



DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-176-4-3-18

Особенности ведения больных с гастроэнтерологической патологией в условиях пандемии COVID-19

Гриневич В.Б.¹, Кравчук Ю.А.¹, Ткаченко Е.И.¹, Першко А.М.¹, Педь В.И.¹, Сас Е.И.¹, Губонина И.В.¹, Лазебник Л.Б.², Стефанюк О.В.^{2,3}

¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медицинский стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», Москва, Россия

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Features of management of patients with gastroenterological pathology in the conditions of the COVID-19 pandemic

V.B. Grinevich¹, Yu.A. Kravchuk¹, E.I. Tkachenko¹, A.M. Pershko¹, V.I. Ped¹, I.E. Sas¹, I.V. Gubonina¹, L.B. Lazebnik², O.V. Stefanyuk^{2,3}

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St Petersburg, Russia

² FSEBI of HE "A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

³ Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Centre for Therapy and Preventive Medicine" of the Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

Для цитирования: Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Ткаченко Е.И., Першко А.М., Педь В.И., Сас Е.И., Губонина И.В., Лазебник Л.Б., Стефанюк О.В. Особенности ведения больных с гастроэнтерологической патологией в условиях пандемии COVID-19. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;176(4): 3–18. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-176-4-3-18

For citation: Grinevich V.B., Kravchuk Yu.A., Tkachenko E.I., Pershko A.M., Ped V.I., Sas I.E., Gubonina I.V., Lazebnik L.B., Stefanyuk O.V. Features of management of patients with gastroenterological pathology in the conditions of the COVID-19 pandemic. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;176(4): 3–18. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-176-4-3-18

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

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

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

Першко Анатолий Михайлович, 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)

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

Лазебник Леонид Борисович, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии

Стефанюк Оксана Владимировна, научный сотрудник отдела изучения биологических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний

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

Yuri A. Kravchuk, M. D., D. Sc. (Medicine), Professor of 2nd Therapy department of postgraduate education

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

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

Anatoly M. Pershko, MD, Professor of 2nd Therapy department of postgraduate education

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

Leonid B. Lazebnik, professor Department of Outpatient Therapy, Doctor of Medical Sciences

Oksana V. Stefanyuk, researcher of the Department of Biological Markers of Risk of Chronic Non-Communicable Diseases; *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9331-5906*

✉ **Corresponding author:**

Кравчук Юрий Алексеевич

Yuri A. Kravchuk

kravchuk2003@mail.ru

Резюме

Частое поражение органов пищеварения при новой коронавирусной инфекции, а также ее сочетание с гастроэнтерологической патологией усложняет весь комплекс лечебно-диагностических мероприятий в отношении таких пациентов. Понимание проблемы затрудняет большое количество противоречивых научных данных различной степени доказательности.

В статье описаны механизмы поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) коронавирусом SARS-CoV-2 — экспрессия рецепторов ACE2 на клетках органов ЖКТ, индукция воспаления и нарушение проницаемости слизистой оболочки ЖКТ, изменение состава и функции микробиоты кишечника, нарушение взаимодействия оси «кишка-легкие». Показаны особенности клинической картины, влияющие на прогноз развития заболевания, разъясняются особенности обследования, предложены методы лечения и нутритивной поддержки.

Ключевые слова: coronavirus SARS-CoV-2, энтероциты, микробиота, диарея, нутритивная поддержка

Summary

Frequent damage to the digestive system with a new coronavirus infection, as well as its combination with gastroenterological pathology complicates the whole complex of therapeutic and diagnostic measures for such patients.

Understanding the problem is complicated by a large number of conflicting scientific data of varying degrees of evidence.

The article describes the mechanisms of gastrointestinal tract (gastrointestinal tract) affection by coronavirus SARS-CoV-2 — induction of inflammation and violation of the permeability of the gastrointestinal mucosa, changes in the composition and function of the intestinal microbiota, impaired intestinal-lung axis interaction. Features of the clinical picture affecting the prognosis of the disease, explains the features of the examination, and suggests treatment methods. The article shows the features of the clinical picture that affect the prognosis of the disease, explains the features of the examination, suggests methods of treatment and nutritional support.

Keywords: coronavirus SARS-CoV-2, enterocytes, microbiota, diarrhea, nutritional support

Частое поражение органов пищеварения при новой коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2), а также ее возможное сочетание с гастроэнтерологической патологией усложняет весь комплекс лечебно-диагностических мероприятий в отношении таких пациентов, предполагает модификацию действующих

подходов и клинических рекомендаций. Понимание проблемы затрудняет большое количество противоречивых научных данных различной степени доказательности. В настоящее время проводятся рандомизированные исследования, по результатам которых информация будет обновляться.

Гастроэнтерологические проявления COVID-19

Проникновение коронавируса SARS-CoV-2 в клетки-мишени, к которым также относится имеющий рецепторы (ангиотензинпревращающего фермента II типа) ACE2 эпителии слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (энтероциты), является начальным этапом заражения инфекцией. У некоторых больных при этом могут развиваться минимальные явления острого энтерита [1, 2, 3].

Ослабленный местный иммунитет и повышенная проницаемость кишечного барьера могут способствовать проникновению вируса в кровь и развитию вирусемии. Гликопротеин коронавируса имеет тропность к эндотелиоцитам, содержащим рецепторы ACE2, что обуславливает поражение паренхиматозных органов, в том числе печени, и слизистых оболочек [2].

Особенности клинической картины

Кроме клинических признаков острой респираторной вирусной инфекции при COVID-19 среди первых симптомов могут быть диарея, тошнота, рвота [1, 10].

Проведенные исследования показывают достаточно неоднородные данные по частоте симптомов

возникновения желудочно-кишечных симптомов у больных COVID-19 связано со значительной экспрессией рецепторов ACE2 в железистом эпителии желудка, двенадцатиперстной кишки и прямой кишки, холангиоцитах [4–9].

Описаны следующие механизмы поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) коронавирусом SARS-CoV-2:

- экспрессия рецепторов ACE2 на клетках органов ЖКТ;
- индукция воспаления и нарушение проницаемости слизистой оболочки ЖКТ;
- изменение состава и функции микробиоты кишечника, нарушение взаимодействия оси «кишка-легкие» [7].

поражения органов пищеварения при манифестации заболевания. У больных с респираторными проявлениями COVID-19 выявлялась анорексия (часто), тошнота, рвота (нечасто), диарея (часто), боль в животе (редко). У половины заболевших с признаками поражения ЖКТ в стуле

обнаруживалась РНК коронавируса SARS – CoV-2 [11, 12]. Развитие диареи во время госпитализации также могло быть обусловлено применением антибиотиков [7].

При инфекции COVID-19 у 50% пациентов отмечался транзиторный подъем активности трансаминаз, уровня билирубина (до 2 норм), обусловленный как гиперактивацией иммунитета, цитокиновой агрессии, усилением воспаления (bystander hepatitis), так и повреждением вирусом холангиоцитов, а также гепатотоксическим действием используемых лекарственных препаратов [13, 14, 15, 16].

Влияние на прогноз. Специальные прогностические шкалы, включающие гастроэнтерологические симптомы не разработаны. У пациентов с гастроинтестинальными проявлениями отмечены более длительные сроки госпитализации [12], достоверно чаще встречались тяжелые и критические формы заболевания (в 22,97% и 31,08% случаев), чем у пациентов, без признаков поражения ЖКТ (у 8,14% и 20,45% больных) [17]. Боль в животе была чаще при тяжелом течении COVID-19 с госпитализацией в отделение реанимации и интенсивной терапии [18].

Необходимость дальнейших научных изысканий предполагает работа иранских исследователей, которые провели всестороннее обследование больных

(без симптомов заболеваний дыхательной системы) с гастроэнтерологическими жалобами, резистентными к стандартной терапии. У них был обнаружен коронавирус SARS-CoV-2 и различные формы поражения легких при КТ органов грудной клетки [19].

Рациональным объяснением полученного феномена является концепция нарушения проницаемости слизистой ЖКТ, как основы патогенеза большинства заболеваний внутренних органов [20, 21]. Точкой взаимодействия макроорганизма и его микроокружения является важнейший функциональный элемент микробно-тканевого комплекса ЖКТ – барьер слизистой оболочки, а его проницаемость определяется как ключевая опция в реализации механизмов адаптации, гомеостаза и возникновения заболеваний [22, 23]. Именно на этом уровне начинается формирование таких патофизиологических феноменов как хроническое системное воспаление, инсулинорезистентность, эндотелиальная дисфункция, которые составляют соматический статус пациента, в том числе и при инфицировании коронавирусом SARS-CoV-2. В дальнейших исследованиях предстоит уточнить частные патофизиологические механизмы взаимосвязи возникновения цитокинового шторма с развитием пневмонии, дыхательной недостаточности, острого респираторного дистресс-синдрома, тяжелого полиорганного поражения, сепсиса.

