

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-215-7-60-65>

Некоторые клинко-патогенетические аспекты синдрома раздраженного кишечника у пациентов, перенесших COVID-19

Налетов А. В., Шапченко Т. И., Гуз Н. П.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (пр. Ильича, 16, г. Донецк, 283003)

Для цитирования: Налетов А. В., Шапченко Т. И., Гуз Н. П. Некоторые клинко-патогенетические аспекты синдрома раздраженного кишечника у пациентов, перенесших COVID-19. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;215(7): 60–65. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-215-7-60-65

✉ Для переписки:

**Налетов Андрей
Васильевич**

nalyotov-a@mail.ru

Налетов Андрей Васильевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии № 2

Шапченко Татьяна Ивановна, к.м.н., ассистент кафедры педиатрии № 2

Гуз Наталья Петровна, директор ООО «Медицинский центр Гастро-лайн», врач гастроэнтеролог

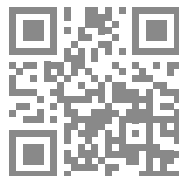
Резюме

Одним из проявлений COVID-19 являются жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта, частота которых колеблется от 3% до 80% пациентов. В статье представлены современные данные о патогенезе синдрома раздраженного кишечника и особенностях клинической картины данного расстройства у пациентов, перенесших COVID-19. Указывается влияние SARS-CoV-2 на основные патогенетические звенья синдрома раздраженного кишечника. Проблема поражения желудочно-кишечного тракта при COVID-19 до конца не изучена и остается столь же актуальной, как возникновение патологических процессов в респираторном тракте.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, COVID-19, патогенез, клинические проявления

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: LLDVPF





Some clinical and pathogenetic aspects of irritable bowel syndrome in patients who have undergone COVID-19

A.V. Nalyotov, T.I. Shapchenko, N.P. Guz

M. Gorky Donetsk State Medical University, (16 Illich ave., Donetsk, 283003)

For citation: Nalyotov A.V., Shapchenko T.I., Guz N.P. Some clinical and pathogenetic aspects of irritable bowel syndrome in patients who have undergone COVID-19. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;215(7): 60–65. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-215-7-60-65

✉ **Corresponding author:**

Andrew V. Nalyotov
nalyotov-a@mail.ru

Andrew V. Nalyotov, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pediatrics No2; ORCID: 0000-0002-4733-3262

Tatyana I. Shapchenko MD, Assistant of the Department of Pediatrics No2; ORCID: 0009-0001-7157-0508

Natalya P. Guz, MD, gastroenterologist, Director of Medical Centre "Gastro-Line"; ORCID: 0000-0003-0828-7045

Summary

One of the manifestations of COVID-19 are complaints from the gastrointestinal tract, the frequency of which ranges from 3% to 80% of patients. The article presents up-to-date data on the pathogenesis of irritable bowel syndrome and features of the clinical picture of this disorder in patients who have undergone COVID-19. The influence of SARS-CoV-2 on the main pathogenetic links of irritable bowel syndrome is indicated. The problem of gastrointestinal tract damage in COVID-19 has not been fully studied and remains no less relevant for the occurrence of pathological processes in the respiratory tract.

Keywords: irritable bowel syndrome, COVID-19, pathogenesis, clinical manifestations

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

В декабре 2019 г. в Китае произошла вспышка острой респираторной инфекции, проявляющейся симптомами лихорадки, сухого кашля, одышкой и развитием пневмонии. Возбудителем данной инфекции является новый коронавирус, принадлежащий к β -коронавирусам и имеющий схожие характеристики с вирусом, вызывающим тяжелый острый респираторный синдром (SARS), который являлся пандемичным штаммом в 2002–2003 гг. Новый вирус получил название коронавирус-2 (SARS-CoV-2 – severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2), а болезнь была названа коронавирусной инфекцией 2019 года (COVID-19). SARS-CoV-2 – одноцепочечный РНК-содержащий вирус с похожим на корону S-гликопротеином, который необходим для проникновения вируса в клетку хозяина. S-гликопротеин является тримерным белком. Он играет ключевую роль в обеспечении выживаемости коронавируса, т.к. не только выступает в качестве важной функциональной части вириона, но и всецело обеспечивает присоединение и слияние его с мембранами клеток хозяина. Кроме того, S-белок, являющийся самым крупным поверхностным белком данного вируса, определяет растворимость вирусных частиц и, как следствие, контагиозность SARS-CoV-2 [1].

