



## STRATIFICATION OF RISK FACTORS FOR POST-COVID GASTROINTESTINAL COMPLICATIONS. PREVENTION AND TREATMENT.

**Kaleda Svetlana Petrovna**

Tashkent Pediatric Medical Institute [dizayn-kadis@rambler.ru](mailto:dizayn-kadis@rambler.ru)

**Mirzakarimova Farida Rustamovna**

Tashkent Pediatric Medical Institute [rustamovnafarida@gmail.com](mailto:rustamovnafarida@gmail.com)

<https://doi.org/10.5281/zenodo.10940117>

### ARTICLE INFO

Received: 02<sup>nd</sup> April 2024

Accepted: 07<sup>th</sup> April 2024

Online: 08<sup>th</sup> April 2024

### KEYWORDS

COVID-19, digestive system,  
post-Covid syndrome,  
gastrointestinal tract,  
prevention, risk factors.

### ABSTRACT

*The literature review presents data on the impact of the "post-Covid syndrome" on the gastrointestinal tract, describes the main gastrointestinal complaints during the long-Covid period and the most common gastroenterological symptoms in the post-Covid period. The results of the study of risk factors are presented development of disorders of the digestive system in patients who have undergone coronavirus infection. Recommendations for inclusion are given probiotic preparations in long-term treatment regimens coronavirus syndrome.*

## СТРАТИФИКАЦИЯ ФАКТОРОВ РИСКА ПОСТКОВИДНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ЖКТ. ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

**Каледа Светлана Петровна**

Ташкентский педиатрический медицинский институт  
[dizayn-kadis@rambler.ru](mailto:dizayn-kadis@rambler.ru)

**Мирзакаримова Фариди Рустамовна**

Ташкентский педиатрический медицинский институт  
[rustamovnafarida@gmail.com](mailto:rustamovnafarida@gmail.com)

<https://doi.org/10.5281/zenodo.10940117>

### ARTICLE INFO

Received: 02<sup>nd</sup> April 2024

Accepted: 07<sup>th</sup> April 2024

Online: 08<sup>th</sup> April 2024

### KEYWORDS

COVID-19, система  
пищеварения, постковидный  
синдром, желудочно-  
кишечный тракт,  
профилактика, факторы  
риска.

### ABSTRACT

*В обзоре литературы представлены данные о влиянии «постковидного синдрома» на органы ЖКТ, описаны основные гастроинтестинальные жалобы в лонг-ковидный период и наиболее распространённые гастроэнтерологические симптомы в постковидный период. Представлены результаты проведенного исследования факторов риска развития нарушений со стороны системы пищеварения у больных, перенесших коронавирусную инфекцию. Даны рекомендации по включению пробиотических препаратов в схемы лечения длительно текущего коронавирусного синдрома.*



## Определение и классификация новой коронавирусной инфекции (COVID-19)

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 февраля 2020 определила официальное название инфекции, приведшей в конце 2019 к вспышке новой коронавирусной инфекции (НКИ) в Китайской Народной Республике, вызванной новым коронавирусом – COVID-19 («Coronavirus disease 2019»), а международный комитет по таксономии вирусов присвоил официальное название возбудителю инфекции – SARS-CoV-2 [1,10]. Дальнейшее интенсивное изучение клинических и эпидемиологических особенностей заболевания, разработка новых средств его профилактики и лечения представляют собой актуальную проблему для систем здравоохранения в глобальном масштабе [4,6]. Для правильной стратегии ведения больных COVID-19 разработаны международные и локальные классификации заболевания, в первую очередь, учитывающие клинические, клиничко-лабораторные и лучевые проявления [1, 27]. Одним из основополагающих принципов классификации COVID-19 является определение комплексных критериев степени тяжести заболевания. Так, легкая степень тяжести НКИ диагностируется при наличии температуры тела менее 38°C, кашля, слабости, боли в горле, отсутствии поражения легких по данным компьютерной томографии (КТ) или рентгенографии (КТ-0), отсутствии критериев среднетяжелого и тяжелого течения болезни. Средняя степень тяжести заболевания диагностируется при повышении температуры тела более 38°C, частоте дыхательных движений (ЧДД) более 22 в 1 мин, одышке при физических нагрузках, наличии изменений в легких по данным КТ или рентгенографии, типичных для вирусного поражения (при объеме поражения не более 50%, КТ-2), доле насыщенного кислородом гемоглобина артериальной крови (SpO<sub>2</sub>) менее 95%, повышении уровня С-реактивного белка (СРБ) сыворотки крови более 10 мг/л, а также отсутствии критериев тяжелого течения COVID-19 [1].

Также в плане дифференциального диагноза следует отметить, что тяжелое течение заболевания диагностируется при ЧДД более 30 в 1 мин, SpO<sub>2</sub> ≤ 93%, респираторном индексе (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) ≤ 300 мм рт. ст., а также снижении уровня сознания, ажитации, нестабильной гемодинамике (когда систолическое АД менее 90 мм рт. ст. или диастолическое АД менее 60 мм рт. ст., диурез менее 20 мл/час). У этих больных выявляются изменения в легких при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения с объемом более 50%, уровень лактата артериальной крови более 2 ммоль/л, индекс по шкале для раннего обнаружения больных с повышенным риском смерти (qSOFA) составляет более 2 баллов [1]. Инкубационный период COVID-19 составляет от 0 до 14 дней, при этом у 20-60% инфицированных людей заболевание протекает легко или бессимптомно [24]. Важно отметить, что затрудняют раннюю диагностику и сопровождаются быстрым распространением нетипичные случаи заболевания, что требует повышенного внимания к внелегочным проявлениям COVID-19, в частности, гастроэнтерологическим проявлениям заболевания и роли органов желудочнокишечного тракта (ЖКТ) [36]. Таким образом, представляется



целесообразным направить фокус научных исследований на выявление гастроэнтерологических проявлений COVID-19, анализ их значения в процессе развития патогенетических изменений у пациентов с COVID-19 и их коррекцию. При этом важно особое внимание уделить пациентам с легкой и средней степенью тяжести, поскольку тяжелое и крайне тяжелое течение новой коронавирусной инфекции требуют иной направленности стратегии ведения и интенсивной терапии.

