистра больных SECURE-IBD (www.covidibd.org). Обновленная информация касается оптимального подхода к оказанию помощи инфицированным пациентам с ВЗК или пациентам с ВЗК в группах риска инфицирования. Однако, ключевые положения остались неизменными:

- ВЗК не являются фактором риска развития COVID-19: риск инфицирования SARS-CoV-2 у пациентов с ВЗК не превышает популяционный уровень вне зависимости от вида ВЗК, смертность

среди инфицированных пациентов с ВЗК в сравнении с популяцией также не повышена (кроме случаев с применением кортикостероидов)

- Тем не менее, все пациенты с ВЗК с симптомами ОРВИ должны быть тестированы на SARS-CoV-2 методом ПЦР
- Пациенты с ВЗК, имеющие признаки обострения основного заболевания также должны быть тестированы на SARS-CoV-2 для исключения «абдоминальной» формы коронавирусной инфекции.
- Тактика ведения пациентов и выбор терапии при среднетяжелой и тяжелой атаке ЯК/БК (как впервые выявленной, так и при рецидиве) должны быть такими же, как и до эпидемии COVID-19

1. Определение

К ВЗК в настоящее время относят язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК).

ЯК – хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки [251].

БК – хроническое, рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным,

сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений [188].

2. Этиология и патогенез

Пусковым механизмом развития воспаления при ВЗК являются нарушения эпителиальной барьерной функции и иммунной защиты слизистой оболочки кишки при нарушении кишечной ми-

кробиоты в сочетании с избыточными клеточно-опосредованными реакциями и влиянием провоспалительных цитокинов у пациентов с многофакторной генетической предрасположенностью.

3. Эпидемиология

Контроль воспалительного процесса при язвенном колите (ЯК) и болезни Крона (БК), является первичной целью лечения данной категории больных и часто включает иммуномодулирующую (иммуносупрессивную терапию), что может вести к увеличению риска развития инфекции [252]. Несмотря на этот потенциальный риск, многочисленные опубликованные когортные наблюдения не свидетельствуют о повышенной заболеваемости COVID-19 у пациентов ВЗК (УУР-В, УДД-3) [253].

В постоянно обновляющемся международном регистре пациентов с ВЗК и подтвержденным инфицированием вирусом SARS-CoV-2 (SECURE-IBD Database) на момент написания данной статьи было учтено 5524 пациента (360 из России)

с общим уровнем смертности 2%, что не выше популяционного показателя [254]. Краткая характеристика больных ВЗК данного регистра представлена в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, как при ЯК, так и при БК преобладали амбулаторно наблюдаемые пациенты. Госпитализация потребовалась трети пациентам как по причине тяжести COVID-19, так и из-за обострения ВЗК. Так же, интересно отметить, что активность ВЗК не сказывалась существенно на исходах COVID-19. Возможно, это связано с тем, что лечение ВЗК во многом основано на регулировании цитокинового ответа и в случае развития COVID-19 эта терапия может обеспечивать профилактику развития цитокинового шторма.

4. Кодирование по МКБ 10

K50.0 – Болезнь Крона тонкой кишки

K50.1 – Болезнь Крона толстой кишки

K50.8 – Другие разновидности болезни Крона

K50.9 – Болезнь Крона неуточненная

K51.0 – Язвенный (хронический) панколит

K51.2 – Язвенный (хронический) проктит

K51.3 – Язвенный (хронический) ректосигмоидит

K51.4 – Воспалительные полипы

K51.5 – Левосторонний колит

K51.8 – Другие язвенные колиты

K51.9 – Язвенный колит неуточненный

5. Классификация

В настоящее время нет необходимости в разработке специальной классификации ВЗК в сочетании с инфекцией COVID-19. Для клинической практики следует пользоваться принятой во всем мире

Монреальской классификацией ВЗК (2005), основные положения которой отражены в Российских клинических рекомендациях по диагностике и лечению ЯК и БК (2020) [188, 251].

Таблица 1.

Характеристика больных ВЗК, инфицированных вирусом SARS-CoV-2 в международном регистре SECURE-IBD (на период март 2021)

	Количество пациентов	Уровень смертности
Мужчины	2651	2%
Женщины	2788	1%
Язвенный колит	2334	2%
Болезнь Крона	3154	1%
Амбулаторные	4584	Нет данных
Госпитализированы	869	Нет данных
Ремиссия ВЗК	3045	1%
Низкая активность ВЗК	1185	2%
Умеренная/высокая активность ВЗК	1036	2%
Неизвестная активность ВЗК	258	2%

6. Клиническая картина

Клинические проявления болезни Крона включают диарею и боль в животе. В качестве осложнений часто развиваются абсцессы, межкишечные и кишечно-кожные свищи, стриктуры и кишечная непроходимость.

Язвенный колит проявляется диареей или тенезмами с примесью крови, слизи, гноя различной выраженности и продолжительности.

Кишечные симптомы при ВЗК, особенно при тяжелом течении, часто сопровождаются общей

интоксикацией: лихорадкой, слабостью, анемией, снижением массы тела, повышением острофазных белков крови, лейкоцитозом, тромбоцитозом

Наиболее частыми внекишечными проявлениями являются поражения суставного аппарата (анкилозирующий спондилит, сакроилиит, периферический артрит), кожи и слизистых (узловатая эритема, гангренозная пиодермия, афтозный стоматит), реже поражаются глаза (увеит, иридоциклит и др.).

Диагностика

Для исключения «абдоминальной» формы коронавирусной инфекции пациентам ВЗК с обострения основного заболевания необходимо проводить ПЦР диагностики.

Абдоминальная форма COVID19 встречается при наличии респираторных симптомов или без них. Диарея, тошнота, рвота, боль в животе или дискомфорт были описаны в начале заболевания или даже до появления респираторных симптомов. В недавней публикации Lin с соавторами сообщалось, что у 11% пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, были отмечены симптомы поражения ЖКТ [166]. Ранние наблюдения демонстрировали лишь 3% пациентов с симптомами поражения пищеварительного тракта [255]. В более поздних работах частота гастроинтестинальных симптомов составляла 10,2%, включая диарею (15, 3,6%), тошноту (18, 4,3%), рвоту (16, 3,8%) и боль в животе (5, 1,2%). Симптомы со стороны ЖКТ в среднем начинались за 5–9 дней до поступления в стационар. Отсутствие респираторных симптомов было отмечено у 83% больных с симптомами поражения ЖКТ, а в 15% не было визуализации изменений

в грудной клетке, при этом у большинства была лихорадка [256].

Симптомы поражения ЖКТ при COVID-19, могут имитировать обострение и/или прогрессирование хронического заболевания кишечника, такого, как ВЗК (УУР-В, УДД-5-[1]). Таким образом, вопросы дифференциального диагноза между абдоминальной формой COVID-19, обострением ВЗК или другими схожими по симптомам заболеваниями становится очень актуальной. В контексте настоящих рекомендаций особенно остро стоит проблема сочетания обострения ВЗК и абдоминальной формы COVID-19, что требует очень тщательной диагностики.

В таблице 2 представлены основные клинико-лабораторные характеристики COVID-19 [257] хронических заболеваний кишечника (СРК и ВЗК).

Учитывая ограниченность возможностей диагностики в условиях пандемии COVID-19 с помощью эндоскопических и лучевых методов исследований, использование представленного в таблице 2 дифференциального подхода позволит определиться с дальнейшей тактикой ведения пациента.

- ▶ Пациентам с ВЗК в условиях пандемии COVID-19 рекомендовано проводить эндоскопическое исследование только в экстренных случаях, когда требуется критическое изменение тактики лечения ВЗК или решение вопроса о хирургическом вмешательстве (УУР-В, УДД-5).
- ▶ Пациентам с ВЗК в условиях пандемии COVID-19 рекомендовано определение уровня фекального кальпротектина как метода, альтернативного эндоскопии для оценки активности воспаления и необходимости смены тактики лечения (УУР-В, УДД-2) [1].

Комментарии: Следует иметь в виду, что у больных ВЗК повышение уровня кальпротектина может быть связано не только с основным заболеванием,

и с вовлечением в процесс кишечника при инфекции SARS-CoV-2 из-за прямого вирусного повреждения кишечного эпителия [258].

Симптомы	COVID-19	СРК	ВЗК
Гастроэнтерологические симптомы			
Потеря аппетита	39.9–78.6%	Нет	Редко, при выраженной интоксикации
Диарея	2–49.5%	При СРК-Д	Характерно
Тошнота, рвота	До 1/3 случаев	Нет	Редко, при выраженной интоксикации
Боль в животе	Нечасто – 2.2–6.0%	По меньшей мере 1 раз в неделю, связана с дефекацией, и/или формой кала	Характерно
Кровотечение	Возможно как из верхних, так из нижних отделов ЖКТ 4–13.7%	Нет	Примесь крови в стуле различной интенсивности характерна для ЯК. Для БК при поражении нижних отделов толстой кишки
Императивные позывы на дефекацию, тенезмы	Не описаны	Нет	Характерно для ЯК
Потеря вкуса, обоняния	5.6–88%	Нет	Не характерно
Лабораторные исследования			
Гемоглобин	Может быть снижен	Норма	Как правило снижен
Лейкоциты	Лейкопения, лимфопения Для ОРДС характерны лейкоцитоз, нейтрофилез и лимфопения	Норма	Лейкоцитоз (на фоне острого или хронического воспаления, при наличии абсцесса или на фоне стероидной терапии).
Тромбоциты	Как правило снижены (тромбоцитопения потребления)	норма	Тромбоцитоз при высокой активности
СРБ крови	↑ коррелирует с тяжестью течения	Норма	↑ коррелирует с тяжестью течения
Лактатдегидрогеназа крови	↑↑	Норма	Норма
Ферритин крови	↑↑	Норма	Норма или снижен
Фекальный кальпротектин	Может быть повышен	Норма	↑ коррелирует с распространенностью и выраженностью воспаления в кишечнике

Таблица 2
Дифференциальный диагноз гастроэнтерологических симптомов при COVID-19, СРК и ВЗК

Особенности лечения ВЗК в период пандемии

Профессиональные ассоциации (ЕССО, АГА, IOIBD, BSG) в своих рекомендациях по ведению больных с ВЗК в период пандемии COVID-19

подчеркивают необходимость продолжения поддерживающей терапии, обеспечивающей клиническую и эндоскопическую ремиссию.

- ▶ Пациентам с ремиссией ВЗК не рекомендовано прерывание поддерживающего лечения в условиях риска инфицирования SARS CoV-2 (УУР-В, УДД-4).

Комментарии: Обострение ВЗК может потребовать назначения системных кортикостероидов, что повышает возможность инфекционных осложнений (УУР-В, УДД-2) [253, 259, 260, 261]. Рекомендуется отменить или максимально снизить дозу системных кортикостероидов при положительном тесте на коронавирус или при наличии клинических симптомов COVID-19. В условиях пандемии COVID-19 пациентам с ВЗК рекомендуется модифицировать наблюдение и лечение исходя из стратификационного риска неблагоприятного

течения COVID-19 (очень высокий риск, высокий риск, низкий риск) [259] (таблица 3).

Нормализация проницаемости кишечной стенки у пациентов ВЗК может играть превентивную роль в плане инфицирования желудочнокишечного тракта SARS-CoV-2 (УУР-С, УДД-5) [113]. С этой точки зрения поддержание ремиссии ВЗК (УУР-2, УДД-3) и уменьшение проницаемости кишечного барьера (ребамипид) (УУР-С, УДД-5) являются факторами снижения потенциального риска проникновения вируса SARS-CoV-2.

- ▶ При обострении ВЗК и отсутствии клинических или лабораторных признаков COVID-19 рекомендовано назначение терапии проводится по стандартной схеме согласно Национальным Российским клиническим рекомендациям по ведению пациентов с ЯК и БК (УУР-В, УДД-5) [188, 251].

Таблица 3

Модификация ограничительных и лечебных мер в условиях пандемии в зависимости от факторов риска тяжелого течения COVID-19 у пациентов с ВЗК

Очень высокий риск	Средний риск	Низкий риск
Рекомендована обязательная самоизоляция	Рекомендовано строгое социальное дистанцирование	Рекомендовано социальное дистанцирование
Коморбидные состояния (респираторные, кардиоваскулярные, гипертензия, сахарный диабет) и/или возраст ≥ 70 лет и на любой терапии «среднего риска» и/или имеющие умеренную или высокую активность ВЗК Все пациенты с ВЗК, вне зависимости от коморбидности, имеющие ≥ 1 из следующих критериев: прием пероральных или интравенозных системных стероидов ≥ 20 мг/сут в эквиваленте по преднизолону начало биологической терапии в сочетании с иммуномодуляторами или системными стероидами в течение предшествующих 6 недель умеренная или высокая активность ВЗК, не контролируемая препаратами из группы «среднего риска» синдром короткой кишки, требующий нутритивной поддержки необходимость парентерального питания	Пациенты, получающие следующие лекарственные препараты: Монотерапия анти-ФНО препаратами (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, цертолизумаб) Биологические препараты+иммуносупрессоры у стабильных пациентов (кроме случаев начала терапии в течение 6 недель) Устекинумаб Ведолизумаб Тиопурины (азатиоприн, меркаптопурин) Метотрексат Ингибиторы JAK-киназы (тофацитиниб) Иммуносупрессивная терапия в рамках клинических исследований Микофенолатмофетил. Системные кортикостероиды <20 мг/сут. в пересчете на преднизолон	Пациенты, получающие следующие лекарственные препараты: 5-АСК Терапия ректальными формами Пероральные формы топических стероидов – будесонид или Противодиарейные средства (например, лоперамид) Антибактериальные препараты для лечения перианальных поражений или синдрома избыточного бактериального роста

Таблица 4

Практические аспекты модификации терапии ВЗК при COVID-19

Группа препаратов	Модификация лечения
Выявление инфекции SARS-CoV-2 но без клинических проявления COVID-19	
5АСК (месалазин, сульфасалазин) перорально, ректально	Продолжить без изменения
Преднизолон	Перевести на более низкие дозы преднизолона (<20 мг/сут) или на будесонид
ГИБП	Ингибиторы ФНО α , ведолизумаб или устекинумаб должна быть отложены на 2 недели. После 2х недельного перерыва, если по-прежнему нет проявлений COVID-19, лечение ГИБП можно возобновить.
Тиопурины, метотрексат, тофацитиниб	Прием должен быть временно прекращен
Легкое течение COVID-19	
5АСК (месалазин, сульфасалазин) перорально, ректально	Продолжить без изменения
Преднизолон	Снижение до 20 мг/сут и ниже или перевести на будесонид
ГИБП	Отложить на 2 недели (возобновить при условии 2х-кратного отрицательного теста на SARS-CoV-2
Тиопурины, метотрексат, тофацитиниб	Прекратить на весь период острых проявлений
Среднетяжелое и тяжелое течение COVID-19	
5АСК (месалазин, сульфасалазин) перорально, ректально	Продолжить по возможности
Преднизолон	Ограничение введения внутривенных стероидов тремя днями, по возможности быстрое снижение перорального приема преднизолона или переключения на будесонид
ГИБП	Можно отложить как минимум на 2 недели до разрешения симптомов COVID-19 или выработки анти-SARS-CoV-2-антител
Тиопурины, метотрексат, тофацитиниб	Прекратить на весь период острых проявлений (за исключением случаев лечения тофацитинибом цитокинового шторма при COVID-19)

Таблица 5.

Итоги международного регистра ВЗК (SECUREIBD) на 11.03.21). Исходы COVID-19 на разных видах терапии

Препарат	Всего N	ОРИТ, %	ИВЛ, %	Смерть на ИВЛ%	Смерть общ %
5-АСК	1608	4	4	6	3
Системные стероиды	363	10	7	13	7
Будесонид	146	5	3	6	3
Тиопурины	458	5	3	6	2
Метотрексат	43	2	2	7	5
Анти-ФНО	1831	1	1	1	0
Анти-ФНО+ ИС	535	3	2	3	1
Анти-интегрины	616	3	2	4	1
Анти ИЛ12/23	523	1	1	2	1
И-янускиназ	90	2	1	2	1
В целом по регистру	5524	3	2	4	2

Комментарии: Лечебные мероприятия при выявлении инфекции SARS-CoV-2 у пациентов с ВЗК (в ремиссии или обострении) описаны в таблице 4 (УУР-В, УДД-4) [260, 262].

Данные международного регистра SECURE-IBD показали, что факторами риска тяжелого течения COVID-19 являются возраст более 60 лет, наличие 2 и более сопутствующих заболеваний, применение системных кортикостероидов. Неожиданными оказались результаты анализа по влиянию аминосалицилатов на исходы инфекции. Анализ регистра показал достоверную возможность увеличения риска тяжелого COVID-19 при приеме этих препаратов [263, 264] вопрос о применении препаратов 5-АСК, тем не менее, неоднозначен. Возможно, это связано с методическими погрешностями, а возможно, со специфическим действием препаратов на систему рецепторов. В настоящий момент частота тяжелых форм COVID-19 с необходимостью ОРПТ и ИВЛ и смертности у этих больных выше аналогичных показателей в общей группе пациентов с ВЗК. Делать окончательные выводы по этому поводу преждевременно.

Кортикостероиды, являющиеся основой для лечения многих иммуноопосредованных заболеваний, ассоциировались с худшими исходами при гриппозной пневмонии [265] и снижением вирусного клиренса у пожилых пациентов с респираторным синдромом [266]. Современные данные указывают на нежелательность их использования при COVID-19, поскольку их применение было связано с более высокой смертностью, более длительной госпитализацией и более высоким риском вторичных бактериальных инфекций [267] кроме того, исследование SECURE-IBD показало, что системные кортикостероиды значительно повышают риск госпитализации, потребность в интенсивной терапии, следовательно, назначение стероидов должно быть осторожным и взвешенным у пациентов, не страдающих COVID-19, и следует избегать приема преднизолона ≥ 20 мг/сут. [260].

Тиопурины снижают количество и функцию активированных Т-клеток, их назначение связано с повышенным риском развития вирусных инфекций [268], на сегодняшний день нет достаточных доказательств того, что тиопурины действительно могут повышать риск заражения SARS-CoV-2. Поскольку они все еще продолжают оказывать свое иммуносупрессивное действие в течение нескольких недель после прекращения лечения, снижение дозы и прекращение терапии в настоящее время не рекомендуются [260].

Анти-ФНО-агенты ассоциированы с повышением инфекционного риска [269]; однако ФНО может играть патогенетическую роль в тяжелых случаях COVID-19, поскольку он может вызывать повышенную экспрессию ACE2 и гибель лимфоцитов

[270]. Tursi, et al. сообщили о случае быстрого выздоровления молодого человека с ВЗК и COVID-19, получавшего лечение адалимумабом [271].

Последние данные международного регистра позволяют говорить, что ГИБП независимо от класса (анти-ФНО, анти ИЛ12/23, антиинтегрины) не повышают риск развития тяжелого течения COVID-19. Так, частота применения ОРПТ и ИВЛ, смертность в этой группе больных и общая смертность у больных ВЗК, получающих эти препараты не выше, чем в целом по регистру. Однако, комбинация антиФНО с тиопуринами была связана с худшими исходами коронавирусной инфекции (Ungaro, et al). Исходы COVID-19 на разных видах терапии представлены в таблице 5 [263].

В настоящее время рекомендуется продолжение лечения анти-ФНО79; кроме того, Адалимумаб изучается в качестве препарата выбора для лечения синдрома цитокинового шторма при COVID-19 [272].

Применение ведолизумаба и устекинумаба не связано с повышенным риском развития вирусных инфекций, и в настоящее время рекомендуется продолжение лечения, без отмены [260]. Ведолизумаб по механизму действия является кишечнo-селективным агентом, который предотвращает самонаведение лимфоцитов; по опыту применения при других тяжелых вирусных инфекциях (клиническое исследование фазы 1) у пациентов с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) не увеличивало вирусную нагрузку [273].

Устекинумаб ингибирует субъединицу P40, общую для IL-12 и IL-23, блокируя таким образом прайминг Th1-клеток и активацию Th17-клеток. Подавление ответа Th17 теоретически может способствовать смягчению цитокинового шторма COVID-19, но это свойство еще не опробовано.

Блокада JAK-киназ приводит к более широкому подавлению цитокин-опосредованных реакций. Ингибирование JAK 1 и 3 подавляет IFN γ , который играет важную роль в вирусном клиренсе, связан с повышенным риском развития инфекции опоясывающего герпеса [274] и наоборот, ингибирование JAK 2 было предложено в качестве терапевтической стратегии для COVID-19 [275]. Пока никаких окончательных выводов тофацитинибу (ингибитору JAK 1 и 3) нельзя сделать в отношении SARS-CoV-2: прекращение лечения в настоящее время не рекомендуется, но следует избегать начала лечения в эпидемических районах, за исключением случаев отсутствия альтернативы [276].

При ведении пациентов с ВЗК в качестве реципиентов для трансплантации фекальной микробиоты, как эффективного средства лечения рецидивирующей инфекции Clostridium difficile [277, 278] нужно помнить о потенциальной опасности внедрения вируса COVID-19 через фекальный трансплантат.

- При выявлении пациентов с ВЗК, инфицированных SARS-CoV-2 рекомендуется подавать отчет в международный регистр: <https://covidibd.org>

Комментарии: На сайте международного регистра пациентов с ВЗК опубликован калькулятор риска неблагоприятного исхода COVID-19 ([http://shiny.](http://shiny.bios.unc.edu/secure-ibd-risk-calc/)

[bios.unc.edu/secure-ibd-risk-calc/](http://shiny.bios.unc.edu/secure-ibd-risk-calc/)). В него входят следующие переменные: пол, возраст пациента, тип ВЗК, сопутствующая патология и проводимая

Таблица 6.

Рекомендации по вакцинации против вируса SARS-CoV-2 для пациентов с ВЗК

Примечание.

Разработчики согласованной позиции ВО ВЗК: Е. А. Белоусова, С. И. Ситкин, Д. И. Абдулганиева, Р. А. Абдулхаков, С. А. Алексеева, О. П. Алексеева, О. Ю. Барышева, Д. С. Бордин, Е. Ю. Валуйских, А. В. Веселов, И. В. Губонина, Т. Н. Жигалова, Е. А. Кизова, О. В. Князев, П. А. Макачук, Н. В. Никитина, Н. Н. Николаева, А. Х. Одинцова, М. Ф. Осипенко, В. В. Павленко, А. И. Парфенов, И. О. Светлова, Л. В. Тарасова, А. В. Ткачев, О. В. Хлынова, Е. Ю. Чашкова, Т. В. Шкурко, О. Б. Шукина, А. А. Яковлев

№	Положения
1.	Пациенты с ВЗК, в том числе пациенты старше 60 лет и пациенты с кишечной стомой, должны быть вакцинированы против SARS-CoV-2 вне зависимости от заболевания (язвенный колит или болезнь Крона) и от вида проводимой терапии. Целесообразность обследования пациента до проведения вакцинации определяется лечащим врачом
2.	Вакцинация практически без ограничений показана пациентам ВЗК, находящимся в фазе ремиссии, и пациентам с минимальной или умеренной активностью воспаления. У пациентов с выраженной активностью воспалительного процесса рекомендация врача и решение пациента о вакцинации должны основываться на всесторонней оценке соотношения «польза – риск»: польза от ожидаемого ответа на вакцину (уменьшение рисков инфицирования и более тяжелого течения COVID-19) должна превышать возможный риск развития нежелательных явлений, связанных с вакцинацией
3.	У пациентов с ВЗК, получающих любую иммуносупрессивную терапию, в том числе с использованием системных кортикостероидов, иммуносупрессантов и биологических препаратов, нет противопоказаний к вакцинации. Однако, следует иметь в виду, что иммуносупрессия, вызванная этими препаратами, может снизить эффективность вакцинации (возможный риск частичного снижения ответа на вакцину должен быть принят во внимание). В связи с этим, вакцинацию желательно (если это возможно) проводить до назначения указанных групп препаратов либо в тот период, когда терапия этими препаратами проводится в минимально возможных дозах
4.	Вакцины против SARS-CoV-2, включая вакцины на основе матричной РНК, нереплицирующиеся векторные вакцины, инактивированные вакцины и рекомбинантные вакцины, безопасны для применения у пациентов с ВЗК. Следует избегать применения у пациентов с ВЗК, получающих иммуносупрессивную терапию, живых аттенуированных (ослабленных) вакцин и вакцин на основе реплицирующихся вирусных векторов
5.	Женщинам с ВЗК, планирующим беременность, следует рекомендовать вакцинацию против SARS-CoV-2 до зачатия. Беременным женщинам с ВЗК вакцинация может проводиться в соответствии с действующими в стране рекомендациями для беременных без ВЗК и с разрешения акушера-гинеколога
6.	Пациентам с ВЗК с подтвержденной перенесенной коронавирусной инфекцией COVID-19 рекомендуется определение титра антител класса IgG к SARS-CoV-2 в сыворотке крови каждые 3 месяца. При значительном снижении уровня IgG к SARS-CoV-2 (или их отсутствии) и сохранении неблагоприятной эпидемиологической ситуации по COVID-19 рекомендуется вакцинация. <i>Примечание:</i> в связи с использованием разных тест-систем для оценки постинфекционного или поствакцинального иммунитета, при направлении пациента на исследование по определению титра антител врач должен обязательно указать конкретную цель исследования: определение уровня антител после перенесенной коронавирусной инфекции или же после вакцинации против SARS-CoV-2

в настоящее время терапия. Калькулятор позволяет вычислить суммарный риск госпитализации, необходимости ИВЛ и смерти в случае заболевания COVID-19 пациента с ВЗК.