Особенности обследования

- уточнение жалоб со стороны органов пищеварения: анорексия, нарушения стула, метеоризм, тошнота, рвота, боль в животе;
- физикальное обследование с установлением степени тяжести состояния пациента, обязательно должно включать исследование (осмотр живота, пальпация, перкуссия) органов брюшной полости с определением зон урчания, болезненности при глубокой пальпации, размеров печени и селезенки по Курлову. Необходимо выяснение характеристик стула: частота за сутки, объем, форма (консистенция), цвет, запах, патологические примеси [1, 2];
- дополнительно к лабораторному обследованию: АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, билирубин;
- УЗИ органов брюшной полости (при наличии клинических и лабораторных признаков поражения печени).

Особенности лечения

Лечение гастроинтестинальных симптомов у больных новым коронавирусом проводится в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

Для укрепления иммунной резистентности слизистой оболочки ЖКТ и дыхательного тракта необходимо назначение препаратов, обеспечивающих восстановление защитного барьера. Китайские рекомендации указывают на важность поддержания баланса кишечной микрофлоры с помощью модуляторов (пребиотиков, пробиотиков) и нутритивной поддержки [24]. Исходя из установленного общепатологического факта влияния микробиоты на неспецифическую резистентность [25], требует изучения возможность применения с целью профилактики, дополнительного лечения и в период реконвалесценции про-, пре- и особенно метабитиков, в первую очередь, отечественного производства (бактистатин, энтеросгель и др.)

Основываясь на концепции повышенной проницаемости слизистой оболочки 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 слизистой оболочки ЖКТ – молекула ребамипида (ребагит). Его действие на слизистую оболочку 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 ребамипида относятся восстановление качественного (нормализует уровень мукопротеинов и альфа-дефензинов) и количественного состава слоя слизи, увеличение экспрессии белков плотных контактов окклюдина, гликозамингликанов, нейтрализация свободных радикалов, стимуляция ангиогенеза. Отдельно необходимо отметить способность Ребагита 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) [26, 27]. Ряд работ продемонстрировал положительное модулирующее влияние ребамипида в отношении микробиоты [28].

Воздействуя на одно из ключевых звеньев патогенеза болезней органов пищеварения – повышенную проницаемость слизистой оболочки, ребамипид (ребагит) существенно повышает эффективность лечения пациентов с хроническим гастритом, язвенной болезнью, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, НПВП-индуцированной гастропатией и энтеропатией, а также рядом других заболеваний [29–33].

Важным эффектом ребамипида является свойство снижать адгезию патогенных бактерий, включая *Helicobacter Pylori*, к слизистой ЖКТ, что повышает эффективность эрадикационной терапии [34, 35, 36].

Ребамипид в мировой практике широко используется для защиты слизистой оболочки ЖКТ от неблагоприятного действия ряда лекарственных средств, включая НПВП и препараты ацетилсалициловой кислоты в низких дозах, применяемых в кардиологии [37, 38, 39, 40].

Ребамипид имеет большую доказательную базу, свидетельствующую об эффективности лечения различных заболеваний ЖКТ, и включен

в клинические рекомендации российских и зарубежных врачебных ассоциаций [41–53].

Несмотря на то, что ребамипид разрабатывался и используется для лечения заболеваний ЖКТ, следующими исследованиями установлено, что он может восстанавливать защитный барьер других слизистых оболочек, включая количественный и качественный состав слизи дыхательных путей, и обладает терапевтическим потенциалом для снижения интенсивности воспалительных реакций в лёгких за счет ингибирования активации эпидермального фактора роста, снижения содержания провоспалительных цитокинов, повышенных при инфекции коронавирусом SARS-CoV-2: IL-1, IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1, TNF- α , а также способствует сохранению альвеолярного и мышечных слоёв [54–57].

Все вышеизложенное дает возможность рекомендовать лечебные подходы с использованием ребамипида пациентам с хроническими заболеваниями ЖКТ, эффективность терапии которых данным препаратом доказана, с целью повышения защитных свойств слизистых оболочек, достижения клинической ремиссии основного гастроэнтерологического заболевания и снижения риска тяжелого течения новой коронавирусной инфекции в случае их инфицирования.

Это позволило бы дополнительно защитить пациентов с имеющимися хроническими заболеваниями ЖКТ, которые также могут относиться к группе риска при инфекции COVID-19.

Диетические рекомендации

Диетологическое сопровождение пациентов с инфекцией COVID-19 предполагает быстрее разрешение воспалительного процесса, дезинтоксикацию организма, повышение иммунитета и общей реактивности организма, а также предотвращение возможных отрицательных влияний антибактериальной терапии. Противовоспалительный эффект диеты обеспечивается адекватным содержанием белков и жиров, ограничением углеводов до 200–250 г, поваренной соли до 4–6 г и увеличением продуктов, богатых солями кальция (молочные продукты). Для уменьшения интоксикации показано введение достаточного количества витаминов (особенно аскорбиновой кислоты) и жидкости (1500–2000 мл). Положительное влияние также оказывают продукты, богатыми витамином Р (черноплодная рябина, шиповник, черная смородина, лимоны) и солями фосфора и магния. Для профилактики осложнений антибактериальной терапии в рацион включают свежие фрукты и овощи, пищевую клетчатку (зубикор и др.), обладающих пре- и пробиотическим эффектом. Имеются данные, что лактоферрин блокирует место фиксации коронавируса SARS-CoV-2 на мембране клетки и уменьшает его проникновение [7].

Получены доказательства эффективности использования пребиотического комплекса, содержащего инактивированную культуру *Saccharomyces cerevisiae* (vini) сорбированную на пшеничные экстрадированные отруби (пищевые волокна) для коррекции нарушений кишечной микробиоты и восстановления естественного барьера слизистой

оболочки кишки у пациентов с различными соматическими заболеваниями [58].

Исключают продукты, содержащие щавелевую кислоту, которая способствует выведению кальция из организма (щавель, шпинат и др.).

Режим питания – 5–6 раз в сутки. Чрезвычайно важный фактор – своевременное выявление и коррекция питательной поддержки с учетом сопутствующей патологии.

При осложненных формах COVID-19 (пневмония) первые 1–3 дня заболевания предпочтительна жидкая пища: чай с лимоном, соки, минеральная вода негазированная, отвар шиповника, обезжиренный мясной бульон, нежирные кисломолочные напитки. В рацион вводят супы на бульоне или овощном отваре, суфле и пюре из мяса, яйца, отварную рыбу, творог, фруктовые и овощные пюре, печеные яблоки и т.д. Энергетическая ценность рациона составляет 1500–1600 ккал за счет ограничения жиров (30–40 г), белков (60 г) и умеренного уменьшения углеводов (250 г). В состав лечебного рациона могут вводиться питательные смеси класса «Пульмо» методом сипинга (Нутриэн Пульмо и др.) [59]. Смесь характеризуется повышенным содержанием белка и жира и пониженным содержанием углеводов, что способствует снижению образования CO_2 , положительно влияет на газообмен в легких и уменьшает респираторный коэффициент у больных с дыхательной недостаточностью. Белковый компонент смеси представлен легкоусвояемым белком молока. Соотношение казеина к сывороточным белкам равно 50:50. Жировой

компонент представлен смесью среднецепочечных триглицеридов (50%) и натуральных растительных масел: соевого (25%) и рапсового (25%). Не содержит лактозу и глютен.

Пациентам с клиническими признаками поражения кишечника целесообразно использовать короткопептидные препараты, а при хорошей кишечной функции можно применять препараты из цельных белков с относительно высокой калорийностью [24].

В случае перевода пациента на вспомогательную вентиляцию легких показано искусственное питание. Консенсус экспертов полагает [60, 61, 62], что энтеральное питание следует начинать через 12–24 часа после начала респираторной поддержки (ИБЛ) и гемодинамической стабилизации (после «ebb-phase»). Это способствует сохранению барьерной функции кишечника, модулирует иммунный ответ, уменьшает окислительный стресс, ограничивает кишечную транслокацию бактерий и токсинов, а также ослабляет тяжесть заболевания. Анализ результатов 21 РКИ, проведенный экспертами ASPEN (американское общество парентерального и энтерального питания и SCCM (общество неотложной медико-санитарной помощи) [61, 62] позволил установить, что предоставление раннего энтерального питания, по сравнению с его более поздним назначением, ассоциируется со значительным снижением показателей смертности и инфекционной заболеваемости.

Начинают зондовое питание с введения стандартной полимерной смеси 1,0 ккал/мл. Добавление

различного рода фармаконутриентов на ранних стадиях питания сопровождается увеличением показателей летальности. Объясняется это тем, что добавление критическим пациентам с нестабильной гемодинамикой иммуномодулирующих питательных смесей, например с аргинином, индуцирует активность ферментов, повышающих содержание в крови оксида азота, что вызывает еще большую нестабильность гемодинамики и нарушения функции органов. В зависимости от клинической ситуации введение питательных веществ производится болюсным способом или длительным непрерывным введением в желудок или тонкую кишку (15–16 часов, перерыв 8–9 часов). Болюсное введение питательных смесей осуществляется через желудочный зонд при условии сохранения функции пищеварения. Максимальный однократный объем вводимой питательной смеси не должен превышать 250–300 мл. Преимуществом такого подхода является сохранение физиологической последовательности функции пищеварения, меньшее pH в просвете желудка и возможность избежать бактериальной колонизации верхних отделов пищеварительного тракта. Длительное непрерывное введение питательных смесей проводится с помощью желудочного или кишечного зондов в течение 16–18 часов и с перерывом 6–8 часов. Преимуществом этого подхода является лучшая абсорбция нутриентов и реже – возникновение диарейного синдрома.