## **Особенности этиологии и патогенеза новой коронавирусной инфекции (COVID-19)**

Коронавирусы представляют собой оболочечные, позитивно-смысловые, несегментированные и одноцепочечные РНК-вирусы с шестью известными видами, вызывающими заболевания человека [5,30]. Большинство из них вызывают в основном легкие респираторные заболевания. SARS-CoV-2 появился как седьмой вид, заражающий людей, а вызванную им в 2019 году вспышку не удалось локализовать, как в случаях с другими коронавирусами [3, 8] из-за его более высокой скорости бессимптомной передачи и патогенетических особенностей болезни.

Сравнительные исследования генома обнаружили вариации небольшого фрагмента, состоящего из 380 аминокислот, у различных SARS-подобных коронавирусов и SARS-CoV-2. Предполагается, что указанные вариации важны для определения патогенной дивергенции COVID-19 [11]. X. Tang и соавт. (2020) обнаружили два основных типа SARS-CoV-2 из 103 образцов человека: тип L, который считается более агрессивным, и тип S, который, вероятно, развился из типа L с менее агрессивными свойствами. В настоящее время до конца не ясно, влияют ли эти относительно небольшие мутации на патогенез вируса и широкий диапазон смертности [48]. D. Ellinghaus и соавт. (2020) была обнаружена связь между хромосомой 3p21.31 и тяжестью COVID-19. Авторы также предположили, что люди с группой крови А более склонны к развитию тяжелых форм заболевания [25].

Передача вируса происходит воздушно-капельным и аэрозольным путями, а также при прямом контакте с загрязненными поверхностями. После вирусной передачи SARS-CoV-2 прикрепляется к слизистой оболочке ротовой полости, конъюнктивы глаз или ушного канала [18].

После этого SARS-CoV-2 связывается с рецепторами ангиотензин превращающего фермента-2 (АПФ-2) на клетках органов-мишеней человека, чтобы получить дальнейший доступ в ткани и реплицироваться. Считается, что белок АПФ-2, который высоко экспрессируется на нескольких типах клеток человека, включая альвеолярные клетки II типа, клетки полости рта, пищевода, эпителиальные клетки подвздошной кишки, клетки миокарда, холангиоциты, клетки проксимальных канальцев почек, опосредует проникновение SARS-CoV-2 в ткани [51]. В синергии с рецептором АПФ-2 другой белок клетки-хозяина, трансмембранная сериновая протеаза 2 (TMPRSS2), также играет ключевую роль в облегчении проникновения вируса в клетки хозяина путем расщепления и активации гликопротеина-шипа (S), присутствующего на



оболочке SARS-CoV-2 [31]. Важно отметить, что TMPRSS2 широко экспрессируется в подвздошной и толстой кишке, а это в совокупности с вовлечением в процесс рецепторов АПФ-2 может объяснять различные структурно-морфологические проявления COVID-19, прежде всего, со стороны органов желудочно-кишечного тракта [21].

Спайковый (S) белок SARS-CoV-2 расщепляется клеточным ферментом под названием фурин в участке S1/S2. Это расщепление необходимо для проникновения вируса в клетки легких. Активированный белок S праймируется TMPRSS2 и, наконец, присоединяется к рецепторам АПФ-2 для проникновения в клетки. Генетическая последовательность SARS-CoV-2 гомологична SARS-CoV, а структура белка этих вирусов очень похожа. Они оба используют один и тот же рецептор для проникновения в клетку-хозяина; однако SARS-CoV-2 связывает рецепторы АПФ-2 с десятикратным, более высоким, сродством. Экспериментальные исследования показывают, что АПФ-2/ангиотензин играет фундаментальную роль в воспалении и основных путях, способствующих повреждению тканей. Физиологическая роль АПФ-2 заключается в деградации ангиотензина-2 и выработке ангиотензина-(1-7), который противодействует АПФ-2. После репликации вируса в клетке-хозяине пониженная регуляция АПФ-2 ингибирует расщепление ангиотензина-2 на ангиотензин-(1-7). Интересно, что степень экспрессии АПФ-2 в ЖКТ, сердечно-сосудистой, эндокринной (поджелудочная железа) и мочеполовой системах значительно выше, чем у основной мишени вируса – дыхательной системы. Вместе с тем, на основании данных анализа биопсии установлено, что прямая вирусная инвазия может вызвать также симптомы поражения органов ЖКТ у пациентов с COVID-19 [46].

По мнению J. Ong и соавт. (2020), АПФ-2 играет фундаментальную роль в качестве противовоспалительного фермента ЖКТ, а нарушение в ренин-ангиотензиновой системе может привести к диарее, связанной с COVID-19 [44]. Установлено, что SARS-CoV-2 снижает экспрессию рецепторов АПФ-2 и влияет на микробный состав и иммунную систему хозяина. Инсулинорезистентность и медиаторы воспаления нарушают кишечную проницаемость, что приводит к проникновению элементов кишечного микробиома, связанных с ними метаболитов в кровотоки и их дальнейшему попаданию в органы-мишени, включая легкие, с последующим развитием характерных патогенетических изменений. «Микробный дисбиоз» также является одним из следствий диареи как одного из основных симптомов поражения ЖКТ у пациентов с COVID-19. В ряде исследований показано, что тяжесть COVID-19 также положительно коррелирует с уровнем воспалительных цитокинов, основными из которых считают интерлейкины (ИЛ) 2, 6, 7 и 10 [46]. В соответствии с данными литературы, еще до развития пандемии COVID-19 роль цитокинов, Тлимфоцитов, киллерных Т-клеток в патогенезе ряда заболеваний, в том числе онкологических процессов, была достаточно изучена. Однако в развитии COVID-19 значение этих провоспалительных элементов требует дальнейшего изучения. Предполагается, что повышенный уровень ИЛ-6 и цитотоксичность Т-клеток



