

УДК 616-008.3/.5

КОРРЕКЦИЯ ГЕРИАТРИЧЕСКОГО И СОМАТИЧЕСКОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19, ОСЛОЖНЕННОГО ПОРАЖЕНИЕМ КИШЕЧНИКА

Попова Н.В.

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород

Новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-Cov-2 (COVID -19), представляет собой угрозу для пациентов пожилого и старческого возраста. На сегодняшний день люди с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) находятся в группе риска. Кроме того, длительная медикаментозная терапия (антибактериальные препараты, системные глюкокортикоиды и др.) существенным образом влияют на внутреннюю «экологию» кишечника. Необходимая терапия для лечения COVID-19 выполняется протоколами клинических рекомендаций. При необходимости использования антибактериальной терапии кишечная микрофлора может подавляться и приводить к дисбиозу кишечника, тем самым осложняет течение основного заболевания. Есть данные, что SARS-Cov-2 (COVID -19), способен активировать хронические инфекционные процессы сопутствующей патологии, в том числе связанные с заболеваниями кишечника. Учитывая актуальность проблемы, важно повысить эффективность лечения (COVID -19) с учетом клинической картины, тяжести заболевания, проводимого лечения[1].

Ключевые слова: заболевания кишечника, дисбиоз, COVID -19

CORRECTION OF GERIATRIC AND SOMATIC STATUS IN PATIENTS WITH COVID-19 COMPLICATED BY INTESTINAL LESIONS

Popova N.V.

FGAOU HE "Belgorod State National Research University", Belgorod

A new coronavirus infection caused by the SARS-Cov-2 virus (COVID - 19) poses a threat to elderly and senile patients. Today, people with chronic inflammatory bowel diseases (IBD) are at risk. In addition, long-term drug therapy (antibacterial drugs, systemic glucocorticoids, etc.) significantly affect the internal "ecology" of the intestine. The necessary therapy for the treatment of COVID-19 is carried out by protocols of clinical recommendations. If necessary, the use of antibacterial therapy, the intestinal microflora can be suppressed and lead to intestinal dysbiosis, thereby complicating the course of the underlying disease. There is evidence that SARS-Cov-2 (COVID - 19) is able to activate chronic infectious processes of concomitant pathology, including those associated with intestinal diseases. Given the urgency of the problem, it is important to increase the effectiveness of treatment (COVID -19) taking into account the clinical picture.

Keywords: intestinal diseases, dysbiosis, COVID -19

Введение

Профилактика, диагностика и коррекция дисбиоза кишечника рассматривается как один из методов лечения пациентов, перенесших COVID-19, направленных на разрушение системной воспалительной реакции организма и коррекцию метаболического ответа организма на вирусную инвазию. Патогенез заболевания изучен недостаточно. Многие аспекты нуждаются в дальнейшем изучении. COVID-19 вызывает ряд симптомокомплексов, синдромов и обостряет ряд хронических заболеваний от легких форм до респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и полиорганной недостаточности. Входными воротами возбудителя являются эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и

кишечника. Появление симптомов гастроэнтерита указывает на наличие в организме достаточного количества энтеропатогенного коронавируса. Наряду с поражением верхних дыхательных путей (ВДП), так же происходит дисфункция желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) вплоть до развития синдрома кишечной недостаточности (СКН), вызванная с синдромом воспалительной реакции (СВР) в ответ на вирусную инвазию [6].

Механизм проникновения вируса SARS-CoV-2 в клетки-мишени хорошо изучен, он реализуется посредством взаимодействия между спайковым гликопротеином (S) и его родственным рецептором – ACE2 посредством обработки плазматической мембраны трансмембранной сериновой протеазой II типа (TMPRSS2). Этот процесс требуется для слияния мембран вируса и клетки-мишени высвобождения вирусного содержимого в цитозоль клетки-хозяина. Как ACE2, так и TMPRSS2 в большом количестве экспрессируются в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), в частности кишечными эпителиальными клетками. Экспрессия ACE2 существенно выше в тонкой кишке, чем во всех остальных органах, включая бронхолегочную систему. Выраженные гастроэнтерологические симптомы, включая боль в животе и диарею, наблюдались у 20–50% пациентов COVID-19. Эти данные вошли в основу предположения о том, что COVID-19 потенциально может передаваться фекально-оральным путем. Однако, одни из последних исследований устойчивости вируса в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) человека показали, что в отличие от известных кишечных вирусных патогенов, таких как, ротавирус, SARS-CoV-2 достаточно быстро инактивируется и теряет вирулентность в содержимом кишечной трубки. В частности, SARS-CoV-2 теряет инфекционную способность при низкой pH моделируемой желудочной жидкости при 10 минутной экспозиции. В связи с этим, широко используемая кислотосупрессивная терапия у пациентов гастроэнтерологического профиля может потенциально привести к снижению защитной функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в отношении проникновения и «выживания» вируса [6,7,17].

