



УТВЕРЖДЕНЫ:

XXIII съездом Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) и 22-м Международным Славяно-Балтийским научным форумом «Санкт-Петербург — Гастро-2020 ON-LINE» (Санкт-Петербург, 11 июня 2020 года)

Профессиональные ассоциации:

Научное общество гастроэнтерологов России (НОГР)

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-179-7-4-51

Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19.

Клинические рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России

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

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, Кировская 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)

Management of patients with digestive diseases during the COVID-19 pandemic: Clinical Practice Guidelines by the Gastroenterological Scientific Society of Russia

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

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 (197341, St. Petersburg, Akkuratova St., 2)

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

⁵ FSBEI HE MGMSU named after A.I. Yevdokimov of the Ministry of Health of Russia (127473, Moscow, Delegatskaya St., 20, p. 1)

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., 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;179(7): 4–51. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-179-7-4-51

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. 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;179(7): 4–51. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-179-7-4-51

Резюме

В представленных клинических рекомендациях 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 XXIII съездом НОГР и 22-м Международным Славяно-Балтийским научным форумом «Санкт-Петербург — Гастро-2020 ON-LINE» (Санкт-Петербург, 11 июня 2020 года).

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).

Содержание рекомендаций:

I.	Список сокращений	7
II.	Термины и определения	7
III.	Ротовая полость	8
IV.	Заболевания пищевода:	
	гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	9
	Краткая информация	9
	1. Определение	9
	2. Этиология и патогенез	9
	3. Эпидемиология	9
	4. Кодирование по МКБ 10	9
	5. Классификация	10
	6. Клиническая картина	10
	Диагностика	10
	Лечение	10
V.	Заболевания желудка: хронический гастрит	12
	Краткая информация	12
	1. Определение	12
	2. Этиология и патогенез	12
	3. Эпидемиология	12
	4. Кодирование по МКБ 10	13
	5. Классификация	13
	6. Клиническая картина	13
	Диагностика	13
	Лечение	14
VI.	Заболевания печени:	
	Диффузные заболевания печени	
	и заболевания желчевыводящих путей	16
	Диагностика	17
	Лечение	18
VII.	Заболевания тонкой кишки	19
A.	Целиакия	20
	Краткая информация	20
	1. Определение	20
	2. Этиология и патогенез	20
	3. Эпидемиология	20
	4. Кодирование по МКБ 10	20
	5. Классификация	21
	6. Клиническая картина	21
	Диагностика	21
	Лечение	21
B.	Болезнь Крона	22
	Краткая информация	22
	1. Определение	22
V.	НПВП-энтеропатия	22
	Краткая информация	22
	1. Определение	22
	2. Этиология и патогенез	22

3. Эпидемиология	22
4. Кодирование по МКБ 10	22
5. Классификация	22
6. Клиническая картина	22
Диагностика	22
Лечение.	22
Г. Синдром избыточного бактериального роста	23
Краткая информация	23
1. Определение	23
2. Этиология и патогенез	23
3. Эпидемиология	23
4. Кодирование по МКБ 10	23
5. Классификация	23
6. Клиническая картина	23
Диагностика	23
Лечение	24
VIII. Заболевания толстой кишки	24
А. Синдром раздраженного кишечника	24
Краткая информация	24
1. Определение	24
2. Этиология и патогенез	24
3. Эпидемиология	25
4. Кодирование по МКБ 10	25
5. Классификация	25
6. Клиническая картина	25
Диагностика	25
Лечение	26
Б. Изменение микробиоты кишечника в результате лечения COVID-19	27
В. Воспалительные заболевания кишечника	27
Краткая информация	27
1. Определение	27
2. Этиология и патогенез.	28
3. Эпидемиология	28
4. Кодирование по МКБ 10	28
5. Классификация	28
6. Клиническая картина	28
Диагностика	28
Лечение	29
IX. Заболевания поджелудочной железы.	
Хронический панкреатит	31
Краткая информация	31
1. Определение	31
2. Этиология и патогенез.	31
3. Эпидемиология	31
4. Кодирование по МКБ 10	31
5. Классификация	31
6. Клиническая картина	31
Диагностика	32
Течение COVID-19 при хроническом панкреатите.	32
Лечение	33
X. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у коморбидных пациентов гастроэнтерологического профиля	34
XI. Дисбиоз кишечника и его коррекция с помощью пробиотиков и бактериальных метаболитов у пациентов с COVID-19	36
XII. Медицинская реабилитация	38
XIII. Профилактика и диспансерное наблюдение.	39
XIV. Организация оказания медицинской помощи	40
XV. Критерии оценки качества медицинской помощи	40
XVI. Список литературы	40
XVII. Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций	48
XVIII. Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	49

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) одноцепочным 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 тромбоземии.

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 выявления гастроэнтерологических симптомов, что является следствием поражения органов пищеварения коронавирусом SARS-CoV-2, при этом увеличение частоты и выраженности гастроинтестинальных симптомов и нарушений печеночных показателей связано с более тяжелым течением инфекции COVID-19 и ростом частоты осложнений. Дополнительным повреждающим фактором 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.

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

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 [1].

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%) [2].

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% [3].

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 [4].

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 [5].

При тяжелом течении инфекции COVID-19 отмечается более высокая частота болей в жи-

воте и изменений печеночных показателей. Вовлечение органов ЖКТ связано с ухудшением течения заболевания (УУР – А, УДД – 1).

Комментарии

Метаанализ и систематический обзор 35 исследований (n=6686) показал, что у больных с тяжелым течением инфекции COVID-19 наблюдалась более высокая частота болей в животе (oddsratio (OR) 7,10 [95% CI 1,93–26,07]; p=0,003; I²=0%), повышения активности АЛТ (OR1,89 [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, развитием острого респираторного дистресс-синдрома OR2,96 [95% CI 1,17–7,48]; p=0,02; I²=0%) [1].

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. 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%). [2].

В настоящее время идет накопление и оценка данных, проводятся рандомизированные исследования, опубликован ряд мета-анализов и систематических обзоров, посвященных проблеме [1–5].

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 вопросы 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) [6]. В норме микрофлора ротовой полости представлена комменсалами, с доминированием бактерии (стрептококки и лактобациллы), и меньшим числом видов вирусов, простейших и микроскопических грибов [7]. Широкое использование антибиотиков ассоциируется с дисбиозом полости рта и характеризуется увеличением количества заболеваний полости рта [8]. Среди факторов риска заболеваний ротовой полости World Dental Federation выделяет курение,

злоупотребление алкоголем, сладкую и жирную пищу [9].

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 [10]. Также была определена высокая концентрация ACE2 в слюнных железах; что позволило объяснить факт присутствия SARS-CoV-2 в слюне в высокой концентрации [10, 11], и, следовательно, существенную вероятность передачи COVID-19 аэрозольным или фекально-оральным путем, который может способствовать внутрибольничному распространению в стоматологической практике [11].

С целью 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 [12]. Одним из важных факторов, противостоящих этому пути передачи, является адекватное слюноотделение. Слюна выполняет барьерную функцию, препятствуя контакту вируса с эпителиоцитами и смывая его в желудок, а содержащийся в ней лизоцим

проявляет противовирусные свойства [13]. В свою очередь, мукопротективные препараты, в частности, ребамипид, по данным ряда публикаций продемонстрировали способность нормализовать слюноотделение [12, 14], 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 сто-

матологов 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. Периодические забросы желудочного и/или дуоденального содержимого в пищевод (патологический рефлюкс) из-за расстройства моторно-эвакуаторной функции эзофагогастродуоденальной зоны приводят 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 значимо снижает качество жизни пациентов [15, 16, 17].

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, прежде всего, недостаточность нижнего пищеводного сфинктера. Что, в свою очередь, ведет к развитию клинических симптомов [185].

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 кровотече-

нием 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 [29]. 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 на наличие и выраженность его симптомов также влияет поражение СО дыхательных путей коронавирусом SARS-CoV-2 и полагают проведение дальнейших исследований [30].

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.

6. Клиническая картина

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

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

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 [15, 16], 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 [18].

Тяжелые и осложненные формы ГЭРБ в сочетании с коморбидностью с компонентами метаболического синдрома являются факторами 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 [17, 26, 27, 28].

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 [15, 16].

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) используются для купирования симптомов и их контроля, лечения и предупреждения развития осложнений. Целесообразно использовать препараты, особенно-

сти метаболизма которых системой цитохромов P 450 обеспечивают минимальный риск межлекарственных взаимодействий (пантопразол 40 мг/сут, рабепразол 20 мг/сут). С учетом продолжительности основного курса приема ИПП не менее 8 недель, а при наличии внепищеводных синдромов, упорном течении – 12 недель, длительной дальнейшей поддерживающей терапии определенную актуальность приобретает проблема снижения защитного кислотного барьера желудка и, возможного увеличения риска реализации фекально-орального механизма передачи новой коронавирусной инфекцией.