В большинстве клинических исследований, касающихся изучения COVID-19, основное внимание ученых уделяется рассмотрению клинических симптомов инфекции, характерных для поражения бронхолегочной системы, которые

в большинстве случаев и определяют прогноз заболевания. Однако с начала пандемии исследователи обратили внимание на высокую частоту желудочно-кишечных расстройств у пациентов с COVID-19, развивавшихся как в разгар заболевания, так и в период реабилитации – после исчезновения вируса в мазках из носоглотки и разрешения основных симптомов [2]. Так, согласно данным клинических исследований, распространенность жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) сильно варьирует – они регистрируются от 3% до 80% пациентов с COVID-19 [3]. Основные гастроинтестинальные проявления COVID-19 у пациентов включают в себя диарею, тошноту, рвоту, анорексию, боль в животе, изменение или потерю вкусовой чувствительности [4–7].

В некоторых исследованиях указывается, что тяжесть течения COVID-19 в ряде случаев может зависеть от состояния ЖКТ. Считается, что пациенты, страдающие гастроэнтерологической патологией, имеют не только более высокий риск инфицирования SARS-CoV-2, но и склонны к более тяжелому течению респираторных симптомов при данной инфекции [8,9].

Установлено, что COVID-19 может прямо или косвенно воздействовать на развитие патофизиологических процессов в кишечнике, которые на сегодняшний день рассматриваются в качестве основных патогенетических звеньев синдрома раздраженного кишечника (СРК) – кишечный микробиотический дисбаланс, нарушение

проницаемости кишечного барьера, воспаление слизистой оболочки низкой степени интенсивности, иммунная дисрегуляция и психологический стресс [10].

Анализ межмолекулярных взаимодействий показывает, что SARS-CoV-2 более вирулентен вследствие снижения свободной энергии при связывании с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (ACE2), который является транспортером для вируса в клетку-хозяина. Данные рецепторы экспрессируются не только в альвеолярных эпителиальных клетках, но и в эпителиальных клетках пищевода, двенадцатиперстной кишки, подвздошной кишки и прямой кишки. Рецепторопосредованное проникновение вируса в клетки органов ЖКТ вызывает индукцию воспаления с активацией провоспалительных цитокинов и формированием «цитокинового шторма», что может приводить к повреждению слизистой оболочки кишечника и возникновению гастроинтестинальных симптомов у пациентов [10]. Так, у 53,4% пациентов с COVID-19 в образцах кала обнаруживается РНК вируса, что позволяет предположить, что SARS-CoV-2 может непосредственно повреждать слизистую оболочку кишечника, вызывая нарушения процессов пищеварения [11]. Установлено, что обнаружить РНК вируса в фекалиях пациента можно до 28 дня болезни и даже дольше, хотя и не всегда в активной форме [12].

У пациентов с COVID-19 наряду с воспалением и дисфункцией ACE2, в патогенезе развития диспепсических симптомов могут лежать и другие механизмы. Выявлено, что при COVID-19 наблюдается инфильтрация плазматическими клетками и лимфоцитами, интерстициальный отек в собственной пластинке желудка, двенадцатиперстной кишки и прямой кишки, что подтверждает факт, что коронавирусная инфекция приводит к повреждению кишечного барьера, вызывая воспаление ЖКТ. Данные процессы также лежат в основе развития повышенной кишечной проницаемости, что является важным патогенетическим звеном СРК [13].

COVID-19 может приводить к возникновению висцеральной гиперчувствительности вследствие развития поствоспалительных изменений слизистой оболочки кишечника и изменений нейрогуморальной регуляции физиологических процессов в ЖКТ [14].