Рациональный объем вводимой изокалорической питательной смеси (1 ккал/мл) при различных режимах введения представлен в таблице 1.

Болюсное введение	Непрерывное введение
1 сут. 50 мл × 6 раз	30 мл/час (450 мл/сут)
2 сут. 100 мл × 6 раз	50 мл/час (750 мл/сут)
3 сут. 150 мл × 6 раз	75 мл/час (1125 мл/сут)
4 сут. 200 мл × 6 раз	100 мл/час (1500 мл/сут)
5 сут. 300 мл × 6 раз	120 мл/час (1800 мл/сут)

Таблица 1.
Объем изокалорической питательной смеси (1 ккал/мл) при различных режимах введения

Консенсус экспертов полагает, что в течение первых 72–96 часов тяжелого состояния пациентов уровень обеспеченности организма энергией примерно до 15 ккал/кг с полной поддержкой организма белком является наиболее оптимальным и характеризуется наименьшими показателями летальности. Убедительно показано, что метаболический статус реанимационных пациентов, который определяется стойким воспалением и гипоксией, не способен восстановить процессы анаболизма, в особенности, на ранних стадиях заболевания. Важно также помнить, что пациентам с пневмонией и сепсисом наиболее оптимальной стратегией является предоставление энтерального питания с энергетической ценностью рациона до 500 ккал/сут.

Возможно ли дополнить недостающую энергию энтерального питания методами парентерального питания? Ответ на этот вопрос дает ответ самое большое исследование критических пациентов EPaNIC (2011) [63]. Было установлено, что использование позднего парентерального питания (7 сутки) по сравнению с ранним парентеральным

питанием, как дополнения к энтеральному питанию, характеризовалось достоверным снижением числа инфекционных осложнений и сепсиса. Более того, раннее парентеральное питание по сравнению с поздним парентеральным питанием приводило к большей потере скелетной мускулатуры и впоследствии к развитию постреанимационной миопатии. Данный феномен объясняется нарушением процессов аутофагии и, возможно, нарушением процессов извлечения энергии и элиминации из клетки инфекционных возбудителей.

После перевода пациента с интенсивной терапии на палатный режим рекомендуется постепенно повысить энергетическую ценность суточного рациона (2400–2800 ккал с увеличением содержания белков (110–120 г), жиров (80–90 г) и некоторым ограничением углеводов (250–350 г) (в условиях стационара – вариант диеты с повышенным количеством белка). Это восполняет потери белка, стимулирует репаративные процессы, продукцию антител, а также профилактирует развитие лейкопении. Разрешается увеличение количества поваренной

соли до 10–12 г, включение в рацион продуктов, стимулирующих желудочную секрецию и внешне-секреторную деятельность поджелудочной железы

(мясные и рыбные бульоны, соусы, пряности, приправы, соки и т.д.). Количество приемов пищи может быть уменьшено до 4–5 раз в сутки.

Ведение больных с COVID-19 и гепатологическими заболеваниями

В опубликованных когортных исследованиях пациенты с хроническими заболеваниями печени не выделены как группы повышенного риска тяжести COVID-19, хотя у больных с декомпенсированным циррозом печени, острой печеночной недостаточностью (как и при другой тяжелой соматической патологии) при инфицировании SARS-CoV-2 риск летального исхода повышается. Также установлено, что повышенные уровни активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), снижение количества тромбоцитов и снижение содержания альбумина на момент поступления пациента с новой коронавирусной инфекцией в стационар были связаны с более высокой смертностью [64, 65].

Более чем у половины пациентов с инфекцией COVID-19 отмечаются повышение активности ферментов печени (АЛТ, АСТ, ГГТП), содержания билирубина, гепатоцеллюлярный или смешанный тип повреждения печени ассоциировался с прогрессированием заболевания COVID-19 [3, 75]. При этом, пациенты с тяжелым течением COVID-19, имели более высокие показатели дисфункции печени, а пациенты, имеющие симптомы новой коронавирусной инфекции, были более склонны к повышению уровня печеночных ферментов по сравнению с пациентами с субклиническим течением заболевания [67, 68].

Коронавирус SARS-CoV-2 через рецепторы ACE2 может непосредственно повреждать холангиоциты [66], а также эндотелиальные, перивенулярные клетки и, возможно, гепатоциты, в связи с чем, у зараженных пациентов развивается поражение печени [6, 67]. Наличие вирусных нуклеиновых кислот в ткани печени было подтверждено при исследовании биоптатов. При новой коронавирусной инфекции в печени выявлены такие гистологические признаки, как усиление апоптоза, наличие ацидофильных тел, увеличение гепатоцитов и их умеренный микровезикулярный стеатоз и умеренную лобулярную и портальную воспалительную активность [13–16, 68].

Помимо этого, в механизмах повреждения печени имеют существенное значение избыточная активация иммунитета с повышением уровня С-реактивного белка, сывороточного ферритина, активности лактатдегидрогеназы, цитокиновый «шторм» (повышение содержания IL-6, IL-2), увеличение печеночного воспаления, гипоксия и ишемия органа, коагулопатия с ДВС-синдромом (увеличение содержания D-димера), и лекарственная токсичность высоких доз противовирусных препаратов (лопинавир / ритонавир, ремдесивир, хлорохин, тоцилизумаб), антибиотиков и стероидов.

При хронических заболеваниях печени отмечен повышенный уровень экспрессии ACE2, что делает таких пациентов более восприимчивыми к коронавирусу и предполагает использование гепатотропных препаратов. Также за счет большей

чувствительности к печеночному повреждению SARS-CoV-2 пациентов с хроническими заболеваниями печени возможна реактивация и декомпенсация этих болезней [67, 68]. Кроме того, больные с декомпенсированными хроническими заболеваниями печени подвержены повышенному риску инфицирования вследствие имеющейся иммунной дисфункции [69].

Указанная позиция актуальна и для пациентов после трансплантации печени, а также для больных аутоиммунными заболеваниями печени, которые получают иммуносупрессивную терапию [13]. С другой стороны, имеются данные, требующие дальнейшего изучения, свидетельствующие, что иммуносупрессия может даже обеспечить некоторую защиту от иммунопатологических повреждений, которые, по-видимому, способствуют повреждению легких в случаях с более тяжелыми проявлениями болезни [70, 71]. Это может быть связано с влиянием на функции макрофагов в контексте гипервоспалительного синдрома, характеризующегося цитокиновым штормом с полиорганной недостаточностью [72].

Пока не установлено влияние вирусной инфекции хронического гепатита В (более распространенной в Китае, чем в Европе) на исход COVID-19 [11]. Известно, что системные вирусные инфекции часто связаны с преходящим повышением активности трансаминаз, которые могут отражать общую иммунную активацию или воспаление, вызванное циркулирующими цитокинами без значимого нарушения функции печени, феномен, называемый «реактивный гепатит». Это имеет место и у пациентов с COVID-19, у которых печеночная недостаточность отдельно не выделялась, даже в самых тяжелых и летальных случаях [11, 64]. Однако у пациентов с COVID-19 в критическом состоянии могут наблюдаться признаки нарушения функции печени [73, 74].

В целом необходимо отметить, что пациенты с циррозом и COVID-19 находятся в группе повышенного риска декомпенсации или развития острой/хронической печеночной недостаточности (ACLF), как было показано для инфекции гриппа [76].

В условиях пандемии COVID-19 для пациентов с хроническими заболеваниями печени, печеночными проявлениями новой коронавирусной инфекции, а также с целью предотвращения тяжелых осложнений инфекции SARS-CoV-2 со стороны печени, особое значение имеет рациональный, патогенетически обоснованный выбор гепатопротективного препарата.

В этой связи урсодезоксихолиевая кислота (УДХК) (Урсосан / Урсосан Форте) обладает несомненным приоритетом как базисный препарат терапии хронических диффузных заболеваний печени, оказывающий гепатопротективный

и цитопротективный эффект как в отношении гепатоцитов, так и холангиоцитов (клеток-мишеней для коронавируса), чего не установлено у гепатотропных средств, относящимся к другим группам молекул, а также обладающий 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 [77, 78].

Получены экспериментальные данные, свидетельствующие, что прием УДХК улучшал все 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 [79].

По результатам экспериментальных исследований на крысиной модели установлено, что УДХК

значительно уменьшала липополисахарид-индуцированный отек легких и воспалительные изменения в легких за счет стимуляции выведения жидкости из альвеол. Данный факт позволяет рассматривать препараты УДХК как перспективное средство в комплексной терапии отека легких – смертельного осложнения новой коронавирусной инфекции [80].