По данным ряда клинических исследований, цитопротективный препарат ребамипид в со-

ставе комбинированной терапии способствует более быстрому купированию симптомов, и пролонгации периода ремиссии, что особенно важно ввиду большого процента пациентов с резистентностью к стандартной кислотосупрессивной терапией. Рекомендованный курс терапии ребамипидом 300 мг/сут в течение 8 недель [186–189].

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. [19] 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 [20].

Наблюдательное исследование, включившее 53130 американцев, установило связь между дозой ИПП и риском 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) [181].

Очевидно, что пациентам, получающим кислотосупрессивную терапию, необходимо тщательно

соблюдать требования по профилактике новой коронавирусной инфекции.

При использовании невсасывающихся антацидов и адсорбентов, с учетом сорбционного эффекта, целесообразно рекомендовать их прием отдельно от других лекарственных препаратов. В случае необходимости дополнительного назначения прокинетиков 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 [17], такие как пребиотики. Эффективным средством является пребиотический комплекс, содержащий пшеничные экструдированные отруби (пищевые волокна) и сорбированную на них инактивированную культуру *Saccharomyces cerevisiae* (vini) [22].

При рефрактерной ГЭРБ лекарственная терапия дополняется назначением #ребамипида 300 мг/сут в течение 8 недель (УУР – А, УДД – 3) [24, 25].

Комментарии

«Рефрактерная» ГЭРБ получает всё большее распространение в клинической практике, так, по данным FassR. Et al., у 10–40% больных ГЭРБ не удается полностью купировать симптомы или уменьшить их выраженность при назначении стандартной дозы ИПП [23]. 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 ИПП позволили добиться удлинения периода ремиссии, значительно более выраженного снижения проявлений ГЭРБ, а также – улучшения эндоскопической картины по сравнению с монотерапией ИПП [24, 25].

Несмотря на необходимость диагностики и эрадикации инфекции *H. pylori* у пациентов с ГЭРБ,

длительно получающих ИПП, антибактериальную терапию наиболее оптимально отложить на постпандемический период. Использование антибиотиков существенно изменяет иммунную резистентность организма, а высокий риск формирования множественной антибиотикорезистентности бактериальной флоры при этом может негативно повлиять на лечение, возникшей в последующем, инфекции COVID-19 и ее осложнений [17].

Особенностями 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 жаропонижающие средства нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), что значимо 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 [18].

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, прокинетиков и противорвотных средств с препаратами, применяемыми в терапии COVID-19. Так, антациды имеют риск потенциального взаимодействия с азитромицином, хлорохином и гидроксихлорохином, а лоперамид – с лопинавиром/ритонавиром. Для метоклопрамида – потенциальное взаимодействие с хлорохином, гидроксихлорохином, лопинавиром/ритонавиром. Не рекомендована комбинация домперидона с лопинавиром/ритонавиром, 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 (пантопразол 40 мг/сутки, рабепразол 20 мг/сутки), а также по показаниям – прокинетиков (итоприд – 150 мг/сутки). 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 [17, 31, 32, 33].

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-alpha, а также способствует сохранению альвеолярного и мышечных слоёв [24, 26, 27, 28, 34, 35].

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.

Для коррекции билиарного рефлюкса и гепатопротекции (с учетом полипрагматии 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) [17].

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, НПВП-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 [15].

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 сенсibilизации нервных окончаний, нарушению моторики, а также – запуску каскада патоморфологических изменений слизистой оболочки желудка [190].

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

Основопологающими 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, ассоциированном 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 *insitu* [36].

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 [18].

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 [1, 17, 45, 46, 47].

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 [1].

Пациенты с тяжелым течением инфекции COVID-19 имели более высокие показатели частоты и выраженности желудочно-кишечных симптомов и повреждения печени, чем больные с нетяжелым течением заболевания. Отмечено, что при наличии признаков поражения ЖКТ диагноз был поставлен с задержкой, а течение заболевания сопряжено с большей частотой осложнений [1–5, 48].

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°C 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 [18]. 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

Лечение

Лечение пациентов с хроническим гастритом в условиях пандемии COVID-19 включает диетические рекомендации и медикаментозную

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 [15, 37].

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, MALT-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) [21, 36, 38].

ИПП эффективны для купирования симптомов заболевания, ассоциированных с гиперацидностью. Используются препараты с минимальным риском межлекарственных взаимодействий (пантопразол 40 мг/сут, рабепразол 20 мг/сут). Обсуждаются вопросы влияния медикаментозной кислотосупрессии, за счет снижения защитного кислотного барьера желудка, на риск фекально-орального заражения инфекции COVID-19, однако

Комментарии

Основываясь на концепции повышенной проницаемости СО ЖКТ как базового патогенетического механизма развития и прогрессирования гастроэнтерологических заболеваний, а также с учетом

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 (Mao R., Qiu Y., He J-S. et al.) на момент диагностики новой коронавирусной инфекции общая распространенность сопутствующих заболеваний органов пищеварения составляла всего 4% [1]. Необходимость в экстренной фиброгастродуоденоскопии возникает при многократной рвоте, рвоте с кровью, подозрении на желудочно-кишечное кровотечение, тяжелой дисфагии, интенсивной боли в животе.

терапию с использованием гастропротективных средств (УУР – В, УДД – 2).

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 [19]. В экспериментальных исследованиях применение ИПП было связано с повышением титра коронавируса в лёгких на фоне кислотосупрессивной терапии [20]. 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 использование 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 бугилбромид 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.) [17].

Цитопротектор ребамипид за счет восстановления защитного барьера СО ЖКТ, обеспечивает регрессию клинических проявлений органической и функциональной диспепсии, заживление эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной СО, оказывает канцеропротективное действие (УУР – А, УДД – 1) [40].

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) [17, 31, 32, 33].

Ряд работ продемонстрировал положительное модулирующее влияние ребамипида в отношении микробиоты [39].

Воздействуя на одно из ключевых звеньев патогенеза болезней органов пищеварения – повышенную проницаемость СО, ребамипид, по данным метаанализа существенно повышает эффективность лечения пациентов с хроническим гастритом различной этиологии [40].

Важным эффектом ребамипида является свойство снижать адгезию патогенных бактерий,

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, прокинетиков 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, лопинавиром/ритонавиром – 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 (пантопразол 40 мг/сутки, рабепразол 20 мг/сутки), ребамипида (300 мг/сут), при необходимости – прокинетиков (итоприд – 150 мг/сутки), спазмолитиков (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 [17].

включая *Helicobacter pylori*, к СО ЖКТ, что повышает эффективность эрадикационной терапии [33, 41, 42, 43, 44].

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 канцеропроактивный 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 [15, 37].

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 [37].

В комплексной терапии пациентов с хроническим гастритом используются средства коррекции микробно-тканевого комплекса ЖКТ (пребиотики) [17].

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).

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) [17].

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 [15, 37, 49, 50].

Эрадикационная терапия *H. pylori* совместно с лечением новой коронавирусной инфекции целесообразна. 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) [15, 50].

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-alpha, а также способствует сохранению альвеолярного и мышечных слоёв [26, 27, 34, 35, 40, 43, 51].

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 гастроэнтеропротектора ребамипида является и тот факт, что являясь мукопротек-

тором 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 редукции 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 [27, 34, 35, 51].

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 тяжелому 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

Более чем у половины пациентов с инфекцией COVID-19 отмечаются повышение активности ферментов печени (АЛТ, АСТ, ГГТ), а также повышение показателей билирубина. Гепатоцеллюлярный или смешанный тип повреждения печени ассоциировался с прогрессированием заболевания COVID-19 [52, 53]. При этом, пациенты с тяжелым 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 [54, 55].

Столь широкая распространённость поражения печени у пациентов с COVID-19 объясняется тем, что коронавирус через рецепторы ACE2 может непосредственно повреждать холангиоциты [56], а также эндотелиальные, перивенулярные клетки и, возможно, гепатоциты [54, 57]. Презентация рецепторов ACE2 энтероцитами полагает влияние инфекции через нарушенный барьер СО кишечника и билиарный тракт [56]. По экспериментальным данным экспрессия и активность ACE2 значительно повышались в гепатоцитах и холагиоцитах при гипоксии [58]. 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 лобулярная и портальная воспалительная реакция [55, 59–62].

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 [63, 64].

В патогенезе поражения печени необходимо учитывать лекарственную токсичность высоких доз противовирусных препаратов (лопинавир / ритонавир, ремдесивир, хлорохин, тоцилизумаб), антибиотиков и стероидов.

С другой стороны, имеющееся поражение печени делает пациента более восприимчивым к новой коронавирусной инфекции, и повышает риск её тяжёлого 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 [65]. Влияние хронического гепатита В (более распространенного в Китае, чем

в Европе) на течение и исход COVID-19 пока не установлено [64]. Также на фоне коронавирусной инфекции у пациентов с хроническими заболеваниями печени возможна реактивация и декомпенсация этих болезней [54, 55].