В настоящее время в России проводится массовая вакцинация населения против SARS-CoV-2. Неоднократно возникал вопрос о безопасности та-

кой вакцинации для больных ВЗК. В таблице 6 приводятся рекомендации по вакцинации против вируса SARS-CoV-2 для пациентов с ВЗК, разработанные рабочей группой экспертного совета Всероссийского общества по изучению воспалительных заболеваний кишечника (ВО ВЗК) в феврале 2021 г. с учетом международных рекомендаций и официальных позиций IOIBD, ECCO, AGA, BGS и др. организаций.

IX. ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ Хронический панкреатит

Краткая информация 1. Определение

Хронический панкреатит – группа хронических заболеваний поджелудочной железы различной этиологии, воспалительной природы, характеризующихся болью в животе, развитием необратимых

структурных изменений паренхимы и протоков, за счетением их соединительной (фиброзной) тканью и развитием вследствие этого экзокринной и эндокринной панкреатической недостаточности [279].

2. Этиология и патогенез

К причинам хронического панкреатита относят следующие факторы: токсико-метаболический (алкоголь, табакокурение, метаболические и электролитные нарушения, хроническая почечная недостаточность; действие лекарств и токсинов); наследственный; аутоиммунный, обструктивный.

Заболевание может быть следствием рецидивирующей и тяжелой острой панкреатита

Гастроэнтерологическая симптоматика может отражать процесс инфицирования COVID-19

(SARS-CoV-2 проникает в организм взаимодействуя с рецепторами ACE2 не только эпителия СО дыхательных путей, но и железистого эпителия желудка, двенадцатиперстной кишки, прямой кишки). Кардинальным отличием COVID-19 является развитие на фоне прогрессирующего поражения легких микроангиопатии, гиперкоагуляционного синдрома (тромбозы, тромбоэмболии) и гипериммунного ответа с формированием поражения органов-мишеней: сердца, почек,

головного мозга, желудочно-кишечного тракта и др. [280].

Многокомпонентное лечение инфекции COVID-19 включает этиотропную, патогенетическую, симптоматическую, а при средне-/тяжелом и осложненном течении противоцитокиновую и антибактериальную терапию. У части больных тошнота, рвота, диарея, болевой абдоминальный синдром – это проявление побочных эффектов на фоне лечения заболевания с использованием

ряда препаратов (фавипиравир, гидроксихлорхин, азитромицин, кларитромицин). Особое внимание при подборе препаратов для лечения коронавирусной инфекции (при наличии сопутствующей гастроэнтерологической патологии, в т.ч. и хронического панкреатита) необходимо уделять амбулаторным пациентам, ибо действующие противоэпидемические мероприятия затрудняют осуществление динамического клинико-лабораторного наблюдения за больными.

3. Эпидемиология

Хронический панкреатит широко распространен в России – 27,4–50 случаев на 100 тыс. населения, наблюдается тенденция к увеличению заболеваемости острым и хроническим панкреатитом, встречается у лиц трудоспособного возраста (35–50 лет), характеризуется тяжелым течением: летальность составляет до 20% в течение первых 10 лет заболевания и более 50% – через 20 лет [279].

На основании 2000 аутопсий Заратьянц О. В. с соавт. (2020) определили частоту смертельных осложнений (непосредственных причин смерти) при COVID-19:

ОРДС (90%), ТЭЛА – 6%, сепсис – 1,5%, инфаркт миокарда – 1,1%, отек головного мозга – 0,5%, ишемическое повреждение мозга – 0,3%, гангрена кишки – 0,1%. и др. [280]. Представленные данные свидетельствуют, что острый панкреатит/обострение хронического панкреатита «массово» не определяют исходы течения COVID-19, однако, имеющиеся публикации об случаях острого панкреатита у пациентов с коронавирусной инфекцией при отсутствии общепризнанных этиологических факторов, сохраняют интерес к проблеме панкреатит: COVID-19 [281, 282].

4. Кодирование по МКБ 10

К 86.0 – Хронический панкреатит алкогольной этиологии.

К 86.1 – Другие хронические панкреатиты (хронический панкреатит):

- неустановленной этиологии, инфекционный,
- повторяющийся, рецидивирующий).

5. Классификация

Предлагается использовать классификацию национальных клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронического панкреатита.

Для клинической ситуации COVID-19 у пациентов с хроническим панкреатитом обострение/ремиссия классификация пока не разработана.

6. Клиническая картина

В настоящее время описаны следующие изменения поджелудочной железы при COVID-19: переходящий стеатоз, отек поджелудочной железы без значимого некроза поджелудочной железы, сочетающийся с выраженным дуоденитом, проявления истинной внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, требующие коррекции [283, 284]. При тяжелом течении инфекции COVID-19 у 16% пациентов выявляются увеличение активности амилазы и липазы в сыворотке крови, а у 7% определяются выраженные изменения ткани поджелудочной железы при КТ брюшной полости [285].

В клинической картине инфекции COVID-19 помимо типичных признаков поражения легких могут наблюдаться диарея, тошнота, рвота, анорексия, болевой абдоминальный синдром. Заратьянц О. В.

с соавт., (2020) выделили следующие клинические и морфологические маски COVID-19: – сердечную, мозговую, кишечную, почечную, печеночную, диабетическую, тромбоземболическую, септическую, микроангиопатическую, кожную [280].

Гастроэнтерологические симптомы могут либо предшествовать развитию основной легочной симптоматики, либо развиваться на фоне типичной легочной клинической картины, либо на фоне лечения – при использовании противовирусных препаратов, антибиотиков [38, 283] (таблица 7). Отмечается, что желудочно-кишечная симптоматика сопровождает случаи более тяжелого течения новой коронавирусной инфекции, появление гастроэнтерологических симптомов обсуждается как фактор возможного неблагоприятного течения.

Диагностика

Современные представления по диагностике и лечению хронического панкреатита отражены в международных и национальных, в том числе и российских (РГА, НОГР, «Профессиональное медицинское сообщество «Панкреатологический клуб»), рекомендациях [279, 286, 287, 288, 289, 290], основанных на принципах доказательной медицины.

Персонифицированные особенности ведения больного COVID-19 с хроническим панкреатитом зависят от конкретного этиопатогенетического

варианта, степени тяжести, клинических проявлений, характера течения (частоты, тяжести обострений), длительности и фазы заболевания (ремиссия/обострение), наличия/отсутствия осложнений, эффективности проводимого лечения. При выявлении обострения хронического панкреатита, прежде всего, необходимо уточнить степень его тяжести (исключение острого панкреатита), для чего определяют и динамически наблюдают за клинической симптоматикой (кожные проявления –

Таблица 7.

Побочные эффекты, наблюдающиеся при лечении COVID-19 (SARS-CoV-2) препаратами в соответствии с «Временными рекомендациями МЗ РФ [38].

Препарат	Побочные эффекты со стороны ЖКТ	
	Часто / не часто	Не часто / редко
Фавипиравир	Диарея, тошнота, рвота, боли в животе, повышение АлТ, АсТ, ГГТ	Дискофорт в животе, язва ДПК, кровавый стул, гастрит, повышение ЩФ, билирубина
Гидроксихлорохин	Тошнота, диарея, рвота, боль в животе	Повышение функциональных печеночных проб
Фондапаринукс	Тошнота, рвота, боль в животе, диарея/запор	Повышение трансаминаз, гипербилирубинемия
Апиксабан	Тошнота, повышение АсТ, АлТ, ГГТ, ЩФ, билирубина	
Азитромицин	Тошнота, рвота, боли в животе, диарея	Анорексия, запор, метеоризм, псевдомембранозный колит, желтуха, гепатит
Кларитромицин	диарея, рвота, тошнота, диспепсия	частота неизвестна – острый панкреатит

гиперемия, «мраморность», цианоз; проявления энцефалопатии, гипотония – систолическое АД менее 100 мм рт. ст., снижение диуреза), лабораторными показателями – содержание лейкоцитов (ОАК), глюкозы, мочевины, кальция, КЩР [285, 291], проводят уточняющие инструментальные исследо-

вания МРТ, КТ ОБП (ЭндоУЗИ). При установлении признаков острого панкреатита – продолжение лечения в условиях хирургического стационара.

Особое значение приобретает **дифференциальная диагностика** гастроэнтерологической симптоматики при COVID-19.

- При возникновении у пациентов с инфекцией (подозрением на инфекцию) COVID-19 диареи, тошноты, рвоты, болевого абдоминального синдрома проводится дифференциальная диагностика между острым гастроэнтеритом вследствие инфекции SARS-CoV-2, побочными эффектами ее терапии, поражением поджелудочной железы новым коронавирусом и обострением хронического панкреатита (УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: У пациентов с инфекцией COVID-19 появление тошноты, рвоты, диареи [38], болевого абдоминального синдрома предполагает дифференциальную диагностику между: а) явлениями острого гастроэнтерита как проявления инфицирования COVID-19; б) побочными эффектами препаратов, используемых для лечения COVID-19; в) обострением хронического панкреатита (либо впервые выявленного, либо ранее диагностированного); г) поражением поджелудочной железы при COVID-19.

При исключении острого панкреатита у пациентов оценивают наличие и степень выраженности внешнесекреторной (определение активности эластазы-1 в кале) и эндокринной (внутрисекреторной) недостаточности (определение концентрации гликозилированного гемоглобина А1с (HBA1C), уровня глюкозы крови натощак или проведение нагрузочной пробы с глюкозой), проводят терапию по купированию симптоматики обострения – болевого синдрома, внешне-/внутрисекреторной недостаточности и др. [279, 290, 292].

Течение COVID-19 при хроническом панкреатите

- Наличие у пациентов с хроническим панкреатитом выраженных нарушений внутрисекреторной и / или внешнесекреторной функции поджелудочной железы повышает риск развития тяжелого течения инфекции COVID-19 (УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: Хронический панкреатит формально не относится к заболеваниям, составляющим факторы риска тяжести течения инфекции COVID-19 и влияющим на ее исход [38]. Однако, возможность развития определенных осложнений при хроническом панкреатите существенно образом меняет клиническую ситуацию и влияет на степень тяжести течения инфекции COVID-19, формируя, по сути, факторы риска, в частности:

- хронический панкреатит с эндокринной (внутрисекреторной, инкреторной) недостаточностью – варианты нарушения углеводного обмена (от нарушения толерантности к глюкозе до сахарного диабета с необходимостью инсулинотерапии);
- хронический панкреатит с нарушением внешнесекреторной функции поджелудочной железы и развитием трофологической недостаточности, течение которой может сопровождаться возникновением вторичного иммунодефицитного состояния.

Лечение

Для купирования болевого абдоминального синдрома [279], при исключении вне панкреатического происхождения боли и подтверждения взаимосвязи болевого синдрома с обострением хронического

панкреатита рекомендуется соблюдение диетических рекомендаций, прием полиферментных препаратов, анальгетиков. Несмотря на дискуссии о наличии необходимой доказательной базы

у спазмолитиков, эти препараты также должны использоваться в терапии заболевания.

Возможно проведение лечения полиферментными препаратами в виде микротаблеток/минимикросфер по 25000–50000 ЕД во время приема пищи с антисекреторными препаратами (фамотидин 40 мг 2 раза/сут., ИППП – омепразол 20–40 мг/сут., рабепразол – 20 мг/сут.) [279, 289]. В положениях Российского консенсуса панкреатические ферменты не рекомендуют к использованию с целью облегчения боли, связанной с ХП [287]. У пациентов с выраженной интенсивностью боли к терапии показано добавление парацетамола (500 мг до 4 раз/сут.), в случае необходимости – трамадола (табл. 50/100 мкг или в/м 1 мл (50 мкг), 2 мл (100 мкг), октреотид не рекомендован Российском консенсусом [287]. Трамадол имеет риск потенциального взаимодействия с азитромицином, хлорохином, гидроксихлорохином и лопинавиром / ритонавиром.

Для купирования проявлений внешнесекреторной недостаточности [289] 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.

- К профилактическому лечению пациентов хроническим панкреатитом без инфекции COVID-19 требуется дифференцированный подход: а) абсолютно профилактический прием – без инфекции и без контактов с больными COVID-19; б) «постконтактная» профилактика – после единичного контакта с подтвержденным случаем больным COVID-19 (УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: *Взаимоотношения инфекции COVID-19 и хронического панкреатита на наш взгляд необходимо обсуждать с разных позиций: профилактической и лечебной. Особое внимание хотелось бы обратить на профилактическое направление у пациентов с хроническим панкреатитом без COVID-19 инфекции на фоне пандемии – в соответствии с временными методическими рекомендациями Минздрава РФ [38].*

Рекомендации дифференцируют ситуации на: а) абсолютно профилактический прием – без инфекции и без контактов с больными COVID-19 (рекомендуют рекомбинантный интерферон альфа или умифеновир); б) «постконтактная» профилактика – после единичного контакта с подтвержденным случаем больным COVID-19 (гидроксихлорохин, рекомбинантный интерферон альфа в комбинации с умифеновиром). На наш взгляд всем пациентам с хроническим панкреатитом профилактическое лечение не показано. В зоне повышенного риска и обсуждения необходимости профилактического приема препаратов – пациенты с осложненным течением заболевания: а) трофологической недостаточностью и/или гипоальбуминемией;

Повышению эффекта полиферментных препаратов способствует добавление ИППП (пантопразола – 20–40 мг/сут., рабепразола – 20 мг/сут.).

Лечение недостаточности эндокринной функции проводится в соответствии с клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [292], а также «Временными рекомендациями по ведению больных COVID-19 и эндокринными заболеваниями» медицинской ассоциации эндокринологов Санкт-Петербурга, 2020 г. [293].

В соответствии с клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита [279], среди возможных осложнений хронического панкреатита могут быть: эрозивный эзофагит и гастродуоденальные язвы. Принимая во внимание то, что поражение СО ЖКТ может осложнить течение инфекции COVID-19, необходимо уделять особое внимание профилактике гастроинтестинальных осложнений. С этой целью возможно назначение препарата ребамипид, который доказал свою эффективность как в профилактике, так и в лечении эрозивно-язвенных поражений желудка и пищевода [57, 58, 294].

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 [295].

б) с панкреатогенным сахарным диабетом; в) с частым рецидивирующим течением. Для определения конкретного варианта профилактического лечения (рекомбинантный интерферон альфа и/или умифеновир, гидроксихлорохин) важен анализ ранее перенесенных вирусных заболеваний (частота, тяжесть течения, эффективность проводившегося лечения), в сложных клинических ситуациях возможно обсуждение конкретного больного с иммунологом.

Следует выделять особые группы среди больных с хроническим панкреатитом в зависимости от этиопатогенетического варианта для обсуждения вопроса о профилактическом для них лечении. Актуально предложить проведение профилактического лечения пациентам с инфекционным, аутоиммунным, лекарственным характером панкреатита, а также особым социальным группам населения с повышенным риском инфицирования, включая медработников.

Отчеты о ранее имевших место коронавирусных инфекциях SARS-CoV (2002-июль 2003), MERS-CoV (2012 – по н.в., ближневосточный респираторный синдром, 82% случаев в Саудовской Аравии)

и нынешней SARS-CoV-2 пока не предоставляют доказательств высокого уровня, определяющих взаимосвязи между COVID-19 и заболеваниями поджелудочной железы (хроническим панкреатитом), однако количество работ по этой проблеме неуклонно возрастает [38, 293, 296].

Предлагаемые нами рекомендации носят временный, обсуждаемый характер и будут уточнены (по вопросам патогенеза поражения поджелудочной железы, дифференциальной диагностики и лечению, в том числе оценке эффективности профилактического лечения) по мере накопления соответствующих данных.

X. ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Методы лучевой диагностики составляют основу выявления COVID-19 пневмоний, их осложнений, а также дифференциальной диагностики с другими заболеваниями легких, используются для верификации изменений органов грудной клетки, прежде всего, легких, в процессе комплексного лечения больных и их динамического наблюдения [131]. В комплексе с клиническими, клинко-лабораторными и инструментальными, лучевые методы применяются для выявления и оценки характера патологических изменений в других анатомических областях, в качестве вспомогательных технологий при выполнении инвазивных (интервенционных) медицинских вмешательств у больных с новой коронавирусной инфекцией [13].

К наиболее доступным, обоснованным и информативным методам лучевой диагностики изменений внутренних органов у больных с предполагаемой/установленной COVID-19, в том числе для выявления патологии органов грудной клетки и желудочно-кишечного тракта относят:

- Рентгеновскую компьютерную томографию (органов грудной клетки с прицельным описанием легких, органов брюшной полости и других анатомических областей, как бесконтрастно, так и с динамическим контрастным усилением) [297];
- Стандартное рентгенологическое исследование (обзорные снимки брюшной полости, обзорную рентгенографию легких, прицельные снимки анатомических областей) [298];
- Ультразвуковое исследование (УЗИ) всех анатомических областей (в том числе, органов брюшной полости (ОБП) и малого таза, органов грудной клетки (ОГК) – легких и плевральных полостей, в том числе, с контрастным усилением) [299];
- Магнитно-резонансная томография (МРТ) органов брюшной полости и других анатомических областей [300].

Возможности эффективной лучевой диагностики патологии любых анатомических областей, в том числе, органов брюшной полости, у больных COVID-19 в учреждении определяются тремя составляющими: техническим оснащением, грамотным медицинским персоналом и правильной организацией работы [301].

Компьютерная томография (КТ) представляет собой базовый метод лучевой диагностики, основными преимуществами которого являются высокая информативность и скорость исследования, доступность и широкий диапазон программных возможностей обработки получаемых

изображений, интеграция в систему мер противоэпидемической направленности [302].

Отличительной особенностью КТ также является отработанная технология выполнения стандартных протоколов исследования анатомических областей, а также их расширений и комбинаций (в частности, использование стандартного протокола для исследования ОГК с досмотром органов брюшной полости). Возможности количественной оценки рентгеновской плотности паренхиматозных органов, очаговых образований и анатомических структур представляют особый интерес в плане динамического наблюдения за пациентами с заболеваниями печени и поджелудочной железы, легких и кишечника при лечении COVID-19 [302].

К традиционным недостаткам КТ относят лучевую нагрузку [303], которая практически не ограничивает ее широкое клиническое применение, а также недостаточная мягкотканая контрастность полученных изображений. Последний недостаток компенсируется эффективным использованием динамического контрастного усиления (ДКУ) [304].

Безусловно, именно КТ имеет максимальную чувствительность в выявлении изменений в легких, характерных для COVID-19, что делает ее методом выбора [305].

При выявлении гастроэнтерологических проявлений заболевания уже на этапе приемного отделения, особенно в случаях, требующих исключения острой хирургической патологии, процедуру КТ ОГГ обязательно следует дополнять КТ ОБП. Это необходимо для первичной оценки состояния ОБП и ОГК у пациентов с COVID-19, а также для дифференциальной диагностики выявленных изменений и оценки динамики процесса [306].

С одной стороны, КТ позволяет выявить характерные изменения в легких у пациентов с COVID-19, в том числе, до появления положительных лабораторных тестов на инфекцию SARS-CoV-2 [307]. С другой стороны, анализ результатов КТ позволяет установить качественные и количественные изменения размеров печени, поджелудочной железы и селезенки, а также их рентгеновской плотности (в единицах Хаунсфилда), билиарного тракта и кишечника [308].

Относительным ограничением КТ является меньшая доступность технологии в отдельных медицинских организациях, а также недоступность исследования для части тяжелых пациентов с COVID-19, находящихся в ОРИТ на ИВЛ.

Таким образом, КТ следует считать «методом выбора» лучевой диагностики заболеваний ОБП и ОГК у больных COVID-19 в медицинских организациях/

территориях, имеющих КТ-аппараты и кадровое обеспечение для выполнения требуемого объема и качества исследований. Следует отметить, что целесообразным является внедрение в клиническую практику не только методик количественного подсчета объема поражения легочной ткани, но и оценку рентгеновской плотности очагов в легких (особенно, в процессе динамического наблюдения), а также поиск количественных критериев изменений ОБП у пациентов с COVID-19 [309].

Стандартное рентгенологическое исследование (РИ) имеет низкую чувствительность в выявлении не только изменений органов брюшной полости у больных COVID-19, но и начальных изменений легких в первые дни заболевания. Наиболее оправданным следует считать применение РИ в диагностике причин развития острой абдоминальной хирургической патологии (особенно в случаях, когда невозможно выполнить рентгеновскую компьютерную томографию (КТ) [310].

Важно отметить, что РИ с использованием передвижных (палатных) аппаратов, наряду с УЗИ, является одним из основных методов дифференциальной лучевой диагностики острой хирургической патологии органов брюшной полости в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

УЗИ в стационаре для лечения больных с предполагаемой/известной COVID-19 представляет одну из наиболее перспективных методик выявления патологии ОБП. Это обусловлено такими преимуществами как доступность, экономическая эффективность, высокая информативность в исследовании ОБП, функциональность, комбинирование с малоинвазивными хирургическими вмешательствами (пункциями). По-прежнему, операторозависимость и отсутствие объективных количественных критериев оценки выявленных изменений остаются одними из недостатков метода [311].

Поскольку в литературе пристальное внимание уделяется возможностям оценки легких у пациентов с COVID-19 пневмонией, что требует проведения исследования в «красной зоне» у кровати пациента, целесообразно в протоколы исследования включать УЗИ не только легких, но и ОБП и почек. Тем не менее, следует признать, что УЗИ является дополнительным методом визуализации, который не заменяет и не исключает проведение КТ, однако в плане исключения острой патологии ОБП по диагностическому потенциалу превышает РИ [312].

- ▶ Алгоритмы диагностики с включением методов визуализации при известной/предполагаемой COVID-19 инфекции строить в соответствии с имеющимся оборудованием и кадровым ресурсом медицинской организации, а также структурой и количеством обследуемых пациентов. Не следует расширять показания для использования методов лучевой диагностики у пациентов с положительными результатами на ПНК SARS-CoV-2 при отсутствии гастроэнтерологических симптомов (клинических, клиничко-лабораторных и биохимических) (УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: В имеющихся клинических рекомендациях в отношении КТ, РИ и УЗИ обсуждены вопросы только применительно к диагностике внебольничных пневмоний в целом и при COVID-19. Указано, что их применение нецелесообразно для

Даже при соблюдении правильной методики, выборе правильных показаний и наличии подготовленного врачебного персонала следует учитывать, что УЗИ не является стандартной процедурой в диагностике пневмоний, оно не включено в клинические рекомендации и стандарты оказания медицинской помощи по диагностике и лечению внебольничной пневмонии. В связи с этим результативность исследований в значительной степени зависит от имеющегося опыта и квалификации врача, проводящего исследование.

МРТ не нашла широкого применения в стационарах при ведении больных COVID-19. Причинами этого являются низкая чувствительность и специфичность метода в оценке легких, что обусловлено особенностями получения изображений. Известно, что сигнал от нормальной легочной ткани при МРТ практически отсутствует из-за низкой концентрации протонов водорода (ее высокой воздушности) [313].

Кроме этого, МРТ отличает длительное время исследования, необходимость использовать поверхностные катушки для выполнения исследований грудной и брюшной полости (не приспособленные к частой обработке дезинфектантами). Также, следует помнить, что нагрузка на врачей-рентгенологов в период пандемии крайне высока, что требует большей их вовлеченности в работу отделений КТ и рентгеновской диагностики [308].

Безусловно, МРТ имеет преимущества перед остальными методами лучевой диагностики в изучении печени и билиарного тракта, поджелудочной железы и селезенки, тонкой и толстой кишки, сосудов брюшной полости. Эти возможности следует использовать в процессе амбулаторного лечения и реабилитации больных с гастроэнтерологическими проявлениями после завершения стационарного лечения COVID-19.