Так, гипоксия является важным патогенетическим звеном COVID-19, оказывающим влияние на состояние и функции всего организма и влияющим на тяжесть состояния больного. Кроме того, кислородное голодание оказывает воздействие на процессы, протекающие непосредственно в кишечнике и на состояние кишечной микробиоты, что может также лежать в патогенезе функциональных расстройств ЖКТ у пациентов с COVID-19 [15].

Воздействие SARS-CoV-2 на состав кишечной микробиоты рассматривается в качестве одного из ведущих механизмов развития диареи при COVID-19 [6]. У пациентов с COVID-19 с диареей, не имеющих воспалительного заболевания кишечника, был обнаружен высокий уровень фекального кальпротектина, а дисбаланс микробиоты кишечника сохранялся даже после выздоровления [16].

Данный факт позволяет предположить, что дисбаланс кишечной микробиоты может способствовать сохранению дисфункции кишечника и появлению гастроинтестинальных симптомов даже после исчезновения инфекции за счет поддержания воспаления слизистой оболочки низкой степени интенсивности, нарушения кишечной моторики и повышенной кишечной проницаемости [3].

В недавно проведенном исследовании Liu Q et al. подтверждено влияние COVID-19 на состояние микробиома кишечника, что находит отражение в повышении уровня *Ruminococcus gnavus*, *Bacteroides vulgatus* и снижении количества *Faecalibacterium prausnitzii* [17]. Согласно литературным данным *Faecalibacterium prausnitzii* обладает противовоспалительными свойствами, и относительное снижение данных бактерий связано с развитием СРК и воспалительных заболеваний кишечника [18].

В свою очередь некоторые виды лечения пациентов с COVID-19, такие как использование антибиотиков широкого спектра действия, кортикостероидов и противовирусных препаратов, может влиять на состав микробиома кишечника [18–21]. При этом нельзя забывать о том, что в ряде случаев повторные курсы антибиотикотерапии пациентам назначаются необоснованно, а иногда пациент сам принимает решение о назначении себе антибактериального препарата и длительности курса его приема [7].

В литературе также имеются данные, что нарушения взаимосвязи по оси «мозг – кишечник» лежат в основе развития функциональных гастроинтестинальных расстройств при COVID-19. Повреждение центральной нервной системы вследствие прямого воздействия вируса SARS-CoV-2 либо вызванного иммунным ответом (например, воспалительными цитокинами), гипоксией может лежать в основе прогрессирования гастроинтестинальных симптомов у пациентов при COVID-19 [12].

Сформулировано предположение о том, что у некоторых пациентов возможно включение оси «кишечник – легкие». Микробиота кишечника, как было ранее установлено, влияет на здоровье легких посредством жизненно важного перекрестного взаимодействия с микробиотой легких, которое называется осью «кишечник – легкие». Данная ось является двунаправленной, что означает, что эндотоксины и микробные метаболиты могут воздействовать на легкие через кровь, а возникшее в легких воспаление также может влиять на состояние кишечной микробиоты [22]. В связи с этим тяжелая патология бронхолегочной системы при COVID-19 через включение оси «кишечник – легкие» может приводить к микробиотическому кишечному дисбалансу и развитию гастроэнтерологической симптоматики [23].

По результатам проведенного Noviello D. et al. метаанализа установлено, что у взрослых пациентов, у которых в острую фазу инфекции COVID-19 отмечалась диарея, спустя 5 месяцев установлена большая выраженность боли и дискомфорта в животе по сравнению с теми больными, у которых во время инфекции COVID-19 диареи не было. Распространенность СРК у больных с наличием диареи в острый период составила – 32,9%, при ее

отсутствии – 19,2%. Наиболее частыми вариантами СРК после COVID-19 был смешанный (46%) и вариант с преобладанием диареи (40%); реже всего (14%) наблюдался СРК с запором [24].

В свою очередь, строгие ограничительные меры при пандемии COVID-19, включая физическое дистанцирование, домашнюю самоизоляцию, работу из дома, отмену массовых мероприятий, явились мощным стрессовым фактором и сказались на физическом и психическом здоровье населения планеты, увеличили частоту психологических и нервно-психических синдромов (тревога, депрессия и посттравматические стрессовые расстройства) [25–28]. Исследования показывают, что во время пандемии чувство страха и беспокойства увеличивает уровень тревожности, нервозности и стресса даже у здоровых людей, что приводит к усилению симптомов у пациентов, имевших ранее психологические проблемы [29]. Воздействие стресса в свою очередь приводит к появлению или усилению симптомов СРК, что отражается на повседневной активности и качестве жизни пациентов [30,31].