Указанная позиция актуальна и для пациентов после трансплантации печени, а также для больных аутоиммунными заболеваниями печени, которые получают иммуносупрессивную терапию [59]. 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 [66, 67]. Это может быть связано с влиянием на функции макрофагов в контексте гипервоспалительного синдрома, характеризующегося цитокиновым штормом с полиорганной недостаточностью [68].

Клиницисту важно понимать, что у пациентов с COVID-19 в критическом состоянии могут наблюдаться признаки нарушения функции печени [69, 70], 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).

Диагностика

Пациентам с хроническими диффузными заболеваниями печени необходимо строго соблюдать все противоэпидемические правила с целью

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 [73]. 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.

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 [71]. В этом случае, вероятность развития осложнений возростала 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 [71].

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) [63]. 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 развились признаки ухудшения функции печени (печеночная энцефалопатия, асцит, повышался риск развития кровотечения) [72].

снижения риска заражения коронавирусной инфекцией (УУР – С, УДД – 5).

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) [69].

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-фетопротеина, прогрессирующие течение цирроза печени, хронический гепатит В высокой степени активности, НАСГ / сахарный диабет) УЗИ может быть отсрочено.

Биопсия 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

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

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

оценки риска и пользы. В остальных случаях биопсия печени может быть отложена. Наличие синдрома гипокоагуляции, диссеминации свертываемости 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 вырабатывается 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.

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 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).

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 (цитолитический, холестатический, печеночная недостаточность и иммуно-воспалительного). Выявленные изменения полагают проведение УЗИ органов брюшной полости.

Необходимо 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 [74]. 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 [75]. 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) [76, 77].

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 [78].

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 [79].

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 поражений 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) [80, 81].

При наличии гипераммониемии (клинически – признаки цитолиза гепатоцитов и энцефалопатия, даже минимальная) к лечению добавляют LOLA (L-орнитин L-аргинин) [193], при гиперферритинемии – гидролизат плаценты человека [194], который, даже при коротких курсах введения оказывает положительное влияние на показатели всех маркеров воспаления. У больных с хронической алкогольной интоксикацией доказано эффективным оказывается адеметионин [195].

Для коррекции выраженной печеночной недостаточности с высокими показателями цитолиза показано внутривенное введение комбинированного инфузионного препарата инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота.

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 [82]. 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 [83].

Выраженные гастроэнтерологические симптомы, включая боль в животе и диарею, наблюдались у 20–50% пациентов COVID-19, иногда эти симптомы предшествуют развитию респираторных проявлений [84]. Так же опубликованы данные о частом выявлении РНК SARS-CoV-2 в образцах стула у пациентов COVID-19 [3]. Эти данные вошли в основу предположения о том, что COVID-19 потенциально может передаваться фекально-оральным путем.

Однако, одни из последних исследований устойчивости вируса в ЖКТ человека показали, что в отличие от известных кишечных вирусных патогенов, таких как, ротавирус [85], SARS-CoV-2 достаточно быстро инактивируется и теряет вирулентность в содержимом кишечной трубки [86]. В частности, SARS-CoV-2 теряет инфекционную способность при низкой pH моделируемой желудочной жидкости при 10 минутной экспозиции [86]. В связи с этим, широко используемая кислотосупрессивная терапия у пациентов гастроэнтерологического профиля может потенциально привести

к снижению защитной функции ЖКТ в отношении проникновения и «выживания» вируса.

В этом отношении перспективным является использование #ребамипида, как альтернативного кислотосупрессивной терапии препарата при патологии верхних отделов ЖКТ (УУР-В, УДД-5) [37].

Резюмируя накопленные данные экспериментальных и клинических исследований, можно сказать, что SARS-CoV-2 реплицируется в человеческих энтероцитах, но затем в физиологических условиях может быстро инактивироваться и потерять свою вирулентность в просвете кишечника. Хотя вирусы после репликации в энтероците теряют свою вирулентность в просвете кишечной трубки, повышенная проницаемость тонкой кишки может позволить вирусу распространяться в другие системы и органы, включая легкие и печень. Эта гипотеза, хотя и умозрительно, но согласуется с клиническими наблюдениями, что у некоторых пациентов COVID-19 гастроэнтерологические симптомы предшествуют респираторным. Служит ли кишечник первичным очагом инфекции и способствует ли он развитию системных заболеваний в организме, еще предстоит узнать.

Патология тонкой кишки (целиакия, болезнь Крона, НПВС-энтеропатия, СИБР и другие) могут вести к изменению защитной барьерной функции тонкой кишки 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 не-

переносимостью 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 [87]. 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 [88]. Снижение барьерных функций СО ЖКТ при целиакии также может способствовать развитию пневмонии.

Тем не менее, исследований, изучающих заболеваемость SARS-CoV-2 или особенности течения COVID-19 среди пациентов с целиакией, на данный момент нет.

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) [89].

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 [90]. Рефрактерная целиакия характеризуется отсутствием ответа (клинического, серологического, морфологического) на безглютеновую диету.

6. Клиническая картина

Клинические проявления заболевания достаточно вариабельны и полисистемны, у ряда пациентов могут выявляться отмечают 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.

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) [90].

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 [91].

Рекомендовано пациентам с целиакией при наличии диареи, метеоризма, рвоты, болевого абдоминального синдрома проводить дифференциальную диагностику между активным периодом

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.

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

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 глиадина (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 [91] 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 целиакия. 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. [92], выявило умеренное влияние пандемии COVID-19 на пациентов с целиакией. Большинство пациентов не считали, что вследствие целиакии они более подвержены заболеванию COVID-19, а также не волновались 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) [93].

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 [94].

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

Гастроэнтеропатия – 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 напроксен [95].

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 [96]. 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 видеокапсульной 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 [97]. Метаанализ 15 рандомизированных клинических исследований показал высокую эффективность ребамипида для заживления

эрозий и язв при НПВП-энтеропатии по сравнению с плацебо: OR2,70 (95% CI 1,02–7,16; p=0,045) [98].

Рациональное использование НПВП учитывает риск возникновения желудочно-кишечных (УУР-А, УДД-1) и сердечно-сосудистых осложнений (УУР-В, УДД-1) [49].

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%) [99].

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).

В современных рекомендациях по рациональному использованию НПВП [49] 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 по-

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

Разнообразие микрофлоры 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 [100].

Органические и функциональные заболевания кишечника, сопровождающиеся хроническими нарушениями моторики тонкой и толстой кишки, недостаточностью баугиновой 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. 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 [101].

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

Комментарии

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

Лечение

Основные этапы лечения СИБР:

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

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 [103, 104].

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 14Сдксилозой (за исключением женщин) детородного возраста и детей) [102].

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

Основным преимуществом рифаксими́на является то, что он практически неабсорбируется после перорального приема, что обуславливает отсутствие межлекарственных взаимодействий рифаксими́на 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 [105]. 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 [48]. 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 с соавторами [3] 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 [106].

Диарея является типичным проявлением хронических заболеваний кишечника, таких как, синдром раздраженного кишечника (СРК) и 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.

A. 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 [107].

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 выраженной симптоматикой 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 сенсибилизации нервных окончаний, что вызывает феномен висцеральной гиперчувствительности и моторную дисфункцию.

Таким образом, нарушение проницаемости слизистой оболочки кишечника рассматривается как важный фактор этиопатогенеза СРК [182–184, 191,192].

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 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 [108].

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 [107].

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 по телефону.

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 уменьшение/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 [109]. 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 «лактоулоза–маннитол»), но не в группе сравнения [110]. 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

На сегодняшний день существует только одна молекула, способная устранять повышенную проницаемость слизистой оболочки на трёх структурных уровнях, и на всём протяжении ЖКТ – ребамипид. Согласно данным исследований, ребамипид нормализует качественный и количественный состав слизи, а также усиливает плотные контакты клеток путем поддержания экспрессии белков окклюдина

и клаудинов, потенцируя стабильность эпителиального компартмента кишечного барьера [111, 112, 113]. 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. [114].

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) [115, 116].

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 исследованиях 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 комбинации с симетиконом) при 42-дневном лечении [117] и более выраженную регрессию абдоминальной боли к 56 дню терапии по сравнению с тримебутином [118].

По результатам рандомизированного исследования Ducrotte 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 [119].

Миотропный спазмолитик алверина цитрат, за счет угнетения фосфодиэстеразы, блокады кальциевых каналов и серотониновых рецепторов (5HT1A), 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) [107].

Комментарии

Лоперамид может симптоматически использоваться для контроля диареи, однако необходимо учитывать его взаимодействие с ритонавиром [18] 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 1b, УУР В) [117]. Рифаксимин является невсасывающимся антибиотиком, лечение пациентов с COVID-19 не ограничивает его применение.

