

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-234-2-108-113>

К вопросу о патогенезе постковидных функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта у детей

Полунина А.В.¹, Новикова В.П.¹, Баннова С.Л.¹, Дудурич В.В.³, Блинов А.Е.¹,
Варламова О.Н.¹, Дохов М.А.¹, Тихомирова А.А.¹, Дементьев Н.А.¹, Балашов А.Л.^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Литовская, 2, Санкт-Петербург, 194100, Россия)

² Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская Поликлиника № 56», (Правая ул., 40 Лит. А Санкт-Петербург, 192241, Россия)

³ ООО «СЕРБАЛАБ», (Санкт-Петербург, 199106, Россия)

Для цитирования: Полунина А.В., Новикова В.П., Баннова С.Л., Дудурич В.В., Блинов А.Е., Варламова О.Н., Дохов М.А., Тихомирова А.А., Дементьев Н.А., Балашов А.Л. К вопросу о патогенезе постковидных функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(2): 108–113 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-234-2-108-113

✉ Для переписки:

Полунина

Анна

Владимировна

anna.polunina.doc

@icloud.com

Полунина Анна Владимировна, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми; лаборант-исследователь лаборатории «Медико-социальных проблем в педиатрии»

Новикова Валерия Павловна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, зав. лабораторией «Медико-социальных проблем в педиатрии»

Баннова Светлана Леонидовна, доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича

Дудурич Василиса Валерьевна, биолог, генетик

Блинов Александр Евгеньевич, старший научный сотрудник лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии

Варламова Ольга Николаевна, научный сотрудник лаборатории медикосоциальных проблем в педиатрии НИЦ

Дохов Михаил Александрович, к.м.н., доцент кафедры медицинской информатики

Тихомирова Александра Александровна, к.э.н. доцент, заведующий кафедрой медицинской информатики

Дементьев Никита Александрович, преподаватель кафедры медицинской информатики

Балашов Алексей Львович, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми; главный врач

Резюме

Несмотря на окончание пандемии, на сегодняшний день более 1000 различных генетических линий вируса Sars-Cov-2 продолжают играть эпидемиологическую роль в циркуляции инфекции. Тяжесть заболевания при циркулирующих сегодня штаммах существенно уменьшилась, однако особую актуальность приобрела профилактика т.н. постковидного синдрома- симптомокомплекса, включающего разнообразные симптомы, зачастую сохраняющиеся в течение недель, месяцев и даже лет после острого периода заболевания. Отмечено, что в постковидный период у взрослых и детей увеличивается частота желудочно-кишечных проявлений. У взрослых наличие гастроинтестинальных проявлений COVID-19 во время болезни и после нее связывают с нарушением функционирования оси кишечная микробиота-легкие. Патогенез гастроинтестинальных симптомов в постковидный период у детей мало изучен.

Цель: На основании клинко-анамнестических, молекулярно-биологических и иммунологических методов выявить основные патогенетические механизмы развития гастроинтестинальных симптомов в постковидный период у детей.

Материалы и методы. Расчет факторов риска развития гастроинтестинальных симптомов после перенесенной коронавирусной инфекции у детей и анализ патогенетических механизмов развития этих симптомов в постковидный период проводился с помощью нейронной сети. Применяли комбинированный метод глобальной оптимизации, случайного поиска, инерционного и генетического алгоритмов. Структура нейронной сети включала входной слой из 7 нейронов, 2 скрытых слоя из 10 и 9 нейронов, и выходной из одного нейрона.

Результаты. С помощью нейронной сети выделены 5 признаков, сопровождающих наличие постковидных гастроинтестинальных симптомов у детей через месяц после выздоровления от новой коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: ковид-19, кишечная проницаемость, 16S рРНК секвенирование микробиоты, зонулин, постковидный период, функциональные гастроинтестинальные расстройства, прогноз

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: CYVRNB





On the pathogenesis of post-COVID functional disorders of the gastrointestinal tract in children

V.P. Novikova¹, A.V. Polunina¹, S.L. Bannova¹, A.L. Balashov^{1,2}, A.E. Blinov¹,
O.N. Varlamova¹, M.A. Dokhov¹, A.A. Tikhomirova¹, N.A. Dementiev¹, A.L. Balashov^{1,2}