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 (на примере препарата Урсосан) регламентирует показания к применению при всех видах гепатитов, включая вирусные (без уточнения природы вируса), лекарственных поражений печени, что позволяет рассматривать препараты УДХК в терапии больных с новой коронавирусной инфекцией и сопутствующим поражением печени. Вследствие своих плейотропных эффектов, УДХК является также базисным препаратом и для пациентов с НАЖБП, коморбидная отягощенность которых составляет потенциальную группу риска тяжелого течения инфекции COVID-19.

Рекомендации для пациентов с хроническим заболеванием печени

Европейская ассоциация по изучению печени (EASL) и Европейское общество клинической микробиологии и инфекционных заболеваний (ESCMID) опубликовали позиционный документ,

в котором содержатся рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями печени во время текущей пандемии COVID-19 [13].

Амбулаторное лечение

Ведение и наблюдение пациентов с хроническими заболеваниями печени и тех, кто получает иммуносупрессивное лечение должно проводиться в специализированных отделениях или центрах. Тем не менее, эти учреждения в настоящее время также подвержены риску заражения COVID-19, что обязывает медперсонал выполнять общепринятые меры профилактики инфицирования: уменьшение прямого контакта, исключение пересечения потоков пациентов с тяжелым течением для оказания им медицинской/интенсивной терапии и пациентов с декомпенсированными заболеваниями печени, обеспечение достаточное расстояние между пациентами, сокращение времени ожидания и контакта с медицинским персоналом, ограничение количество личных контактов пациентов с хроническими заболеваниями печени и врачей с использованием телемедицинских визитов, телефонные звонки и др. [81].

Пациенты с неалкогольной жировой болезнью печени или стеатогепатитом, как правило, имеют сопутствующие метаболические заболевания, таких как диабет, гипертония и ожирение, что относит их к группе повышенного риска развития тяжелого течения COVID-19 [13].

В связи с инфекцией COVID-19 пациентам с аутоиммунным заболеванием печени в настоящее время не следует снижать дозу иммуносупрессивной терапии. Уменьшение следует рассматривать только по специальным показаниям (вызванная лекарствами лимфопения или бактериальная / грибковая суперинфекция) после консультации специалиста.

Важным элементом профилактики декомпенсации заболеваний печени является вакцинация против *Streptococcus pneumoniae* и гриппа [13].

У пациентов с компенсированным циррозом печени следует сделать акцент на наблюдение и скрининг риска развития кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода. Необходимо проводить неинвазивную оценку риска кровотечения (количество тромбоцитов или Baveno VI) [82].

Для пациентов с декомпенсированными заболеваниями печени дополнительно к вышеуказанным мероприятиям следует:

- тщательно исполнять Руководство по профилактике спонтанного бактериального перитонита и печеночной энцефалопатии;
- тестировать на SARS-CoV-2 пациентов с острой декомпенсацией или ACLF;
- регулярно тестировать на SARS-CoV-2 перед трансплантацией донора и реципиента;
- согласие на диагностические и терапевтические процедуры, связанные с трансплантацией печени, должно включать потенциальный риск внутрибольничного инфицирования COVID-19.

Пациентам после трансплантации печени в настоящее время не рекомендуется снижать иммуносупрессивную терапию. Уменьшение дозы должно рассматривать только при особых обстоятельствах (например, лимфопения, вызванная лекарствами, или бактериальная / грибковая суперинфекция) после консультации с специалистом [83].

Диагностические процедуры, связанные с печенью

- Фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС) должна выполняться для пациентов с риском развития кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода. По возможности необходимо проводить неинвазивную оценку риска кровотечения (количество тромбоцитов или Baveno VI). Эндоскопические процедуры связаны с повышенным риском распространения SARS-CoV-2. Показания к эндоскопическим процедурам у пациентов с COVID-19 должны ограничиваться чрезвычайными ситуациями, такими как желудочно-кишечное кровотечение, бактериальный холангит или другие угрожающие жизни условия.
- Ультразвуковое исследование может быть выполнено на основании доступных ресурсов в центре и оценки индивидуального риска.
- Биопсия печени – рекомендации зависят от локальной нагрузки системы здравоохранения и индивидуальных показаний для гистологической оценки. Исследование должно быть отложено у большинства пациентов с COVID-19 [13].

Стационарное лечение

При госпитализации пациентов с хроническими заболеваниями печени во время пандемии COVID-19 меры по предотвращению их заражения инфекцией

SARS-CoV-2 будут иметь первостепенное значение. Необходимо разделение потоков инфицированных и неинфицированных COVID-19 [84].

Рекомендации по лечению COVID-19

Принимая решение по эффективным дозировкам и оптимальным срокам лечения для пациентов с хроническими заболеваниями печени, следует учитывать возможные побочные эффекты. Это особенно важно в отношении межлекарственных взаимодействий у пациентов с определенными иммуносупрессивными методами лечения, при которых должны быть определены уровни циклоспорина, такролимуса, сиролимуса или эверолимуса. Кроме того, пациенты с нарушениями функции печени подвергаются

высокому риску развития лекарственного поражения печени (пациенты с циррозом класса В/С по Чайлд-Пью).

Необходимо помнить о возможности передозировки ацетаминофена (2–3 г / день считается безопасным у пациентов с циррозом печени без активного употребления алкоголя) [85].

У пациентов после трансплантации печени может потребоваться коррекция дозы ингибиторов кальцеурина и/или mTOR в зависимости от иницированной противовирусной терапии [13].

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) и COVID-19

Пациенты с ВЗК и риском развития COVID-19

У пациентов с болезнью Крона (БК) и язвенным колитом (ЯК) имеется потенциальный повышенный риск заражения COVID-19. Это связано, прежде всего, с часто получаемой иммуносупрессивной и иммуномодулирующей терапией для контроля ВЗК. Кроме того, необходимость нахождения в медицинских учреждениях в связи с получением

регулярных инфузий или проведением эндоскопических процедур может увеличить частоту контакта с носителями коронавируса SARS-CoV-2. Несмотря на это, имеющиеся в настоящее время ограниченные опубликованные данные не свидетельствуют о повышенной заболеваемости COVID-19 у пациентов ВЗК [86].

Влияние ВЗК на клиническое течение COVID-19

У пациентов с COVID-19 нередко развивается диарея, что может симулировать обострение и/или прогрессирование ВЗК [4]. Причем выделение коронавируса SARS-CoV-2 с фекалиями может сохраняться даже после элиминации вируса из респираторного тракта [87].

В настоящее время создан международный реестр пациентов с ВЗК и подтвержденным COVID-19 (SECURE-IBD) [88]. Из 959 зарегистрированных на момент написания статьи пациентов госпитализация потребовалась 320 (33%) в связи с тяжелым течением ВЗК или COVID-19 (или

обоими состояниями). 37 пациентов (4%) умерло, что несколько меньше, чем в опубликованных популяционных данных. Представлены данные об одинаковой заболеваемости и смертности у когорты пациентов с ВЗК и COVID-19 (6,2/1 случаев на 1000 человек) по сравнению с общей популяцией пациентов с COVID-19 в Испании (6,6/0,9 случаев на 1000 человек) [89]. Авторы рекомендуют всем пациентам с ВЗК, имеющим диарею, проводить исследование фекалий на наличие SARS-CoV-2 для предотвращения возможного фекально-орального пути распространения инфекции.

Влияние терапии ВЗК на течение COVID-19

Существующие в настоящее время рекомендации Британского Общества гастроэнтерологов (BSG) [90] и Международной Организации по изучению ВЗК (IOIBD) [87] предлагают разделение тактики ведения пациентов с ВЗК на три категории:

- 1) Больной с ВЗК, не зараженный SARS-CoV-2;
- 2) больной с ВЗК, инфицированный SARS-CoV-2;
- 3) пациент с ВЗК, с подтвержденным COVID-19, с или без активного воспаления кишечника.

Пациент с ВЗК, не инфицированный SARS-CoV-2

Рекомендуется продолжать текущую терапию ВЗК, поддерживая симптоматическую (клиническую) и эндоскопическую ремиссию. Пациенты с ВЗК должны строго соблюдать общие рекомендации по социальному дистанцированию, соблюдению гигиены рук и изолирования от больных с признаками ОРВИ.

В случае необходимости посещения центров ВЗК для продолжения биологической терапии пациенту необходимо пройти тест на наличие инфекции SARS-CoV-2 (ПЦР материала, полученного с помощью мазка из зева/носа).

Центр по проведению биологической терапии должен иметь протокол функционирования в условиях COVID-19: предварительная термометрия при входе, физикальный осмотр на наличие симптомов ОРВИ, адекватное расстояние между стульями/креслами для инфузий (минимум 1,5 м), оснащение масками и перчатками и обеспечение полной дезинфекции после ухода пациента.

Переключение с инфузионных на инъекционные формы биологической терапии не рекомендуется.