Присутствие РНК SARS-Cov-2 в стуле более чем 50% пациентов с COVID-19 [105] 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 [118]. Кроме того, было показано, что бактериальные метаболиты и бактериальные фрагменты могут модулировать иммунный ответ легких [119], 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) [21, 107]. Такие пробиотические штаммы, подтвердившие безопасность и эффективность в рандомизированных клинических исследованиях [211], 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 [196].

Комментарии

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

Включение пребиотиков, таких как пребиотический комплекс, содержащий пшеничные экстрагированные отруби (пищевые волокна) и сорбированную на них инактивированную культуру *Saccharomyces cerevisiae* (*vinii*), 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).

Б. Изменение микробиоты кишечника в результате лечения COVID-19

Возможные дисбиотические кишечные расстройства могут быть фактором худшего исхода инфекции SARS-CoV-2, так как показано, что дисбиоз кишечника ведет к неблагоприятному течению хронических легочных заболеваний, особенно у госпитализированных пациентов [120].

У пациентов, которым проводится антибактериальное и противовирусное лечение инфекции SARS-CoV-2, 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, а также комбинации ритонавира и лопинавира может спровоцировать тяжелую диарею, дисбиоз кишечника, особенно при поступлении в стационар (УУР-В, УДД-3) [121, 122]. Цефтриаксон и подобные антибиотики способствуют развитию дисбиотических нарушений и псевдомембранозного колита (УУР-В, УДД-3).

Диспепсические симптомы, возникающие на фоне лечения азитромицином, ритонавиrom и лопинавиrom 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) [123].

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 [124]. Как известно, слизь содержит компоненты, необходимые для питания нормальной микрофлоры (муцин), а также – подавляющие патогенную флору вещества, называемые альфа-дефензинами [125]. Ребамипид, восстанавливая нормальный состав слизи и нормальный уровень её продукции, опосредованно способствует нормализации микрофлоры (УУР-В, УДД-3) [124].

Возможно, восстановлению микробиоты кишечника и удалению токсинов будет способствовать назначение полиметилсилоксана полигидрата, обладающего энтеросорбционным, антидиарейным и иммуномодулирующим эффектами (УУР-С, УДД-5) [213].

В. Воспалительные заболевания кишечника

Краткая информация

1. Определение

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

ЯК – хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки [129].

Таблица 1.
Характеристика больных ВЗК, инфицированных SARS-CoV-2 в международном регистре SECURE-IBD

	Количество пациентов	Уровень смертности
Мужчины	771	5%
Женщины	719	2%
Язвенный колит	668	5%
Болезнь Крона	836	2%
Амбулаторные	1047	Нет данных
Госпитализированы	444	Нет данных
Ремиссия ВЗК	860	3%
Легкая активность ВЗК	270	4%
Умеренная/высокая активность ВЗК	320	3%
Неизвестная активность ВЗК	61	5%

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

сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений [92].

2. Этиология и патогенез

Причиной развития воспаления являются инициация избыточных клеточно-опосредованных реакций в слизистой оболочке кишечной микробиотой у па-

циентов с многофакторной генетической предрасположенностью (с учетом нарушения эпителиальной барьерной функции и слизистой иммунной защиты).

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 [126]. Несмотря на этот потенциальный риск, многочисленные опубликованные когортные наблюдения не свидетельствуют о повышенной заболеваемости COVID-19 у пациентов ВЗК (УУР-В, УДД-3) [127].

В постоянно обновляющемся международном регистре пациентов с ВЗК и подтвержденным инфицированием SARS-CoV-2 (SECURE-IBD Database) на момент написания данной статьи было учтено 1511 пациентов

(66 из России) с общим уровнем смертности 3%, что не выше популяционной [128]. 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 небезынтересно отметить, что активность воспалительного заболевания кишечника не сказывалось существенно на исходы 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

Классификация воспалительных заболеваний кишечника при инфекции COVID-19 не разработана.

6. Клиническая картина

Клинические проявления болезни Крона включают диарею и боли в животе. Возможно развитие абсцессов, внутренних и внешних свищей, а также кишечной непроходимости. Наиболее частыми внекишечными проявлениями являются артриты.

Язвенный колит проявляется диареей с примесью крови, слизи, гноя различной выраженности и продолжительности. Кишечные симптомы могут сочетаться с лихорадкой, интоксикацией, общей слабостью, анемией, снижением массы тела, внекишечными симптомами (поражение суставов и кожи).

Диагностика

У пациентов с COVID-19 нередко развиваются симптомы поражения ЖКТ, что может имитировать обострение и/или прогрессирование хронического заболевания кишечника, такого, как ВЗК (УУР-В, УДД-5).

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

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	Как из верхних, так из нижних отделов ЖКТ 4–13.7%	Нет	Ректальное кровотечение характерно для ЯК. Для БК при поражении толстой кишки
Императивные позывы на дефекацию, тенезмы	Не описаны	Нет	характерно для ЯК
Потеря вкуса	5.6–88%	Нет	Не характерно
Лабораторные исследования			
Клинический анализ крови	Лейкопения, лимфопения, реже – тромбоцитопения При ОРДС – характерны лейкоцитоз, нейтрофилез и лимфопения	Норма	Лейкоцитоз (на фоне хронического воспаления, при наличии абсцесса или на фоне стероидной терапии). При высокой активности – тромбоцитоз
СРБ крови	↑ коррелирует с тяжестью течения	Норма	↑ коррелирует с тяжестью течения
Лактатдегидрогеназа крови	↑↑	Норма	Норма
Ферритин крови	↑↑	Норма	Норма или снижен
Фекальный кальпротектин кала	Не описано	Норма	↑ коррелирует с распространенностью патологического процесса в кишечнике

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

В таблице 2 представлены основные характеристики симптомов COVID-19 [130] и симптомов 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 эндоско-

пическое 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 альтернативного эндоскопическому методу исследования для оценки активности воспаления и необходимости смены тактики лечения (УУР-В, УДД-2).

Лечение

Профессиональные ассоциации (ECCO, AGA, IOIBD, BSG) в своих рекомендациях по ведению больных с ВЗК в период пандемии COVID-19 подчеркивают необходимость продолжения поддерживающей терапии.

Пациентам с ремиссией ВЗК не рекомендовано прерывание поддерживающего лечения в условиях опасности 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) [127, 131, 132, 133].

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) [131] (таблица 3).

Влияние на нормализацию проницаемости кишечной стенки у пациентов с ВЗК может иметь превентивное действие инфицирования SARS-CoV-2 через гастроэнтерологический тракт (УУР-С, УДД-5) [52]. Таким образом, использование препаратов для поддержания ремиссии ВЗК (УУР-2, УДД-3) и уменьшения проницаемости кишечного барьера (ребамипид) (УУР-С, УДД-5) являются факторами уменьшения потенциального риска инфицирования SARS-CoV-2.

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 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 (за исключением случаев использования Лопинавир/ритонавир
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, учитывая взаимодействие с Лопинавир/ритонавиром
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

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) [94, 129].

Лечебные мероприятия при выявлении инфекции SARS-CoV-2 у пациентов с ВЗК (в ремиссии или обострении) описаны в таблице 4 (УУР-В, УДД-4) [133, 134].

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

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, замещением их соединительной (фиброзной) тканью и развитием вследствие этого экзокринной и эндокринной панкреатической недостаточности [145].

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 рецидивирующего и тяжелого острого 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).

Многокомпонентное лечение при среднетяжелых вариантах течения инфекции COVID-19 включает этиотропную, патогенетическую, симптоматическую, а при осложненном течении антибактериальную терапию. У части больных тошнота, рвота, диарея, болевой абдоминальный синдром – это проявление побочных эффектов на фоне лечения заболевания с использованием ряда препаратов (лопинавир/ритонавир, гидроксихлорохин, азитромицин, мефлохин, рибавирин).

При повышении активности панкреатических ферментов (амилаза, липаза) и/или развитии панкреатита – лопинавир/ритонавир отменяется.

Препарат	Побочные эффекты со стороны ЖКТ	
	Часто	Не часто
Лопинавир / ритонавир	Очень часто: тошнота, диарея, Часто: повышение АсТ, АлТ, ГГТП, гепатит Панкреатит особенно при гипертриглицеридемии	Стеатоз печени, гепатомегалия, холангит, гипербилирубинемия; ЖКК, гастрит, ректальные кровотечения, стоматит, язвы в полости рта, недержание кала, запоры, сухость во рту
Гидроксихлорохин	Тошнота, диарея, рвота, боль в животе	Повышение функциональных печеночных проб
Хлорохина фосфат	Анорексия, тошнота, рвота, боль в животе	–
Азитромицин	Тошнота, рвота, боли в животе, диарея	Анорексия, запор, метеоризм, псевдомембранозный колит, желтуха, гепатит
Мефлохин	Тошнота, рвота, боли в животе, диарея	Нарушения функции печени (разной степени выраженности), диспепсия

Таблица 5.