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University, (2, Litovskaya St. Petersburg, 194100, Russia)

² City Polyclinic No. 56, (40 Lit. A, Prazhskaya st., St. Petersburg, 192241, Russia)

³ CerbaLab Ltd, (St. Petersburg, 199106, Russia)

For citation: Novikova V.P., Polunina A.V., Bannova S.L., Balashov A.L., Blinov A.E., Varlamova O.N., Dokhov M.A., Tikhomirova A.A., Dementiev N.A., Balashov A.L. On the pathogenesis of post-COVID functional disorders of the gastrointestinal tract in children. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(2): 108–113. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-234-2-108-113

✉ **Corresponding author:**

Anna V. Polunina
anna.polunina.doc
@icloud.com

Anna V. Polunina, assistant of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases with a course of general child care, laboratory researcher of the Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics; ORCID: 0000-0003-2613-1503

Valeria P. Novikova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head. Department of propaedeutics of childhood diseases with a course of general child care, head. Laboratory of "Medical and social problems in pediatrics", Research Center; ORCID: 0000-0002-0992-1709

Vasilisa V. Dudurich, biologist-geneticist; ORCID: 0000-0002-6271-5218

Svetlana L. Bannova, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases in Children named after prof. M.G. Danilevich; ORCID: 0000-0003-1351-1910

Alexander E. Blinov, Senior Researcher, Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics, Research Center; ORCID: 0000-0002-2895-7379

Olga N. Varlamova, Researcher, Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics, Research Center; ORCID: 0000-0002-2195-0756

Mikhail A. Dokhov, Candidate of Medical Sciences, associate Professor of the Department of Medical Informatics; ORCID: 0000-0002-7834-5522

Alexandra A. Tikhomirova, PhD in economics. Docent. Head of the Department of Medical Informatics; ORCID: 0000-0002-7491-3860

Nikita A. Dementiev, Lecturer at the Department of Medical Informatics; ORCID: 0009-0005-3837-0984

Aleksey L. Balashov, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases with a Course in General Child Care; Chief Physician; ORCID: 0000-0002-1116-3118

Summary

Despite the end of the pandemic, today more than 1000 different genetic lines of the Sars-Cov-2 virus continue to play an epidemiological role in the circulation of the infection. The severity of the disease with the strains circulating today has significantly decreased, but the prevention of the so-called post-COVID syndrome, a symptom complex that includes a variety of symptoms that often persist for weeks, months and even years after the acute period of the disease, has become especially relevant. It is noted that in the post-COVID period, the frequency of gastrointestinal manifestations increases in adults and children. In adults, the presence of gastrointestinal manifestations of COVID-19 during and after the disease is associated with a malfunction of the intestinal microbiota-lung axis. The pathogenesis of gastrointestinal symptoms in the post-COVID period in children is poorly understood.

Objective: Based on clinical, anamnestic, molecular biological and immunological methods, to identify the main pathogenetic mechanisms for the development of gastrointestinal symptoms in the post-COVID period in children.

Materials and methods. Calculation of risk factors for the development of gastrointestinal symptoms after coronavirus infection in children and analysis of pathogenetic mechanisms for the development of these symptoms in the post-COVID period were carried out using a neural network. A combined method of global optimization, random search, inertial and genetic algorithms was used. The structure of the neural network included an input layer of 7 neurons, 2 hidden layers of 10 and 9 neurons, and an output layer of one neuron.

Results. Using a neural network, 5 signs accompanying the presence of post-COVID gastrointestinal symptoms in children a month after recovery from a new coronavirus infection were identified.

Keywords: COVID-19, intestinal permeability, 16S rRNA sequencing of microbiota, zonulin, post-covid period, functional gastrointestinal disorders, prognosis

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

Введение

Несмотря на окончание пандемии, на сегодняшний день более 1000 различных генетических линий вируса Sars-Cov-2 продолжают играть эпидемиологическую роль в циркуляции инфекции [1]. Тяжесть заболевания при циркулирующих сегодня штаммах существенно уменьшилась, однако особую актуальность приобрела профилактика т.н. постковидного синдрома- симптомокомплекса, включающего разнообразные симптомы, зачастую сохраняющиеся в течение недель, месяцев и даже лет после острого периода заболевания [2–5]. Отмечено, что в постковидный период у взрослых и детей увеличивается частота желудочно-кишечных проявлений [6, 7, 8]. У взрослых наличие гастроинтестинальных проявлений COVID-19 во время болезни и после нее связывают с нарушением функционирования оси кишечная микробиота-легкие [9]. Патогенез гастроинтестинальных симптомов в постковидный период у детей мало изучен.