Пациент с ВЗК, инфицированный SARS-CoV-2, но без проявления COVID-19

В этом случае пациенты должны быть активно переведены на более низкие дозы преднизолона (<20 мг/сут) или на будесонид, когда это возможно. Следует временно прекратить прием тиопуринов, метотрексата и тофацитиниба. Доступные методы лечения моноклональными антителами (ингибиторы ФНО-α, устекинумаб или ведолизумаб) должна

быть отложены на 2 недели. Через 2 недели, если по-прежнему нет проявлений COVID-19, необходимо возобновить лечение моноклональными антителами. Дальнейшая разработка методов серологического тестирования антител IgM и IgG к SARS-CoV-2 позволит более точно мониторировать инфекцию и разработать рекомендации для лечения ВЗК.

Пациент с ВЗК с или без активного воспаления в кишечнике, имеющий клинические проявления COVID-19

Диетическое питание, терапия препаратами 5-АСК, топикальная ректальная терапия препаратами 5-АСК и будесонидом, антибактериальная терапия считаются безопасными и могут быть продолжены.

Пероральный будесонид, вероятно, так же является безопасным и может быть использован для контроля воспаления при ВЗК, за исключением случаев, когда пациент получает Лопинавир/ритонавир [1].

Следует избегать использования системных кортикостероидов, кроме случаев развития ОРДС, где они входят в группу препаратов упреждающей противовоспалительной терапии [1].

Тиопурины, метотрексат и тофацитиниб следует отменить на весь период острых проявлений COVID-19. Однако имеются публикации о том, что тиопурины и циклоспорин могут иметь анти-коронавирусное действие [91, 92].

Терапия анти-ФНО-α препаратами и устекинумабом так же должны быть отложены на период острых проявлений COVID-19. Однако опубликованы сведения о том, что подавление влияния воспалительных цитокинов при ВЗК (как, например, использование ингибиторов цитокинов) может не только контролировать воспаление в СО кишечника при ВЗК, но и предотвращать COVID-19 [93]. В настоящее время нет общепринятой тактики в отношении терапии ведолизумабом, но с учетом данных когортных исследований об отсутствии реактивации вирусных инфекций при хронических вирусных гепатитах и ВИЧ в случае лечения пациентов данным антиинтегриновым

препаратом, использование его, вероятно, является безопасным.

Согласованная экспертная позиция IOIBD вариантов терапевтической тактики ведения пациентов с ВЗК представлены в таблице 2.

В случае, если у пациента с ВЗК и COVID-19 имеются симптомы поражения ЖКТ (диарея, боли в животе), следует исключить другие, кроме инфекции SARS-CoV-2, причины. Прежде всего, необходимо исключить инфекцию *Clostridium difficile* и другие кишечные патогены. Затем следует оценить активность ВЗК с помощью неинвазивных маркеров воспаления: СРБ, фекальный кальпротектин, лактоферрин, а в особых случаях провести кросс-секционную визуализацию.

В условиях пандемии COVID-19 рекомендуется проводить эндоскопическое исследование только в экстренных случаях, когда требуется критическое изменение тактики лечения ВЗК или решение вопроса о хирургическом вмешательстве [94].

Для госпитализированных пациентов с тяжелым COVID-19 и риском неблагоприятных исходов терапия ВЗК отходит на второй план. При выборе терапии для COVID-19 необходимо учитывать следующие факторы: ограничение введения внутривенных стероидов тремя днями и данные о возможной роли циклоспорина [92] и такролимуса [95] в качестве терапии, которые препятствуют репликации вируса SARS-CoV-2.

Рекомендовано отправлять все случаи сочетания ВЗК и инфекции SARS-CoV-2 в международный регистр: COVIDIBD.org.

Пациенты с синдромом раздраженного кишечника (СРК) в условиях пандемии COVID-19

Нет данных, что клиническая картина заболевания у пациентов с СРК и COVID-19 отличается от таковой в общей популяции.

Таблица 2.

Терапевтическая тактика ведения пациентов с ВЗК в условиях пандемии COVID-19*

Примечание:

* <https://www.ioibd.org/ioibd-update-on-%20covid19-for-patients-with-crohns-disease-and-ulcerative-colitis/>. Доступ 31.03.2020

Препарат	Риск инфицирования SARS-CoV-2	Риск развития COVID-19	Тактика для профилактики инфицирования	Тест (+)/нет симптомов COVID-19	Тест (+)/симптомы COVID-19
5-АСК	Не повышает риск	Не повышает риск	Продолжать в той же дозе	Терапия продолжается	Терапия продолжается
Будесонид	Не повышает риск	Не повышает риск	Продолжать в той же дозе	Неизвестно	Неизвестно
Преднизолон ≥ 20 мг/д.	Повышает риск	Повышает риск	Снизить дозу	Прекратить терапию	Прекратить терапию
Тиопурины, 6-МП	Неизвестно	Неизвестно	Продолжать в той же дозе	Прекратить терапию	Прекратить терапию
Ингибиторы ФНО	Неизвестно	Неизвестно	Продолжать в той же дозе	Неизвестно	Прекратить терапию
Ведолизумаб	Неизвестно	Неизвестно	Продолжать в той же дозе	Неизвестно	Неизвестно
Устекинумаб	Неизвестно	Неизвестно	Продолжать в той же дозе	Неизвестно	Прекратить терапию
Тофацитиниб	Неизвестно	Неизвестно	Продолжать в той же дозе	Прекратить терапию	Прекратить терапию

Диагностика СРК

В подавляющем числе случаев диагностику СРК можно отложить. Исключение составляет диарейный синдром у пациентов с подтвержденным инфицированием SARS-CoV-2. У таких пациентов необходимо проведение дифференциальной диагностики между поражением ЖКТ, вызванным SARS-CoV-2 и течением (ухудшением) СРК. Коронавирус SARS-CoV-2 связывается с таргетными клетками с помощью рецепторов ACE2, экспрессия которых в клетках терминального отдела подвздошной кишки и толстой кишки является одной из самых высоких в организме [96] что необходимо учитывать при проведении диагностического поиска. Опубликованные данные свидетельствуют о том, что в 50% случаев фекалии пациентов с COVID-19 были положительны на SARS-CoV-2 [4, 97].

Диагностика СРК в условиях COVID-19 не отличается от стандартной и проводится в соответствии

с Римскими критериями IV, указанными в клинических рекомендациях РГА 2017 [98].

При установке диагноза СРК у пациента должны отсутствовать симптомы 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); постоянные боли в животе как единственный и ведущий симптом поражения ЖКТ; лихорадка; изменения со стороны внутренних органов (гепатомегалия, спленомегалия и др.); снижение уровня гемоглобина; лейкоцитоз; повышение СОЭ; наличие скрытой крови в кале; стеаторея и полифекалия.

Рутинное тестирование фекалий на наличие SARS-CoV-2 у пациентов с СРК в настоящее время не рекомендовано.

Особенности ведения пациентов с СРК

Пациентам с СРК следует рекомендовать соблюдение режима самоизоляции. При развитии COVID-19 легкой и средней степени пациенты с СРК могут лечиться в домашних условиях в режиме самоизоляции.

Показанием для госпитализации является степень тяжести COVID-19.

Лечение СРК

Лечение СРК в условиях пандемии COVID-19 не отличается от стандартной. Прежде всего, терапия должна быть направлена на главное звено патогенеза заболевания – устранение повышенной проницаемости слизистой оболочки ЖКТ. Для решения этой задачи в арсенале практикующего врача в настоящее время имеется только одно средство – ребагит (ребамипид). Кроме того, в схему терапии входят фармакологические средства, нормализующие моторику кишечника и влияющих на висцеральную чувствительность, а также психотерапевтические методы воздействия.

Важным аспектом лечения пациентов с СРК является создание терапевтического союза между врачом

и пациентом, соглашение в отношении лечебной стратегии (выбор препарата, ожидание формирования эффекта, терпение при смене лекарств, адаптация к нежелательным эффектам), соглашение в отношении границы терапевтических ресурсов. Данный аспект лечения СРК затруднен в условиях ограниченной возможности прямого контакта между врачом и пациентом и должен быть реализован с использованием возможностей телемедицины.

В настоящее время не зарегистрировано неблагоприятных взаимодействий между препаратами, используемыми для купирования симптомов СРК и основными противовирусными препаратами, рекомендуемыми для лечения COVID-19.

Ведение больных COVID-19 с сопутствующим хроническим панкреатитом

Частные особенности ведения больного COVID-19 с хроническим панкреатитом (ХП) зависят от конкретного этиопатогенетического варианта заболевания, характера течения (частоты, тяжести обострений), степени тяжести, клинических проявлений, длительности и фазы заболевания (ремиссия/обострение), наличия/отсутствия осложнений, эффективности проводимого лечения.