Побочные эффекты, наблюдающиеся при лечении COVID-19 (SARS-CoV-2) препаратами в соответствии с «Временными рекомендациями МЗ РФ [18].

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 [145].

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: преходящий стеатоз, отек поджелудочной

железы без значимого некроза поджелудочной железы, сочетающийся с выраженным дуоденитом, проявления истинной внешнесекреторной

недостаточности поджелудочной железы, требующие коррекции [137, 138]. 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 [139].

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

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 [141–146], основанных на принципах доказательной медицины.

Персонализированные 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 – гиперемия, «мраморность», цианоз; проявления

Комментарии

У пациентов с инфекцией COVID-19 появление тошноты, рвоты, диареи [18], 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.

Течение COVID-19 при хроническом панкреатите

Наличие у пациентов с хроническим панкреатитом выраженных нарушений внутрисекреторной и / или внешнесекреторной функции

Комментарии

Хронический панкреатит формально не относится к заболеваниям, составляющим факторы риска тяжести течения инфекции COVID-19 и влияющим на ее исход [18]. Однако, возможность развития определенных осложнений при хроническом панкреатите существенным образом меняет клиническую ситуацию и влияет на степень тяжести течения инфекции COVID-19, формируя, по сути, факторы риска, в частности:

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 [18, 137] (таблица 5). Отмечается, что желудочно-кишечная симптоматика сопровождает случаи более тяжелого течения новой коронавирусной инфекции, появление гастроэнтерологических симптомов обсуждается как фактор возможного неблагоприятного течения.

энцефалопатии, гипотония – систолическое АД менее 100 мм рт. ст., снижение диуреза), лабораторными показателями – содержание лейкоцитов (ОАК), глюкозы, мочевины, кальция, КЩР [139], проводят уточняющие инструментальные исследования 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).

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 A1c (Hb_{A1c}), уровня глюкозы крови натощак или проведение нагрузочной пробы с глюкозой), проводят терапию по купированию симптоматики обострения – болевого синдрома, внешне-/внутрисекреторной недостаточности и др. [145, 146].

поджелудочной железы повышает риск развития тяжелого течения инфекции COVID-19 (УУР – С, УДД – 5).

- 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 [145], при исключении внепанкреатического 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) [145]. В положениях Российского консенсуса панкреатические ферменты не рекомендуют к использованию с целью облегчения боли, связанной с ХП [142]. 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 (2016) [142]. Трамадол имеет риск потенциального взаимодействия с азитромицином, хлорохином, гидроксихлорохином и лопинавиром / ритонавиром.

Для купирования проявлений внешнесекреторной недостаточности [144] 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.

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 [18]. Рекомендации дифференцируют ситуации на: а) абсолютно профилактический прием – без инфекции и без контактов с больными COVID-19 (рекомендуют рекомбинантный интерферон альфа); б) после одноразового контакта с больным COVID-19 (гидроксихлорохин или мефлохин); в) у лиц, находящихся в очаге коронавирусной инфекции (гидроксихлорохин или мефлохин). 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:

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» [147], а также «Временными рекомендациями по ведению больных COVID-19 и эндокринными заболеваниями» медицинской ассоциации эндокринологов Санкт-Петербурга, 2020 г. [135].

В соответствии с клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита [145], 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 [24, 25, 148].

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 [150].

К профилактическому лечению пациентов хроническим панкреатитом без инфекции COVID-19 требуется дифференцированный подход: а) без контактов с больными COVID-19 инфекцией; б) после одноразового контакта с больным COVID-19; в) у лиц, находящихся в очаге коронавирусной инфекции (УУР – С, УДД – 5).

а) трофологической недостаточностью и/или гипоальбуминемией; б) с панкреатогенным сахарным диабетом; в) с частым рецидивирующим течением. Для определения конкретного варианта профилактического лечения (рекомбинантный интерферон альфа, гидроксихлорохин или мефлохин) 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.

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 взаимовлияние между COVID-19 и заболеваниями поджелудочной железы (хроническим панкреатитом), однако количество работ по этой проблеме неуклонно возрастает [18, 135, 136].

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

Х. 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. Продемонстрирована 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 [149].

Учитывая обширное во всем мире использование иАПФ и антагонистов рецепторов ангиотензиногена II (АРА), существует срочная необходимость в рекомендациях по их применению у больных с COVID-19. Следует отметить, что при написании рекомендаций мы основываемся на имеющихся в настоящее время весьма немногочисленных фактах, что не позволяет нам сделать окончательные выводы относительно вопросов, связанных с особенностями терапии блокаторами РААС в период пандемии COVID-19. Рекомендации будут пересматриваться в соответствии с появлением новых данных.

Гипотеза о связи между иАПФ и COVID-19 основана на результатах ряда работ [150, 151]. Показано, что коронавирус SARS-CoV-2 для проникновения в клетки-мишени использует рецепторы ACE-2, одного из важных компонентов РААС, составляющих 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 [152].

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 [153, 154]. 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 C. M. et al., установили, что в/в инфузии иАПФ и АРА у животных увеличивали уровень ACE-2 в легочно-сердечной циркуляции [155]. Результаты другой работы свидетельствуют, что у животных с экспериментальным инфарктом миокарда применение иАПФ (рамиприл) и АРА (валсартан) не повышали содержание ACE-2 в сердце [156].

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 SARS-CoV-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 АТ-(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) [157].

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 рекомендует продолжить прием иАПФ, АРА, ARNI (УУР-В, УДД-2).

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 [158]. В настоящее время почти нет данных относительно влияния модуляторов РААС на течение и клинические исходы COVID-19. В ретроспективном когортном исследовании, выполненном с участием 1735 пациентов, госпитализированных с COVID-19 в клинику Кливленда (штат Огайо, США), не было установлено никакой связи между использованием иАПФ/АРА

и (+) тестом на SARS-CoV-2 [159]. Результаты другого популяционного исследования (6272 пациента, Ломбардия, Италия) свидетельствуют, что среди пациентов с COVID-19, по сравнению с контрольной группой, имелось в анамнезе больше указаний на прием иАПФ/АРА, что, однако, объясняется более высоким распространением сердечно-сосудистых заболеваний у данной категории пациентов [160].

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

В каждом конкретном случае целесообразно проанализировать степень риска/пользы от использования данной группы препаратов. Пациентам с COVID-19 и хорошо контролируемой легкой и умеренной АГ прием блокаторов РААС можно приостановить и назначить препараты из других групп гипотензивных лекарственных средств. Однако даже у стабильных пациентов с АГ переход на другую антигипертензивную терапию при отмене иАПФ/АРА должен проводиться осторожно во избежание эффекта рикошета. Подбор эквивалентной дозы иных антигипертензивных лекарственных средств должен осуществляться тщательно ввиду возможного повышения кардиоваскулярного риска [161]. Пациентам с симптомной ХСН и неконтролируемой АГ, учиты-

вая высокий риск осложнений и неблагоприятных исходов, необходимо продолжить терапию иАПФ/АРА. У больных с подозрением на COVID-19 в период ожидания лабораторного подтверждения следует в большей степени склониться к продолжению приема иАПФ/АРА в связи с имеющимися сведениями о лучших исходах COVID-19 на фоне использования ингибиторов РААС. В случае развития шока все антигипертензивные препараты должны быть отменены [162]. Примерный алгоритм применения иАПФ/АРА у пациентов в условиях пандемии COVID-19 представлен на схеме (рис. 1).

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

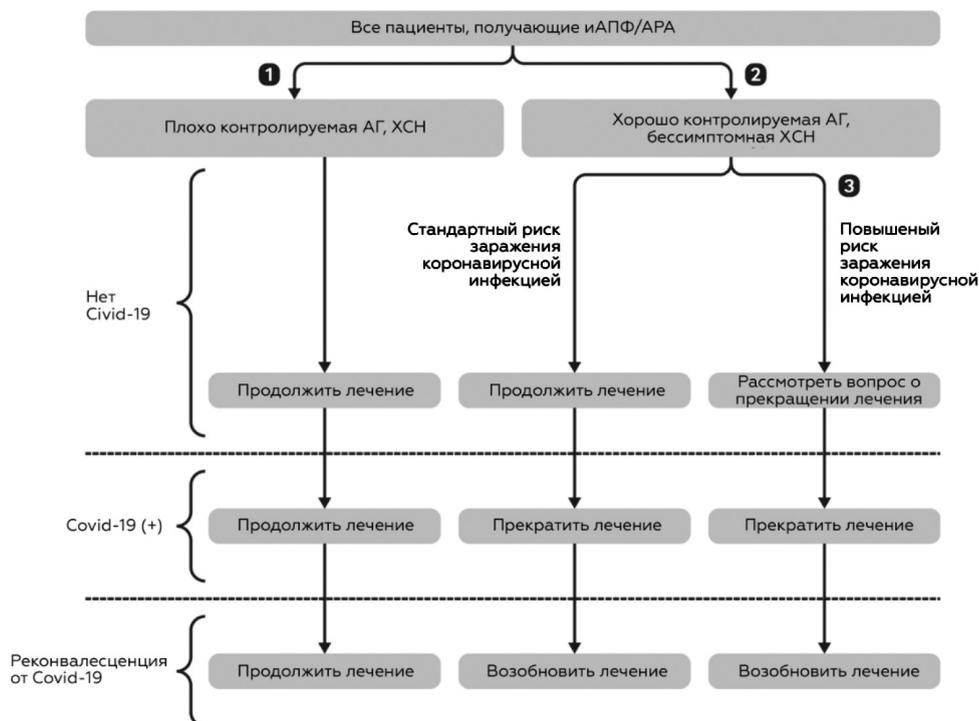


Рисунок 1. Алгоритм использования АПФ/АРА в условиях пандемии COVID-19 (Aronson J. K., Ferner R. E., с изм., 2020) [163].