Проявления постковидного синдрома со стороны ЖКТ могут быть весьма разнообразными, начиная от относительно легких, таких как изжога, вздутие живота, диарея или запор и боли в животе [3, 10] и заканчивая широким спектром функциональных нарушений, самым частым из которых является синдром раздраженного кишечника (СРК) [11–16]. Однако предикторы развития постковидного СРК и факторы, препятствующие его возникновению у детей малоизучены. Прогнозирование исходов новой коронавирусной инфекции перспективно для персонифицированной терапии желудочно-кишечных проявлений COVID-19 и профилактики возникновения постковидного СРК.

Цель: на основании клинико-анамнестических, молекулярно-биологических и иммунологических методов выявить основные патогенетические механизмы развития гастроинтестинальных симптомов в постковидный период у детей.

Материалы и методы

Расчет факторов риска развития гастроинтестинальных симптомов после перенесенной коронавирусной инфекции у детей и анализ патогенетических механизмов развития этих симптомов в постковидный период проводился с помощью нейронной сети. Применяли комбинированный метод глобальной оптимизации, случайного поиска, инерционного и генетического алгоритмов.

Структура нейронной сети включала входной слой из 7 нейронов, 2 скрытых слоя из 10 и 9 нейронов, и выходной из одного нейрона (рис. 1).

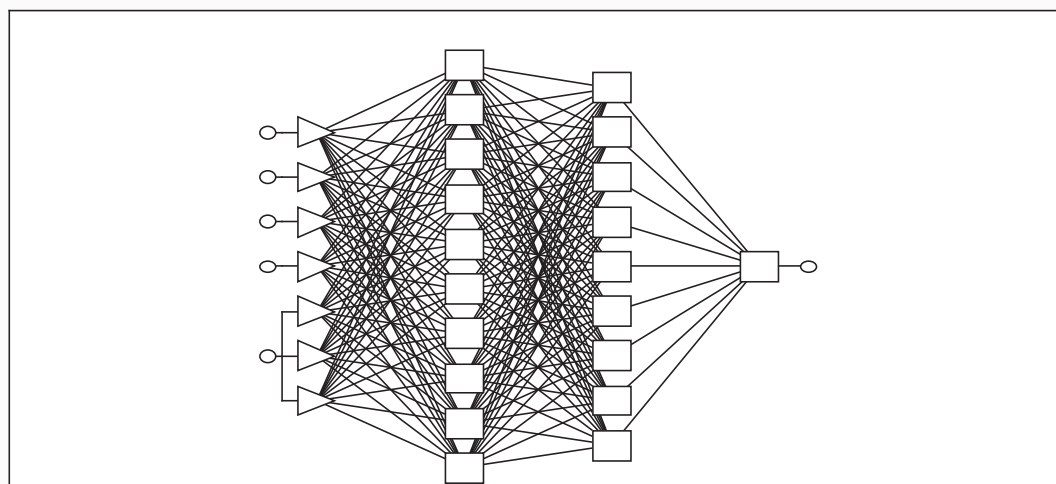
Обучение нейронной сети осуществляли методами обратного распространения ошибки и сопряженных градиентов.

Анализ всех признаков проводился в 2 группах детей 3–14 лет, переносящих новую коронавирусную инфекцию COVID-19. Первую группу составили 24 детей, у которых через месяц после выздоровления появились такие симптомы, как боль в животе и диарея. Длительность этих симптомов в течении месяца не позволила диагностировать

у них синдром раздраженного кишечника, поэтому мы обозначили их, как группу детей с постковидными гастроинтестинальными симптомами. Группа 2 состояла из 23 детей, не имевших никаких гастроэнтерологических симптомов после перенесенной COVID-19. Дети обеих групп имели одинаковый возрастно-половой состав.