Применение МРТ для исследований других органов и систем (головной мозг, позвоночник, органы малого т.д.) у больных COVID-19 осуществляется только по экстренным показаниям, в специально выделенных для этой цели кабинетах с соблюдением всех методов защиты персонала отделений лучевой диагностики. При необходимости, рекомендуется разделение времени работы МРТ, когда выделяются смены (временные интервалы) для раздельного обследования инфицированных COVID-19 и неинфицированных пациентов [314].

скрининга (выявления патологии при отсутствии клинических симптомов). Также практически полностью отсутствует информация об их роли в выявлении гастроэнтерологических проявлений COVID-19 [38, 315].

- Применение лучевых методов у пациентов с симптомами поражения органов ЖКТ целесообразно только по конкретным клиническим показаниям, в том числе, при наличии факторов риска, при тяжелом течении COVID-19 с вовлечением органов пищеварения, подозрении на острую хирургическую патологию, при условии достаточных технических и организационных возможностей. Методом выбора в этом случае является КТ легких по стандартному протоколу без внутривенного контрастирования (с досмотром брюшной полости) (УУР – С, УДД – 5) [316].

Комментарии: С учетом основного научного фокуса на поражения легких при COVID-19 (как наиболее частого и тяжелого) в имеющихся рекомендациях изменениям со стороны других органов и систем уделено недостаточно внимания. При этом алгоритмы применения лучевых методов (КТ, РИ, УЗИ и МРТ) для их выявления практически не определены. В случаях, когда симптомы возникают на фоне лечения, при этом КТ уже выполнено

ранее, методом выбора дифференциальной диагностики следует считать УЗИ. Использование РИ показано при ограниченной доступности КТ, в том числе в ОРИТ и при исключении острой хирургической патологии. Применение МРТ для органов брюшной полости следует рекомендовать больным на этапе амбулаторного лечения и реабилитации после завершения стационарного лечения COVID-19 [317].

- Анализ результатов стандартного протокола КТ органов грудной клетки следует дополнять изучением количественных показателей размеров и рентгеновской плотности печени, поджелудочной железы, селезенки (УУР – С, УДД – 5) [318].

Комментарии: КТ является наиболее эффективным и часто применяемым методом лучевой диагностики у больных COVID-19. Однако, информация, полученная в ходе самого исследования, не находит отражения в протоколах / заключениях, поэтому не используется в коррекции терапии COVID-19. Причиной этого является недостаточный опыт специалистов в применении возможностей постпроцессорного анализа полученных изображений и низкая информированность интернистов о дополнительных возможностях КТ. Следует давать количественную и качественную оценку состояния тонкой и толстой кишок, обращая внимание на диаметр просвета и толщину стенок, наличие свободного газа (по данным КТ), наличие свобод-

ной жидкости в брюшной полости (по данным КТ и УЗИ), наличие свободного газа в брюшной полости (по данным КТ и РИ), перистальтической активности и толщины кишечной стенки (по данным УЗИ) [319]. Все выявляемые при лучевых исследованиях признаки, включая качественные и количественные КТ-критерии, следует оценивать только в совокупности с клиническими, клинико-лабораторными, вирусологическими и биохимическими проявлениями COVID-19 [320]. Повторное использование КТ и РИ, а также УЗИ на стационарном этапе лечения COVID-19 показано только при ухудшении течения гастроэнтерологической патологии. Оценка эффективности проведенного лечения целесообразна уже после стационарного лечения COVID-19.

XI. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у коморбидных пациентов гастроэнтерологического профиля

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) относятся к широко назначаемому классу препаратов, применяемых в клинической практике более 40 лет. В большом количестве рандомизированных исследований была доказана их эффективность для лечения артериальной гипертензии (АГ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), гипертонической и диабетической нефропатии. Продemonстрирована роль этой группы лекарственных средств в снижении факторов риска, уровня заболеваемости и смертности у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. В связи с начавшейся в конце 2019 года в Китае пандемией инфекции COVID-19, патогенез которой опосредован через ACE-2, была выдвинута гипотеза о более тяжелом поражении легких у пациентов, получающих иАПФ [321].

Гипотеза о связи между иАПФ и COVID-19 основана на результатах ряда работ [322, 323]. Показано, что коронавирус SARS-CoV-2 для проникновения в клетки-мишени использует рецепторы ACE-2, одного из важных компонентов РААС, составля-

ющих сложную сеть активирующих и ингибирующих пептидов. ACE-2 экспрессируется в клетках различных органов и тканей (сосуды, легкие, сердце, печень, почки, тонкая кишка и другие). Физиологическая роль ACE-2 заключается в превращении ангиотензина (АТ) II в АТ-(1-7), оказывающего посредством связи с Mas-рецепторами сосудорасширяющее, антипролиферативное, антигипертрофическое и антиатерогенное действие. Установлено, что ACE-2 также может участвовать в превращении АТ I в АТ-(1-9) и гидролизе иных пептидов. Необходимо подчеркнуть, что взаимодействия компонентов РААС довольно сложны. Кроме того, тканевая экспрессия ACE-2 различается в легких, сердце, почках и других органах здоровых людей, пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и пациентов, инфицированных коронавирусом. Роль ACE-2 в течение COVID-19 у пациентов, страдающих кардиальной патологией неясна [324].

Известно, что вирусная оболочка SARS-CoV-2 усыпана спайк-гликопротеинами, состоящими из

2 субъединиц. Субъединица S1 связывается с экстрацеллюлярным доменом ACE-2 на поверхности клеток, субъединица S2 сливается с клеточной мембраной. Под действием молекулы трансмембранной сериновой протеазы 2 типа происходит скрепление SARS-CoV-2/ACE-2 комплекса с последующим его проникновением в клетку. В настоящее время имеются разноречивые факты о влиянии иАПФ/ АРА на уровень ACE-2 [325, 326]. В одних исследованиях была выявлена усиленная экспрессия мРНК ACE-2 или же увеличенные концентрации самого ACE-2, в других работах этого обнаружено не было. В частности, в экспериментальных условиях получены свидетельства, что иАПФ лизиноприл и АРА лозартан могут значительно повышать экспрессию генов и активность ACE-2 в 5 и 3 раза, соответственно. Ferrario С. М. et al., установили, что в/в инфузии иАПФ и АРА у животных увеличивали уровень ACE-2 в легочно-сердечной циркуляции [327]. Результаты другой работы свидетельствуют, что у животных с экспериментальным инфарктом миокарда применение иАПФ (рамиприл) и АРА (валсартан) не повышали содержание ACE-2 в сердце [328].

Следует отметить, что в настоящее время отсутствуют данные о влиянии иАПФ, АРА и других модуляторов РААС на экспрессию ACE-2 в легочной ткани. Нет также четкого понимания значения содержания/активности ACE-2 в тканях-мишенях в процессах связывания и проникновения SARSCoV-2 в клетку.

В отличие от исследований на животных, на современном этапе недостаточно данных относительно эффектов ингибиторов РААС на экспрессию ACE-2 у человека. Имеются сведения об отсутствии изменений в содержании AT-(1-7) на фоне в/в введения иАПФ пациентам с коронарной недостаточностью. Показано, что у больных с кардиальной патологией, принимавших иАПФ/ АРА, активность ACE-2 в плазме не отличалась от пациентов с такими же заболеваниями, не использовавших препараты данных групп. В исследовании, выполненном на когорте японских пациентов с АГ, длительно принимавших АРА олмесартан, уровень ACE-2 в моче был выше, чем в контрольной группе, однако такого эффекта не наблюдалось в отношении иАПФ эналаприла или других АРА (лозартан, кандесартан, валсартан, и телмисартан) [329].

- ▶ Резкая отмена ингибиторов РААС у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы может привести к ухудшению их состояния и развитию неблагоприятных исходов. У пациентов с COVID-19 рекомендуется продолжить прием иАПФ, АРА, ARNI (УУР-В, УДД-2), если нет других причин для прекращения лечения этими группами препаратов (например, гипотензия, острое повреждение почек)

Комментарии: В открытом исследовании TRED-HF у 44% пациентов с дилатационной кардиомиопатией и компенсированной бессимптомной ХСН на фоне адекватно назначенного в соответствии с рекомендациями лечения, ФВ 50% и уровнем NT-proBNP менее 250 нг/л через 6 месяцев после отмены препаратов появились клинические симптомы ХСН, требующие возобновления терапии [330].

Анализ результатов более 70 различных исследований (открытых рандомизированных, когортных, случай-контроль) и данные ряда метаанализов свидетельствуют, что использование лекарственных средств, направленных на блокаду РААС у пациентов с кардиальной патологией, не связано с увеличением риска и тяжести течения COVID-19 [331, 332].

Было показано достоверное отсутствие влияния иАПФ, АРА на показатели смертности у больных

с COVID-19 и сердечно-сосудистыми заболеваниями [333, 334, 335].

Имеются также данные, подтверждающие улучшение клинических исходов пациентов с артериальной гипертензией и COVID-19 на фоне терапии иАПФ или АРА. В исследовании Meng J. и соавт. [336] отмечается, что у пациентов с артериальной гипертензией, принимающих иАПФ/АРА, наблюдалось уменьшение тяжести течения COVID-19, имела тенденция к снижению уровня ИЛ-6 и увеличению количества CD3 и CD8 Т-клеток в периферической крови, что способствовало уменьшению пиковой вирусной нагрузки.

В ряде работ было продемонстрировано улучшение выживаемости пациентов с COVID-19 (3,8% против 9,8%), получавших иАПФ/АРА [337,338].

- ▶ Для определения тактики ведения пациентов, принимающих иАПФ или другие блокаторы РААС во время пандемии COVID-19, необходимо оценить клиническую ситуацию и осуществить индивидуальный подход к выбору решения в пользу продолжения терапии иАПФ или ее отмены (УУР-В, УДД-2).

Комментарии: Было высказано предположение, что пациенты с COVID-19, принимающие блокаторы РААС, могут подвергаться повышенному риску неблагоприятных исходов, что в дальнейшем не нашло своего подтверждения [339, 340]. Однако полученные в некоторых работах факты указывают на возможное существование дозо- и этнозависимых эффектов иАПФ/АРА в отношении тяжести течения и исходов COVID-19, а также восприимчивости

к нему. В ретроспективном когортном исследовании при наблюдении за 130 пациентами с тяжелой формой COVID-19, получавшими высокие дозы иАПФ/АРА, было установлено увеличение госпитальной смертности, риска развития ОРДС и острого почечного повреждения [341].

Результаты другого исследования с включением 19286 пациентов, госпитализированных в отделение интенсивной терапии, свидетельствуют

о повышении в карибской и чернокожей африканской группах больных риска заболевания COVID-19, связанного с использованием ингибиторов АПФ/АРА [342].

Таким образом, терапия АПФ/АРА должна проводиться пациентам по показаниям в соответствии с существующими рекомендациями Российского кардиологического общества. Однако в каждом случае целесообразно проанализировать степень

риска/пользы от использования данной группы препаратов. Исходя из конкретной клинической ситуации (возраст, пол, раса, коморбидность, тяжесть COVID-19 и др.), должно осуществляться индивидуальное титрование доз и АПФ/АРА. У пациентов с COVID-19 следует обоснованно подходить к назначению высоких доз и АПФ/АРА. В случае развития шока все антигипертензивные препараты должны быть отменены [343].

- ▶ и АПФ/АРА не следует применять для лечения и профилактики COVID-19 у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний (УУР-В, УДД-3).

Комментарии: Предполагают, что, несмотря на способность ACE-2 облегчать проникновение вирусов в альвеолоциты II типа, имеются доказательства его защитных свойств. В экспериментальных моделях на животных было показано, что ACE-2 уменьшает повреждение легких и сосудов, легочный фиброз, артериальное ремоделирование, предотвращает развитие легочной гипертензии и улучшает функцию правого желудочка за счет как прямого действия на легкие, так и через ACE-2-зависимую “gut-lung” ось. Применение в эксперименте агониста рецепторов AT (1-7) AVE0991 позволило сделать выводы о его пульмо- нефро- и кардиопротективных эффектах. На различных доклинических моделях было также установлено, что лечение с помощью человеческого рекомбинантного ACE-2 (rhACE2) способствовало уменьшению симптомов острого повреждения легких, почек, сердца и сосудов. Полученные доклинические данные позволили рассматривать стимулирование ACE-2 / AT (1-7) / Mas пути с помощью человеческого рекомбинантного ACE-2 или агониста AT (1-7) (AVE0991) в качестве

перспективной терапевтической мишени для лечения сердечно-сосудистых заболеваний и патологии легких разной этиологии [344].

В настоящее время проводятся клинические испытания с целью проверки безопасности и эффективности модуляторов РААС в терапии COVID-19, в числе которых рекомбинантный человеческий ACE-2 (APN01). В ряде экспериментальных работ было показано, что АРА (лозартан) предотвращал развитие у мышей вызванного S-белком коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома [345]. В нескольких странах Европы на текущий момент также осуществляются парные исследования АРА (лозартана) для лечения COVID-19 на пациентах, не применявших ранее блокаторы РААС (www.ClinicalTrial.gov номер NCT04312009, NCT04311177 и NCT04318418). Однако до появления убедительной доказательной базы эффективности модуляторов РААС, полученной в рандомизированных клинических исследованиях, и АПФ/АРА не следует применять только для лечения и профилактики COVID-19.

- ▶ При лечении пожилых пациентов с систолической АГ и COVID-19 в качестве альтернативных препаратов, влияющих на РААС, могут быть использованы антагонисты кальция и диуретики (УУР-В, УДД-2).

Комментарии: Установлено, что наиболее тяжелые осложнения COVID-19 возникают у пациентов пожилого возраста, с АГ, течение и лечение которой в этой группе имеют свои особенности. В современных рекомендациях по лечению пациентов с коморбидной патологией отмечены результаты исследования Syst-Eur, показавшие высокую антигипертензивную эффективность нитрендипина и его церебропротективные свойства [346]. Среди диуретических препаратов, применяющихся для лечения АГ, наиболее высокой эффективностью обладает индапамид. Препарат не вызывает существенных метаболических нарушений и имеет

более выраженные органопротективные свойства, чем тиазидные диуретики и хлорталидон [347].

Таким образом, у пациентов с COVID-19 и сердечно-сосудистыми заболеваниями в соответствии с существующими рекомендациями Российского кардиологического общества в большинстве случаев терапия блокаторами РААС должна быть продолжена. Имеющиеся научные и практические данные позволяют предполагать их позитивные эффекты и дают дополнительный импульс для активного изучения этих препаратов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

ХII. ДИСБИОЗ КИШЕЧНИКА И ЕГО КОРРЕКЦИЯ С ПОМОЩЬЮ ПРОБИОТИКОВ И БАКТЕРИАЛЬНЫХ МЕТАБОЛИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

У пациентов с COVID-19 наблюдаются существенные дисбиотические изменения микробиоценоза толстой кишки, характеризующиеся увеличением относительной численности условно-патогенных микроорганизмов и патобионтов (*Clostridium*

hathewayi, *Actinomyces viscosus*, *Bacteroides nordii*) и уменьшением доли полезных представителей комменсальной микробиоты, преимущественно бутират- и пропионат-продуцирующих бактерий (*Fecalibacterium prausnitzii*, *Lachnospiraceae*,

Eubacterium rectale, *Ruminococcus obeum* (*Blautia obeum*) [348]. Инфекция COVID-19 оказывает наибольшее влияние на микробиом кишечника среди прочих факторов, опережая такие факторы как наличие пневмонии и применение антибиотиков. При этом дисбиоз кишечника сохраняется даже после элиминации SARS-CoV-2 и исчезновения респираторных симптомов.

Наибольшую корреляционную связь с тяжестью COVID-19 показали *Coprobacillus spp.*, способные повышать экспрессию ACE2 в кишечнике, и *Clostridium ramosum* и *Clostridium hathewayi*, ассоциированные с бактериемией. Основная бутират-продуцирующая бактерия *Faecalibacterium prausnitzii* и *Alistipes onderdonkii*, участвующая в метаболизме триптофана и серотонина, важном для поддержания гомеостаза в кишечнике, коррелировали с благоприятным прогнозом COVID-19. Некоторые виды бактероидов (*Bacteroides dorei*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides massiliensis*, *Bacteroides ovatus*), способные подавлять экспрессию ACE2 и потенциально препятствующие проникновению вирус в организм человека через кишечник, отрицательно коррелировали с вирусной нагрузкой SARS-CoV-2. *Erysipelotrichaceae*, связанные с ВЗК, в свою очередь положительно коррелировали с тяжелым течением COVID-19, что позволяет предположить их возможную роль в поражении кишечника SARS-CoV-2.

Другие исследования также подтвердили развитие дисбиотических изменений микробиоты у пациентов с COVID-19, дополнительно продемонстрировав снижение бактериального разнообразия и увеличение численности условно-патогенных микроорганизмов, таких как *Streptococcus*, *Rothia*, *Veillonella*, *Actinomyces*, и уменьшение уровня полезных симбионтов, прежде всего бутират-продуцирующих бактерий [349]. Микробная сигнатура кишечника у пациентов с COVID-19 существенно отличается от таковой у пациентов с гриппом H1N1 и здоровых людей.

Поскольку ось «кишечник – легкие» является двунаправленной, то, как воспалительный процесс

в легких может влиять на микробиоту кишечника, так и дисбиоз кишечника в свою очередь может существенно влиять на течение вирусной пневмонии, усугубляя системную иммунную дисфункцию [194]. Кроме того, антибиотик-ассоциированный дисбиоз кишечника может повышать восприимчивость организма к вирусу и понижать функциональную активность иммунных клеток легких, способствуя более тяжелому течению инфекции [171].

Снижение численности бутират-продуцирующих бактерий у пациентов с COVID-19 и соответствующее уменьшение продукции бутирата, играющего ключевую роль в подавлении роста условно-патогенных микроорганизмов, поддержании целостности кишечного барьера, активации адаптивного иммунного ответа и усилении противовирусного иммунитета, может усугубить воспалительный ответ при вирусной пневмонии, способствуя развитию более тяжелых форм заболевания [350].

Пробиотики и препараты бактериальных метаболитов (бутират) эффективно используются с целью коррекции дисбиотических изменений при различных заболеваниях человека [351]. При использовании пробиотиков у коморбидных пациентов гастроэнтерологического профиля с COVID-19 следует руководствоваться действующими клиническими рекомендациями [102, 201].

Метаанализы рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) показали, что пробиотики могут снизить частоту и продолжительность респираторных вирусных инфекций. В двух РКИ, включавших соответственно 146 и 235 пациентов на ИВЛ, пробиотики значимо улучшали исходы пневмонии [352, 353].

По мнению ведущих мировых специалистов, хотя текущие рекомендации по применению пробиотиков при COVID-19 и основаны на косвенных доказательствах, пробиотики и бактериальные метаболиты (бутират, пропионат) могут рассматриваться как эффективное адъювантное терапевтическое средство у пациентов с коронавирусной инфекцией [351, 354, 355, 356].

- У пациентов с COVID-19 пробиотики на основе хорошо изученных штаммов *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.* и некоторых других молочнокислых бактерий (например, *Pediococcus acidilactici* СЕСТ 7483, *Enterococcus faecium* L-3), а также бутират кальция в стандартных дозах могут быть использованы в качестве адъювантных терапевтических средств с целью коррекции дисбиотических изменений микробиоты, предотвращения вторичной бактериальной инфекции и снижения тяжести вирусного поражения дыхательных путей (УУР-С, УДД-5).

Комментарии: Терапевтическое использование пробиотиков и бактериальных метаболитов, таких как масляная кислота (бутират), может быть рекомендовано для восстановления врожденного и адаптивного иммунитета. Пробиотики на основе хорошо изученных и безопасных штаммов *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.*, оказывающих противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты, могут быть использованы для поддержания баланса кишечной микробиоты, снижения частоты и тяжести вирусных инфекций дыхательных путей, предотвращения вторичной бактериальной инфекции у пациентов с COVID-19 [354, 355, 356]

В пилотное исследование, проведенное в Италии, были включены 70 пациентов с положительным результатом теста на COVID-19 и поражением легких > 50% (по данным КТ), госпитализированных в период с 9 марта по 4 апреля 2020 года [357]. У всех пациентов отмечалась лихорадка, и все они нуждались в неинвазивной кислородной терапии. 42 пациента получали гидроксихлорохин, антибиотики и тоцилизумаб (в виде монотерапии или в комбинации). 28 пациентов получали точно такую же терапию, но с добавлением мультиштаммового пробиотика на основе *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.* в дозе

2,4 млрд бактерий в день. Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, полу, лабораторным показателям, сопутствующим заболеваниям и способам кислородной поддержки. В течение 72 часов практически у всех пациентов, получавших дополнительно пробиотики, наблюдалось купирование диареи и других симптомов по сравнению с менее чем 50% пациентов, не получавших пробиотики. Риск развития дыхательной недостаточности у пациентов, получавших пробиотики, был снижен в восемь раз [357].

В феврале 2020 года Национальный комитет по здравоохранению КНР и Национальное управление традиционной китайской медицины рекомендовали использование пробиотиков у пациентов с тяжелыми формами COVID-19, поскольку их включение

в схемы терапии показало высокую эффективность [358]. Международная научная ассоциация пробиотиков и пребиотиков и Международная пробиотическая ассоциация (IPA) также выступили в поддержку применения пробиотиков: «Хотя трудно экстраполировать результаты исследований с различными штаммами и различными респираторными инфекциями, в целом эти результаты указывают на поддержку иммунной системы с использованием отдельных штаммов пробиотиков. В некоторых случаях это может потенциально снизить частоту, тяжесть и продолжительность некоторых вирусных инфекций дыхательных путей. Всё, что укрепляет иммунную систему должно приветствоваться в условиях пандемии COVID-19» [359, 360].

XIII. ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ В ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ

Краткая информация

1. Определение

К постковидному (long-COVID) синдрому относятся последствия новой коронавирусной инфекции в виде различных долгосрочных симптомов, характеризующих поражения различных органов

и систем (в том числе органов пищеварения), продолжительностью до 12 недель, а в 2,3% случаев дольше, которые выявляются у пациентов, перенёвших инфекцию COVID-19 [361, 362].

2. Этиология и патогенез

До сих пор неизвестно, может ли SARS-CoV-2 вызвать существенное повреждение тканей, приводящее к хронической форме заболевания, например, хроническим поражениям в период выздоровления, наблюдаемым у других вирусов, таких как ВИЧ, вирус гепатита С (HCV), вирус гепатита В (HBV) и некоторые вирусы герпеса [363].

Тем не менее, имеется достаточное количество работ, в которых отражены основные результаты изучения органов ЖКТ, в частности, печени и кишечника, у больных, перенесших COVID-19 [364].

Рассматриваются следующие механизмы поражения органов и систем:

- прямое повреждение. Возникает при затяжном течении инфекции (тропность вируса к пищеварительной системе), а также вследствие проведенных реанимационных мероприятий и интенсивной многокомпонентной терапии, в результате обострения хронических заболеваний (в том числе органов пищеварения) [365]. Нейротропность вируса приводит к нарушению как центральной регуляции, так и взаимоотношения симпатической и парасимпатической систем, с преобладанием симпатикотонии, что существенно влияет на основные функции ЖКТ, приводя к нарушению тонуса, моторики, секреции [366]. Индуцированный вирусом иммунотромботический синдром также приводит к системному поражению [367].
- персистенция вируса. Установлена персистенция вируса у пациентов с иммуносупрессией, а также у пациентов с сохранным иммунитетом, в ЖКТ, нервной системе, моноцитах, макрофагах, обусловленная скомпromетированным специфическим гуморальным ответом против домена, связывающего рецептор SARS-CoV-2. [368, 369, 370, 371, 372, 373]. Имеются данные

о выделении вируса в пробах кала даже после респираторной элиминации, что может продолжаться до 10 недель после появления первых симптомов заболевания [374]. Систематический обзор с метаанализом 95 исследований (934 из 2149 (43%) пациентов с положительным результатом на SARS-CoV-2 проб кала или мазков из анального канала) показал, что фекальные пробы были положительными у 282 из 443 пациентов (64%) в среднем 12,5 дней, максимум до 33 дней, после отрицательного мазка из носоглотки [375].

- индукция вирусом аутоиммунных реакций [376, 377]
- гуморальные нарушения: изменения уровня серотонина, с развитием нарушения механизмов восприятия боли, депрессии; повышение уровня брадикинина с увеличением проницаемости сосудов, отёком и усилением боли; активации тучных клеток с формированием и потенцированием хронического воспаления [378, 379].