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 стимуляцию ACE-2 / AT (1–7) / Mas пути с помощью человеческого рекомбинантного ACE-2 или агониста AT (1–7) (AVE0991) в качестве перспективной те-

рапевтической мишени для лечения сердечно-сосудистых заболеваний и патологии легких разной этиологии [164].

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 нескольких странах Европы на текущий момент также осуществляются парные исследования АРА (лозартана) для лечения COVID-19 на пациентах, не применявших ранее блокаторы РААС (www.ClinicalTrials.gov номер NCT04312009, NCT04311177 и NCT04318418). Однако до появления убедительной доказательной базы эффективности модуляторов РААС, полученной в рандомизированных клинических исследованиях, иАПФ/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 [165]. 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 [166].

Таким образом, в настоящее время нет убедительных экспериментальных и клинических данных, свидетельствующих о благоприятном или неблагоприятном влиянии модуляторов РААС на течение COVID-19 и клинические исходы у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, получавших ранее эти препараты. В связи с этим в большинстве случаев терапия блокаторами РААС у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями 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.

XI. 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*)) [197]. 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 корреляцию 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 [198]. 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 [199]. Кроме того, антибиотик-ассоциированный дисбиоз кишечника может повышать восприимчивость организма к вирусу и понижать функциональную активность иммунных клеток легких, способствуя более тяжелому течению инфекции [200].

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 [201].

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 [204, 205, 206].

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 [207]. 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

Пробиотики и препараты бактериальных метаболитов (бутират) эффективно используются с целью коррекции дисбиотических изменений при различных заболеваниях человека [214]. При использовании пробиотиков у коморбидных пациентов гастроэнтерологического профиля с COVID-19 следует руководствоваться действующими клиническими рекомендациями [21, 107].

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 значительно улучшали исходы пневмонии [202, 203].

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 [204, 205, 206, 214].

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).

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 [207].

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 [208]. 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» [209, 210].

XII. 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.

Комментарии

Lopez M., et al. (2020) опубликовали руководство по COVID-19 для специалистов по реабилитации, где представлен обзор внепочечных проявлений и осложнений заболевания [169].

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 [52, 57, 169, 170, 171].

Анализ большой когорты пациентов в Китае (1099 чел.) установил, что пациенты с тяжелой формой заболевания имели аномальные уровни аминотрансферазы в печени, чем пациенты с неотяжелым течением [64].

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 [172].

Перенесенная инфекция COVID-19 может привести к развитию ряда заболевания и нарушения 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, холангицитам и его возможное прямое повреждающее действие, повышенная презентация рецепторов ACE-2 на фоне гипоксии [173, 174], увеличение риска тромбообразования (ДВС синдром) на фоне инфекции COVID-19, что влечет за собой нарушение микроциркуляции и повреждение слизистой оболочки ЖКТ [175, 176, 177], а также нарушение вирусно-микробно-тканевого комплекса (потенцирование имеющихся нарушений) и повышение проницаемости барьера СО ЖКТ с формированием и прогрессированием хронического системного воспаления, цитокиновой агрессии,

В реабилитации будет нуждаться большое количество пациентов с COVID-19, что создаст серьезную нагрузку на все этапы оказания помощи [167, 168].

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).

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 значительно 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 [178].

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 [179].

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 [22].

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 [180].

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.

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 исполь-

зованием 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 коронаровирусной 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», «Эссентуки 4». Показано применение минеральных ванн (углекисло-сероводородных, соляно-щелочных, углекисло-радоновых, сульфидных, хвойных, йодобромных, жемчужных), пелоидотерапия большим с проявлениями внешнесекреторной недостаточности, а также с наличием сопутствующих заболеваний ЖКТ, физиотерапевтические процедуры.

XIII. 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 условиях 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.

XIV. 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 ноября

2012 г. N906н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «Гастроэнтерология» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Зарегистрировано в Минюсте России 21 января 2013 г. N2664).

При проведении эндоскопических исследований в период пандемии COVID-19 целесообразно руководствоваться Рекомендациями по эндоскопии и клинической практике в гастроэнтерологии [212].

XV. 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».

XVI. Список литературы

1. *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
2. *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
3. *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.
4. *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.
5. *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
6. *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
7. *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. *Zakharov A. A., Ilina 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.
8. 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-Analysis-Examines-Global-Burden-of-Oral-Conditions> (Monday, March 20, 2017)
9. Risk Factors. Available at: <https://www.fdiworlddental.org/oral-health/risk-factors>. [Accessed 10 August 2020].
10. *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.* – 2020. – Vol. 12, Iss. 8
11. *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
12. *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
13. *Arimura H.* Effect of lysozyme from human placenta on ectromelia virus. *Acta Virol.* 1973;17(2):130-137.
14. *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.

15. Лазебник Л. Б., Ткаченко Е. И., Абдулганиева Д. И. и др. VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter Pylori* заболеваний VI Московские соглашения. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – № 138 (2). – С. 3–21.
Lazebnik L. B., Tkachenko E. I., Abdulganiyeva D. I., et al, Yakovenko E. P. VI National guidelines for the diagnosis and treatment of acid-related and *Helicobacter Pylori*-associated diseases (VI Moscow agreement). *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2017;(2):3-21. (In Russ.)
16. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Трухманов А. С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт. – 2017. – № 27(4). – С. 75–95.
Ivashkin V. T., Maev I. V., A.s. Trukhmanov I., et al. Diagnostics and treatment of gastroesophageal reflux disease: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2017;27(4):75-95. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-4-75-95>
17. 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:10.31146/1682-8658-ecg-176-4
Grinevich V. B., Kravchuk Yu. A., et al. Features of management of patients with gastroenterological pathology in the conditions of the COVID-19 pandemic. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2020;174(4):3-18. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-176-4-3-18>
18. Временные методические рекомендации МЗ РФ. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 (03.06.2020). – 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 7 (03/06/2020), 165 p.
19. 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
20. 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.
21. 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].
22. 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 V.E., 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.
23. 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
24. 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
25. 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
26. Wen X., Chen X., Zhou X. Rebamipide inhibited expression of TLR4 and TNF-alpha release in pulmonary epithelial cell line A549 induced by lipopolysaccharide. 2009;34(5):457-160.
27. 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
28. 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
29. 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.* 2020;10.1002/jmv.25998. doi:10.1002/jmv.25998
30. 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.* 2020;10.1002/jmv.26080. doi:10.1002/jmv.26080
31. 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
32. 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
33. 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/s10620-017-4871-9
34. 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
35. 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:10.2165/00126839-200304010-00002
36. 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 журнгастроэнтеролгепатолколопроктол.* – 2019. – Т. 29, № 5. – С. 53–74.
Ivashkin V. T., Mayev I. V., Kaprin A. D., et al. Early Detection of Oncological Diseases of the Digestive System (Guidelines of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Association of Oncologists for Primary Care Physicians). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(5):53-74. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-5-53-74>
 37. Мартынов А. И., Шептулин А. А., Маев И. В. и др. Новые возможности цитопroteкции в лечении и профилактике заболеваний желудка и кишечника (резолюция Экспертного совета и обзор литературы). *Рос журнгастроэнтеролгепатолколопроктол.* – 2020. Т. 30, № 2. – С. 7–14.
Martynov A. I., Sheptulin A. A., Mayev I. V., et al. New Prospects of Cytoprotection in the Treatment and Prevention of Gastric and Intestinal Diseases (Resolution of an Expert Council and Literature Review). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(2):7–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-2-7-14>
 38. 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 журнгастроэнтеролгепатолколопроктол.* – 2018. – Т. 28, № 1. – С. 55–70.
Ivashkin V. T., Mayev I. V., Lapina T. L., et al. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(1):55–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70>
 39. 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
 40. 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.
 41. 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
 42. Симаненков В. И., Бакулина Н. В., Филь Т. С., Хубиева А. Х. Оценка эффективности эрадикации *H. Pylori* при добавлении к схеме лечения цитопroteктивного препарата ребамипид: результаты исследования Бастион. *Фарматека.* – 2017. – S5. – С. 65–70.
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.
 43. 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
 44. 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 журнгастроэнтеролгепатолколопроктол.* – 2017. – Т. 27, № 4. – С. 4–21.
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.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-4-4-21>
 45. 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
 46. Xia L., Wu K. Gastroenterology Practice in COVID-19 Epidemic. *World Gastroenterology News*. May 2020. pp. 7–10
 47. Consensus of Diagnosis and Treatment of digestive disorders related to COVID-19. *Natl Med J Chin.* – 2020. – Vol. 40: E001. Published Online
 48. 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
 49. Каратеев А. Е., Насонов Е. Л., Ивашкин В. Т. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология.* – 2018. – № 56. – С. 1–29.
Karateev A. E., Nasonov E. L., Ivashkin V. T., et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56:1–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-1-29>
 50. Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Алексеенко С. А. и др. Рекомендации по профилактике и лечению эзофаго-гастро-энтеро-колопатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* – 2018. – № 151(03). – С. 04–18.
Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Alekseenko S. A., et al. Recommendations for the prevention and treatment of esophago-gastro-entero-colopathy induced by nonsteroidal antiinflammatory drugs “NSAID”. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;(3):4–18. (In Russ.)
 51. 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
 52. 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
 53. 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