Исследование проведено в соответствии с законодательством Российской Федерации, международными этическими нормами, изложенными в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (2000) и «Правилам клинической практики в Российской Федерации» (2003); одобрено этическим комитетом Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (протокол № 1/8 от 25.01.2021). Пациенты и их законные представители подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Рисунок 1.
Структура нейронной сети



Диагноз новой коронавирусной инфекции и степень тяжести заболевания устанавливались согласно методическим рекомендациями (Методические рекомендации. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 2 (утв. Минздравом России)) [18].

База данных пациентов включала более 400 признаков, характеризующих общие сведения (пол, возраст), антропометрические данные, респираторные, гастроэнтерологические и общие жалобы, данные клинического анализа крови, биохимический анализ крови на СРБ и прокальцитонин, данные клинического осмотра, динамику симптомов, степень тяжести заболевания, температурную реакцию, наличие осложнений и сопутствующих заболеваний, состав микробиоты по родам и видам и по индексу разнообразия, уровень зонулина в кале, наличие вируса Sasrs-Cov-2 в стуле, лечение антибиотиками и синбиотиком, представляющим собой комплекс из 9 пробиотических штаммов в концентрации 4,5 млрд КОЕ и пребиотика (фруктоолигосахарида). Все изменяемые признаки оценивались трижды в начале заболевания, через 2 недели после купирования признаков и через месяц после выздоровления.

Идентификация вируса SARS-CoV-2 методом ПЦР и 16 S секвенирование микробиоты проводились в лаборатории «СЕРБАЛАБ», (заведующий врач генетик Дудурич В.В.) Санкт-Петербург. Библиотеки 16S ДНК были подготовлены в соответствии с протоколом Illumina “16S Metagenomic Sequencing Library Preparation” (Part # 15044223 Rev. B). Был использован 5 нг общей ДНК для амплификации целевого фрагмента гена 16S

рРНК с использованием рекомендованных праймеров для области V3 и V4. Проводилось 25 циклов ПЦР с использованием КАРА HiFi HotStart ReadyMix (2X) (Roche Diagnostics, Швейцария). После очистки продуктов ПЦР с помощью бинов SPRI был индексирован 5 нг полученных ампликонов с помощью КАРА HiFi HotStart ReadyMix (2X) (Roche Diagnostics, Швейцария) и Nextera XT Index Kit (Illumina, США). Было проведено 8 циклов индексной ПЦР, следуя протоколу Illumina. Библиотеки секвенировали на Illumina MiSeq System. Исследование кала на зонулин проводилось методом иммуноферментного анализа с помощью тест-системы IDK Zonulin ELISA («Immundiagnostik AG», Германия). Среднее значение показателя, заявленное производителем тест-системы, по данным обследования 40 практически здоровых лиц, – 61 ± 46 нг/мл. При значениях показателя $< 83,15$ нг/мл результат расценивался как норма, при $83,15-110,0$ нг/мл – как повышенная концентрация, > 110 нг/мл – как высокая концентрация.

Проверку распределения полученных данных на соответствие нормальному закону распределению выполняли с помощью критерия Шапиро-Уилка. В случае соответствия данных распределению Гаусса-Лапласа, типичные значения представляли в виде среднего и стандартного отклонения, при несоответствии – в виде медианы, первого и третьего квартиля. Сравнение типичных значений в группах осуществляли с помощью критериев Стьюдента и Манн-Уитни. Нулевую гипотезу отвергали при уровне значимости $p < 0,05$. Доверительный интервал с надежностью 95% рассчитывали аппроксимацией распределения Пуассона по хи-квадрат.

Результаты и их обсуждение

С помощью нейронной сети выделены 5 признаков, сопровождающих наличие постковидных гастроинтестинальных симптомов у детей через месяц после выздоровления от новой коронавирусной инфекции. Данные представлены в табл. 1.

Чувствительность отдельных переменных в нейросетевой модели определяли как отношение оши-

бок нейронной сети без интересующего нас факториального признака к ошибкам сети с интересующим факториальным признаком. Чем больше чувствительность, тем большее значение играет исследуемый признак, тем меньше ошибка прогноза нейронной сети. Чувствительность нейронной сети составила 95,0%, специфичность – 87,5%, точность – 91,0%.