Патология тонкой кишки (целиакия, болезнь Крона, НПВС-энтеропатия, СИБР и другие) могут вести к изменению защитной барьерной функции тонкой кишки и влиять на инвазию и вирулентность вируса SARS-CoV-2. Основываясь на существующих знаниях, выдвигается гипотеза о том, что инфицирование вирусом кишечных энтероцитов вызывает дисфункцию подвздошной и толстой кишки, вследствие чего наблюдаются различные гастроэнтерологические симптомы при COVID-19, и чаще всего диарея. Диарея является типичным проявлением хронических заболеваний кишечника, таких как, синдром раздраженного кишечника (СРК). В условиях пандемии COVID-19 актуальным становится проведение дифференциального диагноза между обострением хронического заболевания кишечника, гастроэнтерологических проявлений вируса SARS-CoV-2 и побочными эффектами терапии, используемой при лечении коронавирусной инфекции.

Выбор оптимальной тактики лечения пациентов с COVID-19 во многом определяется своевременной и качественной диагностикой состояния микробиоценоза кишечника.

В настоящее время стойкое нарушение интракишечного баланса облигатной и условно-патогенной микрофлоры обозначается как «дисбактериоз». Под дисбактериозом кишечника понимают клинко-лабораторный синдром, связанный с изменением качественного и/или количественного состава микрофлоры кишечника с последующим развитием метаболических и иммунологических нарушений, а также с возможным развитием желудочно-кишечных расстройств. Выраженность дисбиотических изменений отражается на течении основного заболевания, а также на деятельности практически всех систем

и органов. Известно, что, с одной стороны, патологический процесс любой локализации может приводить к изменениям в кишечном микробиоценозе, с другой — наличие дисбиоза является фактором, усугубляющим основное заболевание. Наиболее распространенным методом микробиологического определения степени дисбиотических нарушений микробной экологии в толстой кишке является анализ кала и его расшифровка на дисбактериоз, согласно Отраслевому стандарту 91500.11.0004-2003 «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (утв. приказом Минздрава России от 09.06.2003 № 231) [6,7,17].

➤ **В зависимости от характера изменений кишечного микробиоценоза выделяются 3 степени его нарушений [7]**

- 1-я степень — уменьшение количества или элиминация бифидобактерий и/или лактобактерий, а также типичных эшерихий;
- 2-я степень — умеренное снижение количества бифидо- и лактобактерий, количественные и качественные изменения кишечной палочки, рост популяции условно-патогенной микрофлоры (протей, клебсиелл, стафилококков и др.);
- 3-я степень — полностью отсутствуют бифидо- и лактобактерии или резко уменьшается их количество, значительно снижается содержание кишечной палочки, доминируют условно-патогенные и патогенные бактерии (табл. 1).