ХП не относится к заболеваниям, составляющим факторы риска тяжести течения инфекции COVID-19 и влияющим на ее исход. Однако, возможность развития определенных осложнений при ХП существенным образом меняет ситуацию и может повлиять на степень тяжести течения инфекции COVID-19. В частности:

- ХП с внутрисекреторной (эндокринной, инкреторной) недостаточностью – различной степени тяжести нарушения углеводного обмена (от нарушения толерантности к глюкозе до сахарного диабета с необходимостью инсулинотерапии)
- ХП с нарушением внешнесекреторной функции поджелудочной железы и развитием трофической недостаточности, течение которой может сопровождаться возникновением вторичного иммунодефицитного состояния.

У пациентов с COVID-19, помимо основной симптоматики (температура, кашель, интоксикация) могут наблюдаться тошнота, рвота, диарея [1, 2], которые, при наличии ХП в анамнезе, требуют проведения дифференциальной диагностики (объем лабораторно-инструментального обследований изложен ниже).

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

При наличии признаков обострения заболевания прежде всего необходимо уточнить степень его тяжести, для чего определяют и динамически наблюдают за клинической симптоматикой (кожные проявления – гиперемия, «мраморность», цианоз; проявления энцефалопатии, гипотония – АД менее 100 мм рт. ст., снижение диуреза), лабораторными показателями – уровнем лейкоцитов (ОАК), содержанием глюкозы, мочевины, кальция, кислотно-щелочным равновесием [99], проводят уточняющие инструментальные исследования компьютерную (магнитно-резонансную) томографию (эндосонографию). Выявление признаков острого панкреатита полагает продолжение лечения в условиях хирургического стационара.

При отсутствии признаков острого панкреатита в соответствии с Клиническими рекомендациями Российской Гастроэнтерологической Ассоциацией (РГА) [100] оценивают наличие и степень выраженности внешнесекреторной (определение активности эластазы-1 в кале) и эндокринной (внутрисекреторной) недостаточности (определение концентрации гликозилированного гемоглобина HbA_{1c} (HbA_{1c}), уровня глюкозы крови натощак или

проведение глюкозотолерантного теста), проводят терапию по купированию симптоматики обострения – болевого синдрома, внешне/внутрисекреторной недостаточности и др. При купировании болевого синдрома в соответствии с рекомендациями РГА [101] рекомендуется соблюдение диеты, последовательное применение полиферментных препаратов (панкреатин в виде микротаблеток / минимикросфер в дозе 25000–50000 ЕД во время приема пищи в сочетании/или без антисекреторными препаратами – омепразол 40 мг/сут, рабепразол – 20 мг/сут), средств коррекции боли: парацетамол (500 мг до 4 раз/сут), октреотид (п/к по 100 мкг до 3 раз/сут), в случае необходимости – трамадол (табл. 50–100 мг или в/м 1 мл (50мг), 2 мл (100мг) в зависимости от интенсивности болевого синдрома. Для лечения внешнесекреторной недостаточности [101] рекомендуется дробный прием пищи с низким содержанием жиров, высоким содержанием белков и углеводов (степень ограничения жиров зависит от тяжести мальабсорбции и эффективности заместительной ферментной терапии). Рекомендуется 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. Добавление ИПП (омепразола – 20/40 мг/сут, рабепразола – 20 мг/сут) в терапию может повысить эффект полиферментных препаратов.

Для лечения недостаточности эндокринной функции использовать «Временные рекомендации по ведению больных COVID-19 и эндокринными заболеваниями» медицинской ассоциацией эндокринологов Санкт-Петербурга [102]. Многокомпонентное лечение при средне-тяжелых вариантах течения инфекции COVID-19 включает этиотропную, патогенетическую, симптоматическую, а при осложненном течении – антибактериальную терапию. Следует помнить, что существуют с одной стороны – варианты лекарственных панкреатитов (вероятные), с другой – противопоказания/побочные эффекты используемых лекарств при лечении пациентов с сопутствующим ХП. В частности:

- лопинавир/ритонавир, побочные эффекты:
 - а) панкреатит (возможен летальный исход);
 - б) при повышении липазы/амилазы препарат следует отменить;
 - в) возможно развитие кетоацидоза, СД, тошноты, рвоты, боли в животе, диареи, астении, лихорадки, сонливости, снижение массы тела, головной боли;
- хлорохина фосфат:
 - а) противопоказания: печеночная/почечная недостаточности, нейтропения;
 - б) побочные – тошнота, рвота, гастралгии и т.д.
- гидроксихлорохин, побочные эффекты:
 - а) тошнота, рвота, диарея, боли в животе;

- б) агранулоцитоз, нейтропения, тромбоцитопения;
- в) головная боль, общая слабость;
- рибавирин, побочные эффекты: панкреатит, тошнота, рвота, абдоминальная боль, снижение аппетита, диарея, запор и др.; противопоказания – печеночная, почечная недостаточности, аутоиммунные заболевания и др.
- ремдесивир – новый изучаемый противовирусный препарат, требующий внимательного наблюдения за переносимостью.

Таким образом, новая коронавирусная инфекция помимо поражения респираторного тракта характеризуется частым выявлением симптомов повреждения органов ЖКТ, что может быть связано с тяжестью течения COVID-19. Очевидно, что изменение микробиоты кишечника и нарушение проницаемости барьера слизистой оболочки ЖКТ

является важнейшим патогенетическим механизмом этого отягощения и направлением терапии. Широкая распространенность гастроэнтерологической патологии в популяции полагает частое ее сочетание с новой коронавирусной инфекцией. Особую актуальность это составляет для пациентов с хроническими заболеваниями печени, ВЗК, СРК, ХП.

Указанные факты требуют оптимизации комплекса лечебно-диагностических мероприятий в отношении таких пациентов, предполагают модификацию действующих подходов и существующих клинических рекомендаций, а также ставят задачи для дальнейших исследований, направленные на уточнение частных патофизиологических механизмов взаимосвязи заболеваний, особенностей клинических проявлений и лечебно-диагностических мероприятий.

Литература | References

1. Временные методические рекомендации МЗ РФ. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6 (28.04.2020). – 165 с.
Temporary guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Moscow. Version 6 (04/28/2020), 165 p.
2. Диагностика, лечение и профилактика новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Методические рекомендации ГВМУ МО РФ. Версия 4 от 06.04.2020 г. – 53 с.
Diagnosis, treatment and prevention of a new coronavirus infection (COVID-19). Methodical recommendations of the Main Military Medical University of the Russian Federation. Moscow, Version 4 (04/06/2020), 53 p.
3. Gu J., Han B., Wang J. COVID-19: gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology*. 2020 Mar 3. pii: S0016-5085(20)30281-X.
4. Xiao F., Tang M., Zheng X., Liu Y., Li X., Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology* 2020.
5. Liang W., Feng Z., Rao S., Xiao O., Xue X., Lin Z. et al. Diarrhoea may be underestimated: a missing link in 2019 novel coronavirus. *Gut* 2020 Feb 26. pii: gut-jnl-2020-320832. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320832.
6. Chai X., Hu L., Zhang Y. et al. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-nCoV Infection. *bioRxiv* 2020:2020.2002.2003.931766.
7. Ивашкин В.Т., Зольникова О.Ю., Охлобыстин А.В., Полуэктова Е.А., Трухманов А.С., Широкова Е.А., Шептулин А.А., Гоник М.И., Трофимовская Н.И. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020; 30(2): 7 – <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-3-7>
Ivashkin V. T., Sheptulin A. A., Zolnikova O. Y., et al. New coronavirus infection (COVID-19) and digestive system. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020; 30(2): 7; (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-3-7>
8. Ungaro R.C., Sullivan T., Colombel J.F., Patel G. What Should Gastroenterologists and Patients Know About COVID-19? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Mar 18. pii: S1542-3565(20)30330-X
9. Yeo C., Kaushal S., Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 2020;5: 335–337.
10. 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 Apr 15.
11. Guan W.-j., Ni Z.-y., Hu Y., Liang W.-h., Ou C.-q., He J.-x. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine* 2020.
12. Pan L., Mu M., Ren H. G., Yang P., Sun Y., Wang R. et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am J Gastroenterol*, 2020. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000620.
13. Boettler T., Newsome P.N., Mondelli M. U., Matitic M., Cordeo E., Cornberg M. 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.
14. 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.
15. 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. *The Lancet*, 2020; 395(10223): 507–13.
16. Ong J., Young B.E., Ong S. COVID-19 in gastroenterology: a clinical perspective. *Gut*. 2020 Mar 20. pii: gut-jnl-2020-321051.
17. Jin X., Lian J.S., Hu J.H., Gao J., Zheng L., Zhang Y.M. et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirusinfected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*. 2020. DOI:10.1136/gutjnl-2020-320926.
18. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with