Дальнейшее изучение роли кишечника в развитии клинических проявлений COVID-19 представляет актуальную клиническую проблему. Особое значение эти исследования носят в формате обоснования патогенеза пост-COVID синдрома. При этом уже сейчас очевидны направления для дальнейшего формирования терапевтических воздействий. Так предполагается, что рецепторы ACE2 в тонкой кишке играют важную роль в жизненном цикле, патогенности и повреждении организма SARS-CoV-2 по нескольким механизмам:

1. Рецепторы ACE2 энтероцитов обеспечивают место входа для SARS-CoV-2, либо первичного, либо после того, как вирус циркулирует системно, позволяя ему повторно войти в организм

(«повторный вход» или «гипотеза второго попадания»).

2. Частичная или полная блокада ACE2 SARS-CoV-2 приводит к нарушению транспорта аминокислот в кишечнике, что приводит к недоеданию или пеллагроподобному состоянию. Кроме того, пациенты с алиментарным недоеданием или дефицитом витаминов (пожилые люди) могут быть более восприимчивы к патогенным эффектам блокады ACE2 SARS-CoV-2.
3. Нарушение функции тонкой кишки связано с воспалением, изменением микробиома кишечника, повышением проницаемости кишечника. Это позволяет усилить поступление бактериальных антигенов и других токсинов, еще больше осложняя септическое состояние пациентов с COVID-19.
4. Лимфоциты тонкой кишки, дендритные клетки и макрофаги могут инициировать или потенцировать цитокиновый шторм.
5. Воспаление тонкой и толстой кишки, а также изменение микробиома кишечника («измененная

инфламмосома») приводят к более системному воспалению и дисбалансу врожденной иммунной системы кишечника [380].

Важным и интересным клиническим наблюдением является то, что пациенты, получающие моноклональные антитела, такие как Тоцилизумаб при ревматизме, адалимумаб или инфликсимаб при воспалительных заболеваниях кишечника реже поражались SARS-CoV-2. Большинство крупных исследований COVID-19 не причисляют этих пациентов в группу риска SARS-CoV-2, несмотря на их подавленный иммунный статус. Предполагается, что эти моноклональные антитела связываются с S-спайк вируса, снижая его способность связываться с рецептором ACE2 и клеточной мембраной [381]. Рядом авторов показано, что ингибирование TMPSSR (сериновой протеазы, ответственной за расщепление S-спайка) и использование мезилата камостата блокирует инфицирование клеток SARS-CoV-2 [164].

3. Эпидемиология

По данным систематического обзора и мета-анализа выявлено 18 251 публикаций, из которых 15 соответствовали критериям включения, оценена распространенность 55 отдаленных эффектов,

был проведен 21 метаанализ (47 910 пациентов). Установлено, что у 80% (95% ДИ 65–92) пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, развился один или несколько долгосрочных симптомов [366].

4. Кодирование по МКБ 10

МКБ-10 внесена рубрика «Состояние после COVID-19» (Post COVID-19 condition) – U09.9

5. Классификация

В настоящее время окончательно не сформированы четкие критерии так называемого «пост-COVID синдрома (PCS)». Нет единого определения той группы симптомов, которые должны быть составляющими элементами этого синдрома. Однако первоначально предложенный термин подчеркивает общий патогенез симптомов, которые, с одной стороны, продолжают после стихания острой фазы болезни и, с другой стороны, их общей причиной является новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 [382].

Имеется мнение, что в отношении подавляющего большинства случаев COVID-19 еще слишком рано диагностировать пост-COVID синдром. Принято считать, что после излечения симптомы продолжают не менее 6 месяцев [363]. С другой стороны, все клинические и клинико-биохимические отклонения от референтных величин можно трактовать как постинфекционные изменения [383]. Установлено, что даже при физическом выздоровлении, большинство больных, перенесших COVID-19, имеют высокую вероятность развития долговременных проблем с психическим здоровьем или снижения качества жизни. Такие наблюдения сделаны не только после ОРДС, но и после интенсивной терапии, что получило название в литературе как «синдром после интенсивной терапии» (PICS) [384].

В целом, имеется достаточно оснований для объединения усилий клиницистов в обосновании критериев «пост-COVID синдрома», который, в первую очередь, включал бы в себя максимум возможных последствий заболевания со стойкими симптомами [385].

При этом, важны количественные и качественные критерии симптомов, формирующих пост-COVID синдром. Особое значение имеют дифференциальные признаки, позволяющие проводить четкое различие между:

- симптомами, вызванными стойким хроническим воспалением;
- последствиями поражения внутренних органов (острое поражение легких, почек, сердца, печени, кишечника);
- клинико-лабораторными изменениями, обусловленными приемом противовирусных, антибактериальных и биологических препаратов, стероидных противовоспалительных средств;
- неспецифическими последствиями госпитализации и социальной изоляции (от анемии, связанной с диетой, до потери мышечной массы) [366].

Полный диапазон продолжительности и тяжести подострого COVID-19 в настоящее время неизвестен. Необходим консенсус относительно того, когда и как классифицировать проявления в подостром периоде, учитывая, что многие из этих особенностей могут исчезнуть со временем, и их распространенность, следовательно, зависит от времени оценки. В попытке стандартизировать наше текущее понимание подострого COVID-19 [386] предлагается, чтобы подострый период COVID-19 расценивался через 3 недели после появления симптомов. Кроме того, авторы предлагают классифицировать подострые проявления

на 3 категории: 1) остаточные симптомы, которые сохраняются после выздоровления от острой инфекции; 2) органная дисфункция, которая сохраняется после первоначального выздоровления; 3) новые симптомы или синдромы, которые развиваются после первоначальной бессимптомной или легкой инфекции [387].

The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) совместно с The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), The Royal College of General Practitioners (RCGP) предложили следующие клинические определения начального заболевания и длительного течения COVID-19:

- острый COVID-19 (Acute COVID-19) – признаки и симптомы COVID-19 выявляются в срок до 4 недель;
- продолжающийся симптоматический COVID-19 (Ongoing symptomatic COVID-19) – признаки и симптомы COVID-19 длятся с 4 до 12 недель;

6. Клиническая картина

Клинические проявления постковидного синдрома включают многочисленные системные проявления: слабость, нарушения дыхания (одышка, апноэ), болевой синдром (цефалгии, миалгии, артралгии), изменение обоняния и вкуса, выпадение волос, зубов, кожные реакции, нарушения ритма, изменения АД, головокружение, когнитивные расстройства, нарушения функции ЖКТ, диарею, длительную субфебрильную лихорадку или гипотермию, неврологические нарушения, синдром Гийенна-Барре [362].

Пациенты с COVID-19 средней или тяжелой степени после этапа стационарного лечения требуют динамического лечения и реабилитации. Известно, что наиболее часто у них отмечаются физические, когнитивные и психологические последствия заболевания. Так, о сохранении утомляемости, одышки и нейропсихологических симптомов в зависимости от соответствующей исследуемой популяции, сообщается примерно у 35% амбулаторных пациентов, перенесших COVID-19 [390], в том числе, у 87% госпитализированных пациентов [391].

При исследовании вспышки атипичной пневмонии в 2003 г. были отмечены отсроченные осложнения в виде фиброзных изменений паренхимы легких. Даже через 6 месяцев после выписки пациентов из стационара результаты исследования показали снижение диффузионной способности у 16% пострадавших, а у 30% на этом этапе были выявлены отклонения на рентгенограмме грудной клетки [392]. В случае ОРДС (независимо от причины) долгосрочные последствия в виде ограничительной вентиляции или фиброзирующего заболевания легких следует ожидать примерно у каждого четвертого выжившего пациента [393].

Признаки тяжелой вирусной пневмонии могут оставаться видимыми на рентгеновских снимках в течение длительного периода или даже постоянно, что подтверждает необходимость проспективного наблюдения за больными [394]. В этом контексте исход (организация) пневмонии, по-видимому, является источником последующих изменений и осложнений при значительном числе последующих вирусных инфекций легких [395]. При COVID-19 организующая пневмония и диффузное

- постковидный синдром (Post-COVID-19 syndrome): признаки и симптомы, которые развиваются во время или после инфекции COVID-19, продолжаются более 12 недель и не объясняются альтернативным диагнозом.

Помимо определений клинических случаев, термин “long COVID” (длительный COVID) обычно используется для описания признаков и симптомов, которые продолжаются или развиваются после острого COVID-19. Он включает в себя как продолжающийся симптоматический COVID-19, так и постковидный синдром [388].

В исследовании Московского городского научного общества терапевтов long-COVID описывается как ряд устойчивых симптомов, связанных с инфекцией SARS-CoV-2, которые не исчезают в течение длительного времени, а также могут иметь волнообразное течение [389].

альвеолярное повреждение, которые развиваются в значительной степени предсказуемым образом, являются наиболее частыми формами ассоциированного повреждения паренхимы легких [396].

По данным наблюдательного исследования (n=1733) Huang C., Huang L., Wang Y. (2021) через шесть месяцев после острой инфекции COVID-19 пациенты продолжают испытывать симптомы. Наиболее частыми из них были утомляемость или мышечная слабость (63%), проблемы со сном (26%), тревога или депрессия (23%) [397].

По данным систематического обзора и мета-анализа 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 [366].

По данным Московского городского научного общества терапевтов (опрошено 1400 пациентов с постковидным синдромом) длительность постковидного синдрома у 44,3% составила более 3 месяцев, у 22,7% – менее месяца, у 19,5% – месяца-двух, у 13,5% – двух-трех месяцев. Наиболее частыми симптомами были слабость (80%), бессонница (58,8%), снижение толерантности к обычным физическим нагрузкам (58,6%), сонливость, нарушение ритма дня и ночи и периодическое повышение температуры тела (по 50,8%), заложенность грудной клетки, нехватка воздуха, озноб (по 47,1%), депрессия (45,2%), ночная или дневная потливость (44,9%), головные боли (43,6%), боли в области сердца (не стенокардия) (43%), аритмия (тахикардия) (41,5%), выпадение волос (35,1%), мурашки по коже, жжение кожи (32,9%), повышение артериального давления (30,4%), нарушение зрения (28,1%), диарея (25,4%), кожные высыпания (19,6%), необычные и яркие сны (18,4%), узелки на венах, болезненность вен (18,2%), нарушение походки (17,9%), снижение артериального давления (14,9%), нарушение слуха (13,6%). Волнообразный характер появления симптомов отмечен у 74,1%, у 25,9% пациентов симптоматика имела постоянный характер. В качестве основных проблем постковидного синдрома рассматривалась

длительная нетрудоспособность (около 35% пациентов не могут вернуться к труду даже через 3–4 месяца), около 30% спортсменов, в течение 6 мес. не могут возобновить привычный режим тренировок. Особенности пациентов с long-COVID были преобладание женщин, отсутствие хронических заболеваний в анамнезе у большинства, средний возраст – 30–60 лет. Ряд пациентов имел легкое или малосимптомное течение респираторного

заболевания с последующими изнурительные постковидные симптомы. У некоторых пациентов после первых легких симптомов, отмечен период благополучия в течение месяца, однако затем они столкнулись с серьезными неврологическими или когнитивными проблемами. Предложена гипотеза о связи постковидного синдрома с аутоиммунным тромбоваскулитом церебральных структур и оболочек (ковидный энцефаломиелит) [389].

- Гастроэнтерологическими проявлениями постковидного синдрома являются боль в животе, тошнота (рвота), диарея, анорексия, снижение аппетита, уменьшение массы тела, повышение активности АЛТ и АСТ, увеличение содержания билирубина (УУР – В, УДД – 4).

Комментарии: В систематическом обзоре и мета-анализе Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. (2021) только в одном исследовании оценивалась частота гастроэнтерологических проявлений: тошнота или рвота – у 16%, нарушения пищеварения – у 12%, снижение массы тела – у 12% пациентов [366].

Sudre C. H., Murray B., Varsavsky T. et al. (2020) указывают, что у пациентов после COVID-19 отмечаются различные нарушения функции ЖКТ, включая диарею [362].

В исследовании Московского городского научного общества терапевтов наиболее частым гастроэнтерологическим симптомом была диарея – у 25,4% пациентов [389].

Британские рекомендации среди желудочно-кишечных симптомов выделяют боль в животе, тошноту, диарею, анорексию и снижение аппетита (у пожилых людей) [388].

Хотя данные о связанных с COVID-19 нарушениях печени у пациентов остаются ограниченными, повреждение печени у пациентов связано с длительной госпитализацией, и, в основном, сопряжено с тяжелыми формами COVID-19 [137]. Средние уровни активности АЛТ и АСТ, содержания билирубина были выше в группе больных с тяжелой формой COVID-19, при этом указанные изменения отмечались у пациентов до 4–6 месяцев после выписки из стационара [398]. Кроме того, частота гипербилирубинемии увеличивается в 1,7 раза среди пациентов с COVID-19, которые находятся в критическом состоянии, а косвенные маркеры поражения печени, включая гипоальбуминемию, были обнаружены в семь раз чаще у пациентов с тяжелой формой COVID-19. Безусловно, указанные особенности течения заболевания в стационарных условиях требуют определенной программы реабилитации после курса лечения [399]. Это является основанием для дальнейшего изучения вопроса и включения в консенсус по пост-COVID синдрому результатов не только оценки симптомов поражения печени в острой фазе заболевания, но и в отдаленном периоде [400].

Установлено, что существовавшие ранее заболевания печени могут способствовать повышению активности АЛТ/АСТ в отдаленном периоде после COVID-19. Именно поэтому следует особое внимание уделять сбору анамнестических данных при поступлении пациентов в стационар. Также следует учитывать, что современные методы лечения COVID-19, включая использование стероидов

и других иммуносупрессоров, могут способствовать реактивации хронических вирусных гепатитов. Для понимания патофизиологии повреждения печени, связанной с инфекцией SARS-CoV-2, необходимо дальнейшее тщательное наблюдение за гепатологическими пациентами [401].

В отношении изменений со стороны кишечника в настоящее время имеется недостаточно данных по их частоте в структуре пост-COVID синдрома. Однако, проведенные исследования свидетельствуют, что помимо общих респираторных симптомов, пациенты с COVID-19 испытывают желудочно-кишечные симптомы, такие как диарея, тошнота и рвота [8]. При этом, в кале может определяться РНК SARS-CoV-2, что указывает на возможность фекально-оральной передачи [402].

При построении алгоритма лечения и реабилитации после COVID-19 необходимо принимать во внимание, что пациенты с тяжелым течением COVID-19 имеют в два раза более высокий уровень желудочно-кишечных осложнений, чем пациенты средней и легкой степени тяжести [403]. К наиболее частым желудочно-кишечным симптомам после перенесенной инфекции COVID-19 относят отсутствие аппетита, сохраняющееся длительное время (до 1–2 месяцев) тошноту и, реже, рвоту [315].

Важно помнить, что в ряде случаев симптомы желудочно-кишечного тракта могут быть единственным проявлением COVID-19 как в дебюте болезни, так и после элиминации инфекции [404]. Имеются данные о случаях неспецифического колита у пациентов с COVID-19, что подчеркивает необходимость выяснения возможных механизмов его возникновения и построения реабилитационной программы. Это может быть связано с прямой вирусной инфекцией или системным ответом организма при COVID-19, таким как гипотензия и васкулит (ишемия) [405].

Диарея была также связана с увеличением температуры тела и одышкой у пациентов с COVID-19 [406], а также со снижением вирусного клиренса, что указывает на множество патогенетических механизмов формирования данного симптома [407]. Таким образом, целесообразно уделять особое внимание такому симптому заболевания как диарея, который свидетельствует, что вовлечение желудочно-кишечного тракта в течение COVID-19 приводит к более высокой вирусной нагрузке и/или более длительному вирусному выделению с калом. При этом гистологические данные тонкой

и толстой кишки у больных ОРВИ во время эпидемии 2003 года показали, что ворсинки тонкого кишечника были повреждены вирусом [406].

Одним из важных результатов изучения пациентов после стационарного этапа лечения COVID-19 является понимание важности превенции и купирования последствий потенциального взаимодействия SARS-CoV-2 с ACE2 энтероцитов, что сопровождается нарушением микробиома кишечника. Кроме того, массивная воспалительная реакция (цитокиновый шторм) также опосредована вовлечением в процесс тонкой кишки [177].

В исследовании пациентов с COVID-19 ($n = 100$) и без COVID ($n = 78$) из двух больниц в Гонконге методом 16sRNA секвенирования образцов кала обнаружены выраженные изменения в микробиоме кишечника, которые коррелировали с тяжестью инфекции. Было установлено меньшее количество бактерий, связанных с подавлением иммуноопосредованного воспаления, включая *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale* и несколько видов бифидобактерий. Паттерны микробиома сохранялись после элиминации вируса SARS-CoV-2, что указывает на корреляцию с симптомами пост-COVID и воспалением. Маркеры воспаления (СОЭ, СРБ, NT pro-BNP, TNF) и тяжесть заболевания коррелировали с составом микробиома. Антибактериальная терапия не улучшила клинические исходы у пациентов, и авторы постулируют, что введение антибиотиков в тяжелых случаях может усугубить воспаление [408].

При 16sRNA секвенировании фекальных проб (15 пациентов с инфекцией COVID-19) установлено увеличение содержания условно-патогенных микроорганизмов и снижение уровня полезных комменсалов на момент госпитализации, во время нахождения в стационаре, а также после исчез-

новения респираторных симптомов. Содержание *Coprobacillus*, *Clostridium ramosum* и *Clostridium hathewayi* коррелировало с тяжестью COVID-19; была установлена обратная зависимость между численностью *Faecalibacterium prausnitzii* (противовоспалительной бактерии) и тяжестью заболевания. Во время госпитализации уровень *Bacteroides dorei*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides massiliensis* и *Bacteroides ovatus*, у которых установлен факт подавления экспрессии ACE2 (на модели кишечника мыши), обратно коррелировал с вирусной нагрузкой SARS-CoV-2 в пробах кала пациентов [348].

Имеются работы, свидетельствующие, что экспрессия ACE2 в поджелудочной железе (как в экзокринных железах, так и в островках) выше, чем в легких. В исследовании Liu F, Long X., Zhang B. et al. (2020) от 1% до 2% нетяжелых и 17% тяжелых пациентов с COVID-19 имели повреждение поджелудочной железы. Хотя у этих пациентов не было признаков некротического панкреатита, последствия повреждения поджелудочной железы могут быть потенциально серьезными, например, обострение системного воспаления и даже перерасти в хронический панкреатит, что может серьезно повлиять на здоровье и качество жизни пациентов [409].

В целом, имеется дефицит информации в отношении частоты и выраженности симптомов поражения органов ЖКТ в структуре пост-COVID синдрома, что связано с недостаточным количеством исследований, выполненных на эту тему [410]. Таким образом, требуют дальнейшего изучения гастроэнтерологические аспекты формирования пост-COVID синдрома на основе анализа как уже известных данных, так и дальнейшего анализа получаемого клинического материала.

Диагностика

В настоящее время окончательно не разработаны подходы к диагностике постковидного синдрома. В основе этого состояния является общность патогенеза симптомов, которые продолжают (или возникают вновь) после стихания острой фазы болезни, причиной которых является новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 [382].

Серьезную проблему составляют сроки диагностики пост-COVID синдрома. Вероятно, такой диагноз правомочен с момента стихания острого периода инфекции и элиминации вируса (получения отрицательных результатов мазков из носоглотки на RNA SARS-CoV-2). К сожалению, пока не доступно исследование проб кала на RNA SARS-CoV-2), что не позволяет окончательно исключить персистенцию вируса в ЖКТ.

Важной задачей является правильная трактовка выявленных клинических, лабораторных и инструментальных проявлений: как постинфекционные изменения, как обострение хронических

болезней, как впервые возникшие заболевания. В этой связи необходима детальная оценка количественных и качественных критериев симптомов с выделением дифференциальных признаков, позволяющих проводить четкое различие между: симптомами, обусловленными хроническим системным воспалением, последствиями поражения внутренних органов (печени, поджелудочной железы, желудка, кишечника), клинико-лабораторными изменениями, обусловленными приемом лекарственных препаратов (противовирусных, антибактериальных, биологических, стероидов и НПВС), неспецифическими последствиями госпитализации (нарушения питания, обмена веществ, саркопения) [366].

Диагностические мероприятия в отношении пациентов с гастроэнтерологическими проявлениями long-COVID проводятся в зависимости от клинических симптомов в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

Лечение

- Лечебные подходы у пациентов с гастроэнтерологическими проявлениями постковидного синдрома основываются на коррекции структуры и функции микробно-тканевого комплекса кишечника, восстановлении проницаемости барьера слизистой оболочки и включают диетические рекомендации, а также медикаментозную терапию (УУР – В, УДД – 3).

Комментарии: В лечении пациентов с постковидным синдромом и гастроэнтерологическими симптомами используются традиционные подходы, направленные на обеспечение регрессии диспепсического и болевого абдоминального синдромов, нормализации функций органов пищеварения, полноценном восстановлении клеточной структуры эпителия СО и его регенерации [32, 101].

С учетом высокой частоты поражения коронавирусом SARS-CoV-2 органов пищеварения, нарушения микробиоты ЖКТ и проницаемости его СО рекомендовано использование универсального гастроэнтеропротектора ребамипид (100 мг 3 раза в день длительностью до 8 недель) [1, 34, 67,68, 69].

Ребамипид, являясь гастроэнтеропротектором, также восстанавливает защитный барьер других СО, количественный и качественный состав слизи дыхательных путей, способствует редукции воспаления в лёгочной ткани [40, 41, 70, 71].

В комплексной терапии пациентов используются средства коррекции микробно-тканевого комплекса ЖКТ (пробиотики) [1, 34].

Купирование симптомов, ассоциированных с гиперацидностью, обеспечивается ИПП. Наиболее оптимально использовать препараты

с минимальным риском межлекарственных взаимодействий (рабепразол 20 мг/сут., пантопразол 40 мг/сут., эзомепразол 40 мг/сут.). В настоящее время установлена связь кислотосупрессивной терапии с увеличением частоты развития пневмоний у пациентов после инсульта [47]. Лечение мукопротекторными средствами (ребамипидом), напротив не ассоциировано с риском развития пневмоний. При использовании невсасывающихся антацидов, за счет сорбционного эффекта их назначаются отдельно от других лекарственных препаратов.

В терапии моторных нарушений используются прокинетики (оптимальным профилем безопасности отличается 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. Наличие билиарного дуоденогастрального рефлюкса требует назначения УДХК (10–15 мг/кг массы тела в сутки до 3 мес.) [1, 34].

В качестве средств гепатопротективной терапии целесообразно использовать препараты УДХК, обладающих также противовоспалительным, иммуномодулирующим цитопротективным и антиапоптотическим действием.

XIV. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ

Подходы к реабилитации пациентов, перенесших (переносящих) 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 [411, 412].

В связи с этим требуют разработки гастроэнтерологические аспекты 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 [413].

Российским научным медицинским сообществом терапевтов опубликованы методические рекомендации по медицинской реабилитации пациентов, перенесших инфекцию COVID-19, где обоснован индивидуальный синдромно-патогенетический подход, полагающий максимальное использование возможностей реабилитационных методик в зависимости от имеющегося у пациента спектра патологических изменений [414].

Особое внимание уделено тропности коронавируса SARS-CoV-2 к ЖКТ (в том числе печени и поджелудочной железе), наличию повышенной проницаемости барьера ЖКТ при вирусной инфекции [113, 123, 385, 415, 416].

Анализ большой когорты пациентов в Китае (1099 чел.) установил, что пациенты с тяжелой формой заболевания имели аномальные уровни аминотрансферазы в печени, чем пациенты с нетяжелым течением [131].

Длительное обнаружение вируса в образцах биопсии и кала даже у выписанных пациентов полагает, чтобы все выздоровевшие пациенты проводили дезинфекцию санузла до 17–20 дней после отрицательных тестов на вирус SARS-CoV-2 и восстановления дыхательных расстройств [417].

Перенесенная инфекция COVID-19 может привести к развитию ряда заболевания 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 изменения 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 [418, 419], увеличение риска тромбообразования (ДВС синдром) на фоне инфекции COVID-19, что влечет за собой нарушение микроциркуляции и повреждение слизистой оболочки ЖКТ [420, 421, 422], а так же нарушение вирусно-микробно-тканевого комплекса (потенцирование имеющихся нарушений) и повышение проницаемости барьера СОЖКТ с формированием и прогрессированием хронического системного воспаления, цитокиновой агрессии, инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции.

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-тканевую 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 [423].

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 [424].

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 [56].

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 [425].

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 [160, 162, 163].

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 коронарвирусной инфекции.