Таблица 1. Оценка состояния микрофлоры кишечника (диагностика дисбактериоза)⁷

Возраст	Характеристика
1	2
1-я степень микробиологических нарушений	
До 60 лет	Снижение содержания бифидобактерий до 10^8 – 10^7 КОЕ/г, лактобактерий до 10^6 – 10^5 КОЕ/г, типичных эшерихий до 10^6 – 10^5 КОЕ/г, возможно повышение содержания типичных эшерихий до 10^9 – 10^{10} КОЕ/г
Старше 60 лет	Снижение содержания бифидобактерий до 10^7 – 10^6 КОЕ/г, лактобактерий до 10^5 – 10^4 КОЕ/г, типичных эшерихий до 10^6 – 10^5 КОЕ/г, возможно повышение содержания типичных эшерихий до 10^9 – 10^{10} КОЕ/г
2-я степень микробиологических нарушений	
До 60 лет	Снижение содержания бифидобактерий до 10^7 КОЕ/г и ниже, лактобактерий до 10^5 КОЕ/г и ниже, повышение содержания гемолитических эшерихий или других условно-патогенных бактерий до концентрации 10^5 – 10^7 КОЕ/г или обнаружение ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов в концентрации 10^4 – 10^3 КОЕ/г
Старше 60 лет	Снижение содержания бифидобактерий до 10^6 КОЕ/г и ниже, лактобактерий до 10^4 КОЕ/г и ниже; повышение содержания гемолитических эшерихий или других условно-патогенных бактерий до концентрации 10^5 – 10^7 КОЕ/г или обнаружение ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов в концентрации 10^4 – 10^5 КОЕ/г
3-я степень микробиологических нарушений	

До 60 лет	Снижение содержания бифидобактерий до 10^7 КОЕ/г и ниже, лактобактерий до 10^5 КОЕ/г и ниже, обнаружение ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов в концентрации 10^6 – 10^7 КОЕ/г и выше
Старше 60 лет	Снижение содержания бифидобактерий до 10^6 КОЕ/г и ниже, лактобактерий до 10^4 КОЕ/г и ниже, обнаружение ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов в концентрации 10^6 – 10^7 КОЕ/г и выше

Интенсивная терапия синдрома кишечной недостаточности (СКН), характеризующийся сочетанным нарушением моторной, секреторной, переваривающей и восстановительной функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), нередко осложняет течение послеоперационного и постагрессивного периодов у больных в критическом состоянии и является главным фактором, лимитирующим объемы энтерального питания (ЭП), состав питательных смесей и сроки его назначения. Интенсивная терапия синдрома кишечной недостаточности (СКН) как ведущего фактора формирования и поддержания полиорганной недостаточности включает комплекс лечебных мероприятий, направленных на устранение морфофункциональных нарушений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), с переходом на раннее энтеральное питание (ЭП)

- восстановление моторики (прокинетики);
- внутрикишечная детоксикация (кишечный лаваж, энтеросорбция);
- коррекция метаболических нарушений и восстановление барьерной функции слизистой оболочки тонкой кишки (глутамин, антигипоксанты, антиоксиданты, ω -3 ПНЖК);
- нормализация микрофлоры кишечника (пребиотики, пробиотики, метабиотики, симбиотики);
- энтеральное питание: фармаконутриентные смеси, полуэлементные смеси, олигомерные смеси

Восстановление моторной активности желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — одна из первоочередных задач энтеральной терапии. Нарушение моторно-эвакуаторной функции кишечника влечет за собой восходящую миграцию микрофлоры толстой кишки и избыточную бактериальную колонизацию всей тонкой кишки. Это приводит к усилению бродильных процессов и газообразования, дальнейшему повышению внутрипросветного давления и растяжению кишечной стенки, что сопровождается микроциркуляторными нарушениями и деструкцией эпителиоцитов слизистой кишечника, транслокацией бактерий и продуктов их жизнедеятельности. Применение прокинетиков, направленных на стимуляцию координированной перистальтики желудка и кишечника, способствует более раннему переходу на энтеральное питание, препятствует избыточной микробной колонизации верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и последующей транслокации бактерий в кровяное русло, снижая тем самым частоту возможных осложнений. Существуют различные классы прокинетиков, представляющих собой не только стимуляторы, но и регуляторы моторной функции, механизмы действия которых реализуются на уровне рецепторов гладких мышц желудочно – кишечного тракта (ЖКТ) и энтеральной нервной си-темы. В клинической практике в основном используются метоклопрамид, домперидон, эритромицин и тримебутин. [13,14,16,17,19].