стимулируют иммунный ответ и индуцируют синдром высвобождения цитокинов – «цитокиновый шторм», который в конечном итоге приводит к ОРДС, поражению органов ЖКТ и полиорганной недостаточности. В ряде исследований сообщается о повышенных концентрациях провоспалительных цитокинов в крови госпитализированных пациентов с COVID-19 [2]. Большинство тяжелых случаев COVID-19 были связаны с высокими системными уровнями ИЛ-1b и ИЛ-6 [29]. По мнению других авторов, высокие уровни С-реактивного белка (СРБ), 21 Д-димера, ферритина, а также ИЛ-6 были признаны наиболее значимыми клиническими предикторами смертности, связанной с COVID-19 [23]. Известно также, что ИЛ-6 является основным провоспалительным цитокином слизистой оболочки во время дебюта инфекции. При этом в норме он имеет отношение к кроветворению, регуляции воспаления, аутоиммунитету, острофазовому ответу и модуляции защиты тканей организма с помощью, в том числе, влияния на кишечную проницаемость. Кроме того, отрицательная корреляция между концентрацией цитокинов и количеством Т-клеток предполагает, что «цитокиновый шторм» фактически ослабляет адаптивный иммунитет организма против COVID-19 [16]. Именно в этой связи клинические испытания по интеграции рецептора ИЛ-6 и блокады ИЛ-1b у пациентов с COVID-19 показали обнадеживающие результаты [1]. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 воспаление паренхимы поджелудочной железы приводит к накоплению клеток иммунной системы, особенно нейтрофилов и макрофагов, изменению уровня инсулина и инсулинорезистентности. Последующая продукция и миграция цитокинов макрофагов также может ухудшить повреждение легких и ускорить процессы, приводящие к ОРДС.

Таким образом, анализ данных литературы свидетельствует о наличии этиопатогенетических механизмов развития не только патологии дыхательной системы, но и органов ЖКТ у больных COVID-19. Особый интерес представляет дальнейшее изучение иммунного статуса пациентов с целью раннего выявления осложнений заболевания, поражения органов ЖКТ и нарушения микробиотканевого комплекса кишечника.

### **Гастроэнтерологический постковидный синдром с поражением пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки**

За счет изменения локальной нейрогуморальной регуляции и проницаемости барьера слизистых оболочек ЖКТ, инфекция COVID-19 нарушает работу верхнего пищеводного сфинктера, что способствует возникновению и усугублению патологического рефлюкса [33]. Проявлениями поражения пищевода при постковидном синдроме являются типичные симптомы рефлюкса (изжога, отрыжка), дисфагия и внепищеводные проявления (сухой кашель, изменение голоса, першение в горле) (УУР – В, УДД – 1)

На поражение гастродуоденальной зоны у пациентов с постковидным синдромом могут указывать такие симптомы как дискомфорт (жжение, переполнение) и боль в эпигастральной области, чувство раннего насыщения, снижение / потеря аппетита,



тошнота, рвота. Симптомокомплекс рефлюкса (изжога) у таких пациентов, как правило, свидетельствует о желудочной гиперсекреции. (УУР–В, УДД–1) Симптомы, которые могут быть связаны с поражением желудка и двенадцатиперстной кишки в постковидном периоде были установлены в ряде систематических обзоров с мета-анализами: Lopez- Leon S. et al. (2021) – тошнота / рвота (16%), снижения веса (12%), нарушения пищеварения (12%); Yusuf F. et al. (2021) – стойкое снижение / потеря аппетита (4,41%), тошнота (3,23%), рвота (3,19%), боли в животе – 1,68%; Joshee S. Et al. (2022) – потеря аппетита, тошнота, рвота [42]. Боль в животе, тошнота, рвота, анорексия – какгастроэнтерологические проявления постковидного синдрома выделены в испанских (2021) и британских (2020) клинических рекомендациях [15, 47]. Указанные симптомы (дискомфорт и боль в эпигастрии, чувство раннего насыщения, снижение или отсутствие аппетита, тошнота, рвота) установлены у пациентов с постковидным синдромом во многих исследованиях. Вирусный гастроэнтерит является одним из частых проявлений COVID-19, ассоциированным с развитием диспептических проявлений постковидного синдрома. Факторами риска постинфекционной диспепсии являлись женский пол, тяжелый гастроэнтерит, психологический дистресс, использование антибиотиков во время лечения инфекции [7]. С учетом способности SARS-CoV-2 поражать ЖКТ, а также связанного с пандемией стресса, предполагается рост распространенности функциональных заболеваний органов пищеварения (диспепсии) в популяции. Эрозивно- язвенное поражение гастродуоденальной слизистой оболочки во время и после перенесенной коронавирусной инфекции может быть обусловлена ишемией вследствие развития тромботических осложнений [45].

Согласно утвержденным официальным рекомендациям, эрадикационная антихеликобактерная терапия должна быть проведена по показаниям и в полном объеме, в том числе и больным, перенесшим COVID-19

## **Гастроэнтерологический постковидный синдром с поражением гепатобилиарной системы**

К проявлениям поражения гепатобилиарной системы при постковидном синдроме относятся тошнота, желтуха, повышение активности АЛТ, АСТ, увеличение уровня билирубина, гипоальбуминемия (УУР – В, УДД – 3)

Представленные систематические обзоры и мета- анализы свидетельствуют, что признаки поражения печени (увеличение активности АСТ и АЛТ, содержания билирубина, гипоальбуминемия и удлинение протромбинового времени) ассоциируются с тяжелым клиническим течением COVID-19 и выявляются в 14–53% случаев заболевания [32]. По сравнению с легким и среднетяжелым течением COVID-19, повышение уровня билирубина отмечено в 1,7 раз чаще в критическом состоянии, а снижение содержания альбумина – в 7 раз чаще при тяжелом течении заболевания. При этом, повышенная активность АЛТ и АСТ, увеличенный уровень билирубина отмечались в течение 4–6 месяцев после выписки из стационара пациентов, перенесших тяжелую форму COVID-19 [Ridruejo E., 2020]. В наблюдении Veterans Health Administration (73435 пациентов) повышение активности АЛТ в сыворотке крови в постковидном периоде установлено в 7,6% [13].



## **Гастроэнтерологический постковидный синдром с поражением поджелудочной железы**

Признаками поражения поджелудочной железы при постковидном синдроме могут быть тошнота, рвота, боль в животе (эпигастрии), диарея (послабление стула) повышение активности панкреатической амилазы, липазы, изменения при визуализации органа (УУР – В, УДД – 3).