Таблица 1. Признаки, сопровождающие наличие постковидных гастроинтестинальных симптомов у детей через месяц после выздоровления от новой коронавирусной инфекции.

Признак	Чувствительность	Ранг
Выявление рода <i>Actinobacteriota</i> в стуле методом 16 S секвенирования через месяц после выздоровления	6,8	1
Выявление вида <i>Actinobacteria</i> в стуле методом 16 S секвенирования через месяц после выздоровления	5,3	2
Отсутствие синбиотического лечения	3,6	3
Повышенный уровень зонулина в стуле	2,3	4
Пищевая аллергия в анамнезе	1,8	5

Таким образом полученные данные с помощью нейросети свидетельствуют о том, что ведущую роль в развитии гастроинтестинальных симптомов через месяц после выздоровления от новой коронавирусной инфекции играют нарушения кишечной микробиоты, а именно выявление рода *Actinobacteriota* и вида *Actinobacteria* в стуле методом 16 S секвенирования.

Полученные данные совпадают с несколькими исследованиями, в которых выделены значимые группы микроорганизмов, которые являются предикторами тяжести заболевания новой коронавирусной инфекцией [19, 20]. В исследовании при сравнении микробиома пациентов, переносящих H1N1-вирус и другой группой пациентов, переносящих вирус SARS-Cov-2, были отмечены 5 групп микроорганизмов, типичных для микробиоты пациентов с COVID-19, туда были включены *Actinobacteriota* так же. [21, 22]

В недавних исследованиях показано, что пищевая аллергия в анамнезе и повышенная кишечная

проницаемость патогенетически связаны между собой. [23].

Влияние этих признаков на развитие гастроинтестинальных расстройств подтверждается целым рядом публикаций, посвященных функциональным нарушениям СРК [24, 25]

При повышении проницаемости эпителия кишечника возникает воспаление и повреждение функций эпителиоцитов, активация трансцеллюлярного транспорта за счёт цитопатического действия агента: доказано, что некоторые вирусы/бактерии способны менять состав белков плотных контактов [24]. Связывание SARS-CoV-2 с ACE2 в ЖКТ снижает уровень доступных рецепторов. При этом, значительно снижается абсорбция триптофана, уменьшается синтез антимикробных пептидов и, в итоге, нарушается устойчивость кишечной микробиоты. Полученные данные подтверждают необходимость синбиотического лечения для профилактики гастроинтестинальных расстройств.

Заключение

Ведущими ролями в патогенезе постковидных гастроинтестинальных проявлений у детей являются нарушения кишечной микробиоты, а именно выявление рода *Actinobacteriota* и вида *Actinobacteria* в стуле методом 16 S секвенирования у детей с сопутствующей пищевой аллергией, повышенная

кишечная проницаемость и отсутствие синбиотического лечения. Знание патогенеза открывает новые перспективы в лечении и профилактике постковидных гастроэнтерологических расстройств у детей путем назначения синбиотиков после выздоровления от COVID-19.