Коррекция дисбиоза толстой кишки предполагает комплексный подход. Прежде всего, это патогенетическое лечение основного заболевания. Необходимое условие — восстановление нарушенных функций кишечника. При купировании моторно-эвакуаторных расстройств кишечника нормализуется окислительно-восстановительный потенциал внутриполостной среды и, как следствие, нормализуется баланс аэробных и анаэробных популяций микроорганизмов. Мероприятия по коррекции дисбиоза толстой кишки предусматривают использование пре-, про-, син- и метабиотиков.

В современной отечественной и зарубежной литературе общеупотребимыми являются следующие определения.

Пробиотики — препараты, содержащие живые микроорганизмы, являющиеся представителями нормальной микрофлоры.

Пребиотики — неперевариваемые компоненты пищи, которые служат субстратом для роста популяций собственных облигатных микроорганизмов, прежде всего бифидо- и лактобактерий.

Синбиотики представляют собой комбинацию из пробиотиков и пребиотиков, в которой пробиотики и пребиотики оказывают взаимно усиливающее воздействие на физиологические функции и процессы микроорганизмов, предотвращающие размножение патогенных агентов, их инвазию в энтероциты и прохождение через кишечную стенку.

Метабиотики представляют собой структурные компоненты пробиотических микроорганизмов, и/или их метаболиты, и/или сигнальные молекулы с известной химической структурой, которые способны оптимизировать физиологические функции, метаболические, эпигенетические, информационные, регуляторные, иммунные, нейгормональные, и/или поведенческие реакции, связанные с деятельностью симбиотической (индигенной) микробиоты организма-хозяина.

Пробиотики являются бактериями, которые культивируются в лабораторных условиях и затем используются для восстановления баланса микрофлоры, которая изменяется под действием стресса, заболевания или при использовании антибиотиков.

Благодаря восстановлению баланса микрофлоры здоровье организма может не только поддерживаться, но и значительно улучшаться. Благоприятное влияние пробиотиков проявляется разноплановыми положительными эффектами, которые в целом характеризуются как пробиотическое воздействие.

Основными из них являются следующие:

- колонизация желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) пробиотическими микроорганизмами, проявляющими антагонизм в отношении условно-патогенных и патогенных бактерий, вирусов, грибов и дрожжей;
- улучшение нарушенного баланса микроорганизмов в кишечнике;
- стимулирование иммунного ответа и повышение неспецифической иммунорезистентности — потенцирования продукции интерферона, интерлейкинов, увеличения фагоцитарной способности макрофагов и др. Средств пробиотической коррекции микробиологических нарушений в настоящее время уже достаточно много, и их список постоянно расширяется.

Пребиотики используются для обозначения в большинстве своем не абсорбируемых в кишечнике человека ингредиентов пищи, благотворно влияющих на организм путем селективной стимуляции роста или активизации метаболизма полезных представителей его кишечной микрофлоры. По классификации современных функциональных продуктов, используемых для коррекции нарушений кишечной микробиоты, пребиотики — препараты или биологически активные добавки немикробного происхождения, не перевариваемые в тонкой кишке, способные оказывать позитивный эффект на организм через стимуляцию роста и/или метаболической активности нормальной микрофлоры. Наибольшее распространение в качестве пребиотиков получили нижеприведенные ди-, олиго- и полисахариды.

Синбиотики - нормализация дисбаланса кишечного микробиоценоза заключается в применении синбиотиков (комплекс пребиотиков и пробиотиков), так как при этом не только имплантируются вводимые микроорганизмы, но и стимулируется микрофлора. Синбиотики являются смесью пробиотиков и пребиотиков. Эта смесь полезна хозяину благодаря улучшенной выживаемости и приживаемости отдельных микробных добавок. Комбинация про- и пребиотиков в одном пищевом продукте позволяет улучшать выживаемость пробиотиков в течение пассажа по желудочно-кишечному тракту (ЖКТ) и более эффективно имплантировать пребиотики в микрофлору толстой кишки. Многочисленными исследованиями в эксперименте и клинике было показано, что синбиотики проявляют больший поддерживающий здоровье эффект, чем пробиотики, когда они используются отдельно.