В крупном японском исследовании, включающем 5157 респондентов, Oshima T. et al. исследовали влияние пандемии COVID-19 на гастроэнтерологические и психологические симптомы. Так, функциональная диспепсия выявлена у 8,5%, СРК – у 16,6%, перекрест функциональной диспепсии и СРК – у 4,0%. За время пандемии ухудшение гастроинтестинальных симптомов установлено у 11,9% респондентов, а улучшение – у 2,8%. В качестве факторов, негативно влияющих на выраженность гастроинтестинальных симптомов во время пандемии COVID-19, рассматриваются исходное наличие перекреста функциональной диспепсии и СРК, коморбидность психологических проблем, наличие стресса на работе/в школе. Факторы, положительно влияющие на гастроинтестинальные симптомы: более молодой возраст, передвижение в общественном транспорте, работа из дома [30].

Авторы, другого проведенного метаанализа исследований по изучению механизмов развития гастроинтестинальных симптомов у пациентов, перенесших COVID-19, указывают на то, что их появление можно рассматривать как постинфекционные функциональную диспепсию и СРК. Именно микробиотический кишечный дисбаланс авторы приводят в качестве основного патофизиологического механизма развития симптомов функциональных гастроинтестинальных расстройств у пациентов, перенесших COVID-19. Исследователями делается вывод о том, что модуляция состава кишечной микробиоты при помощи использования пре- и пробиотиков показывает свою эффективность в коррекции не только гастроинтестинальных симптомов, но и естественного течения COVID-19 [32].

В крупной работе американских исследователей указывается на то, что из 1475 пациентов с респираторными проявлениями COVID-19 гастроинтестинальные симптомы во время острого периода болезни встречались у 33,8%. Симптомы СРК сохранялись в среднем 8 месяцев после инфицирования. При манифестации симптомов СРК в острый период COVID-19 их длительность была в 4 раза дольше относительно пациентов, у которых гастроинтестинальные симптомы появились после исчезновения респираторных симптомов [33].

В клиническом исследовании Morasco G. et al. обследовано 614 пациентов, перенесших COVID-19. Гастроинтестинальные симптомы регистрировались у 59,3% обследованных пациентов. При этом через 12 месяцев наблюдения за данными пациентами симптомы запора отмечались 17,7% [34].

По данным метаанализа Wang Z. et al., включавшего 12 исследований, которые изучали выборку из 6036 участников из 19 стран, была оценена распространенность СРК после инфицирования SARS-CoV-2 [7]. Авторы указывают на то, что COVID-19 увеличивает риск развития СРК, но связь между расстройством и инфекцией SARS-CoV-2 остается до конца не изученной. Установлено, что распространенность СРК после COVID-19 варьировала от 3% до 91% в зависимости от страны, где было проведено исследование. При этом средняя распространенность расстройства составила 15%, что подтверждалось результатами ранее проведенных исследований [35]. По данным анализа региональных подгрупп обнаружено, что распространенность СРК после заражения SARS-CoV-2 в Европе составляет 31%, в Северной Америке – 16% и в Азии – 7%. Выявленные региональные колебания показателей, вероятно, связаны с многочисленными этническими, экономическими и культурными различиями между народами Европы и Азии. Ряд проведенных недавно исследований также показывает, что исход после заражения SARS-CoV-2 связан с расой, образом жизни, социально-экономическим статусом и статусом вакцинации [15,22, 36, 37].

Таким образом, проблема поражения ЖКТ при COVID-19 остается до конца не изученной и актуальной не менее вопроса возникновения патологических процессов в респираторном тракте. Вирус SARS-CoV-2 имеет способность влиять на состояние ЖКТ через различные механизмы. Воспаление низкой степени интенсивности в слизистой оболочке кишечника, повышение кишечной проницаемости, висцеральная гиперчувствительность вследствие поствоспалительных изменений нейрогуморальной регуляции кишечника, дисбаланса состава кишечной микробиоты и нарушение функционирования оси кишечник-мозг, вследствие психических расстройств могут участвовать в возникновении СРК при COVID-19.