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

XV. ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В период пандемии, при отсутствии обострения хронического заболеваний органов пищеварения, важнейшее значение имеет с одной стороны строжайшее выполнение рекомендаций по самонаблюдению и продолжению рекомендованной поддерживающей терапии, с другой – режим социального дистанцирования и формы обращения за медицинской помощью – дистанционное консультирование (телефон, электронная почта), при наличии – телемедицина. Обращаем внимание на тщательность

подхода в определении необходимости проведения лабораторно-инструментальных обследований в условия карантинных мероприятий, самоизоляции, особенно для лиц старше 65 лет.

Хронический панкреатит вне фазы обострения и при отсутствии осложнений требует лишь контроля ситуации: при необходимости определения активности амилазы (панкреатической) липазы, по показаниям УЗИ ОБП и продолжения поддерживающей терапии.

XVI. 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)», а также Временными методическими рекомендациями Минздрава России по медицинской реабилитации при COVID-19 (документы опубликованы на официальном сайте Минздрава России).

Организация оказания медицинской помощи проводится на основании Приказа от 12 ноя-

бря 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 [100].

XVII. 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».

XVIII. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Grinevich V.B., Kravchuk Yu.A., Ped V.I., et al. Management of patients with digestive diseases during the COVID-19 pandemic: Clinical Practice Guidelines by the Gastroenterological Scientific Society of Russia. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;(7):4–51. (In Russ.) Doi:10.31146/1682–8658-ecg-179–7–4–51
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. Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19. Клинические рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;(7):4–51. <https://doi.org/10.31146/1682–8658-ecg-179–7–4–51>
- Grinevich V.B., Gubonina I. V., Doshchitsin V. L., Kotovskaya Yu.V., Kravchuk Yu.A., Ped V.I., Sas E. I., Syrov A. V., Tarasov A. V., Tarzimanova A. I., Tkacheva O. N., Trukhan D. I. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National Consensus Statement 2020. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2630. (In Russ.) Doi:10.15829/1728–8800–2020–2630
Гриневич В. Б., Губонина И. В., Дошицин В. Л., Котовская Ю. В., Кравчук Ю. А., Педь В. И., Сас Е. И., Сыров А. В., Тарасов А. В., Тарзиманова А. И., Ткачёва О. Н., Трухан Д. И. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(4):2630. doi:10.15829/1728–8800–2020–2630
- Khlynova O.V., Karpunina N. S., Vasilets L. M. COVID-19 and organs damage: what do we know, coming to the flattening of the curve? *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;(8):4–9. (In Russ.) Doi:10.31146/1682–8658-ecg-180–8–4–9
Хлынова О. В., Карпунина Н. С., Василец Л. М. COVID-19 и поражение внутренних органов: что мы знаем, выходя на плато? Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;180(8): 4–9. DOI: 10.31146/1682–8658-ecg-180–8–4–9
- Mao R, Qiu Y, He JS, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis [published correction appears in *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jul;5(7): e6]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(7):667–678. Doi:10.1016/S2468–1253(20)30126–6
- Suresh Kumar VC, Mukherjee S, Harne PS, et al. Novelty in the gut: a systematic review and meta-analysis of the gastrointestinal manifestations of COVID-19. *BMJ Open Gastroenterol*. 2020;7(1): e000417. doi:10.1136/bmjgast-2020–000417
- Cheung K.S., Hung I. F., Chan P. P. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples from the Hong Kong Cohort and Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020 Apr 3; S0016–5085(20)30448–0. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.065
- Sultan S., Altayar O., Siddique S. M. AGA Institute Rapid Review of the Gastrointestinal and Liver Manifestations of COVID-19, Meta-Analysis of International Data, and Recommendations for the Consultative Management of Patients with COVID-19. *Gastroenterology*. 2020. May 11; S0016–5085(20)30593–X. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.001
- Parasa S, Desai M, Thoguluva Chandrasekar V, et al. Prevalence of Gastrointestinal Symptoms and Fecal Viral Shedding in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020;3(6): e2011335. Published 2020 Jun 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.11335
- 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
- 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
- Elshazli RM, Kline A, Elgaml A, Aboutaleb MH, Salim MM, Omar M, Munshi R, Mankowski N, Hussein MH, Attia AS, Toraih EA, Settin A, Killackey M, Fawzy MS, Kandil E. Gastroenterology manifestations and COVID-19 outcomes: A meta-analysis of 25,252 cohorts among the first and second waves. *J Med Virol*. 2021 Feb 2. doi: 10.1002/jmv.26836. Epub ahead of print. PMID: 33527440
- Press release RGA and ROPIP. New disease, new symptoms, new therapeutic options. 2021. Available at: <https://www.rsls.ru/files/Prz2.pdf>
Пресс-релиз РГА и РОПИП. Новое заболевание, новые симптомы, новые терапевтические возможности. 2021. <https://www.rsls.ru/files/Prz2.pdf>
- Grinevich V.B., Kravchuk Yu.A., Ratnikova A. K. COVID-19: Clinical manifestations of lesions of the digestive system and directions for their correction. Materials of the 15th National Congress of Therapists. Collection of abstracts. *Supplement to the journal "Therapy"*. 2020, No. 8, pp. 19–20. (In Russ.)
Гриневич В. Б., Кравчук Ю. А., Ратникова А. К. COVID-19: Клинические проявления поражения органов пищеварения и направления их коррекции // Материалы 15 Национального Конгресса Терапевтов. Сборник тезисов. Приложение к журналу «Терапия». – 2020. – № 8. – С. 19–20
- 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
- Wong YJ, Tan M, Zheng Q, Li JW, Kumar R, Fock KM, Teo EK, Ang TL. A systematic review and meta-analysis of the COVID-19 associated liver injury. *Ann Hepatol*. 2020 Nov-Dec;19(6):627–634. doi: 10.1016/j.aohp.2020.08.064. Epub 2020 Aug 31. PMID: 32882393; PMCID: PMC7458067
- Wu Y, Li H, Guo X, Yoshida EM., et al. 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

17. Kulkarni AV, Kumar P, Tevethia HV, et al. 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.
18. 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
19. Liu J, Cui M, Yang T, Yao P. Correlation between gastrointestinal symptoms and disease severity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Gastroenterol.* 2020 Jul;7(1): e000437. doi: 10.1136/bmjgast-2020-000437. PMID: 32665397; PMCID: PMC7359194.
20. Tariq R, Saha S, Furqan F, Hassett L, Pardi D, Khanna S. Prevalence and Mortality of COVID-19 Patients With Gastrointestinal Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2020 Aug;95(8):1632–1648. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.06.003. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32753138; PMCID: PMC7284248.
21. Simanenkov V.I., Maev I. V., Tkacheva O. N., et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(1):2758. (In Russ.) doi: 10.15829/1728–8800–2021–2758
 Симаненков В. И., Маев И. В., Ткачева О. Н., Алексеенко С. А., Андреев Д. Н., Бордин Д. С., Власов Т. Д., Воробьева Н. М., Гриневич В. Б., Губонина И. В., Дробижев М. Ю., Ефремов Н. С., Каратеев А. Е., Котовская Ю. В., Кравчук Ю. А., Кривобородов Г. Г., Кульчавеня Е. В., Лиля А. М., Маевская М. В., Полуэктова Е. А., Попкова Т. В., Саблин О. А., Соловьева О. И., Суворов А. Н., Тарасова Г. Н., Трухан Д. И., Федотова А. В. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(1):2758. Doi: 10.15829/1728–8800–2021–2758
22. Squier CA, Kremer MJ. Biology of oral mucosa and esophagus. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2001;(29):7–15. doi:10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003443
23. Zakharov A. A., Inna N. A. Analysis of the oral microflora of the examined people with various diseases. *Advances in current natural sciences.* 2007, No. 12 (part 3), pp. 141–143. (In Russ.)
 Захаров А. А., Ильна Н. А. Анализ микрофлоры ротовой полости обследованных людей с различными заболеваниями // *Успехи современного естествознания.* – 2007, № 12 (приложение, часть 3). – С. 141–143.
24. AADR PRESS RELEASES. Journal of Dental Research Systematic Analysis Examines Global Burden of Oral Conditions. Available at: <https://www.iadr.org/AADR/About-Us/News/ArtMID/134369/ArticleID/338/Journal-of-Dental-Research-Systematic-AnalysisExamines-Global-Burden-of-Oral-Conditions>. (Monday, March 20, 2017)
25. Risk Factors. Available at: <https://www.fdiworlddental.org/oral-health/risk-factors>. [Accessed 10 August 2020].
26. Xu H., Zhong L., Deng J., et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci* 12, 8 (2020). Doi: 10.1038/s41368-020-0074-x
27. Sabino-Silva R, Jardim ACG, Siqueira WL. Coronavirus COVID-19 impacts to dentistry and potential salivary diagnosis. *Clin Oral Investig.* 2020;24(4):1619–1621. doi:10.1007/s00784-020-03248-x
28. Gherlone EF, Polizzi E, Tetè G, De Lorenzo R, Magnaghi C, Rovere Querini P, Ciceri F. Frequent and Persistent Salivary Gland Ectasia and Oral Disease After COVID-19. *J Dent Res.* 2021 Mar 3:22034521997112. doi: 10.1177/0022034521997112. Epub ahead of print. PMID: 33655804; PMCID: PMC7930603
29. Xiao F, Sun J, Xu Y, et al. Infectious SARS-CoV-2 in Feces of Patient with Severe COVID-19. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(8):1920–1922. doi:10.3201/eid2608.200681
30. Arimura H. Effect of lysozyme from human placenta on ectromelia virus. *Acta Virol.* 1973;17(2):130–137.
31. Urita Y, Watanabe T, Maeda T, et al. Rebamipide and mosapride enhance pilocarpine-induced salivation. *N Am J Med Sci.* 2009;1(3):121–124.
32. Лазебник Л. Б., Ткаченко Е. И., Абдулганиева Д. И., 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.)
 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.
33. Ivashkin V.T., Maev I. V., Trukhmanov A. S., et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2020;30(4):70–97. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2020–30–4–70–97
 Ивашкин В. Т., Маев И. В., Трухманов А. С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2020;30(4):70–97. doi: 10.22416/1382–4376–2020–30–4–70–97
34. 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.) doi:10.31146/1682–8658ecg-176–4–3–18
 Гриневич В. Б., Кравчук Ю. А., Ткаченко Е. И. и др. Особенности ведения больных с гастроэнтерологической патологией в условиях пандемии COVID-19. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* – 2020. – № 176 (4). DOI:10.31146/1682–8658ecg-176–4
35. Christopher H. Blevins et al. The Esophageal Epithelial Barrier in Health and Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2018;16:608–617. Doi:10.1016/j.cgh.2017.06.035
36. 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 [published online ahead of print, 2020 May 12]. *J Med Virol.* J Med Virol. 2020;92:2124–2129. Doi:10.1002/jmv.25998
37. Lechien JR, Bartaire E, Bobin F, Hans S, Saussez S. The association between laryngopharyngeal reflux and COVID-19 is still not demonstrated [published online ahead of print, 2020 May 28]. *J Med Virol.* 92: 2392–2393. <https://doi.org/10.1002/jmv.26080>

38. Interim Guidelines: Prevention, Diagnosis and Treatment of Novel COVID-19 Coronavirus Infection. Version 10 (02/08/2021). Moscow, 2021. 261 p. (In Russ.)
Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19. Версия 10 (08.02.2021). М., 2021. – 261 с.
39. Wen X, Chen X, Zhou X. [Rebamipide inhibited expression of TLR4 and TNF-alpha release in pulmonary epithelial cell line A549 induced by lipopolysaccharide]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2009 May;34(5):457–160. (in Chinese.) PMID: 19483297.
40. 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
41. 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
42. Ivashkin V.T., Trukhmanov A. S., Gonik M. I. *Ter Arkh*. 2020;92(4):98–104. Published 2020 May 19. (In Russ.) doi:10.26442/00403660.2020.04.000568
Ивашкин В. Т., Трухманов А. С., Гоник М. И. Применение ребамипида в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Терапевтический архив* 4, 2020 DOI:10.26442/00403660.2020.04.000568
43. Soon Man Yoon et al. The Effect of Rebamipide in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease, Including NonErosive Reflux Disease: A Multi-Center, Randomized, Single-Blind, Placebo-Controlled Study *AGA Abstracts*. May 2019, Volume 156, Issue 6, Supplement 1, Page S-5
44. SuJin.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
45. 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.
46. 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
47. 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
48. 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.
49. 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)
50. 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
51. 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.
52. Janowitz T, Gablenz E, Pattinson D, Wang TC, Conigliaro J, Tracey K, Tuveson D. Famotidine use and quantitative symptom tracking for COVID-19 in non-hospitalised patients: a case series. *Gut*. 2020 Sep;69(9):1592–1597. doi: 10.1136/gutjnl-2020–321852. Epub 2020 Jun 4. PMID: 32499303; PMCID: PMC7299656.
53. Moroz E.V., Karateev A. E. Proton pump inhibitors and the risk of pneumonia: how dangerous is it to use these drugs during the COVID-19 pandemic? *Therapy*. 2021; 1: 78–82. (In Russ.) Doi: 10.18565/therapy.2021.1.78–82
Мороз Е. В., Каратеев А. Е. Ингибиторы протонной помпы и риск развития пневмонии: насколько опасно использовать эти препараты в период пандемии. *Терапия*. 2021; 1: 78–82. Doi: 10.18565/therapy.2021.1.78–82
54. Patel P, Sengupta N. PPIs and Beyond: A Framework for Managing Anticoagulation-Related Gastrointestinal Bleeding in the Era of COVID-19. *Dig Dis Sci*. 2020 Aug;65(8):2181–2186. doi: 10.1007/s10620-020-06408-x. PMID: 32537704; PMCID: PMC7293960.
55. 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.
56. GrinevichVB, SasVE, 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. (In Russ.)
Гриневич В. Б. Пребиотическая коррекция микробиотканевого 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.
57. 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
58. 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
59. Fass R, Shapiro M, Dekel R, Sewell J. Systematic review: proton-pump inhibitor failure in gastro-oesophageal reflux disease – where next?. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(2):79–94. doi:10.1111/j.1365-2036.2005.02531.x
60. Friedlander EA, Pallentino J, Miller SK, VanBeuge SS. The evolution of proton pump inhibitors for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *J Am Acad Nurse Pract*. 2010 Dec;22(12):674–83. doi: 10.1111/j.1745-7599.2010.00578.x. Epub 2010 Nov 24. PMID: 21129076.
61. Vakily M, Zhang W, Wu J, Atkinson SN, Mulford D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a known active PPI with a novel Dual Delayed Release technology, dexlansoprazole MR: a combined analysis of randomized controlled clinical trials. *Curr Med Res Opin*. 2009

- Mar;25(3):627–38. doi: 10.1185/03007990802693883. PMID: 19232037.
62. Wittbrodt ET, Baum C, Peura DA. Delayed release dexlansoprazole in the treatment of GERD and erosive esophagitis. *Clin Exp Gastroenterol.* 2009;2:117–28. doi: 10.2147/ceg.s5765. Epub 2009 Nov 17. PMID: 21694835; PMCID: PMC3108635.
 63. Croxtall JD, Scott LJ. Dexlansoprazole modified release: in erosive oesophagitis and non-erosive reflux disease. *Drugs.* 2010 Aug 20;70(12):1593–601. doi: 10.2165/11295960-000000000-00000. PMID: 20687622. FDA full prescribing information for Dixilant, Prolosec, Nexium, Aciphex.
 64. Rochoy M, Dubois S, Glantenet R, Gautier S, Lambert M. Le rebond d'acidité gastrique après arrêt d'un inhibiteur de la pompe à protons: revue narrative de littérature [Gastric acid rebound after a proton pump inhibitor: Narrative review of literature]. *Thérapie.* 2018 May-Jun;73(3):237–246. (in French.) doi: 10.1016/j.therap.2017.08.005. Epub 2017 Oct 26. PMID: 29195714.
 65. Farrell B, Pottie K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ, Rojas-Fernandez C, Walsh K, Welch V, Moayyedi P. Deprescribing proton pump inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician.* 2017 May;63(5):354–364. PMID: 28500192; PMCID: PMC5429051.
 66. Metz DC, Pilmer BL, Han C, Perez MC. Withdrawing PPI therapy after healing esophagitis does not worsen symptoms or cause persistent hypergastrinemia: analysis of dexlansoprazole MR clinical trial data. *Am J Gastroenterol.* 2011 Nov;106(11):1953–60. doi: 10.1038/ajg.2011.220. Epub 2011 Aug 16. PMID: 21844923; PMCID: PMC3209587.
 67. 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
 68. 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
 69. 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
 70. 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
 71. 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
 72. Badarinarayanan G., Gowrisankar R., Muthulakshmi K. Esophageal Candidiasis in non-immune suppressed patients in a semi-urban town, southern India. *Mycopathologia.* 2000;149(1):1–4. doi: 10.1023/A:1007245919761.
 73. Thuraisingam A. I., Denning D. W. Candida glabrata oesophagitis in a patient without HIV infection. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2000;19(7):561–569
 74. Macêdo D. P. C., Da Silva V. K. A., Farias A. M. D. A., De Melo L. R. B., Wilhelm A. B., Neves R. P. Candida glabrata esophagitis: new case reports and management. *Brazilian Journal of Microbiology.* 2008;39(2):279–281. doi: 10.1590/S1517-83822008000200015
 75. Pace F., Pallotta S., Antinori S. Nongastroesophageal reflux disease-related infectious, inflammatory and injurious disorders of the esophagus. *Current Opinion in Gastroenterology.* 2007;23(4):446–451. doi: 10.1097/MOG.0b013e32818a6d8b.
 76. Fidel P. L., Jr., Vazquez J. A., Sobel J. D. Candida glabrata: review of epidemiology, pathogenesis, and clinical disease with comparison to C. albicans. *Clinical Microbiology Reviews.* 1999;12(1):80–96.
 77. Pappas P. G., Kauffman C. A., Andes D., et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases.* 2009;48(5):503–535. doi: 10.1086/596757
 78. Pfaller M. A., Diekema D. J. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clinical Microbiology Reviews.* 2007;20(1):133–163. doi: 10.1128/CMR.00029-06
 79. Wilson A., Delpont J., Ponich T. Candida glabrata Esophagitis: Are We Seeing the Emergence of a New Azole-Resistant Pathogen? *Int J Microbiol.* 2014; 2014: 371631. doi: 10.1155/2014/371631
 80. Wilcox C. M., Straub R. F., Clark W. S. Prospective evaluation of oropharyngeal findings in human immunodeficiency virus-infected patients with esophageal ulceration. *American Journal of Gastroenterology.* 1995;90(11):1938–1941.
 81. Prasad R, Rawal MK. Efflux pump proteins in antifungal resistance. *Front. pharmacol.* 2014;5:202. doi: 10.3389/fphar.2014.00202
 82. Prasad R, Goffeau A. Yeast ATP-binding cassette transporters conferring multidrug resistance. *Annu. Rev. Microbiol.* 2012;66:39–63. doi: 10.1146/annurev-micro-092611-150111
 83. Kim KY, et al. Acid suppression therapy as a risk factor for Candida esophagitis. *Dig. Dis. Sci.* 2013;58:1282–1286. doi: 10.1007/s10620-012-2520-x.
 84. Pereira O, Figueira-Coelho J, Picado B, Costa JN. Black oesophagus. *BMJ Case Rep.* 2013;2013: bcr2012008188. doi: 10.1136/bcr-2012-008188
 85. Chen KH, Weng MT, Chou YH, Lu YF, Hsieh CH. Epigastric Distress Caused by Esophageal Candidiasis in 2 Patients Who Received Sorafenib Plus Radiotherapy for Hepatocellular Carcinoma: Case Report. *Medicine.* 2016;95: e3133. doi: 10.1097/MD.00000000000003133
 86. Shah AR, Landsman M, Waghay N. A Dire Presentation of Diabetic Ketoacidosis with "Black Esophagus. *Cureus.* 2019;11: e4761. doi: 10.7759/cureus.4761.
 87. Biswas SK, Yokoyama K, Kamei K, Nishimura K, Miyaji M. Inhibition of hyphal growth of Candida albicans by activated lansoprazole, a novel benzimidazole proton pump inhibitor. *Med. Mycol.* 2001;39:283–285. doi: 10.1080/mmy.39.3.283.285.
 88. Liu NN, Kohler JR. Antagonism of Fluconazole and a Proton Pump Inhibitor against Candida albicans. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2016;60:1145–1147. doi: 10.1128/AAC.02043-15.
 89. Monk BC, et al. Surface-active fungicidal D-peptide inhibitors of the plasma membrane proton pump that block azole resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005;49:57–70. doi: 10.1128/AAC.49.1.57-70.2005

90. Mathe L, Van Dijk P. Recent insights into *Candida albicans* biofilm resistance mechanisms. *Curr. Genet.* 2013;59:251–264. doi: 10.1007/s00294-013-0400-3
91. Cordeiro Rde A, et al. Exogenous tyrosol inhibits planktonic cells and biofilms of *Candida* species and enhances their susceptibility to antifungals. *FEMS Yeast Res.* 2015;15: fov012. doi: 10.1093/femsyr/fov012
92. Matsubara VH, Wang Y, Bandara HM, Mayer MP, Samaranyake LP. Probiotic lactobacilli inhibit early stages of *Candida albicans* biofilm development by reducing their growth, cell adhesion, and filamentation. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2016;100:6415–6426. doi: 10.1007/s00253-016-7527-3
93. Hayama K, et al. A D-octapeptide drug efflux pump inhibitor acts synergistically with azoles in a murine oral candidiasis infection model. *FEMS Microbiol. Lett.* 2012;328:130–137. doi: 10.1111/j.1574-6968.2011.02490.x
94. Yandrapu H., Sarosiek J. Protective Factors of the Gastric and Duodenal Mucosa: An Overview. *Curr Gastroenterol Rep.* 2015;17(6):24. doi:10.1007/s11894-015-0452-2
95. Ivashkin V. T., Mayev I. V., Kaprin A. D., et al. Early Detection of Oncological Diseases of the Digestive System (Guidelines of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Association of Oncologists for Primary Care Physicians). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2019;29(5):53–74. (In Russ.) doi:10.22416/13824376-2019-29-5-53-74
- Ивашкин В. Т., Маев И. В., Каприн А. Д. и др. Раннее выявление онкологических заболеваний органов пищеварения (методическое руководство Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации онкологов России для врачей первичного звена здравоохранения). *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* – 2019. – Т. 29, № 5. – С. 53–74.
96. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [published correction appears in *Lancet Respir Med.* 2020 Feb 25;]. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):420–422. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X
97. Xia L., Wu K. Gastroenterology Practice in COVID-19 Epidemic. *World Gastroenterology News.* May 2020. pp. 7–10
98. Consensus of Diagnosis and Treatment of digestive disorders related to COVID-19. *Natl Med J Chin.* 2020. Vol. 40: E001. Published Online
99. Cha MH, Regueiro M, Sandhu DS. Gastrointestinal and hepatic manifestations of COVID-19: A comprehensive review. *World J Gastroenterol.* 2020;26(19):2323–2332. doi:10.3748/wjg.v26.i19.2323
100. Belova G. V. Recommendations for endoscopy and clinical practice in gastroenterology. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2020;174(5):4–7. (In Russ.) doi:10.31146/1682-8658-ecg-177-5-4-7
- Белова Г. В. Рекомендации по эндоскопии и клинической практике в гастроэнтерологии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2020;177(5): 4–7. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-177-5-4-7
101. 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.) doi:10.22416/1382-4376-2020-30-2-7-14
- Мартынов А. И., Шептулин А. А., Маев И. В. и др. Новые возможности цитопротекции в лечении и профилактике заболеваний желудка и кишечника (резолюция Экспертного совета и обзор литературы). *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* – 2020. Т. 30, № 2. – С. 7–14.
102. 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].
103. Ivashkin V. T., Mayev I. V., Lapina T. L., et al. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2018;28(1):55–70. (In Russ.) doi:10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70
- Ивашкин В. Т., Маев И. В., Лапина Т. Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* – 2018. – Т. 28, № 1. – С. 55–70.
104. 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.
105. 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
106. Hayashi S, Sugiyama T, Amano K, et al. Effect of rebamipide, a novel antiulcer agent, on *Helicobacter pylori* adhesion to gastric epithelial cells. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42(8):1895–1899. doi:10.1128/AAC.42.8.1895
107. Simanenkov V. I., Bakulina N. V., Fil T. S., Khubieva A. Kh. Evaluation of efficiency of *H. pylori* eradication in case of addition of cytoprotective preparation rebamipide to the treatment: results of the bastion trial. *Farmateka.* 2017: S5:65–70. (In Russ.)
- Симаненков В. И., Бакулина Н. В., Филь Т. С., Хубиева А. Х. Оценка эффективности эрадикации *H. Pylori* при добавлении к схеме лечения цитопротективного препарата ребамипид: результаты исследования Бастион. *Фарматека.* – 2017. – S5. – С. 65–70.
108. 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
109. Ivashkin V. T., Mayev I. V., Lapina T. L., et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: mainstream and innovations (Review of the literature and Russian gastroenterological association Advisory council resolution, May 19, 2017). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2017;27(4):4–21. (In Russ.) doi:10.22416/1382-4376-2017-27-4-4-21
- Ивашкин В. Т., Маев И. В., Лапина Т. Л. и др. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: мейнстрим и новации (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета Российской гастроэнтерологической ассоциации 19 мая 2017 г.). *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* – 2017. – Т. 27, № 4. – С. 4–21.
110. Karateev A. E., Nasonov E. L., Ivashkin V. T., et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Rheumatology Science and Practice.* 2018;56:1–29. (In Russ.) doi:10.14412/19954484-2018-1-29