- 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–1069.
19. Hormati A., Shahhamzeh A., Afifan M., Khodadust F., Ahmadvpour S. Can COVID-19 present unusual GI symptoms? *J Microbiol Immunol Infect.* 2020; S1684–182(20)30080–3.
 20. Fasano A. All disease begins in the (leaky) gut: role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases. *F1000Res*. 2020;9: F1000 Faculty Rev-69. Published 2020 Jan 31.
 21. Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Педь В.И., Арапханова М.М., Шералиев А.Р. Канцерогенез у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени без цирроза: роль желчных кислот и кишечной микробиоты. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019. № 8 (168). С. 4–10.
Grinevich V. B., Kravchuk Y. A., Ped' V. I., Arapkhanova M. M., Sheraliev A. R. Carcinogenesis in patients with non-alcoholic fatty liver disease without cirrhosis: the role of bile acids and intestinal microbiota. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;(8):4-10. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-168-8-4-10>
 22. Гриневич В.Б., Ткачева О.Н., Егшатын Л.В., Сас Е.И., Ефимов О.И. Вклад кишечной микробиоты в патогенез инсулинорезистентности (обзор литературы). Профилактическая медицина. 2015. Т. 18. № 1. С. 54–58.
Grinevich V. N., Tkacheva O. N., Egshatyan L. V., Sas E. I., Efimov O. I. Contribution of the gut microbiota to the pathogenesis of insulin resistance (literature review). *Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health = Profilakticheskaya meditsina*. 2015;18(1):54-58. <https://doi.org/10.17116/profmed201518154-58>
 23. Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Сас Е.И., Решетнева Е.М. Пребиотическая терапия в комплексном лечении больных смешанными стеатогепатитами. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2015. Т. 7. № 1. С. 68–73.
Grinevich V. B., Kravchuk Y. A., Sas E. I., Reshetneva E. M. Prebiotic therapy in complex treatment of patients with steatohepatitis mixed. *Herald of the northwestern state medical University named after I.I. Mechnikov*. 2015, vol. 7, No 1, pp. 68–73.
 24. Руководство по профилактике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19. Первая академическая клиника Университетской школы медицины провинции Чжэцзян. Составлено на основе клинической практики. Под ред. Тинбо Лян. – 89 с. Guidelines for the prevention and treatment of new coronavirus infection COVID-19. The first academic clinic of Zhejiang University School of Medicine. Compiled on the basis of clinical practice. Ed. Tingbo Liang. 89 P.
 25. Шендеров Б.А., Ткаченко Е.И., Лазебник Л.Б., Ардатская М.Д., Сеница А.В., Захарченко М.М. Метабиотики – новая технология профилактики и лечения заболеваний, связанных с микробиологическими нарушениями в организме человека. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018. № 3 (151). С. 83–92.
Shenderov B. A., Tkachenko E. I., Lazebnik L. B., Ardatskaya M. D., Sinita A. V., Zakharchenko M. M. Metabiotics – novel technology of protective and treatment of diseases associated with microecological imbalance in human being. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;(3):83-92. (In Russ.)
 26. Hahm K.B., Kim D. H., Lee K. M. et al. Effect of long-term administration of rebamipide on *Helicobacter pylori* infection in mice. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18 Suppl 1:24–38.
 27. Lai Y., Zhong W., Yu T. et al. Rebamipide Promotes the Regeneration of Aspirin-Induced Small-Intestine Mucosal Injury through Accumulation of β -Catenin. *PLoS One*. 2015 Jul 2;10(7): e0132031.
 28. 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.
 29. Naito Y., Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;4(3):261–270.
 30. Arakawa T, Higuchi K, Fujiwara Y et al. 15th anniversary of rebamipide: looking ahead to the new mechanisms and new applications. *Dig. Dis. Sci.* 50(Suppl. 1) S3–S11 (2005)
 31. Robert M. G. Review article: The role of rebamipide in the management of inflammatory disease of the gastrointestinal tract. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2003. 18 Suppl 1(s1):8–13
 32. Matysiak-Budnik T., Heyman M., Mégraud F. Review article: rebamipide and the digestive epithelial barrier. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18 (Suppl. 1): 55–62.;
 33. Jaafar M.H., Safi S. Z., Tan M. P., 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.
 34. Hayashi S., Sugiyama T., Amano K. et al. Effect of Rebamipide, a Novel Antiulcer Agent, on *Helicobacter pylori* Adhesion to Gastric Epithelial Cells. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*. 1998, Vol. 42, No. 8. P. 1895–1899
 35. Симаненков В.И., Бакулина Н.В., Филь Т.С., Хубиева А.Х. Оценка эффективности эрадикации *H. Pylori* при добавлении к схеме лечения цитопроTECTИВНОГО препарата ребамипид: результаты исследования Бастион. Фарматека – 2017. S5. с. 65–70
V. I. Simanenko, N. V. Bakulina, T. S. Fil, A. Kh. Khubieva 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.
 36. Andreev D.N., Maev I. V., Dicheva D. T. 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
 37. Pittayanon R., Piyachaturawat P., Rerknimitr R et al. Cytoprotective agent for peptic ulcer prevention in patients taking dual antiplatelet agents: A randomized, double-blind placebo-controlled trial *J. Gastroenterology and Hepatology*. 2019. Vol.34, Iss.9. P. 1517–1522
 38. 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 Jul;58(7):1991–2000
 39. 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
 40. Yamashita T., Watanabe E., Ikeda T. et al. Observational study of the effects of dabigatran on gastrointestinal

- symptoms in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmia*. 2014. Vol. 30, Iss. 6, P. 478–484
41. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Царьков П.В. и др. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колопроктологических хирургов и Российского эндоскопического общества). *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2020;30(1):49–70.
Ivashkin V. T., Maev I. V., Tsar'kov P. V., et al. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer in Adults (Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, Russian Society of Colorectal Surgeons and the Russian Endoscopic Society). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(1):49–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-1-49-70>
 42. 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;28(1):55–70
Ivashkin V. T., Maev I. V., Lapina T. L., et al. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(1):55–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70>
 43. Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганиева Д.И. и др. VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter Pylori* заболеваний (VI Московские соглашения). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;(2):3–21.
Lazebnik L. B., Tkachenko E. I., Abdulganiyeva D. I., et al. VI National guidelines for the diagnosis and treatment of acid-related and helicobacter pylori-associated diseases (VI Moscow agreement). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;(2):3–21. (In Russ.)
 44. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56:1–29.
Karateev A. E., Nasonov E. L., Ivashkin V. T., Martynov A. I., Yakhno N. N., Arutyunov G. P., Alekseeva L. I., Abuzarova G. R., Evseev M. A., Kukushkin M. L., Kopenkin S. S., Lila A. M., Lapina T. L., Novikova D. S., Popkova T. V., Rebrov A. P., Skorobogatykh K. V., Chichasova N. V. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56:1–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-1-29>
 45. 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):04–18
Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Alekseenko S. A., et al. Recommendations for the prevention and treatment of esophago-gastro-entero-colopathy induced by nonsteroidal antiinflammatory drugs “NSAID”. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;(3):4–18. (In Russ.)
 46. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019. Т. 18. № 1. С. 5–66.
Oganov R. G., Simanenkova 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.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>
 47. Satoh K., Yoshino J., Akamatsu T. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2015. *J Gastroenterol*. 2016 Mar;51(3):177–94.
 48. Oh J.H., Kwon J.G., Jung H.K. et al. Clinical Practice Guidelines for Functional Dyspepsia in Korea. *J Neurogastroenterol Motil*. 2020 Jan 30;26(1):29–50.
 49. Pimentel-Nunes P., Libânio D., Marcos-Pinto R. et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy*. 2019 Apr;51(4):365–388.
 50. Fujishiro M., Iguchi M., Kakushima N. et al. Guidelines for endoscopic management of non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Dig Endosc*. 2016 May;28(4):363–378.
 51. Ono H., Yao K., Fujishiro M. et al. Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *Dig Endosc*. 2016 Jan;28(1):3–15.
 52. Pittayanon R., Leelakusolvong S., Vilaichone R. K. et al. Thailand Dyspepsia Guidelines: 2018. *J Neurogastroenterol Motil*. 2019;25(1):15–26.
 53. Nakamura K., Iwata Yi., Asai J. et al. Guidelines for the treatment of skin and mucosal lesions in Behçet's disease: A secondary publication. *The Journal of Dermatology* Volume47, Issue3 March 2020 Pages223–235.
 54. 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.
 55. Takeji Y., Urashima H., Aoki A., Shinohara H. Rebamipide increases the mucin-like glycoprotein production in corneal epithelial cells. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2012 Jun;28(3):259–63.
 56. 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.
 57. 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.
 58. Гриневич В.Б. Пребиотическая коррекция микробно-тканевого комплекса кишечника, как базовая составляющая современной патогенетической терапии метаболического синдрома и ассоциированных кардиоваскулярных и цереброваскулярных заболеваний. Учебно-методическое пособие / В.Б. Гриневич, Е.И. Сас, В.Е. Кон [и др.]. – СПб., 2012. – 20 с.
Grinevich V. B., Sas E. I., Cohn V. E., et al. Prebiotic correction of the microbial-tissue complex of the intestine, as a basic component of modern pathogenetic therapy of the metabolic syndrome and associated cardiovascular and cerebrovascular diseases. SPb., 2012, 20 P.
 59. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и соавт. Клинические рекомендации по диагности-