В настоящее время имеется ряд публикаций о случаях острого панкреатита у пациентов с новой коронарновирусной инфекцией. Систематический обзор Balthazar JA, Chehter EZ. (2022) указывает на поражение поджелудочной железы при COVID-19. Подчеркивается, что гиперлипаземия используется как фактора риска госпитализации в ОРИТ. Обращено внимание на важность использования Атлантской классификации или ее модификации при диагностике панкреатита у пациентов с COVID-19 с повышенным уровнем ферментов поджелудочной железы и/или желудочно-кишечными симптомами [5]. Описаны изменения поджелудочной железы при COVID-19: транзиторный стеатоз, отек без существенного некроза поджелудочной железы в сочетании с выраженным дуоденитом и признаками первичной внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, которые требуют коррекции [19]. Исследование Liu et al. (2020) (n=121) показало, что уровни амилазы и липазы были выше нормы у 1–2% пациентов с умеренной формой COVID-19 и у 17% пациентов с тяжелой инфекцией. При тяжелой форме заболевания у 17,9% был повышен уровень амилазы, у 16,4% – уровень липазы, а у 7,5% установлены признаки визуализации (очаговое увеличение поджелудочной железы или расширение панкреатического протока). У 2% пациентов с нетяжелой формой COVID-19 были повышены уровни липазы и амилазы [20]. Исследование, включившее 1378 пациентов с инфекцией COVID-19, выявило повышение уровня амилазы у 23%, однако панкреатит (в соответствии с критериями Atlanta) был обнаружен только у 1,89%. Согласно однофакторному и многомерному анализу, повышенные уровни амилазы были в значительной степени связаны с тяжестью COVID-19, наличием сахарного диабета, почечной недостаточности, поражения печени, гипотензии и сепсиса [41]. Almutairi F et al. (2022) приводят случай наблюдения за пациентом с COVID-19, у которого острый панкреатит развился после разрешения инфекции [17].

У пациентов с COVID-19 сообщалось о повышенных уровнях ферментов поджелудочной железы без клинических признаков панкреатита. В этом случае необходимо исключать другие состояния, связанные с высоким уровнем ферментов поджелудочной железы, такие как воспаление кишечника, диабет и заболевания почек. Кроме того, гастроэнтерит может быть причиной повышения уровня ферментов поджелудочной железы, что может быть объяснено повышенной проницаемостью кишечника в ответ на воспаление и последующей реабсорбцией макромолекул, таких как амилаза и липаза [14]. Поэтому появление тошноты, рвоты, диареи, болевого абдоминального синдрома у пациентов с инфекцией COVID-19 и в постковидном периоде предполагает проведение дифференциальной диагностики с синдромосходными состояниями [40]. Диагностика острого панкреатита по данным Международной ассоциации панкреатологов и Американской панкреатологической



ассоциации основывается на наличии двух из трех следующих критериев: клинических (боль в эпигастрии), лабораторных (сывороточная амилаза или липаза  $>3$ -х верхняя граница нормы) и/или критерии визуализации (компьютерная томография, магнитнорезонансная томография, УЗИ) [26].

С учетом воздействия множества повреждающих факторов предполагается возможность развития хронического панкреатита после перенесенной инфекции COVID-19 с эндокринной (внутрисекреторной, инкреторной) недостаточностью (от нарушения толерантности к глюкозе до сахарного диабета), с нарушением внешнесекреторной функции поджелудочной железы и развитием трофологической недостаточности, течение которой может сопровождаться возникновением вторичного иммунодефицитного состояния [39].

### **Диагностика**

Подходы к диагностике постковидного синдрома в настоящее время окончательно не разработаны. Патогенетической общностью его проявлений является продолжение, или возникновение вновь после окончания острой фазы болезни, симптомов, ассоциированных с перенесенной инфекцией COVID-19 [50, 49]. Серьезную проблему представляют временные (по отношению к эпизоду перенесенной новой коронавирусной инфекцией) характеристики, рекомендуемые для диагностики постковидных состояний. Момент окончания острого периода инфекции ассоциируется с элиминацией вируса (отрицательные результаты мазков из носоглотки на RNA SARS-CoV-2), однако отсутствие возможности исследования кала на RNA SARS-CoV-2 не позволяет исключить персистенцию вируса в ЖКТ как причину сохранения (возникновения) гастроэнтерологических симптомов. С другой стороны, персистенция вируса SARSCoV-2 определяется как один из факторов патогенеза постковидного синдрома [22]. Особую сложность представляет нозологическая систематизация проявлений заболевания, продолжающихся (возникших) в период с 4 до 12 недели от манифестации COVID-19 [COVID-19 rapid guideline., 2020]. В настоящее время можно с уверенностью полагать единым патогенетические механизмы лонг-ковида (4–12 недель от первых проявлений COVID-19) и постковидного синдрома (более 12 недель после возникновения COVID-19). Ключевые звенья этого процесса закладываются в период развития острой инфекции у предрасположенных лиц. Вследствие этого формируются сходные клинические симптомы в обоих указанных периодах (4–12 недель и более 12 недель), что позволяет объединить все

проявления, возникшие (продолжающиеся) после острой инфекции, в единую нозологическую единицу – постковидный синдром. Для обозначения долгосрочных последствий перенесенной инфекции COVID-19 практикующему врачу оптимально использовать единую нозологическую форму «постковидный синдром». Испанские клинические рекомендации по первичной медико- санитарной помощи для диагностики и лечения long Covid-19 указывают, что обследование пациента на первом визите должно включать полный клинический анамнез (в том числе дату начала инфекции и ее основные признаки, предшествующее заболевание ЖКТ, а также предшествующее и текущее лечение); исследования: лабораторные тесты (ферменты поджелудочной железы, тканевый иммуноглобулин А против транскляминазы),



определение скрытой крови в кале, УЗИ брюшной полости и эндоскопическая оценка пищеварительного тракта, функциональные исследования и оценка пищевой непереносимости. Второй визит предлагается проводить с 8-й недели (предпочтительно между 9-й и 10-й неделями). Цель состоит в том, чтобы оценить динамику измененных тестов, полученных на 1 визите, провести дифференциальную диагностику с другими клиническими ситуациями после COVID-19 и применить соответствующие диагностические алгоритмы для выявления потенциальных причин, которые разумно объясняют симптомы. Третий визит рекомендовано провести с 12-й недели (между 13-й и 14-й неделями) для оценки развития долгосрочных симптомов и повторной оценки возможных причин с использованием соответствующих диагностических алгоритмов [37]. В обзоре Joshee S. et al. (2021) в качестве обязательного метода диагностики гастроэнтерологических проявлений постковидного синдрома указано микробиологическое исследование кала (на дисбактериоз) [34]. Важной задачей является рациональная трактовка выявленных клинических и лабораторно инструментальных проявлений: постинфекционные изменения, обострение хронического заболевания, впервые возникшая нозологическая единица. В этих целях проводится подробная оценка качественных и количественных характеристик симптомов с выделением дифференциальных признаков, которые позволяют разграничить симптомы хронического системного воспаления; поражения внутренних органов (печени, желчевыводящих путей, поджелудочной железы, пищевода, желудка, кишечника); изменения, обусловленные приемом лекарственных препаратов (противовирусных, антибактериальных, антицитоклиновых, кортикостероидов, НПВС); неспецифическими последствиями перенесенного тяжелого заболевания и госпитализации (нарушения питания и обмена веществ, саркопения) [42]. Объем диагностических мероприятий в отношении пациентов с гастроэнтерологическими проявлениями постковидного синдрома в зависимости от клинических симптомов дополняется в соответствии с действующими клиническими рекомендациями, применительно к заболеванию, с которым проводится дифференциальная диагностика. Биопсия печени показана у пациентов с выраженным повышением активности трансаминаз (более 5 норм) неизвестной этиологии, с подозрением на злокачественные новообразования. При возможном аутоиммунном заболевании печени, лечение без морфологической верификации может проводиться исходя из индивидуальной оценки риска и пользы. При наличии гипокоагуляции, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертываемости крови, проведении антикоагулянтной терапии пункционная биопсия печени противопоказана.