Метабиотики. В мировой практике последние крупнейшие достижения в профилактике и лечении многих заболеваний, ассоциированных с микробиологическими нарушениями и дисбалансом симбиотической микрофлоры кишечника, связаны с промышленным выпуском и широким внедрением пробиотиков. Однако по мере накопления результатов становились очевидными недостатки и негативные последствия традиционных пробиотиков на основе живых микроорганизмов. Основными причинами низкой коррекционной и терапевтической эффективности современных пробиотиков следует считать возможность бионесовместимости экзогенной живой микрофлоры с симбиотическими микроорганизмами хозяина. При использовании специально подобранных пробиотических штаммов лактобацилл, бифидобактерий или некоторых других живых микроорганизмов было установлено, что при попадании в кишечник они воспринимаются «чужеродными» и метаболизируются.

Многочисленными исследованиями показано, что колонии кишечных бактерий у человека, так же как ДНК, как отпечатки пальцев, индивидуальны и генетически детерминированы. Будущее развитие концепции «пробиотических продуктов», согласно директивным документам Всемирной организации здравоохранения, заключается в создании лекарственных сред, биологически активных добавок и продуктов функционального питания на основе использования не живых микроорганизмов, преимущественно лакто- и бифидобактерий, а специальных продуктов их жизнедеятельности, так называемых вторичных метаболитов — метабиотиков. Принципиально новый подход к предотвращению и ликвидации в организме человека хронического дефицита низкомолекулярных биологически и фармакологически активных метаболитов предполагается реализовать за счет внедрения в медицинскую практику метабиотиков, созданных на основе структурных компонентов клеток, метаболитов и сигнальных молекул пробиотических штаммов микроорганизмов [13,14,16,19].

Выводы

Таким образом, пациенты, перенесшие COVID-19, нуждаются в проведении реабилитационных мероприятий, направленных на восстановление функций ЖКТ для предотвращения вторичной бактериальной инфекции и снижения тяжести основного заболевания.

Список литературы

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции. Версия 14 (27.12.2021) [Internet]. [Ministry of health of the Russian Federation. Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii. Profi laktika, diagnostika i lecheniye novoy koronarovirusnoy infektsii. Version 4 (27.12.2021). (In Russ).]
2. World Health Organization. Рекомендации по тактике ведения тяжелой острой респираторной инфекции (ТОРИ) при подозрении на COVID-19: временное руководство (перевод на русский язык от 21 марта 2020) [Internet]. [World Health Organization. Rekomendatsii po taktike vedeniya tyazheloy ostroy respiratornoy infektsii (TORI) pri podozrenii na COVID-19: vremennoye rukovodstvo (perevod na russkiy yazyk ot 21.03.2020). (In Russ).]
3. Шестопалов А.Е., Попова Т.С. Патофизиология синдрома кишечной недостаточности. В кн.: Интенсивная терапия: национальное руководство / Под ред. Б.Р. Гель фанд, И.Б. Заболотских. — М.: ГЭОТАРМедиа, 2019. — С. 735–743. [Shestopalov AE, Popova TS. Patofiziologiya sindroma kischechnoy nedostatochnosti. In: Intensivnaya terapiya: natsional'noye rukovodstvo. Ed by B.R. Gel'fand, I.B. Zabolotskikh. Moscow: GEOTARMedia; 2019. P. 735–743. (In Russ).]
4. Попова Т.С. Острая кишечная недостаточность как проявление постагрессивной реакции организма. Руководство по клиническому питанию / Под ред. В.М. Луфта. — СПб.: Арт-Экспресс, 2016. — С. 175–189. [Popova TS. Ostraya kischechnaya nedostatochnost' kak proyavleniye postagressivnoy reaktcii organizma. Rukovodstvo po klinicheskomu pitaniyu. Ed by V.M. Luft . Saint Petersburg: Art-Ekspress; 2016. P. 175–189. (In Russ).]
5. Тропская Н.С., Кислякова Е.А., Попова Т.С. Механизмы моторных нарушений тонкой кишки при эндотоксемии и патофизиологическое обоснование для использования трибутирина как противовоспалительного и прокинетического фармаконутриента // Анестезиология и реаниматология. — 2016. — Т. 61. — № 1. — С. 43–47. [Tropskaya NS, Kislyakova EA, Popova TS. Mechanisms of small intestine motor disorders during endotoxemia and pathophysiological rationale for the use of tributyrine as antiinflammatory and prokinetic pharmacconutrient. Anaesthesiology and reanimatology. 2016;61(1): 43–47. (In Russ).] doi: 10.18821/0201-7563-2016-61-1-43-47.
6. Временные методические рекомендации: «Болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Консенсус экспертов Межрегиональной общественной организации «Общество гастроэнтерологов и гепатологов «Северо-Запад», Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний и Профильной комиссии по терапии и общей врачебной практике Минздрава России
АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ: О.М. ДРАПКИНА , И.В. МАЕВ , И.Г. БАКУЛИН , Е.Л. НИКОНОВ , В.П. ЧУЛАНОВ , Е.А. БЕЛОУСОВА, А.В. ВЕСЕЛОВ , С.А. САЙГАНОВ , В.И.