- ке и лечению тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. – М., 2014. – 82 с.
- Chuchalin A. G., Sinopalnikov A. I., Kozlov R. S. *et al.* Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of severe community-acquired pneumonia in adults. Moscow, 2014, 82 P.
60. Першко А.М., Гриневич В.Б., Иванюк Е.С. Нутриционная поддержка в многопрофильном стационаре: учебно-методическое пособие. – СПб, ВМедА, 2020. – 31 с.
Pershko A. M., Grinevich V. B., Ivanyuk E. S. Nutritional support in a multidisciplinary hospital: a teaching tool. SPb, VmedA. Publ., 2020, 31 P.
 61. Bear D.E., Wandrag L., Merriweather J. L. *et al.* Enhanced Recovery After Critical Illness Programme Group (ERACIP) investigators. The role of nutritional support in the physical and functional recovery of critically ill patients: a narrative review. *Crit Care*. 2017 Aug 26;21(1):226. doi: 10.1186/s13054-017-1810-2.
 62. van Zanten A. R.H., De Waele E., Wischmeyer P. E. Nutrition Therapy and Critical Illness. Practical Guidance for the ICU, Post-ICU, and Long-Term Convalescence Phases. *Crit. Care*. – 2019, – Vol. 23, № 368.
 63. Casaer M.R., Mesotten D., Hermans G. *et al.* Early versus late parenteral nutrition in critically ill patients. *N Engl J Med* 2011; 365: 506–17
 64. 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. *The Lancet* 2020.
 65. Mao R., Liang J., Shen J. *et al.* Implications of COVID-19 for patients with pre-existing digestive diseases. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020; 5(5):426–428.
 66. Walls A.C., Park Y-J., Tortorici M. A., Wall A., McGuire A. T., Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell* 2020.
 67. Boggs W. Liver Injury Common With COVID-19. March 13, 2020 <https://www.medscape.com/viewarticle/926628>
 68. Sun J., Aghemo A., Forner A., Valenti L. COVID-19 and liver disease. doi: 10.1111/LIV.14470
 69. Albillos A., Lario M., Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: Distinctive features and clinical relevance. *Journal of Hepatology* 2014;61:1385–1396.
 70. Xu Z., Shi L., Wang Y. *et al.* Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine* 2020.
 71. Li X., Geng M., Peng Y., Meng L., Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID19. *Journal of Pharmaceutical Analysis* 2020.
 72. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R. S., Manson J.J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet* 2020.
 73. Zhang C., Shi L., Wang F-S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 2020. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID Position Paper 17
 74. Xu L., Liu J., Lu M., Yang D., Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver International* 2020; n/a.
 75. Cai Q., Huang D., Yu H. *et al.* COVID-19: Abnormal liver function tests [published online ahead of print, 2020 Apr 13]. *J Hepatol*. 2020; S0168–8278(20)30218-X. doi:10.1016/j.jhep.2020.04.006
 76. Schütte A., Ciesek S., Wedemeyer H., Lange C. M. Influenza virus infection as precipitating event of acute-on-chronic liver failure. *Journal of Hepatology* 2019;70:797–799.
 77. Mroz M.S.I, Harvey B. J. Ursodeoxycholic acid inhibits ENaC and Na/K pump activity to restore airway surface liquid height in cystic fibrosis bronchial epithelial cells. *Steroids*. 2019 Nov; 151: 108461.
 78. Schultz F., Hasan A., Alvarez-Laviada A. The protective effect of ursodeoxycholic acid in an in vitro model of the human fetal heart occurs via targeting cardiac fibroblasts. *Prog Biophys Mol Biol*. 2016 Jan;120(1–3):149–63.
 79. Işık S., Karaman M., Çilaker M. S. Beneficial effects of ursodeoxycholic acid via inhibition of airway remodeling, apoptosis of airway epithelial cells, and Th2 immune response in murine model of chronic asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017 45(4):339–349.
 80. Niu F., Xu X., Zhang R. *et al.* Ursodeoxycholic acid stimulates alveolar fluid clearance in LPS-induced pulmonary edema via ALX/cAMP/PI3K pathway. *J Cell Physiol*. 2019 Nov;234(11):20057–20065.
 81. Hollander J.E., Carr B. G. Virtually Perfect? Telemedicine for Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020.
 82. Maurice J.B., Brodtkin E., Arnold F. *et al.* Validation of the Baveno VI criteria to identify low risk cirrhotic patients not requiring endoscopic surveillance for varices. *Journal of Hepatology* 2016;65:899–905.
 83. Zhu L., Xu X., Ma K., Yang J., Guan H., Chen S. *et al.* Successful recovery of COVID-19 pneumonia in a renal transplant recipient with long-term immunosuppression. *American Journal of Transplantation* 2020; n/a.
 84. Colaneri M., Seminari E., Piralla A., Zuccaro V., Filippo A. D., Baldanti F. *et al.* Lack of SARS-CoV-2 RNA environmental contamination in a tertiary referral hospital for infectious diseases in Northern Italy. *Journal of Hospital Infection*.
 85. Chandok N., Watt K. D. S. Pain Management in the Cirrhotic Patient: The Clinical Challenge. *Mayo Clinic Proceedings* 2010;85:451–458.
 86. IOIBD Update on COVID19 for Patients with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis | IOIBD. <https://www.ioibd.org/ioibd-update-on-covid19-for-patients-with-crohns-disease-andulcerative-colitis/>. Accessed April 1, 2020
 87. Wu Y., Guo C., Tang L. *et al.* Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;0(0). doi:10.1016/S2468–1253(20)30083–2
 88. Current Data | Secure-IBD Database. <https://covidibd.org/current-data/>. Accessed April 18, 2020
 89. Taxonera, C., Sagastagoitia, I., Alba, C., Mañas, N., Olivares, D. and Rey, E. (2020), 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19) in patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. Accepted Author Manuscript. doi:10.1111/apt.15804.
 90. BSG expanded consensus advice for the management of IBD during the COVID-19 pandemic. The British Society of Gastroenterology. Published March 30, 2020. Accessed March 31, 2020
 91. Cheng K-W., Cheng S-C., Chen W-Y. *et al.* Thiopurine analogs and mycophenolic acid synergistically inhibit the papain-like protease of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Antiviral Res*. 2015;115:9–16. doi:10.1016/j.antiviral.2014.12.011

92. De Wilde AH, Zevenhoven-Dobbe JC, van der Meer Y, et al. Cyclosporin A inhibits the replication of diverse coronaviruses. *J Gen Virol.* 2011; 92(Pt 11):2542–2548. doi:10.1099/vir.0.034983–0
93. Monteleone G., Ardizzone S. Are Patients with Inflammatory Bowel Disease at Increased Risk for Covid-19 Infection? *Journal of Crohn's and Colitis*, 2020, 1–3 doi:10.1093/ecco-jcc/jjaa061
94. Gastroenterology professional society guidance on endoscopic procedures during the COVID-19 pandemic | American Gastroenterological Association. <https://www.gastro.org/practice-guidance/practice-updates/covid-19/gastroenterologyprofessional-society-guidance-on-endoscopic-procedures-during-the-covid-19-pandemic>. Accessed April 3, 2020.
95. Carbaño-Lozoya J., Muller M. A., Kallies S., Thiel V., Drosten C., von Brunn A. Replication of human coronaviruses SARS-CoV, HCoV-NL63 and HCoV-229E is inhibited by the drug FK506. *Virus Res.* 2012;165(1):112–117. doi:10.1016/j.virusres.2012.02.002
96. Harmer D., Gilbert M., Borman R., Clark K. L. Quantitative mRNA expression profiling of ACE2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. *FEBS Lett* 2002;532:107–10.
97. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.3786.
98. Ивашкин В. Т. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт* 2017;27(5):76–93
Ivashkin V. T., Shelygin Y. 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.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93>
99. Клинические Рекомендации Российского Общества Хирургов, Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ «Острый панкреатит» – М., 2015. – 38 с.
Clinical Recommendations of the Russian Society of Surgeons, the Association of hepatopancreatobiliary surgeons of the CIS countries “Acute pancreatitis”. Moscow, 2015, 38 p.
100. 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. – 45 с.
Ivashkin V. T., Maev I. V., Shifrin O. S. et al. Clinical Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the Diagnosis and Treatment of Chronic Pancreatitis. Moscow, 2014, 45 p.
101. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлбыстин А.В., Алексеев С.А., Белобородова Е.В., Кучерявый Ю.А., Лапина Т.Л., Трухманов А.С., Хлынов И.Б., Чикунова М.В., Шептулин А.А., Шифрин О.С. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2018;28(2):72–100.
Ivashkin V. T., Maev 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.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-2-72-100>
102. Временные рекомендации по ведению больных COVID19 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.
Grinev E. N., Halimov Yu. S., Babenko A. Yu. et al. Temporary recommendations for the management of patients with COVID19 and endocrine diseases. *Medical Association of Endocrinologists of St. Petersburg*, 2020, 9 p.