## **Лечение**

Конечной целью лечения постковидного синдрома является восстановление полностью или частично утраченных функций, является клинически, инструментально, лабораторно или морфологически подтвержденное частично или полностью утраченных функций, восстановление повышенной проницаемости кишечного барьера системной цитопротекции.



В зависимости от клинической картины гастроэнтерологического постковидного синдрома дополнительно используются средства патогенетической и симптоматической терапии, коррекция питания (УУР – В, УДД – 3) Ребамипид в стандартной дозировке 100 мг 3 раза в день в течение 8 недель обеспечивает нормализацию кишечной проницаемости, снижение эндотоксемии, регрессию клинических проявлений. С учетом большой частоты поражения SARS-CoV-2 органов пищеварения, нарушения микробиома ЖКТ и проницаемости его СО, развития гастроэнтерологических проявлений постковидного синдрома показано применение универсального гастроэнтеропротектора ребамипид (по 100 мг 3 раза в день, длительность курса до 8 недель [39, 28].

Ребамипид – регулятор синтеза цитопротективных простагландинов E2 и I2 рекомендован как средство с доказанным протективным действием в отношении эпителиального барьера СО ЖКТ и нормализующим его проницаемость. Эффект препарата реализуется на 3 структурных уровнях барьера СО. Его ключевыми механизмами воздействия являются восстановление количественного и качественного состава слоя слизи, увеличение выработки белков плотных контактов ZO-1, окклюдина, гликозамингликанов, нейтрализация свободных радикалов, подавление активации нейтрофилов, уменьшение уровня провоспалительного ИЛ-8, стимуляция ангиогенеза [28]. Ребамипид, разработанный для лечения болезней органов пищеварения обладает более широкими системными плеiotропными эффектами. Препарат обеспечивает восстановление защитного барьера других слизистых оболочек, в том числе качественный и количественный состав слизи дыхательных путей; способствует снижению выраженности воспалительных реакций в лёгких за счет подавления активации эпидермального фактора роста, уменьшения уровня провоспалительных цитокинов, повышенных на фоне инфекции COVID-19 (IL-1, IL-6, IL-8, MIP-1, MCP-1, TNF-alpha); способствует сохранению альвеолярного и мышечных слоёв [39, 28].

В исследовании Ратниковой А. К. и соавт. (2022) подтверждена безопасность и хорошая переносимость ребамипида в стандартной дозировке в течение 8 недель у пациентов с COVID-19, его высокая эффективность в отношении нормализации показателей кишечной проницаемости, снижения эндотоксемии, модуляции микробиома, что обеспечивало более быстрое восстановление структуры и функции легких и ЖКТ. У пациентов с COVID-19

легкой и средней степени тяжести через 8 недель терапии с дополнением ребамипида по 100 мг 3 раза в день отмечено достоверное снижение содержания в сыворотке крови инсулина и индекса ИР, IL-6, эндотоксина и зонулина в кале. При средней степени тяжести заболевания прием ребамипида дополнительно приводил к снижению уровня фекального кальпротектина более чем в 1,5 раза, зонулина в кале в 2 раза, чего не отмечалось у пациентов, не принимавших данный препарат. Более того, в этой группе установлено увеличение показателей фекального кальпротектина и зонулина. По результатам мультипараметрического изучения данных компьютерной томографии у пациентов, дополнительно получавших ребамипид, через 8 недель выявлены достоверное снижение проявлений метеоризма, диаметра ободочной



кишки, протяженности расширенной толстой кишки, диаметра пищевода и соотношения плотности печени к селезенке. В группе больных, не принимавших ребамипид, указанные показатели значимо не изменялись. В отношении протекции риска формирования постковидных изменений установлено, что только в группе пациентов, принимавших ребамипид, не выявлено остаточных фиброзных изменений в легких через 8 недель [35]. Средства коррекции вирусно-микробно-тканевого комплекса ЖКТ широко используются в комплексной терапии пациентов с гастроэнтерологическими проявлениями постковидного синдрома. В лечении пациентов с гастроэнтерологическим постковидным синдромом могут быть широко применены и традиционные подходы, направленные на обеспечение регрессии болевого абдоминального и диспепсического синдромов.

В настоящее время повышенная проницаемость СО ЖКТ рассматривается как базовый

патогенетический механизм развития и прогрессирования болезней органов пищеварения, в том числе и при поражении коронавирусом SARS-CoV-2, с учетом высокой частоты развития гастроэнтерологических проявлений постковидного синдрома, ключевое значение имеет использование средств коррекции этого патофизиологического механизма. Единственной молекулой с доказанным эффектом, устраняющим повышенную проницаемость СО ЖКТ, является ребамипид. Многогранное влияние препарата включает воздействие на трех структурных уровнях СО (преэпителиальный, эпителиальный и субэпителиальный) на всем протяжении ЖКТ. Регулируя синтез простагландинов E2 и I2, ребамипид обеспечивает восстановление количественного и качественного (нормализует содержание мукопротеинов и альфа-дефензинов) состава слоя слизи, увеличение продукции белков плотных контактов окклюдина, гликозамингликанов, стимуляцию ангиогенеза, нейтрализацию свободных радикалов. Ребамипид обладает способностью регуляции / разрешения воспаления путем реализации ряда механизмов: уменьшения образования молекул адгезии со снижением адгезии нейтрофилов к эпителиоцитам, подавление активации нейтрофилов, уменьшение активности макрофагов и нейтрофилов, снижение содержания воспалительных цитокинов (IL-8, IL-1, IL-10, TNF- $\alpha$ ) [Grinevich V. B., 2020]. Ряд работ показал положительное влияние ребамипида в отношении микробиоты, а также способность уменьшать адгезию патогенных бактерий (*Helicobacter pylori*), к СО ЖКТ, что используется для улучшения эффективности эрадикационной терапии. Мета-анализ показал высокую эффективность ребамипида при функциональной и органической диспепсии (включая рефрактерные к ИПП формы), что обеспечивало быструю регрессию симптомов (отрыжка, вздутие, боль, дискомфорт в эпигастрии), нормализацию эндоскопической картины и восстановление клеточной структуры СО желудка [37,38].