Литература | References

- Shatunova P.O., Bykov A.S., Svitich O.A., Zverev V.V. Angiotensin converting enzyme 2. Approaches to pathogenetic therapy of COVID-19. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2020; 97 (4): 339–345. (In Russ.) doi: 10.36233/0372–9311–2020–97–4–6.
Шатунова П. О., Быков А. С., Свитич О. А., Зверев В. В. Ангиотензинпревращающий фермент 2. Подходы к патогенетической терапии COVID-19. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2020; 97(4): 339–345. doi: 10.36233/0372–9311–2020–97–4–6.
- Dzhulay G. S., Dzhulay T. E. Clinical and pathogenic features of COVID-19- associated diarrhea syndrome. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;205(9): 276–283. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-205–9–276–283.
Джулай Г. С., Джулай Т. Е. Клинико- патогенетические особенности диарейного синдрома, ассоциированного с течением COVID-19. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;205(9): 276–283. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-205–9–276–283.
- Ilchishina T. A. Use of Bismuth in Irritable Bowel Syndrome. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021; 31 (3): 51–59. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2021–31–3–51–59.
Ильчишина Т. А. Применение препаратов висмута при синдроме раздраженного кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021; 31 (3): 51–59. doi: 10.22416/1382–4376–2021–31–3–51–59.
- Karpovich G. S., I. V. Kuimova I. V., SHeStakov A. E., Izvekova I. Ya., Panasenko L. M., Pomogaeva A. P., Lukashova L. V., Evstropov A. N. Gastrointestinal tract diseases at different stages of COVID-19 in children. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021; 190 (6): 18–28. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-190–6–18–28.
Карпович Г. С., Куимова И. В., Шестаков А. Е., Извекова И. Я., Панасенко Л. М., Помогаева А. П., Лукашова Л. В., Евстропов А. Н. Поражения желудочно- кишечного тракта при различных вариантах течения COVID-19 у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021; 190 (6): 18–28. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-190–6–18–28.
- Kucherenko N. G., Ratnikova A. K., Grinevich V. B., Tkachenko E. I., Kravchuk Iu. A. Clinic and semiotics of digestive lesions with coronavirus SARS-CoV-2. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021; 186 (2): 20–26. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-186–2–20–26.
Кучеренко Н. Г., Ратникова А. К., Гриневич В. Б., Ткаченко Е. И., Кравчук Ю. А. Клиника и семиотика поражения органов пищеварения при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021; 186 (2): 20–26. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-186–2–20–26.
- 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.) doi: 10.22416/1382–4376–2020–30–3–7.
Ивашкин В. Т., Шептулин А. А., Зольникова О. Ю., Охлобыстин А. В., Полуэктова Е. А., Трухманов А. С., Широкова Е. Н., Гоник М. И., Трофимовская Н. И. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020; 30 (3): 7–13. doi: 10.22416/1382–4376–2020–30–3–7.
- Naletov A. V., Masjuta D. I., Chalaja L. F. Pathogenetic basis of irritable bowel syndrome in patients who have undergone COVID-19. *Mother and Child in Kuzbass*. 2021; 4 (87): 12–16. (In Russ.)
Налетов А. В., Масjuta Д. И., Чалая Л. Ф. Патогенетические основы синдрома раздраженного кишечника у пациентов, перенесших COVID-19. *Мать и Дитя в Кузбассе*. 2021; 4 (87): 12–16.
- Vodnar D. C., Mitrea L., Teleky B. E. et al. Coronavirus Disease (COVID-19) Caused by (SARS-CoV-2) Infections: A Real Challenge for Human Gut Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Dec 9;10:575559. doi: 10.3389/fcimb.2020.575559.
- Gromova O. A., Torshin I. Yu., Chuchalin A. G., Maksimov V. A. Microbiome, probiotics, and COVID-19: promising approaches to support innate and acquired immunity systems. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021; 188 (4): 68–75. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-188–4–68–75.
Громова О. А., Торшин И. Ю., Чучалин А. Г., Максимов В. А. Микробиом, пробиотики и COVID-19: перспективные подходы к поддержке систем врожденного и приобретенного иммунитета. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021; 188 (4): 68–75. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-188–4–68–75.
- Settanni C. R., Ianiro G., Ponziani F. R. et al. COVID-19 as a trigger of irritable bowel syndrome: A review of potential mechanisms. *World J. Gastroenterol*. 2021; 27: 7433–7445. doi: 10.3748/wjg.v27.i43.7433.
- Amoroso C., Perillo F., Strati F. et al. The role of intestinal microbiota biomodulators in mucosal immunity and intestinal inflammation. *Cells*. 2020; 9 (5): 1234. doi: 10.3390/cells9051234.
- Kharitonova L. A., Osmanov I. M., Ploskireva A. A., Solodovnikova O. N., Milova Yu. E. Digestional diseases in Covid-19 in children. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021; 185 (1): 53–66. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-185–1–53–66.
Харитонов Л. А., Османов И. М., Плоскирева А. А., Солодовникова О. Н., Милова Ю. Е. Поражения органов пищеварения при Covid-19 у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021; 185 (1): 53–66. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-185–1–53–66.
- Xiao F., Tang M., Zheng X. et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020; 158: 1831–1833. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.055.
- Wang Z., Peng Y., Chen M. et al. The prevalence of irritable bowel syndrome after severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection and their association: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Clin Med*. 2023; 12 (5): 1865. doi: 10.3390/jcm12051865.
- Johnson A. G., Amin A. B., Ali A. R. et al. COVID-19 incidence and death rates among unvaccinated and fully vaccinated adults with and without booster doses during periods of delta and omicron variant emergence – 25 U.S. Jurisdictions, April 4 – December 25, 2021. *Morb. Mortal. Wkly. Rep*. 2022; 71: 132–138. doi: 10.15585/mmwr.mm7104e2.