СИМАНЕНКОВ , Н.В. БАКУЛИНА , Е.Б. АВАЛУЕВА , И.А. ОГАНЕЗОВА , М.И. СКАЛИНСКАЯ , Е.В. СКАЗЫВАЕВА , С.В. КАШИН, Р.О. КУВАЕВ

7. Нутритивная поддержка пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19* А.В. Гречко, Е.А. Евдокимов, О.Н. Котенко, К.Ю. Крылов, Е.В. Крюков, В.М. Луфт Д.Б. Никитюк, С.С. Петриков, М.В. Петрова, А.В. Погожева, Т.С. Попова, Д.Н. Проценко, А.А. Рык, С.В. Свиридов, А.В. Стародубова, В.В. Стец, И.Ю. Тармаева, В.А. Тутельян Х.Х. Шарафетдинов, А.Е. Шестопалов А.В. Яковлев

8. Коровин А.Е., Новицкий А.А., Макаров Д.А. Острый респираторный дистресс-синдром. Современное состояние проблемы // Клиническая патофизиология. — 2018. — Т. 24. — № 2. — С. 32–41. [Korovin AE, Novitskiy AA, Makarov DA. Acute respiratory distress syndrome. Current state of the problem. Clinical pathophysiology. 2018;24(2): 32–41. (In Russ).]

9. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Миронов А.Ю., Забозлаев Ф.Г. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. — М., 2020. — 48 с. [Nikiforov VV, Suranova TG, Mironov AYU, Zabozlayev FG. Novaya koronavirusnaya infektsiya (COVID-19): etiologiya, epidemiologiya, klinika, diagnostika, lecheniye i profi laktika. Moscow; 2020. 48 p. (In Russ).]

10. Кислякова Е.А. Трибутирин в коррекции послеоперационных нарушений электрической активности тонкой кишки: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — М., 2016. — 25 с. [Kislyakova EA. Tributirin v korrektsii posleoperatsionnykh narusheniy elektricheskoy aktivnosti tonkoy kishki. [dissertation abstract] Moscow; 2016. 25 p. (In Russ).]

11. Руднов В.А. Клинические перспективы использования омега-3 жирных кислот в интенсивной терапии критических состояний, осложненных синдромом системного воспаления // Инфекции в хирургии. — 2007. — Т. 5. — № 4. — С. 25–30. [Rudnov VA. Clinical prospects of use of omega-3-fatty acids in the intensive therapy of critical conditions, complicated with the systemic inflammation syndrome. Infections in surgery 2007;5(4):25–30. (In Russ).]

12. Стец В.В., Панова Н.Г., Шестопалов А.Е., и др. Эффективность энтерального введения фармаконутриентов в коррекции метаболических нарушений и разрешении синдрома кишечной недостаточности у больных, перенесших расширенные гастропанкреатодуоденальные резекции // Эффективная фармакотерапия. — 2015. — № 12. — С. 30–35. [Stets VV, Panova NG, Shestopalov AY, et al. Efficiency of enteral route of administration for pharmacconutrients in correcting metabolic disorders and relieving syndrome of intestinal insufficiency in patients after extended gastropancreatoduodenal resection. Effective pharmacotherapy. 2015;(12):30–35. (In Russ).]