Канцеропротективный эффект препарата реализуется за счет восстановления активности сигнального пути sonic hedgehog, что способствует обратимости атрофии клеток СО желудка; положительного влияния на регрессию кишечной метаплазии и интраэпителиальной неоплазии; противовоспалительного, антицитокинового и антиоксидантного действия. Для реализации цитопротективного действия ребамипид



рекомендуется по 100 мг 3 раза в день на срок до 8 недель, а для достижения канцеропреventивного эффекта целесообразно увеличение продолжительности курса до 26–52 недель. Ребамипид является препаратом патогенетического лечения НПВП-ассоциированной гастропатии. Регуляция синтеза простагландинов E2 и I2 обеспечивает усиление защитных свойств СО желудка и воздействие на факторы кислотнопептической агрессии и повышение. Для лечения данного нередкого осложнения новой коронавирусной инфекции, которое может манифестировать и в постковидный период, используется ребамипид (в комбинации с ИПП). С целью профилактики развития НПВП-гастропатии применяется ребамипид в виде монотерапии (или в комбинации с ИПП) [32]. Комплексная терапия пациентов постковидным синдромом с поражением гастродуоденальной зоны включает средства коррекции микробиотканевого комплекса ЖКТ [39]. Ребамипид – единственный лекарственный препарат с доказанным положительным влиянием на проницаемость СО на всем протяжении ЖКТ (включая кишечник) на всех 3 структурных уровнях. Препарат оптимизирует количественный и качественный состав слизи, повышает экспрессию белков (окклюдинов и клаудинов) и усиливает плотные межклеточные контакты, обеспечивая стабильность кишечного барьера [39, 12].

### **Заключение**

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), приведшая к объявлению пандемии, существенным образом изменила отношение к организационным принципам работы учреждений здравоохранения во всем мире, потребовала мобилизации людских ресурсов, интеллектуального потенциала сотрудников и их самоотверженности, соблюдения противоэпидемических мероприятий, эффективного применения диагностических технологий. Особенности вируса SARS-CoV-2, его трансмиссивность, контагиозность и мутагенность привели к высокой заболеваемости и летальности. Особые трудности в борьбе с заболеванием возникли на этапе глобализации пандемии, что потребовало развертывания дополнительного коечного фонда для лечения пациентов с COVID-19, изучения патогенетических механизмов развития заболевания, уточнения клинических проявлений заболевания, поиска оптимальных алгоритмов диагностики и лечения больных. Не вызывает сомнения тот факт, что именно воздействие SARS-CoV-2 на состояние микробно-тканевого комплекса кишечника лежит в основе нарушений в функциональной оси «кишечник - легкие». Это не только приводит к развитию гастроэнтерологических проявлений COVID-19, но и сопровождается трудностями дифференциальной диагностики, более тяжелым течением и подразумевает длительную реабилитацию. Особенности обследования и лечения пациентов с COVID-19 направлены на максимально раннюю диагностику заболевания, выявление неблагоприятных прогностических признаков системного поражения, выявления гастроэнтерологических проявлений COVID-19. Это требует поиска наиболее информативных и объективных методов и методик диагностики структурно-функциональных изменений со стороны органов ЖКТ. Следует отметить, что ранняя диагностика и оценка тяжести заболевания, математическое моделирование с



применением доступных информативных критериев структурно-функциональных изменений органов желудочно - кишечного тракта у пациентов с COVID-19 обеспечивают возможность оптимизации патогенетического лечения с использованием ребамипида – препарата с доказанным комбинированным защитным действием в отношении слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Применение ребамипида показало высокую эффективность в отношении коррекции гастроэнтерологических проявлений COVID-19, привело к улучшению качества жизни пациентов, восстановлению функциональных изменений органов пищеварительного тракта как по данным изучения кишечной проницаемости и кишечной микробиоты, так и по результатам динамической структурной оценки полых и паренхиматозных органов ЖКТ по данным стандартного КТ исследования пациентов с COVID-19 при стационарном лечении и в процессе динамического наблюдения. Совершенно очевидно, что предложенные в настоящем исследовании подходы к оценке клинических и клинико-лабораторных проявлений COVID-19, показателей микробиоты кишечника и кишечной проницаемости представляют научно-практический интерес не только в контексте формирования патогенетических представлений о новой коронавирусной инфекции, полиморфизме ее клинических проявлений, уточнении и прогнозе степени тяжести, но и для разработки прогностических моделей течения COVID-19, внедрения новых патогенетических методов лечения.

## References:

1. Авдеев, С. Н. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / С. Н. Авдеев, Л. В. Адамян, Е. И. Алексеева [и др.] / Временные методические рекомендации. Версия 15 от 22.02.2022. – М., 2022. – 245 с.
2. Арсентьева, Н. А. Цитокины в плазме крови больных COVID-19 в острой фазе заболевания и фазе полного выздоровления / Н. А. Арсентьева, Н. Е. Любимова, О. К. Бацунов [и др.] // Мед. иммунол. – 2021. – Т. 3, № 3. – С. 311– 326.
3. Карпова, Л. С. Территориально-временное распространение COVID- 19 в мире в начале пандемии 2020 года / Л. С. Карпова, Д. А. Лиознов, К. А. Столяров [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2021. –Т. 20, № 4. – С. 19–27.
4. Лобзин, Ю. В. Медицинская реабилитация детей, перенесших COVID- 19 / Ю. В. Лобзин, И. В. Черкашина, И. Г. Самойлова / Журн. инфектол. – 2020.– Т. 12, №. 3. – С. 64–74.
5. Лукашев, А. Н. COVID-19: год вместе / А. Н. Лукашев // Журн. инфектол. – 2021.–Т. 13, №. 1. – С. 5–12.
6. Налетов А.В., Каспир Д.В., Курышева О.А. Патогенетические основы постковидного синдрома раздраженного кишечника (обзор литературы)//Вестник неотложной и восстановительной хирургии. 2021. Т. 6. № 4. С. 114-120.
7. Османов И.М., Солодовникова О.Н., Борзакова С.Н., Сбродова Т.В., Ильясова П.Н., Новоселова С.Н. Поражение пищеварительного тракта как проявление сOvid-19 у ребенка 4 лет//Доктор.Ру. 2021. Т. 20. № 3. С. 56-59.