54. *Boggs W.* Liver Injury Common With COVID-19. March 13, 2020 <https://www.medscape.com/viewarticle/926628>
55. *Sun J., Aghemo A., Forner A., Valenti L.* COVID-19 and liver disease. doi: 10.1111/LIV.14470
56. *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
57. *Chai X., Hu L., Zhang Y. et al.* Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-nCoV Infection. *bioRxiv.* 02.03.931766.
58. *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
59. *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
60. *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.
61. *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.
62. *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
63. *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
64. *Guan W.J., Ni Z.Y, Hu Y. et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China [published online ahead of print, 2020 Feb 28]. *N Engl J Med.* 2020; NEJMoa2002032. doi:10.1056/NEJMoa2002032
65. *Albillos A., Lario M., Álvarez-Mon M.* Cirrhosis-associated immune dysfunction: Distinctive features and clinical relevance. *Journal of Hepatology* 2014;61:1385–1396.
66. *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
67. *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
68. *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
69. *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
70. *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
71. *Gao F. et al.* Metabolic Associated Fatty Liver Disease Increases COVID-19 Disease Severity in Non-Diabetic Patients *J Gastroenterol Hepatol.* – 2020. doi: 10.1111/jgh.15112.
72. *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
73. *Hollander JE, Carr BG.* Virtually Perfect? Telemedicine for Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1679–1681. doi:10.1056/NEJMp2003539
74. *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
75. *Маевская М. В., Надинская М. Ю., Луньков В. Д. и др.* Влияние урсодезоксихолевой кислоты на воспаление, стеатоз и фиброз печени и факторы атерогенеза у больных неалкогольной жировой болезнью печени: результаты исследования УСПЕХ. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – 2019. – Т. 29(6). – С. 22–29.
- Mayevskaya M. V., Nadinskaia M. Yu., Lunkov V. D., et al.* An Effect of Ursodeoxycholic Acid on Inflammation, Steatosis and Liver Fibrosis and Atherogenesis Factors in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Results of the USPEH Study. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2019;29(6):22–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-6-22-29>
76. *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
77. *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
78. *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 Th2 immune response in murine model of chronic asthma. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2017;45(4):339–349. doi:10.1016/j.aller.2016.12.003
79. *Niu F, Xu X, Zhang R, Sun L, Gan N, Wang A.* Ursodeoxycholic acid stimulates alveolar fluid clearance in LPS-induced pulmonary edema via ALX/cAMP/PI3K pathway. *J Cell Physiol.* 2019;234(11):20057–20065. doi:10.1002/jcp.28602
80. *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
81. *Abdulrab S, Al-Maweri S, Halboub E.* Ursodeoxycholic acid as a candidate therapeutic to alleviate and/or prevent COVID-19-associated cytokine storm [published online ahead of print, 2020 May 30]. *Med Hypotheses.* 2020;143:109897. doi:10.1016/j.mehy.2020.109897
82. *Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al.* SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* – 2020. – Vol. 181. – P. 271–280.
83. *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. – P. 562–569.

84. Lin L., Jiang X., Zhang Z. *et al.* Gastrointestinal Symptoms of 95 Cases With SARS-CoV-2 Infection. *Gut*. – 2020. – Vol. 69(6). – P. 997–1001. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321013.
85. 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.
86. 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. – Vol. 5(47): eabc3582. doi:10.1126/sciimmunol.abc3582
87. 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. – Vol. 105(11). – P. 2465–2473
88. Di Sabatino A. Is it worth investigating splenic function in patients with celiac disease? *World journal of gastroenterology: WJG*. – 2013. – Vol. 19(15). – P. 2313
89. Altamimi E. Effect of COVID-19 Pandemic and Lockdown on Children With Gastrointestinal Disorders // *Gastroenterology Research*. – 2020
90. 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 – Vol. 7(5). – P. 583–613. doi: 10.1177/2050640619844125.
91. 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). – P. 3–12
Lazebnik LB, Tkachenko EI, Oreshko LS, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of celiac disease. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2015;(5):3–12.
92. Siniscalchi M. *et al.* COVID-19 pandemic perception in adults with celiac disease: an impulse to implement the use of telemedicine: COVID-19 and CeD // *Digestive and Liver Disease*. – 2020
93. Lee A. R. Telehealth Counseling for Patients with Celiac Disease During COVID-19 // *Gastroint Hepatol Dig Dis*. – 2020. – T. 3. – № 1. – C. 1–2.
94. Ивашкин В. Т., Шелыгин Ю. А. и др. Клинические рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации и Ассоциации Колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. *Колопроктология*. – 2017. – № 2. – С. 7–29.
Article E. Clinical guide of russian association of gastroenterology and russian association of coloproctology on diagnostics and treatment of crohn's disease. *Koloproktologia*. 2017;(2):7–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2017-0-2-7-29>
95. 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. – Vol. 15; 25(10). – P. 1211–22.
96. Washio E., Esaki M., Maehata Y. *et al.* Proton Pump Inhibitors Increase Incidence of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Small Bowel Injury: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. – 2016. Vol. 14(6). – P. 809–15.
97. 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-in-
- duced moderate to severe small intestinal damage. *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10(4): e0122330
98. 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. – Vol. 58(7). – P. 1991–2000.
99. 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.
100. 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.
101. Toskes P. Bacterial overgrowth of the gastrointestinal tract // *Adv.Int. Med*. 1993. Vol. 38. P. 387–407
102. 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
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.
103. Lauritano E. C., Gabrielli M., Lupascu A. *et al.* Rifaximin dose-finding study for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth // *Aliment. Pharmacol. Ther*. – 2005. – Vol. 22. – P. 31–35.
104. Cuoco L., Salvagnini M. Small intestine bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: a retrospective study with rifaximin // *Minerva Gastroenterol. Dietol*. – 2006. – Vol. 52. – P. 89–95.
105. 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.
106. 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. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000620.
107. Ивашкин В. Т. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. *Рос журнгастроэнтеролгепатолоктол.* – 2017. – Т. 27(5). – С. 76–93. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93.
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.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93>
108. 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
109. Naito Y., Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev*

- Gastroenterol Hepatol. – 2010. – Vol. 4(3). – P. 261–70. DOI:10.1586/egh.10.25.38–41
110. 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.
 111. Naito Y., Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. – 2010. – Vol. 4(3). – P. 261–70.
 112. 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.
 113. 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.
 114. 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
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. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190504
 115. 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.
 116. 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.
 117. 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
 118. Anand S., Mande S. S. Diet, Microbiota and Gut-Lung Connection. *Front Microbiol*. 2018;(9):2147. doi: 10.3389/fmicb.2018.02147.
 119. Trompette A., et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat. Med*. 2014;20 (2):159–166.
 120. Samuelson D. R., Welsh D. A., Shellito J. E. Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota. *Front Microbiol*. 2015. 2015;(6):1085.. doi: 10.3389/fmicb.2015.01085.
 121. 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.
 122. 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.
 123. 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.
 124. 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;95:22–28. doi: 10.1159/000452356
 125. 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
 126. 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.
 127. 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.
 128. Current Data | Secure-IBD Database. <https://covidibd.org/current-data/>. Accessed June, 20, 2020
 129. Ивашкин В. Т., Шелыгин Ю. А. и др. Клинические рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации и Ассоциации Колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология*, 2017. – № 1(59). – С. 6–30.
V. Ivashkin, Yu. Shelygin, I. Khalif, et al. Clinical guide of russian association of gastroenterology and russian association of coloproctology on diagnostics and treatment of ulcerative colitis. *Koloproktologia*. 2017;(1):6–30. (In Russ.)
 130. 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
 131. 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
 132. 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.
 133. 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: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.002>.
 134. 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-PANEL-STATEMENTS.pdf>
 135. 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.
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.
 136. Ивашкин В. Т., Шентулин А. А., Зольникова О. Ю. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктоло-