Литература | References

- Kosenkova T.V., Timchenko V.N., Bannova S.L. et al. Coronavirus infection and COVID-19 in children. Part 1. Epidemiology, etiology, pathogenesis. *Children's Medicine of the North-West*. 2024;12(4): 21–38. (In Russ.) doi: 10.56871/CmN-W.2024.86.55.002.
Косенкова Т.В., Тимченко В.Н., Баннова С.Л. и др. Коронавирусная инфекция и COVID-19 у детей. Часть 1. Эпидемиология, этиология, патогенез. *Children's Medicine of the North-West*. 2024;12(4): 21–38. doi: 10.56871/CmN-W.2024.86.55.002.
- Shin Jie Yong. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021;53(10):737–754. doi: 10.1080/23744235.2021.1924397.
- Savvateeva O.A., Gorelov A.V., Pechkurov D.V., Romanova A.A., Savvateev A.M. Consequences of acute COVID-19 in children: a spectrum of problems. *Issues of practical pediatrics*. 2023;18(4):80–86. (In Russ.) doi: 10.20953/1817-7646-2023-4-80-86.
Савватеева О.А., Горелов А.В., Печкуров Д.В. и др. Последствия острого COVID-19 у детей: спектр проблем. *Вопросы практической педиатрии*. 2023;18(4):80–86. doi: 10.20953/1817-7646-2023-4-80-86.
- Sabinina T.S., Muzy'ka A.D., Shalbarova T.V. et al. Post-Covid conditions in children. *Issues of practical pediatrics*. 2023; 18(4): 34–42. (In Russ.) doi: 10.20953/1817-7646-2023-4-34-42.
Сабинина Т.С., Музыка А.Д., Шалбарова Т.В. и др. Постковидные состояния у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2023; 18(4): 34–42. doi: 10.20953/1817-7646-2023-4-34-42.
- Toepfner N., Brinkmann F., Augustin S. et al. Long COVID in pediatrics – epidemiology, diagnosis, and management. *Eur J Pediatr*. 2024;183(4):1543–1553. doi: 10.1007/s00431-023-05360-y.
- Ahmedov V.A. COVID-19 Pandemic and Irritable Bowel Syndrome – Is There a Connection? *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Proctology*. 2022;32(2):85–92. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2022-32-2-85-92.
Ахмедов В.А. Пандемия COVID-19 и синдром раздраженного кишечника – есть ли связь? *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(2):85–92. doi: 10.22416/1382-4376-2022-32-2-85-92.
- Grinevich V.B., Lazebnik L.B., Kravchuk Yu.A. et al. Digestive Organ Lesions in Post-Covid Syndrome. Clinical Guidelines. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022; 12 (208): 4–68. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-208-12-4-68.
Гриневич В.Б., Лазебник Л.Б., Кравчук Ю.А. и др. Поражения органов пищеварения при постковидном синдроме. Клинические рекомендации. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;12 (208): 4–68. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-208-12-4-68.
- Novikova V.P., Polunina A.V., Bannova S.L. et al. Gastrointestinal tract in children with novel coronavirus infection and post-COVID-19 syndrome. The role