16. Effenberger M., Grabherr F., Mayr L. et al. Faecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19. *Gut*. 2020; 69 (8): 1543–1544. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321388.
17. Liu Q., Mak J. W. Y., Su Q. et al. Gut microbiota dynamics in a prospective cohort of patients with post-acute COVID-19 syndrome. *Gut*. 2022; 71: 544–552. doi: 10.1136/gutjnl-2021-325989.
18. Zuo T., Zhang F., Lui G. C.Y., Yeoh Y. K., Li A. Y.L., Zhan H., et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology*. 2020; 159 (3): 944–955. e8. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.048.
19. Beovic B., Dousak M., Ferreira-Coimbra J. et al. Antibiotic use in patients with COVID-19: A “snapshot” infectious diseases international research initiative (ID-IRI) survey. *J. Antimicrob. Chemother.* 2020; 75: 3386–3390. doi: 10.1093/jac/dkaa326.
20. Sterne J.A.C., Murthy S., Diaz J. V. et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA*. 2020; 324: 1330–1341. doi: 10.1001/jama.2020.17023.
21. Saravolatz L. D., Depcinski S., Sharma M. Molnupiravir and Nirmatrelvir-Ritonavir: oral coronavirus disease 2019 antiviral drugs. *Clin. Infect. Dis.* 2023; 76: 165–171. doi: 10.1093/cid/ciac180.
22. Foster H. M. E., Ho F. K., Mair F. S. et al. The association between a lifestyle score, socioeconomic status, and COVID-19 outcomes within the UK Biobank cohort. *BMC Infect. Dis.* 2022; 22: 273. doi: 10.1186/s12879-022-07132-9.
23. Novikova V. P., Polunina A. V. The composition of the intestinal microbiota in COVID infection (scientific review). *Preventive and clinical medicine*. 2020; 4 (77): 81–86. (In Russ.)
Новикова В. П., Полунина А. В. Состав кишечной микробиоты при COVID инфекции (научный обзор). *Профилактическая и клиническая медицина*. 2020; 4 (77): 81–86.
24. Noviello D., Costantino A., Muscatello A. et al. Functional gastrointestinal and somatoform symptoms four month after SARS-CoV-2 infection: a controlled cohort study. *Neurogastroenterol Motil.* 2021; e14187 doi: 10.1111/nmo.14187.
25. Rogers J.P., Chesney E., Oliver D. et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: A systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*. 2020; 7: 611–627. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0.
26. Janiri D., Kotzalidis G. D., Giuseppin G. et al. Psychological distress after Covid-19 recovery: reciprocal effects with temperament and emotional dysregulation. An exploratory study of patients over 60 years of age assessed in a post-acute care service. *Front. Psychiatry*. 2020; 11: 590135. doi: 10.3389/fpsy.2020.590135.
27. Ju Y., Chen W., Liu J. et al. Effects of centralized isolation vs. home isolation on psychological distress in patients with COVID-19. *J. Psychosom. Res.* 2021; 143: 110365. doi: 10.1016/j.jpsychores.2021.110365.
28. Guessoum S. B., Lachal J., Radjack R. et al. Adolescent psychiatric disorders during the COVID-19 pandemic and lockdown. *Psychiatry Res.* 2020; 291: 113264. doi: 10.1016/j.psychres.2020.113264.