- гии 2020 30(2) – 7 (<https://doi.org/10.22416/1382-43712020-30-3-7>).
- Ivashkin V. T., Sheptulin A. A., Zolnikova O. Yu., Okhlobystin A. V., Poluektova E. A., Trukhmanov A. S., Shirokova E. N., Gonik M. I., Trofimovskaya N. I.* New Coronavirus Infection (COVID-19) and Digestive System. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(3):7–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-3-7>
137. Szatmary P, Arora A., Raraty M. G. T. et al. Emerging phenotype of SARS-CoV2 associated pancreatitis. Gastroenterology. – 2020. doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.069.
138. 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
139. 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.
- 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.
140. 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.
141. 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.
- 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.
142. 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.
- 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. <https://doi.org/10.17116/terarkh2017892105-113>
143. 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.
- 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.) <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-6-654-660>
144. *Ивашкин В. Т., Маев И. В., Охлобьистин 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.
- 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>
145. 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.
- Ivashkin VT, Maev IV, Shifrin OS, et al.* Clinical Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. Moscow, 2014. 45p.
146. *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.
- Khatkov I. E., Maev 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.
147. 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.
- 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.
148. *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
- 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. 2020
149. *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.
150. *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.
151. *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.

152. *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/NEJMSr2005760.
153. *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.
154. *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.
155. *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.
156. *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.
157. *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.
158. *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.
159. *Mehta N., Kalra A, Nowacki A. S., et al.* Association of Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers With Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020; e201855. doi:10.1001/jamacardio.2020.1855.
160. *Mancia G., Rea F., Ludergrani M., Apolone G., Corrao G.* Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; NEJMoa2006923. doi:10.1056/NEJMoa2006923.
161. *Tadic M., Cuspid C., Mancia G., Dell’Oro R., Grassi G.* COVID-19, hypertension and cardiovascular diseases: Should we change the therapy? *Pharmacological research*, vol. 158 104906. 13 May. 2020, doi:10.1016/j.phrs.2020.104906.
162. *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.
163. *Aronson J. K., Ferner R. E., c* Drugs and the renin-angiotensin system in covid-19. *BMJ.* 2020;369: m1313. Published 2020 Apr 2. doi:10.1136/bmj.m1313
164. *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.
165. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика // 2019;18(1):5–66 <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>
- 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.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>
166. *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.
167. *Wade D. T.* Rehabilitation after COVID-19: an evidence-based approach [published online ahead of print, 2020 Jun 9]. *Clin Med (Lond).* 2020; clinmed.2020–0353. doi:10.7861/clinmed.2020–0353]. De Biase S,
168. *Cook L, Skelton D. A., Witham M, Ten Hove R.* The COVID-19 Rehabilitation Pandemic [published online ahead of print, 2020 May 29]. *Age Ageing.* 2020; afaa118. doi:10.1093/ageing/afaa118
169. *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
170. *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
171. *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 [published online ahead of print, 2020 Apr 15]. *Am J Gastroenterol.* 2020;10.14309/ajg.0000000000000664. doi:10.14309/ajg.0000000000000664
172. *Ling Y., Xu S. B., Lin Y. X. et al.* Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients [published online ahead of print, 2020 Feb 28]. *Chin Med J (Engl).* 2020;10.1097/CM9.0000000000000774. doi:10.1097/CM9.0000000000000774
173. *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
174. *Lee IC, Huo TI, Huang YH.* Gastrointestinal and liver manifestations in patients with COVID-19. *J ChinMedAssoc.* 2020;83(6):521–523. doi:10.1097/JCMA.0000000000000319
175. *Thachil J et al.* ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. published: 25 March 25, 2020
176. *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>
177. *Gris J. C.* COVID-19 associated coagulopathy: The crowning glory of thrombo-inflammation concept. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2020.04.013>
178. *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
179. *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
180. *Крюков, А. Е.* Особенности кишечного микробиоценоза у лиц молодого возраста с внебольничной пневмонией: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.05 / Крюков Александр Евгеньевич. – СПб., 2006. – 27 с.
Kryukov A. E. [Features of intestinal microbiocenosis in young people with community-acquired pneumonia]. Cand. Med. Sciences: 14.00.05. SPb., 2006. 27 p.
181. *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)
182. *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.
183. *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:10.2147/JIR.S174982.
184. *Самсонов А. А., Андреев Д. Н., Дичева Д. Т.* Синдром раздраженного кишечника с позиций современной гастроэнтерологии. *Фарматека.* 2014;(18):7–14. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22474321>.
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.
185. *Christopher H. Blevins et al.* The Esophageal Epithelial Barrier in Health and Disease *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2018;16:608–617 <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.06.035>
186. *В. Т. Ивашкин, А. С. Трухманов, М. И. Гоник.* Применение ребамипида в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ 4, 2020 DOI:10.26442/00403660.2020.04.000568
Ivashkin VT, Trukhmanov AS, Gonik MI. *Ter Arkh.* 2020;92(4):98–104. Published 2020 May 19. doi:10.2642/00403660.2020.04.000568
187. *Soon Man Yoon et al.* The Effect of Rebamipide in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease, Including Non-Erosive Reflux Disease: A Multi-Center, Randomized, Single-Blind, Placebo-Controlled Study *AGA Abstracts* May 2019 Volume 156, Issue 6, Supplement 1, Page S-5
188. *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.
189. *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.
190. *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
191. *Yu. M. Stepanov 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
192. *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
193. *Л. Б. Лазебник, Е. В. Голованова, проф. С. А. Алексеенко 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>
Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Alekseenko S. A., et al. Russian consensus “Hyperammonemia in adults”. *THERAPY.* 2020;(4):36–51. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.4.36-51>
194. *Максимов В. А., Торшин И. Ю., Чучалин А. Г. и др.* Эффективность и безопасность полипептидного препарата (лаеннек) в терапии COVID-19, Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020, 6 (178) 55–63 DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-178-6-55-63
Maksimov V. A., Torshin I. Yu., Chuchalin A. G., et al. 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.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-178-6-55-63>
195. *Saigal S. et al.* Применение адеметионина у пациентов с заболеваниями печени: обзор *Int J Res Med Sci.* 2019 Jun;7(6):2482–2493, DOI: <http://dx.doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20192550>
196. *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.
197. *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.
198. *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.
199. *Dhar D., Mohanty A.* Gut microbiota and Covid-19-possible link and implications. *Virus Res.* 2020 May 13;285:198018. doi: 10.1016/j.virusres.2020.198018.
200. *Enaud R, Prevel R, Ciarlo E, Beaufilets F, Wieërs G, Guery B, Delhaes L.* The Gut-Lung Axis in Health and Respiratory Diseases: A Place for Inter-Organ and Inter-Kingdom Crosstalks. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020 Feb 19;10:9. doi: 10.3389/fcimb.2020.00009.
201. *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.
202. *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/rccm.200912-1853OC.
203. *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.
204. *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.
205. 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.
206. 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.
207. 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.
208. 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.
209. 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].
210. 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].
211. 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.
212. Белова Г. В. Рекомендации по эндоскопии и клинической практике в гастроэнтерологии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;(5):4–7. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-177-5-4-7
- Belova G. V. Recommendations for endoscopy and clinical practice in gastroenterology. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;(5):4–7. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-177-5-4-7
213. Парфенов А. И., Ручкина И. Н., Атауллаханов Р. И., Белая О. Ф., Чикунова Б. З., Пичугин А. В., Кожемякина Е. Ш. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника. *Терапевтический архив* 2009; 81(2): 39–45.
- Parfenov AI, Ruchkina IN, Ataulakhanov RI, Belaia OF, Chikunova BZ, Pichugin AV, Kozhemiakina ESh. Postinfection irritable bowel syndrome. *Ter Arkh*. 2009;81(2): 39–45. (In Russ.)
214. 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.

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

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

¹ Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

² Федеральное государственное унитарное предприятие «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» Федерального медико-биологического агентства, г. Санкт-Петербург

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

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

⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва.

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

XVIII. Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

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

Разработка рекомендаций проводилась с учетом следующего нормативного документа: Приказ от 12 ноября 2012 г. N906н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «Гастроэнтерология» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Зарегистрировано в Минюсте России 21 января 2013 г. N2664)

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

приведены с указанием уровней достоверности доказательств (УДД) и уровня убедительности рекомендаций (УУР) для методов диагностики, профилактики, лечения и реабилитации согласно Приложению N2 к Требованиям к структуре клинических рекомендаций, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации, утвержденным приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 февраля 2019 N103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации».

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

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

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

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