8. Платонова, Т. А. Особенности формирования гуморального иммунитета у лиц с различными клиническими проявлениями COVID-19 / Т. А. Платонова, А. А. Голубкова, Е. А. Карбовнича, С. С. Смирнова // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2021.–Т. 20, № 1. – С. 20–25.
9. Пшеничная, Н. Ю. COVID-19 – новая глобальная угроза человечеству / Н. Ю. Пшеничная, Е. И. Веселова, Д. А. Семенова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2020. – № 1. – С. 6–13.
10. Ратникова А.К., Гриневиц В.Б., Козлов К.В., Кравчук Ю.А., Арапханова М.М., Кащенко В.А., Ратников В.А. Новая коронавирусная инфекция covid-19: роль желудочно-кишечного тракта в патогенезе заболевания//Медицинский вестник Башкортостана. 2021. Т. 16. № 5 (95). С. 63-76.
11. Хавкина, Д. А. Роль дезинтоксикационной и антиоксидантной терапии в лечении COVID-19: теория и практика / Д. А. Хавкина, Т. А. Руженцова, П. В.123 Чухляев [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2020. – № 2. – С. 62–69.
12. Янушевич, О. О. Распространенность и прогностическое значение гастроэнтерологических проявлений COVID-19: Данные Российской университетской клиники / О. О. Янушевич, И. В. Маев, Н. И. Крихели [и др.] / Тер. архив. – 2021. – Т. 93, №8. – С. 853–861.
13. Akkus, C. Development of pancreatic injuries in the course of COVID-19 / C. Akkus, H. Yilmaz, S. Mizrak [et al.] // Acta Gastroenterol. Belg. – 2020. – Vol. 83, № 4. – P. 585–592.
14. Alharbi KS, Singh Y, Hassan Almalki W, Rawat S, Afzal O, Alfawaz Altamimi AS, Kazmi I, Al- Abbasi FA, Alzarea SI, Singh SK, Bhatt S, Chellappan DK, Dua K, Gupta G. Gut Microbiota Disruption in COVID-19 or Post- COVID Illness Association with severity biomarkers: A Possible Role of Pre / Pro-biotics in manipulating microflora. Chem Biol Interact. 2022 May 1;358:109898. doi: 10.1016/j.cbi.2022.109898.
15. An EUA for casirivimab and imdevimab for COVID-19 // Med. Lett. Drugs Ther. – 2020. – Vol. 62, № 1614. – P. 201–202.
16. Anaya JM, Rojas M, Salinas ML, Rodríguez Y, Roa G, Lozano M, Rodríguez- Jiménez M, Montoya N, Zapata E; Post- COVID study group, Monsalve DM, AcostaAmpudia Y, Ramírez-Santana C. Post- COVID syndrome. A case series and comprehensive review. Autoimmun Rev. 2021 Nov;20(11):102947. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102947.
17. Aziz, M. The association of low serum albumin level with severe COVID- 19: a systematic review and meta-analysis / M. Aziz, R. Fatima, W. Lee-Smith, R. Assaly // Crit. Care. – 2020. – Vol. 24, № 1. – P. 255.
18. Bacaksız F, Ebik B, Ekin N, Kılıç J. Pancreatic damage in COVID-19: Why? How? Int J Clin Pract. 2021 Oct;75(10): e14692. doi: 10.1111/ijcp.14692.
19. Balmant BD, Torrinhas RS, Rocha IM, Fonseca DC, Formiga FFC, Bonfá ESDO, Borba EF, Waitzberg DL. SARS-CoV-2 infection, gut dysbiosis, and heterogeneous clinical results of hydroxychloroquine on COVID-19 therapy- Is there a link? Nutrition. 2021 May;85:111115. doi: 10.1016/j.nut.2020.111115.
20. Bortolato B, Carvalho AF, Soczynska JK, Perini GI, McIntyre RS. The Involvement of TNF- $\alpha$  in Cognitive Dysfunction Associated with Major Depressive Disorder: An Opportunity for



Domain Specific Treatments. *Curr Neuropharmacol.* 2015;13(5):558–76. doi: 10.2174/1570159x13666150630171433.

21. Brüssow, H. Problems with the concept of gut microbiota dysbiosis / H. Brüssow // *Microb. Biotechnol.* – 2020. – Vol. 13, № 2. – P. 423–434.

22. Caruso, D. Quantitative chest CT analysis in discriminating COVID-19 from non-COVID-19 patients / D. Caruso, M. Polici, M. Zerunian [et al.] // *LaRadiologia Medica.* – 2021. – Vol. 126, № 2. – P. 243–249.

23. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 NICE guideline [NG188] Published date:18 December 2020]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> (Access: 01.10.2022)

24. Davies, N. G. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England / N. G. Davies, S. Abbott, R. C. Barnard [et al.] // *Science.* – 2021. – Vol. 372, № 6538: eabg3055.

25. Effenberger M, Grabherr F, Mayr L, et al. Faecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19. *Gut.* 2020 Aug;69(8):1543–1544. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321388.

26. Fang, L.G. Remarkable gastrointestinal and liver manifestations of COVID-19: a clinical and radiologic overview / L. G. Fang, Q. Zhou // *World J. Clin. Cases.* – 2021. – Vol. 9, № 16. – P. 4969–4979.

27. Gao, Y. A brief review of monoclonal antibody technology and its representative applications in immunoassays / Y. Gao, X. Huang, Y. Zhu, Z. Lv // *J. Immunoassay. Immunochem.* – 2018. – Vol. 39, № 4. – P. 351–364.