29. Shigemura J., Ursano R. J., Morganstein J. C., Kurosawa M., Benedek D. M. Public responses to the novel 2019 coronavirus (2019-nCoV) in Japan: Mental health consequences and target populations. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2020; 74 (4): 281–282. doi: 10.1111/pcn.12988.
30. Oshima T., Siah K. T.H., Yoshimoto T. et al. Impacts of the COVID-19 pandemic on functional dyspepsia and IBS: a population-based survey. *J. Gastroenterol Hepatol.* 2021; 36 (7): 1820–1827. doi: 10.1111/jgh.15346.
31. Golovanova E. V. Possibilities of correction of functional disorders of the gastrointestinal tract in patients with anxiety disorders. *Russian Medical Journal*. 2020; 6: 45–48. (In Russ.)
Голованова Е. В. Возможности коррекции функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта у пациентов с тревожными расстройствами. *Российский медицинский журнал*. 2020; 6: 45–48.
32. Scarpellini E., Tack J. Post-COVID-19 gastro-intestinal disturbances. *Rev Recent Clin Trials* 2023; 18 (1): 34–40. doi: 10.2174/1574887118666221201104833.
33. Austhof E., Bell M. L., Riddle M. S. et al. Persisting gastrointestinal symptoms and post-infectious IBS following SARS-Cov-2 infection: results from Arizona CoVHORT. *Epidemiol. Infect.* 2022; 150: e136. doi: 10.1017/S0950268822001200.
34. Morasco G., Cesare Cremon C., Barbaroet M. R. et al. *Gut*. 2023; 72: 484–492. doi: 10.1136/gutjnl-2022-328483.
35. Choudhury A., Tariq R., Jena A., et al. Gastrointestinal manifestations of long COVID: A systematic review and meta-analysis. *Ther. Adv. Gastroenterol.* 2022; 15: 1756284822118403. doi: 10.1177/1756284822118403.
36. Grinevich V. B., Lazebnik L. B., Kravchuk Yu. A., Radchenko V. G., Tkachenko E. I., Pershko A. M. et al. Gastrointestinal disorders in post-COVID syndrome. Clinical guidelines. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;208(12): 4–68. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-208-12-4-68.
Гриневич В. Б., Лазебник Л. Б., Кравчук Ю. А., Радченко В. Г., Ткаченко Е. И., Першко А. М. и др. Поражения органов пищеварения при постковидном синдроме. Клинические рекомендации. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;208(12): 4–68. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-208-12-4-68.
37. Belmer S. V., Gurova M. M., Zvyagin A. A., Kornienko E. A., Nalyotov A. V., Nizhevich A. A. et al. Irritable bowel syndrome in children: evolution of manifestations. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;209(1): 98–107. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-209-1-98-107.
Бельмер С. В., Гурова М. М., Звягин А. А., Корниенко Е. А., Налётов А. В. и др. Синдром раздраженного кишечника у детей: эволюция клинических рекомендаций. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;209(1): 98–107. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-209-1-98-107.