13. В. Т. Ивашкин, А. С. Трухманов, М. И. Гоник. Применение ребамипида в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ 4, 2020 DOI:10.26442/00403660.2020.04.00 0568 Ivashkin VT, Trukhmanov AS, Gonik MI. Ter Arkh. 2020;92(4):98–104. Published 2020 May 19. doi:10.264 42/00403660.2020.04.000568

14. Самсонов А. А., Андреев Д. Н., Дичева Д. Т. Синдром раздраженного кишечника с позиций современной гастроэнтерологии. Фарматека. 2014;(18):7–14. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22474321>. Samsonov A. A., Andreev D. N., Dicheva D. T. Irritable bowel syndrome from the point of view of modern gastroenterology. Farmateka. 2014;18 (291):7–14.

15. Максимов В. А., Торшин И. Ю., Чучалин А. Г. и др. Эффективность и безопасность полипептидного препарата (лаеннек) в терапии COVID-19, Экспериментальная

- и клиническая гастроэнтерология. 2020, 6 (178) 55–63 DOI: 10.31146/1682–8658-ecg-178–6–55–63 Maksimov V. A., Torshin I. Yu., Chuchalin A. G., et al. The effectiveness and safety of a polypeptide drug (Laennec) for the treatment of COVID-19. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;(6):55–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-178-6-55-63>
- 16.** Крюков, А. Е. Особенности кишечного микробиоценоза у лиц молодого возраста с внебольничной пневмонией: автореф. дисканд. мед. наук: 14.00.05 / Крюков Александр Евгеньевич. – СПб., 2006. – 27 с. Kryukov A. E. [Features of intestinal microbiocenosis in young people with community-acquired pneumonia]. *Cand. Med. Sciences: 14.00.05. SPb., 2006. 27 p.*
- 17.** Микробиоценоз кишечника. Современные представления о норме и патологии. Принципы коррекции нарушений. Методические рекомендации для врачей, под ред. С.А. Курилович; сост. И.О. Светлова, Г.С. Солдатова, М.И. Лосева, Т.И. Поспелова, Новосибирск, 1998, 26 стр.
- 18.** Б.А. Шендеров. Нормальная микрофлора и ее роль в поддержании здоровья человека. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 1998, №1, с. 61–65.
- 19.** Бондаренко, Б.В. Боев, Е.А. Лыкова, А.А. Воробьев. Дисбактериозы желудочно-кишечного тракта. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 1998, №1, с.66–70.
- 20.** И.Б. Куваева. Обмен веществ организма и кишечная микрофлора. М., Медицина, 1976 г., 247 с.
- 21.** Н. Мальцева, М.М. Шкарупета и др. Иммуномодулирующие свойства некоторых микробов – представителей нормальной микрофлоры кишечника. *Антибиотики и химиотерапия*, 1992, т.37, №12, с.41–43
- 22.** Л. Б. Лазебник, Е. В. Голованова, проф. С. А. Алексеенко и др. Российский консенсус «Гипераммониемии у взрослых» Утвержден в качестве документа Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) и Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) 20–21 ноября 2019 г. XIV Национальным конгрессом терапевтов и XXII съездом НОГР. *Терапия*, 2020, № 4, 26–51 DOI: [https:// dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.4.36–51](https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.4.36–51) Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Alekseenko S. A., et al. Russian consensus “Hyperammonemia in adults”. *THERAPY*. 2020;(4):36–51. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.4.36-51>
- 23.** Максимов В. А., Торшин И. Ю., Чучалин А. Г. и др. Эффективность и безопасность полипептидного препарата (лаеннек) в терапии COVID-19, *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020, 6 (178) 55–63 DOI: 10.31146/1682–8658-ecg-178–6–55–63 Maksimov V. A., Torshin I. Yu., Chuchalin A. G., et al. The effectiveness and safety of a polypeptide drug (Laennec) for the treatment of COVID-19. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;(6):55–63. (In Russ.)
- 24.** Самсонов А. А., Андреев Д. Н., Дичева Д. Т. Синдром раздраженного кишечника с позиций современной гастроэнтерологии. *Фарматека*. 2014;(18):7–14. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22474321>. Samsonov A. A., Andreev D. N., Dicheva D. T. Irritable bowel syndrome from the point of view of modern gastroenterology. *Farmateka*. 2014;18 (291):7–14.