- Каратеев А. Е., Насонов Е. Л., Ивашкин В. Т. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. – 2018. – № 56. – С. 1–29.
111. 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 antiinflammatory drugs “NSAID”. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;(3):4–18. (In Russ.)
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.
 112. Jothimani D, Venugopal R, Abedin MF, Kaliamoorthy I, Rela M. COVID-19 and Liver. *J Hepatol*. 2020 Jun 15; S0168–8278(20)30377–9. doi: 10.1016/j.jhep.2020.06.006
 113. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1518–1519. doi:10.1053/j.gastro.2020.02.054
 114. Cai Q, Huang D, Yu H. et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J Hepatol*. 2020; S0168–8278(20)30218-X. doi:10.1016/j.jhep.2020.04.006
 115. Feng G, Zheng KI, Yan QQ, Rios RS, Targher G, Byrne CD, Poucke SV, Liu WY, Zheng MH. COVID-19 and Liver Dysfunction: Current Insights and Emergent Therapeutic Strategies. *J Clin Transl Hepatol*. 2020 Mar 28;8(1):18–24. doi: 10.14218/JCTH.2020.00018
 116. 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
 117. Amin M. COVID-19 and the liver: overview. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jun 16. doi: 10.1097/MEG.0000000000001808
 118. Boggs W. Liver Injury Common With COVID-19. March 13, 2020 <https://www.medscape.com/viewarticle/926628>
 119. Sun J., Aghemo A., Forner A., Valenti L. COVID-19 and liver disease. *Liver Int*. 2020 Jun;40(6):1278–1281. doi: 10.1111/liv.14470. PMID: 32251539.
 120. Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A. Liver injury is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: A systematic review and meta-analysis of retrospective studies. *Hepatol Res*. 2020 Aug;50(8):924–935. doi: 10.1111/hepr.13510. Epub 2020 Jun 25. PMID: 32386449; PMCID: PMC7273097.
 121. Patel KP, Patel PA, Vunnam RR, Hewlett AT, Jain R, Jing R, Vunnam SR. Gastrointestinal, hepatobiliary, and pancreatic manifestations of COVID-19. *J Clin Virol*. 2020 Jul;128:104386. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104386. Epub 2020 Apr 29. PMID: 32388469; PMCID: PMC7189193.
 122. 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
 123. Chai X., Hu L., Zhang Y. et al. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019nCoV Infection. *bioRxiv*. 02.03.931766.
 124. Paizis G, Tikellis C, Cooper ME, et al. Chronic liver injury in rats and humans upregulates the novel enzyme angiotensin converting enzyme 2. *Gut*. 2005;54(12):1790–1796. doi:10.1136/gut.2004.062398
 125. Boettler T, Newsome PN, Mondelli MU, et al. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. *JHEP Rep*. 2020;2(3):100113. doi:10.1016/j.jhepr.2020.100113
 126. Fan Z., Chen L., Li J., Tian C., Zhang Y., Huang S. et al. Clinical Features of COVID-19-Related Liver Damage. 2020. Available at SSRN3546077. DOI: 10.2139/ssrn.3546077.
 127. Chen N., Zhou M., Dong X., Ou J., Gong F., Han Y. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):507–513. doi: 10.1016/S0140–6736(20)30211–7. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32007143; PMCID: PMC7135076.
 128. Ong J, Young BE, Ong S. COVID-19 in gastroenterology: a clinical perspective. *Gut*. 2020;69(6):1144–1145. doi:10.1136/gutjnl-2020–321051
 129. Wu J, Song S, Cao HC, Li LJ. Liver diseases in COVID-19: Etiology, treatment and prognosis. *World J Gastroenterol*. 2020 May 21;26(19):2286–2293. doi: 10.3748/wjg.v26.i19.2286
 130. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [published correction appears in *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038] [published correction appears in *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038]. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. doi:10.1016/S0140–6736(20)30566–3
 131. Guan W. J., Ni Z.Y, Hu Y. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32109013; PMCID: PMC7092819.
 132. Albillos A., Lario M., Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: Distinctive features and clinical relevance. *Journal of Hepatology*. 2014;61:1385–1396.
 133. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal*. 2020;10(2):102–108. doi:10.1016/j.jpha.2020.03.001
 134. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033–1034. doi:10.1016/S0140–6736(20)30628–0
 135. Marjot T, Buescher G, Sebode M, Barnes E, Barritt AS IV, Armstrong MJ, Baldelli L, Kennedy J, Mercer C, Ozga AK, Casar C, Schramm C, contributing Members and Collaborators of ERN RARE-LIVER / COVID-Hep / SECURE-Cirrhosis, SARS-CoV-2 infection in patients with autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology*. 2021 Jan 26; S0168–8278(21)00033–7. doi: 10.1016/j.jhep.2021.01.021. Epub ahead of print. PMID: 33508378; PMCID: PMC7835076.
 136. Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int*. 2020;40(5):998–1004. doi:10.1111/liv.14435
 137. Zhang C., Shi L., Wang F. S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020 May;5(5):428–430. doi: 10.1016/S2468–1253(20)30057–1. Epub 2020 Mar 4. PMID: 32145190; PMCID: PMC7129165.
 138. Gao F. et al. Metabolic Associated Fatty Liver Disease Increases COVID-19 Disease Severity in Non-Diabetic Patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jan;36(1):204–207. doi: 10.1111/jgh.15112. Epub 2020 Jun 5. PMID: 32436622; PMCID: PMC7280625.

139. Moon AM, Webb GJ, Aloman C, et al. High mortality rates for SARS-CoV-2 infection in patients with pre-existing chronic liver disease and cirrhosis: Preliminary results from an international registry. *J Hepatol*. 2020;73(3):705–708. doi:10.1016/j.jhep.2020.05.013
140. Hollander JE, Carr BG. Virtually Perfect? Telemedicine for Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1679–1681. doi:10.1056/NEJMp2003539
141. 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
142. 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.) doi:10.22416/1382–4376–2019–29–6–22–29
- 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.
143. 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
144. 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
145. Işık 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
146. 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/P13K pathway. *J Cell Physiol*. 2019;234(11):20057–20065. doi:10.1002/jcp.28602
147. 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
148. Abdulrab S, Al-Maweri S, Halboub E. Ursodeoxycholic acid as a candidate therapeutic to alleviate and/or prevent COVID-19-associated cytokine storm. *Med Hypotheses*. 2020 Oct;143:109897. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109897. Epub 2020 May 30. PMID: 32505909; PMCID: PMC7261102.
149. Astrakhanova T.A., Shchelchkova N. A., Pchelin P. V., Vedunova M. V., Mukhina I. V. Cell bioenergetics in normoxia and hypoxia, Teaching aid. Nizhny Novgorod, 2016
- Астраханова Т. А., Щелчкова Н. А., Пчелин П. В., Ведунова М. В., Мухина И. В. Биоэнергетика клетки при нормоксии и гипоксии, Учебно-методическое пособие. Нижний Новгород, 2016.
150. Lazebnik L.B., Golovanova E. V., Tarasova L. V., et al. Adult Alcoholic Liver Disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;174(2):4–28. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-174–2–4–28
- Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., 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.
151. Lazebnik L.B., Golovanova E. V., Hlynova O. V., et al. Medicinal liver damage in adults. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;174(2):29–54. (In Russ.) doi:10.31146/1682–8658-ecg-174–2–29–54
- Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., 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
152. Ivashkin V.T., Baranovsky A. Yu., Raikhelson K. L., Palgova L. K., Maevskaya M. V., Kondrashina E. A., Marchenko N. V., Nekrasova T. P., Nikitin I. G. Drug-Induced Liver Injuries (Clinical Guidelines for Physicians). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(1):85–115. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2019–29–1–101–131
- Ивашкин В. Т., Барановский А. Ю., Райхельсон К. Л. 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
153. Ilchenko L. Yu., Okovityy S. V. Remaxol: mechanisms of action and application in clinical practice. Part 1. *Archives of Internal Medicine*. 2016; 6 (2): 16–21. (In Russ.)
- Ильченко Л. Ю., Оковитый С. В. Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике. Часть 1. Архивь внутренней медицины. 2016; 6(2): 16–21.
154. Shapovalov K.G., Tsydenpinov G. A., Lukyanov S. A., Trusova Yu.S., Konnov V. A. Prospects for the use of succinates in treating severe course of new coronavirus infection. *Experimental and Clinical Pharmacology*, 2020;83 (10):40–43. (In Russ.) doi: 10.30906/0869–2092–2020–83–10–40–43
- Шаповалов К. Г., Цыденпинов Г. А., Лукьянов С. А., Трусова Ю. С., Коннов В. А. Перспективы применения сукцинатов при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции. Экспериментальная и клиническая фармакология, 2020. Том 83 (№ 10), с. 40–43. doi: 10.30906/0869–2092–2020–83–10–40–43
155. Smok A.M., Malkova A. M., Kudlay D. A., Starshinova A. A. Possibilities for correcting hepatotoxic reactions during therapy in patients with COVID-19 (case report). *Translational Medicine*. 2020;7(6):65–72. (In Russ.) doi:10.18705/2311–4495–2020–7–6–65–72
- Смок А. М., Малкова А. М., Кудлай Д. А., Старшинова А. А. Возможности коррекции гепатотоксических реакций на фоне терапии у больных с COVID-19 (описание клинического случая). Трансляционная медицина. 2020;7(6):65–72. Doi: 10.18705/2311–4495–2020–7–6–65–72
156. Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Alekseenko S. A., et al. Russian consensus “Hyperammonemia in adults”. *THERAPY*. 2020;(4):36–51. (In Russ.) DOI: 10.18565/therapy.2020.4.36–51
- Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Алексеенко С. А. и др. Российский консенсус «Гипераммониемии у взрослых» Утвержден в качестве документа Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) и Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) 20–21 ноября 2019 г. XIV Национальным конгрессом терапевтов и XXII

- съездом НОГР. *Терапия*, 2020, № 4, 26–51 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.4.36-51>
157. Saigal S, Kapoor D, Roy DS. Ademetionine in patients with liver disease: a review. *Int J Res Med Sci*. 2019;7:2482–93. doi: 10.18203/2320–6012.ijrms20192550.
 158. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18 (4): 844–847. DOI: 10.1111/jth.14768
 159. Henry B.M., de Oliveira M.H.S., Benoit S., Plebani M. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020; 58 (7): 1021–1028. DOI: 10.1515/cclm-2020–0369
 160. Maksimov V.A., Torshin I. Yu., Chuchalin A. G., Tkacheva O.N., Strazhesko I.D., Gromova O.A. The effectiveness and safety of a polypeptide drug (Laennec) for the treatment of COVID-19. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;(6):55–63. (In Russ.) doi:10.31146/1682–8658-ecg-178–6–55–63
 Максимов В. А., Торшин И. Ю., Чучалин А. Г., Лазебник Л. Б., Ткачева О. Н., Стражеско И. Д., Громова О. А. Эффективность и безопасность полипептидного препарата (Лаеннек) в терапии COVID-19. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;178(6): 55–63. DOI: 10.31146/1682–8658-ecg-178–6–55–63
 161. Gromova O.A., Torshin I. Yu., Maksimov V. A., Chuchalin A. G., Zgoda V. G., Gromov A. N., Tikhonova O. V. Peptides contained in the composition of Laennec that contribute to the treatment of hyperferritinemia and iron overload disorders. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(4):413–425. (In Russ.) doi:10.17749/2070–4909/farmakoeconomika.2020.070
 Громова О. А., Торшин И. Ю., Максимов В. А., Чучалин А. Г., Згода В. Г., Тихонова О. В. Пептиды в составе препарата Лаеннек, способствующие устранению гиперферритинемии и перегрузки железом. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология*. 2020; 13 (4): 69–81. Doi:10.17749/2070–4909/farmakoeconomika.2020.070
 162. Maksimov V.A., Torshin I. Yu., Chuchalin A. G., Lazebnik L. B., Tkacheva O. N., Strazhesko I. D., Gromova O. A. An experience of using Laennec in patients at high risk of a cytokine storm with COVID-19 and hyperferritinemia. *PULMONOLOGIYA*. 2020;30(5):587–598. (In Russ.) doi:10.18093/0869–0189–2020–30–5–587–598
 Максимов В. А., Торшин И. Ю., Чучалин А. Г., Лазебник Л. Б., Ткачева О. Н., Стражеско И. Д., Громова О. А. Опыт применения препарата Лаеннек у пациентов с высоким риском развития «цитокинового шторма» на фоне COVID-19 и гиперферритинемии. *Пульмонология*. 2020; 30 (5): 587–598. DOI: 10.18093/0869–0189–2020–30–5–587–598
 163. Maksimov V.A., Tkacheva O. N., Strazhesko I. D., Torshin I. Yu., Gromova O. A., Chuchalin A. G., Lazebnik L. B. Human placenta hydrolysate as a drug to reduces markers of inflammation in patients with severe COVID-19. *Therapy*. 2020; 5: 56–68. (In Russ.) Doi: 10.18565/therapy.2020.5.56–68
 Максимов В. А., Ткачева О. Н., Стражеско И. Д., Торшин И. Ю., Громова О. А., Чучалин А. Г., Лазебник Л. Б. Гидролизат плаценты человека как препарат, способствующий снижению уровня маркеров воспаления у больных с тяжелыми формами COVID-19. *Терапия*. 2020; 5: 56–68. Doi: 10.18565/therapy.2020.5.56–68
 164. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARSCoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020. Vol. 181, pp. 271–280. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052
 165. Letko M., Marzi A., Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat. Microbiol.* 2020. Vol. 5, pp. 562–569
 166. Lin L., Jiang X., Zhang Z. et al. Gastrointestinal Symptoms of 95 Cases With SARS-CoV-2 Infection. *Gut*. 2020;69(6):997–1001. doi: 10.1136/gutjnl-2020–321013
 167. Madan JC, Koestle DC, Stanton BA, et al. Serial analysis of the gut and respiratory microbiome in cystic fibrosis in infancy: interaction between intestinal and respiratory tracts and impact of nutritional exposures. *mBio*. 2012 Aug 21;3(4): e00251–12. doi: 10.1128/mBio.00251–12. PMID: 22911969; PMCID: PMC3428694.
 168. Huang Y, Mao K, Chen X, et al. S1P-dependent interorgan trafficking of group 2 innate lymphoid cells supports host defense. *Science*. 2018;359:114–119.
 169. Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med*. 2014;20:159–166.
 170. McAleer JP, Kolls JK. Contributions of the intestinal microbiome in lung immunity. *Eur J Immunol*. 2018;48:39–49
 171. Enaud R, Prevel R, Ciarlo E, Beaufils F, Wieërs G, Guery B, Delhaes L. The Gut-Lung Axis in Health and Respiratory Diseases: A Place for Inter-Organ and InterKingdom Crosstalks. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Feb 19;10:9. doi: 10.3389/fcimb.2020.00009.
 172. Wang J, Li F, Wei H, et al. . Respiratory influenza virus infection induces intestinal immune injury via microbiota-mediated Th17 cell-dependent inflammation. *J Exp Med*. 2014;211:2397–2410
 173. Bingula R, Filaire M, Radosevic-Robin N, et al. Desired turbulence? Gut-lung axis, immunity, and lung cancer. *J Oncol*. 2017;2017:5035371
 174. Samuelson DR, Welsh DA, Shellito JE. Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota. *Front Microbiol*. 2015;6:1085.
 175. Huffnagle GB. The Microbiota and Allergies/Asthma What Is the Evidence Linking Changes in the Microbiota to the Development of Allergic Disease? www.plospathogens.org
 176. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, et al. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Intern Med*. 2020 Jun;76:14–20. doi: 10.1016/j.ejim.2020.04.037. Epub 2020 Apr 20. PMID: 32336612; PMCID: PMC7167588.
 177. Hashimoto T, Perlot T, Rehman A, et al. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature*. 2012;487:477–481.
 178. Effenberger M, Grabherr F, Mayr L, et al. Faecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19. *Gut*. 2020. doi: 10.1136/gutjnl-2020–321388.
 179. Estes M. K. G., Knipe D. M., Howley P. M. et al. Rotaviruses, in *Fields Virology* (Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2013), 6th ed., pp. 1347–1401.

180. Zang R., Gomez Castro M. F., McCune B.T. et al. TMPRSS2 and TMPRSS4 promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes. *Sci Immunol*. 2020;5(47): eabc3582. doi:10.1126/sciimmunol.abc3582
181. Marild K., Fredlund H., Ludvigsson J. F. Increased risk of hospital admission for influenza in patients with celiac disease: a nationwide cohort study in Sweden. *The American journal of gastroenterology*. 2010;105(11):2465–2473
182. Di Sabatino A. Is it worth investigating splenic function in patients with celiac disease? *World journal of gastroenterology: WJG*. 2013; 19(15): 2313
183. Altamimi E. Effect of COVID-19 Pandemic and Lockdown on Children With Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology Research*. 2020 Jun;13(3):125–128. doi: 10.14740/gr1290. Epub 2020 May 8. PMID: 32655731; PMCID: PMC7331857.
184. Al-Toma A., Volta U., Auricchio R. et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(5):583–613. doi: 10.1177/2050640619844125
185. Lazebnik L.B., Tkachenko E. I., Oreshko LS, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of celiac disease. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2015;(5):3–12. (In Russ.) PMID: 26387169.
- Лазебник Л. Б., Ткаченко Е. И., Орешко Л. С. и др. рекомендации по диагностике и лечению целиакии взрослых Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология – 2015. – № 117 (5). – С. 3–12.
186. Siniscalchi M. et al. COVID-19 pandemic perception in adults with celiac disease: an impulse to implement the use of telemedicine. *Digestive and Liver Disease*. 2020 Oct;52(10):1071–1075. doi: 10.1016/j.dld.2020.05.014. Epub 2020 May 16. PMID: 32425731; PMCID: PMC7229921.
187. Anne Roland Lee. Telehealth Counseling for Patients with Celiac Disease During COVID-19. *Gastroint Hepatol Dig Dis*. 2020; 3(1): 1–2. DOI: 10.33425/2639–9334.1044
188. Clinical guidelines Crohn's disease. Year of approval: 2020 ID: KR176/1. Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation Publ. Available: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/151> (In Russ.)
- Клинические рекомендации Болезнь Крона Год утверждения: 2020 ID: KP176/1 <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/151>
189. Goldstein J. L., Eisen G. M., Lewis B. et al. Small bowel mucosal injury is reduced in healthy subjects treated with celecoxib compared with ibuprofen plus omeprazole, as assessed by video capsule endoscopy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 May 15;25(10):1211–22. doi: 10.1111/j.1365–2036.2007.03312.x. PMID: 17451567.
190. Washio E., Esaki M., Maehata Y. et al. Proton Pump Inhibitors Increase Incidence of Nonsteroidal AntiInflammatory Drug-Induced Small Bowel Injury: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(6):809–15.
191. Watanabe T., Takeuchi T., Handa O. et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of high-dose rebamipide treatment for low-dose aspirin-induced moderate to severe small intestinal damage. *PLoS One*. 2015;10(4): e0122330.
192. Zhang S., Qing Q., Bai Y. et al. Rebamipide helps defend against nonsteroidal anti-inflammatory drugs induced gastroenteropathy: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2013;58(7):991–2000.
193. Massironi S., Viganò C., Dioscoridi L., et al. Endoscopic findings in patients infected with 2019 novel coronavirus in Lombardy, Italy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 May 29: S1542–3565(20)30752–7. doi: 10.1016/j.cgh.2020.05.045.
194. Dhar D., Mohanty A. Gut microbiota and Covid-19-possible link and implications. *Virus Res*. 2020 Aug;285:198018. doi: 10.1016/j.virusres.2020.198018.
195. Toskes P. Bacterial overgrowth of the gastrointestinal tract. *Adv.Int. Med*. 1993, Vol. 38, pp. 387–407.
196. Maev I. V., Kucheryavyy Yu. A., Andreev D. N., Ivashkina N. Yu. Small bowel bacterial overgrowth syndrome: clinical relevance, criteria of diagnostics and therapeutic management. *Infectious diseases: News, Opinions, Training*. 2016, no. 3, pp. 118–125. (In Russ.)
- Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Андреев Д. Н., Ивашкина Н. Ю. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке: клиническое значение, критерии диагностики и терапевтическая тактика. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2016. – № 3. – С. 118–125.
197. Lauritano E. C., Gabrielli M., Lupascu A. et al. Rifaximin dosing study for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2005;22;31–35.
198. Cuoco L., Salvagnini M. Small intestine bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: a retrospective study with rifaximin. *Minerva Gastroenterol. Dietol*. 2006, Vol. 52, pp. 89–95.
199. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020 May;158(6):1831–1833.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.055.
200. Pan L., Mu M., Ren H. G., et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2020 May;115(5):766–773. doi: 10.14309/ajg.0000000000000620. PMID: 32287140; PMCID: PMC7172492.
201. Ivashkin V. T., Shelygin Yu. A., Baranskaya Y. K., et al. Diagnosis and treatment of the irritable bowel syndrome: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian association of coloproctology. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(5):76–93. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2017–27–5–76–93
- Ивашкин В. Т. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. – 2017. – Т. 27(5). – С. 76–93. DOI: 10.22416/1382–4376–2017–27–5–76–93
202. Camilleri M., Oduyebo I., Halawi H. Chemical and molecular factors in irritable bowel syndrome: current knowledge, challenges, and unanswered questions. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2016;311(5):777–784. doi: 10.1152/ajpgi.00242.2016
203. Ng Q. X., Soh A. Y. S., Loke W., Lim D. Y., Yeo W. S. The role of inflammation in irritable bowel syndrome (IBS). *J Inflamm Res*. 2018;11:345 doi:10.214/JIR.S174982
204. Samsonov A. A., Andreev D. N., Dicheva D. T. Irritable bowel syndrome from the point of view of modern gastroenterology. *Farmateka*. 2014;18 (291):7–14. (In Russ.)