28. Grasselli, G. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy / G. Grasselli, A. Zangrillo, A. Zanella [et al.] // *JAMA.* – 2020. – Vol. 323, № 15. – P.1574–1581.

29. Grusova, G. Pancreatic injury in patients with SARS-Cov-2 (COVID-19) infection: a retrospective analysis of CT findings // G. Grusova, R. Bruha, B. Bircakova [et al.] // *Gastroenterol. Res. Pract.* – 2021: 5390337.

30. Hashimoto T, Perlot T, Rehman A, Trichereau J, et al. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature.* 2012 Jul 25;487(7408):477– 81. doi: 10.1038/nature11228.

31. Heneka MT, Golenbock D, Latz E, Morgan D, Brown R. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimers Res Ther.* 2020 Jun 4;12(1):69. doi: 10.1186/s13195-020-00640-3.44 экспериментальная и клиническая гастроэнтерология | № 208 (12) 2022 experimental & clinical gastroenterology | № 208 (12) 2022

32. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10) (<https://>

33. Janiri D, Kotzalidis GD, Giuseppin G, Molinaro M, Modica M, Montanari S, Terenzi B, Carfi A, Landi F, Sani G; Gemelli Against COVID-19 Post-acute Care Study Group. Psychological Distress Afer 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 Nov 12;11:590135. doi: 10.3389/fpsy.2020.590135
34. Jin, J.-M. Gender differences in patients with Covid-19: focus on severity and mortality / J.-M. Jin, P. Bai, W. He [et al.] // *Front. Public Health*. – 2020. – Vol. 8, № 1. – P. 152-131
35. Kazemian N, Kao D, Pakpour S. Fecal Microbiota Transplantation during and Post-COVID-19 Pandemic. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 16;22(6):3004. doi: 10.3390/ijms22063004.
36. Kordzadeh-Kermani, E. Pathogenesis, clinical manifestations and complications of coronavirus disease 2019 (COVID-19) / E. Kordzadeh-Kermani, H. Khalili, I. Karimzadeh // *Future Microbiol*. – 2020. – Vol. 15, № 5. – P.1287–1305.
37. Kumaran NK, Karmakar BK, Taylor OM. Coronavirus disease-19 (COVID-19) associated with acute necrotising pancreatitis (ANP). *BMJ Case Rep*. 2020 Sep 7;13(9):e237903. doi: 10.1136/bcr-2020-237903.
38. Kunutsor, S.K. Markers of liver injury and clinical outcomes in COVID-19 patients: a systematic review and metaanalysis / S.K. Kunutsor, J.A. Laukkanen // *J. Infect*. – 2021. – Vol. 82, № 1. – P. 159–198.132
39. Lamprecht B. Gibt es ein Post- COVID-Syndrom? [Is there a post- COVID syndrome?]. *Pneumologie (Berl)*. 2020;17(6):398–405. German. doi: 10.1007/s10405-020- 00347-0.
40. 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.)
41. Liang L, Yang B, Jiang N, Fu W, He X, Zhou Y, Ma WL, Wang X. Tree-month Follow-up Study of Survivors of Coronavirus Disease 2019 after Discharge. *J Korean Med Sci*. 2020 Dec 7;35(47): e418. doi: 10.3346/jkms.2020.35. e418.
42. Liu Q, Mak JWY, Su Q, Yeoh YK, Lui GC, Ng SSS, Zhang F, Li AYL, Lu W, Hui DS, Chan PK, Chan FKL, Ng SC. Gut microbiota dynamics in a prospective cohort of patients with post-acute COVID-19 syndrome. *Gut*. 2022 Mar;71(3):544–552. doi: 10.1136/gutjnl-2021-325989.
43. Lv L, Jiang H, Chen Y, Gu S, Xia J, Zhang H, Lu Y, Yan R, Li L. Te faecal metabolome in COVID-19 patients is altered and associated with clinical features and gut microbes. *Anal Chim Acta*. 2021 Apr 1;1152:338267. doi: 10.1016/j.aca.2021.338267.
44. Nersesjan V, Fonsmark L, Christensen RHB, Amiri M, Merie C, Lebech AM, Katzenstein T, Bang LE, Kjærgaard J, Kondziella D, Benros ME. Neuropsychiatric and Cognitive Outcomes in Patients 6 Months After COVID-19 Requiring Hospitalization Compared With Matched Control Patients Hospitalized for Non- COVID-19 Illness. *JAMA Psychiatry*. 2022 May 1;79(5):486–497. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2022.0284.
45. Portincasa P, Krawczyk M, Machill A, Lammert F, Di Ciaula A. Hepatic consequences of COVID-19 infection. Lapping or biting? *Eur J Intern Med*. 2020 Jul;77:18–24. doi: 10.1016/j.ejim.2020.05.03.
46. Shi, H. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study / H. Shi, X. Han, N. Jiang [et al.] // *Lancet Infect. Dis*. – 2020. – Vol. 20, № 4. – P. 425–434.
47. Shih AR, Misdraji J. COVID-19: gastrointestinal and hepatobiliary manifestations. *Hum Pathol*. 2022 Jul 16: 0046–8177(22)00179–4. doi: 10.1016/j.humphath.2022.07.006.



48. Tabatabaei, S. M. H. Chest CT in COVID-19 pneumonia: what are the findings in mid-term follow-up? / S. M. H. Tabatabaei, H. Rajebi, F. Moghaddas [et al.] // Emer. Radiol. – 2020. – Vol. 27, № 6. – P. 711–719.
49. Tang, X. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2 / X. Tang, C. Wu, X. Li [et al.] // Nat. Sci. Rev. – 2020. – Vol. 7, № 6. – P. 1012–1023. 196. Wang, S. A deep learning algorithm using CT images to screen for Corona virus disease (COVID-19) / S. Wang, B. Kang, J. Ma [et al.] // Eur. Radiol. – 2021. – Vol. 31, № 8. – P. 6096–6104.
50. Wong YJ, Tan M, Zheng Q, Li JW, Kumar R, Fock KM, Teo EK, Ang TL. A systematic review and meta-analysis of the COVID-19 associated liver injury. Ann Hepatol. 2020 Nov-Dec;19(6):627–634. doi: 10.1016/j.aohep.2020.08.064.
51. Zhou, Z. Effect of gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19 / Z. Zhou, N. Zhao, Y. Shu [et al.] // Gastroenterology. – 2020. – Vol. 158, № 8. – P.2294.