- of synbiotics for improving clinical symptoms, gut microbiota, and intestinal permeability. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2023;6(3):283–289. (In Russ.) doi: 10.32364/2618–8430–2023–6–3–10.
- Новикова В.П., Полунина А.В., Баннова С.Л. и др. Состояние желудочно-кишечного тракта у детей при новой коронавирусной инфекции и в постковидный период. Роль синбиотика в коррекции клинических симптомов, кишечной микробиоты и проницаемости кишечной стенки. *РМЖ. Мать и дитя*. 2023;6(3):283–289. doi: 10.32364/2618–8430–2023–6–3–10.
9. Novikova V.P., Havkin A.I., Gorelov A.V., Polunina A.V. the lungs-intestine axis and covid infection. *Infectious diseases*. 2021;19(1):91–96. (In Russ.) doi: 10.20953/1729–9225–2021–1–91–96.
- Новикова В.П., Хавкин А.И., Горелов А.В., Полунина А.В. ось “легкие-кишечник” и covid-инфекция. *Инфекционные болезни*. 2021;19(1): 91–96. doi: 10.20953/1729–9225–2021–1–91–96.
10. Rizvi A., Patel Z., Liu Y. et al. Northwell Health COVID-19 Research Consortium. Gastrointestinal Sequelae 3 and 6 Months After Hospitalization for Coronavirus Disease 2019. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;9(11):2438–2440.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2021.06.046.
11. Naletov A.V., Svistunova N.A., Macynina N.I., Serdyukova D.A. Functional gastrointestinal disorders in school-age children who have had COVID-19. *Forcipe*. 2022; 5(S2):370. (In Russ.)
- Налетов А.В., Свистунова Н.А., Мацынина Н.И., Сердюкова Д.А. Функциональные гастроинтестинальные расстройства у детей школьного возраста, перенесших COVID-19. *Forcipe*. 2022; 5(S2):370.
12. Naletov A.V., Kaspir D.V., Guz N.P., Boraeva T.T. Optimizing the treatment of irritable bowel syndrome in patients who have had covid-19. *Archives of Clinical and Experimental Medicine*. 2021; 30(4): 314–316. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-215–7–60–65.
- Налетов А.В., Каспир Д.В., Гуз Н.П., Бораева Т.Т. Оптимизация лечения синдрома раздраженного кишечника у пациентов, перенесших covid-19. *Архив клинической и экспериментальной медицины*. 2021; 30(4): 314–316. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-215–7–60–65.
13. Mathur A., Shams U., Mishra P. et al. Post-infection irritable bowel syndrome following Coronavirus disease-19: A systematic review and meta-analysis. *Indian J Gastroenterol*. 2024;43(3):557–566. doi: 10.1007/s12664–023–01486-x.
14. Zhang D., Chen C., Xie Y. et al. Post-infection functional gastrointestinal disorders following coronavirus disease-19: a prospective follow-up cohort study. *BMC Infect Dis*. 2021;23(1):422. doi: 10.1186/s12879–023–08401-x.
15. Marasco G., Maida M., Cremon C., Barbaro M.R., Stanghellini V., Barbara G. Meta-analysis: Post-COVID-19 functional dyspepsia and irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2023;58(1):6–15. doi: 10.1111/apt.17513.
16. Ghoshal U.C., Ghoshal U., Rahman M.M. et al. Post-infection functional gastrointestinal disorders following coronavirus disease-19: A case-control study. *J. Gastroenterol Hepatol*. 2022;37(3):489–498. doi: 10.1111/jgh.15717.
17. Andreev D.N., Bordin D.S., Vyuchnova E.S. et al. Prevalence of combination of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: a meta-analysis of studies using the Rome III–IV Criteria. *Ter Arkh*. 2022 Oct 24;94(9):1099–1108. doi: 10.26442/00403660.2022.09.201849.
18. Guidelines. [Features of clinical manifestations and treatment of the disease caused by a new coronavirus infection (COVID-19) in children]. Version 2 approved by the Ministry of Health of Russia. (In Russ.)
- Методические рекомендации. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 2 (утв. Минздравом России).
19. Song J., Wu Y., Yin X., Ma H., Zhang J. The causal links between gut microbiota and COVID-19: A Mendelian randomization study. *J Med Virol*. 2023 May;95(5): e28784. doi: 10.1002/jmv.28784.
20. Zhang H., Zhou Z. Association of gut microbiota and dietary component intake with COVID-19: A mendelian randomization study. *Clin Nutr*. 2023 Aug;42(8):1308–1313. doi: 10.1016/j.clnu.2023.06.017.
21. Bottari B., Castellone V., Neviani E. Probiotics and Covid-19. *Int J Food Sci Nutr*. 2021 May;72(3):293–299. doi: 10.1080/09637486.2020.1807475.
22. de Oliveira G.L.V., Oliveira C.N.S., Pinzan C.F., de Salis L.V.V., Cardoso C.R.B. Microbiota Modulation of the Gut-Lung Axis in COVID-19. *Front Immunol*. 2021;24:12:635471. doi: 10.3389/fimmu.2021.635471.
23. Listopadova A.P., Novikova V.P., Zamyatina Yu.E. et al. Biomarker of intestinal permeability syndrome zonulin in children with atopic dermatitis and chronic gastro-duodenitis *Preventive and clinical medicine*. 2024;1 (90): 33–36. (In Russ.) doi: 10.56871/МТП.2023.59.10.006.
- Листопадова А.П., Новикова В.П., Замятина Ю.Е. и др. Биомаркер синдрома повышенной кишечной проницаемости зонулин у детей с атопическим дерматитом и хроническим гастродуоденитом. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2024;1 (90): 33–36. doi: 10.56871/МТП.2023.59.10.006.
24. Kovaleva A.L., Poluektova E.A., Shifrin O.S. Intestinal barrier, intestinal permeability, nonspecific inflammation and their role in the formation of functional diseases of the gastrointestinal tract. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Proctology*. 2020;30(4):52–59. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2020–30–4–52–59.
- Ковалева А.Л., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С. Кишечный барьер, кишечная проницаемость, неспецифическое воспаление и их роль в формировании функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):52–59. doi: 10.22416/1382–4376–2020–30–4–52–59.
25. Ye Q., Wang B., Zhang T. et al. The mechanism and treatment of gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2020;319(2): G245–G252. doi: 10.1152/ajpgi.00148.2020.