- Самсонов А. А., Андреев Д. Н., Дичева Д. Т. Синдром раздраженного кишечника с позиций современной гастроэнтерологии. Фарматека. 2014;(18):7–14.
205. Stepanov Yu. M. et al. Determination of intercellular contacts in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterologia*. 2019;53(2):128–131. doi: 10.22141/2308–2097.53.2.2019.168987
 206. Fukui H.: Increased Intestinal Permeability and Decreased Barrier Function: Does It Really Influence the Risk of Inflammation? *Inflamm Intest Dis*. 2016;1:135–145. doi: 10.1159/000447252
 207. Wang C, Pan R, Wan X, et al. Immediate Psychological Responses and Associated Factors during the Initial Stage of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) Epidemic among the General Population in China. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(5):1729. Published 2020 Mar 6. doi:10.3390/ijerph17051729
 208. Naito Y., Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;4(3):261–70. DOI:10.1586/egh.10.25.38–41
 209. 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.
 210. 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.
 211. 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.
 212. Parfenov A. I., Bykova S. V., Sabelnikova E. A. et al. Enteropathy with impaired membrane digestion and rebamipide. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (8): 49–57. (In Russ.) DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190504
Парфенов А. И., Быкова С. В., Сабельникова Е. А. и др. Энтеропатия с нарушенным перевариванием мембран и ребамипидом. Консилиум Медикум. –2019. – Т. 21 (8). – С. 49–57. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190504
 213. Leech B., Schloss J., Steel A. Treatment Interventions for the Management of Intestinal Permeability: A Cross Sectional Survey of Complementary and Integrative Medicine Practitioners. *J Altern Complement Med*. 2019;25(6):623–636.
 214. Leech B., McIntyre E., Steel A., Sibbritt D. Risk factors associated with intestinal permeability in an adult population: A systematic review. *Int J Clin Pract*. 2019. Jun 26; e13385. doi: 10.1111/ijcp.13385
 215. 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.
 216. 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.
 217. Ducrotte P, Grimaud JC, Dapoiny 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
 218. Menees S. B., Maneerattannaporn M., Kim H. M., Chey W. D. The efficacy and safety of rifaximin for the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012 Jan; 107(1):28–35.
 219. Anand S., Mande S. S. Diet, Microbiota and Gut-Lung Connection. *Front Microbiol*. 2018;(9):2147. doi: 10.3389/fmicb.2018.02147.
 220. AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(4): CD005496. doi: 10.1002/14651858.CD005496.pub4. PubMed PMID: 24723255.
 221. 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
 222. 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
 223. Surawicz CM., Brandt LJ., Binion DG., et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:478–98; quiz 499.
 224. 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.
 225. Tian CF, Su BY, Li YJ, Tong YH, Zhao XH, Liang JY, Li SB, Gao BL. Management of antibiotic-associated pseudomembranous colitis in Non-hospitalized and hospitalized patients. *Pak J Pharm Sci*. 2016;29:1805–1810.
 226. Zhang Y, Sun J, Zhang J, Liu Y, Guo L. Enzyme Inhibitor Antibiotics and Antibiotic-Associated Diarrhea in Critically Ill Patients. *Med Sci Monit*. 2018;24:8781–8788
 227. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med*. 2002;346:334–339.
 228. Högenauer C, Hammer HF, Krejs GJ, Reisinger EC. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis*. 1998;27:702–7.
 229. D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, Bulpitt CJ. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ*. 2002;324:1361.
 230. Issa I, Moucari R. Probiotics for antibiotic-associated diarrhea: do we have a verdict? *World J Gastroenterol*. 2014;20:17788–17795.
 231. Ruitter-Liget J, Vincent S, Czuzoj-Shulman N, Abenhaim HA. Risk Factors, Incidence, and Morbidity Associated With Obstetric Clostridium difficile Infection. *Obstet Gynecol*. 2018;131:387–391
 232. McFarland LV, Ozen M, Dinleyici EC, Goh S. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile infections. *World J Gastroenterol*. 2016;22:3078–3104.
 233. McFarland LV. Antibiotic-associated diarrhea: epidemiology, trends and treatment. *Future Microbiol*. 2008;3:563–578.
 234. Zhou H, Xu Q, Liu Yu, Guo LT. Risk factors, incidence, and morbidity associated with antibiotic-associated diarrhea in intensive care unit patients receiving antibiotic monotherapy. *World J Clin Cases*. 2020 May 26; 8(10): 1908–1915. Published online 2020 May 26. doi: 10.12998/wjcc.v8.i10.1908.
 235. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, McFarland LV, Mellow M, Zuckerbraun BS. Guidelines for diagnosis, treatment,

- and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:478–98.
236. Puri BK, Hakkarainen-Smith JS, Monro JA. The potential use of cholestyramine to reduce the risk of developing *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in patients receiving long-term intravenous ceftriaxone. *Med Hypotheses*. 2015;84:78–80.
237. Videlock EJ, Cremonini F. Meta-analysis: probiotics in antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:1355–1369.
238. Shen NT, Maw A, Tmanova LL, et al. Timely Use of Probiotics in Hospitalized Adults Prevents *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review With Meta-Regression Analysis. *Gastroenterology*. 2017;152:1889–1900.e9.
239. Evans CT, Safdar N. Current Trends in the Epidemiology and Outcomes of *Clostridium difficile* Infection. *Clin Infect Dis*. 2015;60 Suppl 2: S66–S71.
240. Huang H, Wu S, Wang M et al., Nord CE. Molecular and clinical characteristics of *Clostridium difficile* infection in a University Hospital in Shanghai, China. *Clin Infect Dis*. 2008;47:1606–1608.
241. Xie C, Li J, Wang K, Li Q, Chen D. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in older patients: a systematic review. *Travel Med Infect Dis*. 2015;13:128–134.
242. Ma H, Zhang L, Zhang Y, Liu Y, He Y, Guo L. Combined administration of antibiotics increases the incidence of antibiotic-associated diarrhea in critically ill patients. *Infect Drug Resist*. 2019;12:1047–1054.
243. Howell MD, Novack V, Grgurich P, Soulliard D, Novack L, Pencina M, Talmor D. Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med*. 2010;170:784–790.
244. Post-COVID-19 global health strategies: the need for an interdisciplinary approach. *Aging Clin Exp Res*. 2020 Jun 11: 1–8. doi: 10.1007/s40520-020-01616-x [Epub ahead of print]. Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group
245. Nikolaou E., Kamilari E., Savkov D. et al. Intestinal microbiome analysis demonstrates azithromycin post-treatment effects improve when combined with lactulose. *World J Pediatr*. 2020;16(2):168–176. doi: 10.1007/s12519-019-00315-6
246. Pinto-Cardoso S., Klatt N. R., Reyes-Terán G. Impact of antiretroviral drugs on the microbiome: unknown answers to important questions. *Curr Opin HIV AIDS*. 2018;13(1):53–60. doi: 10.1097/COH.0000000000000428
247. Gao J., Gilliland M. G.-3rd, Owyang C. Rifaximin, gut microbes and mucosal inflammation: unraveling a complex relationship. *Gut Microbes*. 2014;5(4):571–575. doi: 10.4161/gmic.32130
248. Jang H., Park S., Lee J. et al. Rebamipide alleviates radiation-induced colitis through improvement of goblet cell differentiation in mice. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(4):878–886. doi:10.1111/jgh.14021
249. Parfenov AI, Ruchkina IN, Ataullakhanov RI, Belaia OF, Chikunova BZ, Pichugin AV, Kozhemiakina ESh. Postinfection irritable bowel syndrome. *Ter Arkh*. 2009;81(2): 39–45. (In Russ.)
- Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Атауллаханов Р.И., Беляя О.Ф., Чикунова Б.З., Пичугин А.В., Кожемякина Е.Ш. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника. *Терапевтический архив* 2009; 81(2): 39–45.
250. Magro F, Rahier J-F, Abreu C, et al. Inflammatory Bowel Disease Management During the COVID-19 Outbreak: The Ten Do's and Don'ts from the ECCO-COVID Taskforce. *J Crohns Colitis*. 2020 Oct 21;14(Supplement_3):S798-S806. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa160. PMID: 32722754; PMCID: PMC7454472.
251. Clinical guidelines Ulcerative colitis: 2020 ID: KR169. Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation Publ. Moscow. 2020. Available: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/169> (In Russ.)
- Клинические рекомендации Язвенный колит: 2020 ID: KP169 <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/169>
252. Rahier J. F., Magro F., Abreu C. et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2014;(8):443–468.
253. Al-Ani A. H., Prentice R. E., Rentsch C. A. et al. Review article: prevention, diagnosis and management of COVID-19 in the IBD patient. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 Apr 29;10.1111/apt.15779. Doi: 10.1111/apt.15779
254. Current Data | Secure-IBD Database. <https://covidibd.org/current-data/>. Accessed June, 20, 2020
255. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17;323(11):1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585. Erratum in: *JAMA*. 2021 Mar 16;325(11):1113. PMID: 32031570; PMCID: PMC7042881.
256. Buscarini E, Manfredi G, Brambili G, Menozzi F, Londoni C, et al. GI symptoms as early signs of COVID-19 in hospitalised Italian patients. *Gut*. 2020 Aug;69(8):1547–1548. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321434
257. Samanta J., Dhar J., Khaliq A., Kochhar R. 2019 Novel Coronavirus Infection: Gastrointestinal Manifestations. *Journal of Digestive Endoscopy*. 2020;11(01):13–18. DOI: 10.1055/s-0040-1712077
258. Jena A, Kumar-M P, Singh AK, Sharma V. Fecal calprotectin levels in COVID-19: Lessons from a systematic review on its use in inflammatory bowel disease during the pandemic. *Dig Liver Dis*. 2020 Oct 19: S1590–8658(20)30975–0. doi: 10.1016/j.dld.2020.10.021
259. Kennedy N. A., Jones G. R., Lamb C. A., et al. British Society of Gastroenterology guidance for management of inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic. *Gut*. 2020;69(6):984–990. doi:10.1136/gutjnl-2020-321244
260. Rubin D. T., Abreu M. T., Rai V., Siegel C. A. On behalf of the International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease, Management of Patients with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis During the COVID-19 Pandemic: Results of an International Meeting. *Gastroenterology*. – 2020, doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.002.
261. Gastroenterology professional society guidance on endoscopic procedures during the COVID-19 pandemic American Gastroenterological Association. <https://gastro.org/practice-guidance/practice-updates/covid-19/gastroenterology-professional-society-guidance-on-endoscopic-procedures-during-the-covid-19-pandemic/> Accessed June 06, 2020.
262. RAND PANEL STATEMENTS Patients with COVID-19 Crohn's Disease and COVID-19 Ulcerative Colitis. IOIBD Update on COVID19 for Patients with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis <https://ioibd.org/wp-content/uploads/2020/05/RAND-PANELSTATEMENTS.pdf>. Accessed June 06, 2020.

263. Brenner EJ, Ungaro RC, Geary RB, et al. Corticosteroids, but not TNF antagonists, are associated with adverse COVID-19 outcomes in patients with inflammatory bowel diseases: results from an international registry. *Gastroenterology*. 2020. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.032
264. Ungaro RC, Brenner EJ, Geary RB, et al. Effect of IBD medications on COVID-19 outcomes: results from an international registry. *Gut*. 2021 Apr;70(4):725–732. doi: 10.1136/gutjnl-2020–322539. Epub 2020 Oct 20. PMID: 33082265.
265. Ni YN, Chen G, Sun J, et al. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2019;23:99.
266. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F; Saudi Critical Care Trial Group. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Mar 15;197(6):757–767. doi: 10.1164/rccm.201706–1172OC. PMID: 29161116.
267. Yang Z, Liu J, Zhou Y, et al. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020 Jul;81(1):e13–e20. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.062. Epub 2020 Apr 10. PMID: 32283144; PMCID: PMC7195158.
268. O'Connor A, Qasim A, O'Moráin CA. The long-term risk of continuous immunosuppression using thioguanides in inflammatory bowel disease. *Ther Adv Chronic Dis*. 2010;1:7–16.
269. Bonovas S, Fiorino G, Allocca M, et al. Biologic therapies and risk of infection and malignancy in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:1385–1397.e10.
270. Mehta AK, Gracias DT, Croft M. TNF activity and T cells. *Cytokine*. 2018;101:14–18.
271. Tursi A, Angarano G, Monno L, et al. COVID-19 infection in Crohn's disease under treatment with adalimumab. *Gut*. 2020;69:1364–1365.
272. Anon. Chinese Clinical Trial Register (ChiCTR) – The World Health Organization International Clinical Trials Registered Organization Registered Platform <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49889>. Accessed May 9, 2020
273. Sneller MC, Clarridge KE, Seamon C, et al. An open-label phase 1 clinical trial of the anti- α 4 β 7 monoclonal antibody vedolizumab in HIV-infected individuals. *Sci Transl Med*. 2019;11.
274. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, et al. Study A3921063 Investigators Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2012;367:616–624.
275. Wu D, Yang XO. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: an emerging target of JAK2 inhibitor fedratinib. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;53:368–370
276. Mao R, Liang J, Shen J, et al. Chinese Society of IBD, Chinese Elite IBD Union; Chinese IBD Quality Care Evaluation Center Committee Implications of COVID-19 for patients with pre-existing digestive diseases. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:425–427
277. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am. J. Gastroenterol*. 2006;101:812–822. doi: 10.1111/j.1572–0241.2006.00465.x
278. McFarland LV. Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. *World J. Gastroenterol*. 2010;16:2202–2222. doi: 10.3748/wjg.v16.i18.2202.
279. IvashkinVT, MayevIV, ShifrinOS, et al. Clinical Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. Moscow, 2014. 45p. (in Russ.)
- Клинические Рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита / Под ред. Ивашкина В.Т., Маева И.В., Шифрина О.С. и др. – М., 2014. – 45с.
280. Zaratyants O.V., Samsonova M. V., Mikhaleva L. M., Chernyaev A. L., Mishnev O.D .. Krupnov N. M., Kalinin D.V. Pathological anatomy of COVID-19: Atlas. Moscow, GBU «NII OZMM DZM» Publ., 2020, 140 p. (In Russ.)
- Патологическая анатомия COVID-19: Атлас/ Заратьянц О.В., Самсонова М.В., Михалева Л.М., Черняев А.Л., Мишнев О.Д., Крупнов Н.М., Калинин Д.В. Под общей редакцией Заратьянца О.В. – Москва, ГБУ «НИИ ОЗММ ДЗМ», 2020–140 с.
281. Maev I.V., Shpektor A. V., Vasilyeva E. Y., et al. Novel coronavirus infection COVID-19: extrapulmonary manifestations. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2020, Vol. 92, No. 8, pp. 4–11. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2020.08.000767
- 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
282. Kumaran N.K. et al. Coronavirus disease-19 (COVID-19) associated with acute necrotising pancreatitis (ANP). *BMJ. Case Rep*. 2020: e237903. doi: 10.1136/bcr-2020–237903
283. Szatmary P, Arora A., Raraty M. G. T. et al. Emerging phenotype of SARS-CoV2 associated pancreatitis., *Gastroenterology*. 2020 Oct;159(4):1551–1554. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.069. Epub 2020 Jun 1. PMID: 32497545; PMCID: PMC7263253.
284. 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
285. Drapkina O. M., Maev I. V., Bakulin I. G. et al. Temporary guidelines. Diseases of the digestive system in the context of the novel coronavirus infection (COVID-19) pandemic. Moscow, 2020. 68 p. (in Russ.)
- Временные методические рекомендации. Болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Драпкина О.М., Маев И.В., Бакулин И.Г. и др. – Москва, 2020. – 68 с.
286. Scientific Society of Gastroenterologists. Recommendations of the Scientific Society of Gastroenterologists for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis (adopted by the II Congress of the NOGR on March 2, 2011 at the meeting of the Russian Pancreatological Club. *Experimental and Clinical Medicine*. 2011;(7): 122–129. (in Russ.)
- Рекомендации Научного Общества Гастроэнтерологов по диагностике и лечению хронического панкреатита (приняты Псъездом НОГР 2 марта 2011 на заседании Российского панкреатологического клуба// Экспериментальная и клиническая медицина. – 2011. – № 7. – С. 122–129.

287. Khatkov IE, Maev IV, Abdulkhakov SR, et al. The Russian consensus on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. *Therapeutic archive = Terapevticheskiy arkhiv*. 2017;89(2):105–113. (in Russ.) Doi:10.17116/terarkh2017892105–113
- 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/terarkh2017892105–113
288. Khat'kov I. E., Maev I. V., Bordin D. S., Kucheryavyy Yu. A., Grinevich V. B. The Russian consensus on diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: points of debate. *Almanac of Clinical Medicine*. 2016;44(6):654–660. (In Russ.) doi: 10.18786/2072–0505–2016–44–6654–660
- Хатьков И. Е. Спорные вопросы российского консенсуса по диагностике и лечению хронического панкреатита. / Хатьков И. Е., Маев И. В., Бордин Д. С., Кучерявый Ю. А., Гриневич В. Б. // Альманах клинической медицины. – 2016. – Т. 44., № 6. – С. 654–660.
289. Ivashkin V. T., Mayev I. V., Okhlobystin A. V., et al. Diagnostics and treatment of pancreatic exocrine insufficiency: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(2):72–100. (In Russ.) doi:10.22416/1382–4376–2018–28–272–100
- Ивашкин В. Т., Маев И. В., Охлобыстин А. В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(2):72–100.
290. Khatkov I. E., Mayev I. V., Bordin D. S., et al. Russian consensus on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: focus on nutritional status and problems of nutrition. *Farmateka*. 2016; s5–16:27–32. (in Russ.)
- Хатьков И. Е. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита: акцент на нутритивный статус и вопросы питания. / Хатьков И. Е., Маев И. В., Бордин Д. С., Кучерявый Ю. А. и соавт. // Фарматека. – 2016; Гастроэнтерология/гепатология. – С. 27–32.
291. Clinical Recommendations of the Russian Society of Surgeons, the Association of Hepatopancreatobiliary Surgeons of the CIS countries “Acute Pancreatitis”. Moscow, 2015. 38 p. (in Russ.)
- Клинические Рекомендации Российского Общества Хирургов, Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ «Острый панкреатит» – М., 2015. – 38 с.
292. Dedov I. I., Shestakova M. V., Mayrov A. Yu. Clinical Recommendations of the Russian Association of Endocrinologists “Algorithms of Specialized Medical Care for Patients with Diabetes Mellitus”. Moscow, 2017. 111 P. (in Russ.)
- Клинические Рекомендации Российской Ассоциации Эндокринологов «Алгоритмы Специализированной Медицинской Помощи больным Сахарным Диабетом» / Под ред. Дедова И. И., Шестаковой М. В., Майрова А. Ю. – М., 2017. – 111 с.
293. Grinev E. N., Halimov Yu. Sh., Babenko A. Yu., et al. Temporary guidelines for the management of patients with COVID-19 and endocrine diseases. Medical Association of Endocrinologists. St. Petersburg, 2020. 9 P. (in Russ.)
- Временные рекомендации по ведению больных COVID-19 и эндокринными заболеваниями / Под ред. Гринева Е. Н., Халимова Ю. Ш., Бабенко А. Ю. и др. – Медицинской Ассоциацией Эндокринологов Санкт-Петербурга, 2020 г. – 9 с.
294. Ivashkin V. T., Maev I. V., Tsar'kov P. V., et al. Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of peptic ulcer disease in adults. Moscow. 2020. (in Russ.)
- В. Т. Ивашкин, И. В. Маев, П. В. Царьков и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни у взрослых. 2020
295. Grinevich V. B., Kravchuk Yu. A., Ped' V. I., Rodionov G. G., Shantyr' I. I., Kuvakin V. I., Svetkina E. V., Arapkhanova M. M., Medvedko S. A. Clinical efficacy of Meteospasmyl in treatment of painful abdominal and dyspeptic syndromes in patients with chronic pancreatitis. *Medical alphabet*. 2019;2(13):5–12. (In Russ.) doi: 10.33667/2078–5631–2019–2–13(388)–5–12
- Гриневич В. Б., Кравчук Ю. А., Педь В. И. и др. Клиническая эффективность Метеоспазмил в комплексной терапии болевой 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)
296. Ivashkin V. T., Sheptulin A. A., Zolnikova O. Yu., Okhlobystin A. V., Poluektova E. A., Trukhmanov A. S., Shirokova E. N., Gonik M. I., Trofimivskaya N. I. New Coronavirus Infection (COVID-19) and Digestive System. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(3):7–13. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2020–30–3–7
- Ивашкин В. Т., Шептулин А. А., Зольникова О. Ю. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии 2020 30(2) – 7. Doi: 10.22416/1382–4371 2020–30–3–7.
297. Chung M., Bernheim A., Mei X. et al. CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*. 2020;295 (1):202–207. Doi: 10.1148/radiol.2020200230
298. Huang G., Gong T., Wang G. et al. Timely Diagnosis and Treatment Shortens the Time to Resolution of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia and Lowers the Highest and Last CT Scores From Sequential Chest CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2020 Aug;215(2):367–373. doi: 10.2214/AJR.20.23078. Epub 2020 Mar 30. PMID: 32223665.
299. Poggiali E., Dacrema A., Bastoni D. et al. Can lung US help critical care clinicians in the early diagnosis of novel coronavirus (COVID-19) pneumonia? *Radiology*. 2020;13:200847
300. Bangash M. N., Patel J., Parekh D. COVID-19 and the liver: little cause for concern. *Lancet Gastroenterol. Hepatol*. 2020 Jun;5(6):529–530. doi: 10.1016/S2468–1253(20)30084–4. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32203680; PMCID: PMC7270582.
301. Richardson S., Hirsch J. S., Narasimhan M. et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020 May 26;323(20):2052–2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775. Erratum in: *JAMA*. 2020 May 26;323(20):2098. PMID: 32320003; PMCID: PMC7177629.

302. Dane B, Brusca-Augello G., Kim D., Katz D. S. Unexpected Findings of Coronavirus Disease (COVID-19) at the Lung Bases on Abdominopelvic CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2020 Sep;215(3):603–606. doi: 10.2214/AJR.20.23240. Epub 2020 Apr 22. PMID: 32319792.
303. Vano E, Frija G., Stiller W. et al. Harmonisation of imaging dosimetry in clinical practice: practical approaches and guidance from the ESR EuroSafe Imaging initiative. *Insights Imaging.* 2020 Mar 30;11(1):54. doi: 10.1186/s13244-020-00859-6. PMID: 32232684; PMCID: PMC7105556.
304. ACR recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection. <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection>. Accessed on 4.16.2020
305. Paulo G., Damilakis J., Tsapaki V. et al. Diagnostic Reference Levels based on clinical indications in computed tomography: a literature review. *Insights Imaging.* 2020 Aug 17;11(1):96. doi: 10.1186/s13244-020-00899-y. PMID: 32804275; PMCID: PMC7431477.
306. Pan L, Mu M., Yang P. et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *Am J Gastroenterol.* 2020 May;115(5):766–773. doi: 10.14309/ajg.0000000000000620. PMID: 32287140; PMCID: PMC7172492.
307. Chen A., Agarwal A., Ravindran N. et al. Are Gastrointestinal Symptoms Specific for Coronavirus 2019 Infection? A Prospective Case-Control Study From the United States. *Gastroenterology.* 2020 Sep;159(3):1161–1163.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.036. Epub 2020 May 16. PMID: 32422209; PMCID: PMC7229473.
308. Bhayana R., Som A., Li M. D. et al. Abdominal Imaging Findings in COVID-19: Preliminary Observations. *Radiology.* 2020 Oct;297(1): E207-E215. doi: 10.1148/radiol.2020201908. Epub 2020 May 11. PMID: 32391742; PMCID: PMC7508000.
309. Fang Y., Zhang H., Xie J. et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology.* 2020 Aug;296(2): E115-E117. doi: 10.1148/radiol.2020200432. Epub 2020 Feb 19. PMID: 32073353; PMCID: PMC7233365.
310. Goldberg-Stein S, Fink A., Paroder V. et al. Abdominopelvic CT findings in patients with novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Abdom Radiol (NY).* 2020 Sep;45(9):2613–2623. doi: 10.1007/s00261-020-02669-2. Epub 2020 Aug 6. PMID: 32761402; PMCID: PMC7406871.
311. Cholankeril G., Podboy A., Aivaliotis V. I. et al. High Prevalence of Concurrent Gastrointestinal Manifestations in Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: Early Experience From California. *Gastroenterology.* 2020 Aug;159(2):775–777. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.008. Epub 2020 Apr 10. PMID: 32283101; PMCID: PMC7194555.
312. Abdelmohsen M. A., Alkandari B. M., Gupta V. K., ElBeheiry A. A. Diagnostic value of abdominal sonography in confirmed COVID-19 intensive care patients. *Egypt J Radiol Nucl Med.* 51, 198 (2020). Doi:10.1186/s43055-020-00317-9
313. Guo T, Li X, Yang X, et al. Gadoteric acid-enhanced hepatobiliary-phase magnetic resonance imaging for pyrrolizidine alkaloid-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome and association with liver function. *Sci. Rep.* 2019; 9:1231.
314. Li X., Yang X., Xu D. et al. Magnetic resonance imaging findings in patients with pyrrolizidine alkaloid-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2017;15:955–957.
315. Luo S., Zhang X., Xu H. Don't overlook digestive symptoms in patients with 2019 novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020 Jun;18(7):1636–1637. doi: 10.1016/j.cgh.2020.03.043. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32205220; PMCID: PMC7154217.
316. Nakatis Ya. A., Ratnikov V. A., Kashchenko V. A. et al. Surgical care arrangement at the general hospital during the COVID-19 pandemic. *Extreme Medicine.* 2020; (4): 91–5. DOI: 10.47183/mes.2020.015
317. Prokop M., van Everdingen W., van Rees Vellinga T. et al. CO-RADS – A categorical CT assessment scheme for patients with suspected COVID-19: definition and evaluation. *Radiology.* 2020:201473
318. Ratnikova A. K. Additional possibilities of standard computed tomography of the lungs in the study of the organs of the gastrointestinal tract in patients with COVID-19 / Smolensk-Winter-2021. Sat. scientific. thesis. scientific-practical conf. with international participation online. Smolensk, 2021, 10 P. (in Russ.)
Ратникова А. К. Дополнительные возможности стандартного компьютерно-томографического исследования легких в изучении органов желудочно-кишечного тракта у больных COVID-19 / Смоленск-Зима-2021. Сб. науч. тез. науч.-практ. конф. с международным участием online. Смоленск, 2021. – с. 10
319. Di Saverio S., Pata F., Gallo G. et al. Coronavirus pandemic and colorectal surgery: practical advice based on the Italian experience. *Colorectal Dis.* 2020 Jun;22(6):625–634. doi: 10.1111/codi.15056. Epub 2020 Jun 1. PMID: 32233064.
320. Rodriguez-Morales A. J., Cardona-Ospina J. A., Gutierrez-Ocampo E. et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020 Mar-Apr;34:101623. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101623. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32179124; PMCID: PMC7102608.
321. Diaz J. H. Hypothesis: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe COVID-19. *J Travel Med.* 2020;27(3): taaa041. doi:10.1093/jtm/taaa041
322. Zheng Y. Y., Ma Y. T., Zhang J. Y., Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(5):259-260. doi:10.1038/s41569-020-0360-5
323. Abassi Z., Assady S., Khoury E. E., Heyman S. N. Letter to the Editor: Angiotensin-converting enzyme 2: an ally or a Trojan horse? Implications to SARS-CoV-2-related cardiovascular complications. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2020; 318(5): H1080-H1083. doi:10.1152/ajpheart.00215.2020
324. Vaduganathan M., Vardeny O., Michel T., McMurray J. V., Pfeffer M. A., Solomon S. D. Renin-Angiotensin Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1653-1659. doi:10.1056/NEJMs2005760
325. Gheblawi M., Wang K., Viveiros A., et al. Angiotensin Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circ Res.* 2020;126(10):1456-1474. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.317015.

326. South A. M., Diz D. I., Chappell M. C. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2020;318(5): H1084-H1090. doi:10.1152/ajpheart.00217.2020.
327. Ferrario C. M., Jessup J., Chappell M. C. et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation.* 2005; 111:2605–10.
328. Burchill L. J., Velkoska E., Dean R. G., Griggs K., Patel S. K., Burrell L. M. Combination renin-angiotensin system blockade and angiotensin-converting enzyme 2 in experimental myocardial infarction: implications for future therapeutic directions. *Clin Sci (Lond).* 2012; 123: 649–58.
329. Furuhashi M, Moniwa N, Mita T, et al. Urinary angiotensin-converting enzyme 2 in hypertensive patients may be increased by olmesartan, an angiotensin II receptor blocker. *Am J Hypertens.* 2015; 28: 15–21.
330. Halliday B. P., Wassall R., Lota A. S., et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet.* 2019; 393: 61–73.
331. Kerneis M, Ferrante A, Guedeney P, Vicaut E, Montalescot G. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and renin-angiotensin system blockers: A review and pooled analysis. *Arch Cardiovasc Dis.* 2020 Oct 22: S1875–2136(20)30219–9.
332. Ren L, Yu S, Xu W, Overton JL, Chiamvimonvat N, Thai PN. Lack of association of antihypertensive drugs with the risk and severity of COVID-19: A meta-analysis. *J Cardiol.* 2020 Nov 2: S0914–5087(20)30353–1.
333. Nunes JPL. Mortality and use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in COVID 19 disease: a systematic review. *Porto Biomed J.* 2020 Nov 11;5(6): e085.
334. Martínez-Del Río J, Piqueras-Flores J, Nieto-Sandoval Martín de la Sierra P, Negreira-Caamaño M, Águila-Gordo D, Mateo-Gómez C, Salas-Bravo D, Rodríguez-Martínez M. Comparative analysis between the use of renin-angiotensin system antagonists and clinical outcomes of hospitalized patients with COVID-19 respiratory infection. *Med Clin (Engl Ed).* 2020 Dec 11;155(11):473–481. doi: 10.1016/j.medcle.2020.07.013. Epub 2020 Nov 12. PMID: 33209988; PMCID: PMC7659923.
335. Yokoyama Y, Aikawa T, Takagi H, Briasoulis A, Kuno T. Association of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors with mortality and testing positive of COVID-19: Meta-analysis. *J Med Virol.* 2021 Apr;93(4):2084–2089. doi: 10.1002/jmv.26588. Epub 2020 Oct 30. PMID: 33038021; PMCID: PMC7675602.
336. Meng J, Xiao G, Zhang J, He X, Ou M, Bi J, Yang R, Di W, Wang Z, Li Z, Gao H, Liu L, Zhang G. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Dec;9(1):757–760.
337. Zhang P, Zhu L., Cai J. Association of inpatient use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19. *Circ Res.* 2020;126:1671–1681.
338. Guo X., Zhu Y., Hong Y. Decreased mortality of COVID-19 with renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors therapy in patients with hypertension: a meta-analysis. *Hypertension.* 2020;76: e13–4.
339. Flacco ME, Acuti Martellucci C, Bravi F, Parruti G, Cappadona R, Mascitelli A, Manfredini R, Mantovani LG, Manzoli L. Treatment with ACE inhibitors or ARBs and risk of severe/lethal COVID-19: a meta-analysis. *Heart.* 2020 Oct;106(19):1519–1524.
340. Yang G, Tan Z, Zhou L, Yang M, Peng L, Liu J, Cai J, Yang R, Han J, Huang Y, He S. Effects of Angiotensin II Receptor Blockers and ACE (Angiotensin-Converting Enzyme) Inhibitors on Virus Infection, Inflammatory Status, and Clinical Outcomes in Patients With COVID-19 and Hypertension: A Single-Center Retrospective Study. *Hypertension.* 2020 Jul;76(1):51–58.
341. Lim JH, Cho JH, Jeon Y et al. Adverse impact of renin-angiotensin system blockade on the clinical course in hospitalized patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Sci Rep.* 2020 Nov 20;10(1):20250.
342. Hippisley-Cox J, Young D, Coupland C, Channon KM, Tan PS, Harrison DA, Rowan K, Aveyard P, Pavord ID, Watkinson PJ. Risk of severe COVID-19 disease with ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers: cohort study including 8.3 million people. *Heart.* 2020 Oct;106(19):1503–1511
343. Jeffrey K. Aronson, Robin E. Ferner. Drugs and the renin-angiotensin system in covid-19. Clinical effects are unpredictable, so treatment decisions must be tailored and pragmatic. *BMJ.* 2020;369: m1313 doi: 10.1136/bmj. m1313 (Published 2 April 2020) Page 2
344. Wang T. D. Renin-Angiotensin System Inhibitors and COVID-19: Potential Therapeutics Rather Than Perpetrators. *Acta Cardiol Sin.* 2020;36(3):179–182. doi:10.6515/ACS.202005_36(3).20200430A.
345. Kuba K., Imai Y., Rao S. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med.* 2005;11:875–879
346. Oganov R. G., Simanenkov V. I., Bakulin I. G., et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2019;18(1):5–66. (In Russ.) doi: 10.15829/1728–8800–2019–1–5–66
Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):5–66. Doi: 10.15829/1728–8800–2019–1–5–66
347. Burnier M., Bakris G., Williams B. Redefining diuretics use in hypertension: why select a thiazide-like diuretic? *Journal of Hypertension.* 2019;(37):1574–1586. DOI:10.1097/HJH.0000000000002088.
348. Zuo T, Zhang F, Lui GCY, Yeoh YK, et al. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology.* 2020 May 19: S0016–5085(20)34701–6. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.048.
349. Gu S, Chen Y, Wu Z, Chen Y, Gao H, Lv L, et al. Alterations of the Gut Microbiota in Patients with COVID-19 or H1N1 Influenza. *Clin Infect Dis.* 2020 Jun 4: ciaa709. doi: 10.1093/cid/ciaa709.
350. Tang L, Gu S, Gong Y, Li B, et al. Clinical significance of the correlation between changes in the major intestinal bacteria species and COVID-19 severity. *Engineering.* 2020. doi: 10.1016/j.eng.2020.05.013.
351. Archer DL, Kramer DC. The Use of Microbial Accessible and Fermentable Carbohydrates and/or Butyrate as Supportive Treatment for Patients With Coronavirus SARS-CoV-2 Infection. *Front Med (Lausanne).* 2020 Jun 5;7:292. doi: 10.3389/fmed.2020.00292
352. Morrow LE, Kollef MH, Casale TB. Probiotic prophylaxis of ventilator-associated pneumonia: a blinded, randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care*

- Med.* 2010 Oct 15;182(8):1058–64. doi: 10.1164/rcm.200912-1853OC.
353. Zeng J, Wang CT, Zhang FS, Qi F, et al. Effect of probiotics on the incidence of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients: a randomized controlled multicenter trial. *Intensive Care Med.* 2016 Jun;42(6):1018–28. doi: 10.1007/s00134-016-4303-x
 354. Di Renzo L, Merra G, Esposito E, De Lorenzo A. Are probiotics effective adjuvant therapeutic choice in patients with COVID-19? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020 Apr;24(8):4062–4063. doi: 10.26355/eur-rev_202004_20977. PMID: 32374010.
 355. Baud D, Dimopoulou Agri V, Gibson GR, Reid G, Giannoni E. Using Probiotics to Flatten the Curve of Coronavirus Disease COVID-2019 Pandemic. *Front Public Health.* 2020 May 8;8:186. doi: 10.3389/fpubh.2020.00186
 356. Sarkar P, Borah S, Sharma HK. Can microbial SCFA, Butyrate be the alternate Savior against COVID-19?. *Curr. Trends Pharm. Res.*, 2020, 7 (1): 11–14.
 357. d’Ettorre G, Ceccarelli G, Marazzato M, et al. Challenges in the Management of SARS-CoV2 Infection: The Role of Oral Bacteriotherapy as Complementary Therapeutic Strategy to Avoid the Progression of COVID-19. *Front Med (Lausanne).* 2020 Jul 7;7:389. doi: 10.3389/fmed.2020.00389
 358. He LH, Ren LF, Li JF, Wu YN, Li X, Zhang L. Intestinal Flora as a Potential Strategy to Fight SARS-CoV-2 Infection. *Front Microbiol.* 2020 Jun 9;11:1388. doi: 10.3389/fmicb.2020.01388
 359. Saville S., Ouwehand A. Immune Impacts of Probiotics, Prebiotics and Synbiotics. International Probiotics Association (IPA) Education and Communications Committee. Available at: <http://internationalprobiotics.org/immune/> [Accessed 10 August 2020].
 360. ISAPP board of directors. How some probiotic scientists are working to address COVID-19. Available at: <https://isappscience.org/how-some-probiotic-and-prebiotic-scientists-are-working-to-address-covid-19/> [Accessed 10 August 2020].
 361. Katie McCallum. Post-COVID Syndrome: What Should You Do If You Have Lingering COVID-19 Symptoms? <https://www.houstonmethodist.org/blog/articles/2020/nov/post-covid-syndrome-what-should-you-do-if-you-have-lingering-covid-19-symptoms> [Accessed 10 August 2020]
 362. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T et al. Attributes and predictors of Long-COVID: analysis of COVID cases and their symptoms collected by the Covid Symptoms Study App. *MedRxiv.* 2020.10.19.20214494; doi: 10.1101/2020.10.19.20214494
 363. Garg P, Arora U, Kumar A, Wig N. The “post-COVID” syndrome: How deep is the damage?. *J Med Virol.* 2021;93(2):673–674. doi:10.1002/jmv.26465
 364. Gavriatopoulou M., Korompoki E., Fotiou D. et al. Organ-specific manifestations of COVID-19 infection. *Clin. Exp. Med.*, 27 (2020), pp. 1–14, 10.1007/s10238-020-00648-x; Horvath L, Lim J. W. J., Taylor J. W. et al. Smell and taste loss in COVID-19 patients: assessment outcomes in a Victorian population. *Acta Otolaryngol* 2020: 1–5
 365. Yong, S. J. Long-Haul COVID-19: Putative Pathophysiology, Risk Factors, and Treatments. *Preprints.* 2020, 2020120242. doi: 10.20944/preprints202012.0242.v1
 366. 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. *medRxiv* [Preprint]. 2021 Jan 30:2021.01.27.21250617. doi: 10.1101/2021.01.27.21250617. PMID: 33532785; PMCID: PMC7852236.
 367. 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. Epub ahead of print. PMID: 33524866; PMCID: PMC7816593.
 368. 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.
 369. 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.
 370. 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.
 371. 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). Doi: 10.1038/s41423-020-00550-2
 372. Pagano N., Laurent-Rolle M., Hsu J. C. et al. Detection of long SARS-CoV-2 nucleocapsid sequences in peripheral blood monocytes collected soon after hospital admission. *bioRxiv.* 2020.12.16.423113; doi: 10.1101/2020.12.16.423113
 373. Boumaza A., Gay L., Mezouar S. et al. Monocytes and macrophages, targets of SARS-CoV-2: the clue for Covid-19 immunoparalysis. *bioRxiv.* 2020.09.17.300996; doi: 10.1101/2020.09.17.300996
 374. 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
 375. 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.
 376. 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
 377. 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.
 378. Garvin MR, Alvarez C, Miller JL, 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.
 379. 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. *Int J Infect Dis.*

- 2020 Nov;100:327–332. doi: 10.1016/j.jid.2020.09.016. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32920235; PMCID: PMC7529115.
380. Mönkemüller K, Fry L, Rickes S. COVID-19, coronavirus, SARS-CoV-2 and the small bowel. *Rev Esp Enferm Dig.* 2020 May;112(5):383–388. doi: 10.17235/reed.2020.7137/2020. PMID: 32343593
381. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020;367(6483):1260–3. DOI: 10.1126/science.abb2507
382. Lamprecht B. Gibt es ein Post-COVID-Syndrom? [Is there a post-COVID syndrome?]. *Pneumologe (Berl).* 2020 Oct 8:1–4. (In German.) doi: 10.1007/s10405–020–00347–0. Epub ahead of print. PMID: 33052198; PMCID: PMC7543035.
383. Perrin R, Riste L, Hann M, Walther A, Mukherjee A, Heald A. Into the looking glass: post-viral syndrome post COVID-19. *Med Hypotheses.* 2020;144:110055. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110055
384. Bektas A, Schurman SH, Franceschi C, Ferrucci L. A public health perspective of aging: do hyper-inflammatory syndromes such as COVID-19, SARS, ARDS, cytokine storm syndrome, and post-ICU syndrome accelerate short- and long-term inflammaging? *Immun Ageing.* 2020;17:23. doi: 10.1186/s12979–020–00196–8
385. Lopez M, Bell K, Annaswamy T, Juengst S, Ifejika N. COVID-19 guide for the rehabilitation clinician: a review of nonpulmonary manifestations and complications. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2020; 99(8):669–673. doi: 10.1097/PHM.0000000000001479
386. Amenta E.M., Spallone A., Rodriguez-Barradas M. C. et al. Post-Acute COVID-19: An Overview and Approach to Classification. *Open Forum Infect. Dis.* [Internet] 2020 [cited 2020 Dec 13]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7665635/>
387. Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, et al. Post-acute COVID-19 Syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *J Infect.* 2021 Mar;82(3):378–383. doi: 10.1016/j.jinf.2021.01.004. Epub 2021 Jan 12. PMID: 33450302; PMCID: PMC7802523.
388. 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>
389. 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/1Z9LY72WbuYotS4zmqRdXpbX-KplHRafU/view>
390. Tenforde MW. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network – United States, March–June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Jul 31;69(30):993–998. doi: 10.15585/mmwr.mm6930e1. PMID: 32730238; PMCID: PMC7392393.
391. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA.* 2020;324(6):603–605. doi: 10.1001/jama.2020.12603
392. Hui DS, Joynt GM, Wong KT, et al. Impact of severe acute respiratory syndrome (SARS) on pulmonary function, functional capacity and quality of life in a cohort of survivors. *Thorax.* 2005;60(5):401–409. doi: 10.1136/thx.2004.030205
393. Burnham EL, Hyzy RC, Paine R, 3rd, et al. Chest CT features are associated with poorer quality of life in acute lung injury survivors. *Crit. Care Med.* 2013;41(2):445–456. doi: 10.1097/CCM.0b013e31826a5062
394. Tang XJ, Chen CC et al. Long-term follow-up of 5 survivors after the first outbreak of human infections with avian influenza A(H7N9) virus in Shanghai, China. *Chin Med J.* 2016;129:2128–2130. doi: 10.4103/0366–6999.189061
395. Marchiori E, Hochegger B, Zanetti G. Organising pneumonia as a late abnormality in influenza A (H1N1) virus infection. *Br J Radiol.* 2012;85:841. doi: 10.1259/bjr/91363092
396. Tian S, Xiong Y, Liu H, Nui L, Guo J, Liao M, Xiao SY. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod Pathol.* 2020;33:1007–1014. doi: 10.1038/s41379–020–0536-x
397. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* Published online January 8, 2021. Doi: 10.1016/S0140–6736(20)32656–8
398. Ridruejo E., Soza A. The liver in times of COVID-19: what hepatologists should know. *Ann Hepatol.* 19 (2020), pp. 353–358. Doi: 10.1016/j.aohep.2020.05.001
399. Fierro N.A. COVID-19 and the liver: What do we know after six months of the pandemic? *Ann Hepatol.* 2020 Nov–Dec;19(6):590–591. doi: 10.1016/j.aohep.2020.09.001. Epub 2020 Sep 18. PMID: 32956871; PMCID: PMC7500273.
400. GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systemic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 5 (2020), pp. 245–266. Doi: 10.1016/S2468–1253(19)30349–8
401. Sonia A. Lozano-Sepulveda, Galan-Huerta K., Martínez-Acuña N. Et al. SARS-CoV-2 another kind of liver aggressor, how does it do that? *Annals of Hepatology.* Vol. 19, Is. 6, 2020, p. 592–596. Doi: 10.1016/j.aohep.2020.08.062
402. Guan, W. J. Zheng-yi Ni, Hu Yu. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 382, 1708–1720 (2020)
403. El Moheb M. Gastrointestinal complications in critically ill patients with and without COVID-19. *JAMA.* 24, e2019400 (2020)
404. Song Y., Liu P., Shi XL. et al. SARS-CoV-2 induced diarrhea as onset symptom in patient with COVID-19. *Gut.* 2020. DOI: 10.1136/gutjnl-2020–320891
405. Perlot T, Penninger JM. ACE2 – from the renin-angiotensin system to gut microbiota and malnutrition. *Microbes Infect.* 2013;15(13):866–73. DOI: 10.1016/j.micinf.2013.08.003
406. Leung WK, To KF, Chan PK, et al. Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. *Gastroenterology.* 2003;125(4):1011–7. DOI: 10.1016/j.gastro.2003.08.001
407. Klimpel KR, Molloy SS, Thomas G, et al. Anthrax toxin protective antigen is activated by a cell-surface protease with the sequence specificity and catalytic properties of furin. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992;89:10277–81. DOI: 10.1073/pnas.89.21.10277
408. Yeoh YK, Zuo T, Lui GC, et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut.* 2021 Apr;70(4):698–706. doi: 10.1136/gutjnl-2020–323020. Epub 2021 Jan 11. PMID: 33431578; PMCID: PMC7804842.

409. Liu F, Long X, Zhang B, Zhang W, Chen X, Zhang Z. ACE2 Expression in Pancreas May Cause Pancreatic Damage After SARS-CoV-2 Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Aug;18(9):2128–2130.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.040. Epub 2020 Apr 22. PMID: 32334082; PMCID: PMC7194639
410. Kamal M, Abo Omirah M, Hussein A, Saeed H. Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. *Int J Clin Pract*. 2020: e13746.
411. Wade D. T. Rehabilitation after COVID-19: an evidence-based approach. *Clin Med (Lond)*. 2020 Jul;20(4):359–365. doi: 10.7861/clinmed.2020–0353. Epub 2020 Jun 9. PMID: 32518105; PMCID: PMC7385804.
412. 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.
413. 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
414. Malyavin A.G., Adasheva T. V., Babak S. L., Gubernorova E. E., Uvarova O. V. Medical rehabilitation of patients who have undergone COVID-19 infection. Methodological recommendations (approved at the meeting of the Presidium of the RSMOT on June 15, 2020, minutes No. 2) Moscow 2020. 65 p. (In Russ.)
 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.
415. Wang F, Wang H, Fan J. et al. Pancreatic injury patterns in patients with COVID-19 pneumonia [published online ahead of print, 2020 Apr 1]. *Gastroenterology*. 2020; doi:10.1053/j.gastro.2020.03.055
416. Han C., Duan C., Zhang S. et al. Digestive Symptoms in COVID-19 Patients With Mild Disease Severity: Clinical Presentation, Stool Viral RNA Testing, and Outcomes. *Am J Gastroenterol*. 2020 Jun;115(6):916–923. doi: 10.14309/ajg.0000000000000664. PMID: 32301761; PMCID: PMC7172493.
417. Ling Y., Xu S. B., Lin Y. X. et al. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. *Chin Med J (Engl)*. 2020 May 5;133(9):1039–1043. doi: 10.1097/CM9.0000000000000774. PMID: 32118639; PMCID: PMC7147278.
418. 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
419. 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
420. 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.
421. 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>
422. Gris J. C., Perez-Martin A., Quéré I., Sotto A. COVID-19 associated coagulopathy: The crowning glory of thrombo-inflammation concept. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2020 Jun;39(3):381–382. doi: 10.1016/j.accpm.2020.04.013. Epub 2020 May 4. PMID: 32418867; PMCID: PMC7196534.
423. 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
424. 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
425. Kryukov A. E. [Features of intestinal microbiocenosis in young people with community-acquired pneumonia]. *Cand. Med. Sciences*: 14.00.05. SPb., 2006. 27 p. (In Russ.)
 Крюков, А. Е. Особенности кишечного микробиоценоза у лиц молодого возраста с внебольничной пневмонией: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.05 / Крюков Александр Евгеньевич. – СПб., 2006. – 27 с.

ХІХ. ПРИЛОЖЕНИЕ А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Гриневиц Владимир Борисович, д.м.н., профессор, заведующий 2 кафедрой (терапии усовершенствования врачей)

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

Педь Владимир Иванович, д.м.н., профессор 2 кафедры (терапии усовершенствования врачей)

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

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

Губонина Ирина Владимировна, к.м.н., доцент 2 кафедры (терапии усовершенствования врачей)

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

Ситкин Станислав Игоревич, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С. М. Рысса

Лазебник Леонид Борисович, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии; президент Научного общества гастроэнтерологов России; вице-президент Российского научного медицинского общества терапевтов

Голованова Елена Владимировна, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии

Белоусова Елена Александровна, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой гастроэнтерологии

Макарчук Павел Александрович, к.м.н., старший научный сотрудник отделения гастроэнтерологии и гепатологии

Еремина Елена Юрьевна, Зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней Национального исследовательского, д.м.н., профессор, главный внештатный гастроэнтеролог Минздрава Республики Мордовия

Сарсенбаева Айман Силкановна, д.м.н., профессор кафедры терапии, декан Института дополнительного профессионального образования

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

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

Vladimir B. Grinevich, Head of 2nd Therapy department of postgraduate education, DSci, professor; *Scopus Author ID: 7005167197, ORCID: 0000-0002-1095-8787*

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

Vladimir I. Ped, M. D., D. Sc. (Medicine), Professor of 2nd Therapy department of postgraduate education

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

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

Irina V. Gubonina, associate professor of 2nd Therapy department of postgraduate education, PhD, associate professor

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

Stanislav I. Sitkin, Ph.D., Dr. med., associate professor of the Department of Propedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss; *Scopus ID: 6603071466, ORCID: 0000-0003-0331-0963*

Leonid B. Lazebnik, Vice President of the RSMST, President of the GSSR, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Polyclinic Therapy; *Scopus Author ID: 7005446863, ORCID: 0000-0001-8736-5851*

Elena V. Golovanova, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Polyclinic Therapy; *Scopus Author ID: 6603930365*

Elena A. Belousova, Dr. Med. Sciences, Professor, Head of Dept. of Gastroenterology; *Scopus Author ID: 24278783200*

Pavel A. Makarchuk, Ph.D., Senior Researcher of the Department of Gastroenterology and Hepatology

Elena Yu. Eremina, Head. Department of Propedeutics of Internal Diseases of the National Research, MD, professor, chief freelance gastroenterologist of the Ministry of Health of the Republic of Mordovia

Aiman S. Sarsenbaeva, Department of Therapy ICPE, Professor, Doctor of Medical Sciences; *Scopus Author ID: 8580282400*

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

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

Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., проф., в.н.с., научный руководитель Института Фармакоинформатики; в.н.с. ФИЦ ИУ РАН

Olga A. Gromova, Doctor of Medical Sciences, Prof., Leading Researcher, *ORCID: 0000-0002-7663-710X*

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

Vyacheslav V. A. Ratnikov, DSci, professor, deputy general director – medical director, radiologist
ORCID: 0000-0002-9645-840

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

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

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

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

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

XX. ПРИЛОЖЕНИЕ А2. Методология разработки клинических рекомендаций

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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