



Отдаленные последствия COVID-19 у пациентов с функциональными расстройствами кишечника, реабилитационные возможности микробиоценоз-ориентированной терапии

М.Б. Паценко¹, М.Д. Ардатская², А.А. Анучкин¹, Л.И. Буторова^{✉1}, И.Н. Гайворонский¹, Н.Р. Нугаева¹, В.И. Левин¹, А.И. Павлов^{3,4}, Т.Б. Топчий², Е.М. Туаева⁵

¹Филиал ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России в г. Москве, Москва, Россия;

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого» Минобороны России, Красногорск, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», Москва, Россия;

⁵ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Анализ долгосрочных последствий новой коронавирусной инфекции и реабилитационные возможности микробиоценоз-ориентированной терапии у пациентов с функциональными расстройствами кишечника.

Материалы и методы. В исследование последовательно включены 100 пациентов с различными вариантами функциональных кишечных расстройств с рецидивом симптоматики после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Оценка выраженности абдоминальной боли проводилась в баллах, нарушение опорожнения кишечника – по Бристольской шкале формы стула. Для выявления клинических симптомов, характерных для постковидного синдрома, применялся опросник, используемый в рамках углубленной диспансеризации для граждан, перенесших COVID-19. Для выявления и оценки тяжести депрессии и тревоги использовали Госпитальную шкалу тревоги и депрессии, для диагностики астенического состояния – шкалу астенического состояния.

Результаты. Все больные, включенные в исследование, субъективно связывали рецидив кишечного расстройства с перенесенной новой коронавирусной инфекцией. Наиболее часто кишечное расстройство протекало по типу синдрома раздраженного кишечника с диареей. Отличительной особенностью обострений кишечных симптомов в постковидный период является их ассоциация с депрессией/тревогой, астеническими состояниями. Включение в схему лечения метапребиотика Закофальк® достоверно ассоциировалось с регрессом абдоминальной боли и нормализацией опорожнения кишечника, уменьшением выраженности астении, тревоги и депрессии.

Заключение. Включение препарата Закофальк® в схемы лечения обострений функциональных кишечных расстройств после перенесенной новой коронавирусной инфекции значительно увеличивает эффективность терапии.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, функциональная диарея, функциональный запор, микробиота, масляная кислота, Закофальк®

Для цитирования: Паценко М.Б., Ардатская М.Д., Анучкин А.А., Буторова Л.И., Гайворонский И.Н., Нугаева Н.Р., Левин В.И., Павлов А.И., Топчий Т.Б., Туаева Е.М. Отдаленные последствия COVID-19 у пациентов с функциональными расстройствами кишечника, реабилитационные возможности микробиоценоз-ориентированной терапии. Терапевтический архив. 2023;95(12):1119–1127. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202523

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Буторова Людмила Ивановна** – канд. мед. наук, преп. каф. терапии неотложных состояний ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» в г. Москве. E-mail: ludmilabutorova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4689-2844; SPIN-код: 5234-1810; Author ID: 781618

Паценко Михаил Борисович – канд. мед. наук, доц., нач. каф. терапии неотложных состояний филиала ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» в г. Москве. ORCID: 0000-0001-8391-1691

Ардатская Мария Дмитриевна – д-р мед. наук, проф. каф. гастроэнтерологии ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ. ORCID: 0000-0001-8150-307X

Анучкин Александр Анатольевич – канд. мед. наук, доц., зам. нач. каф. терапии неотложных состояний филиала ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» в г. Москве. ORCID: 0000-0002-8469-7196; Scopus ID: 1055767

Гайворонский Иван Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. терапии неотложных состояний филиала ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» в г. Москве. ORCID: 0000-0002-7232-6419

Нугаева Нелли Раилевна – канд. мед. наук, преп. каф. терапии неотложных состояний филиала ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» в г. Москве. ORCID: 0000-0002-1938-7829

Левин Владимир Иванович – преп. каф. терапии неотложных состояний филиала ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» в г. Москве. ORCID: 0000-0002-2089-2961

[✉]**Ludmila I. Butorova.** E-mail: ludmilabutorova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4689-2844

Mikhail B. Patsenko. ORCID: 0000-0001-8391-1691

Maria D. Ardatskaya. ORCID: 0000-0001-8150-307X

Alexander A. Anuchkin. ORCID: 0000-0002-8469-7196

Ivan N. Gaivoronsky. ORCID: 0000-0002-7232-6419

Nelli R. Nugaeva. ORCID: 0000-0002-1938-7829

Vladimir I. Levin. ORCID: 0000-0002-2089-2961

Long-term consequences of COVID-19 in patients with functional bowel disorders, rehabilitation prospective of microbiocenosis-oriented therapy

Mikhail B. Patsenko¹, Maria D. Ardatskaya², Alexander A. Anuchkin¹, Ludmila I. Butorova^{✉1}, Ivan N. Gaivoronsky¹, Nelli R. Nugaeva¹, Vladimir I. Levin¹, Alexandr I. Pavlov^{3,4}, Tatyana B. Topchiy², Elena M. Tuueva⁵

¹Branch of the Kirov Military Medical Academy in Moscow, Moscow, Russia;

²Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia;

³National Medical Research Center for High Medical Technologies – Vishnevsky Central Military Clinical Hospital, Krasnogorsk, Russia;

⁴Russian Biotechnological University, Moscow, Russia;

⁵Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To analyze long-term consequences of the new coronavirus infection and rehabilitation prospective of microbiocenosis-oriented therapy in patients with functional bowel disorders.

Materials and methods. The study enrolled 100 consecutive patients with various types of functional bowel disorders with recurrence of symptoms after the new coronavirus infection. The severity of abdominal pain was evaluated in points, and bowel movement disorders were assessed using the Bristol stool scale. A questionnaire was used as part of an in-depth clinical examination for COVID-19 survivors to identify the clinical symptoms typical for the post-COVID syndrome. The Hospital Anxiety and Depression Scale was used to identify and assess the severity of depression and anxiety, and the Asthenic State Scale was used to diagnose the asthenia.

Results. All patients in the study subjectively linked the recurrence of bowel disorders with the new coronavirus infection. The most common bowel disorder was irritable bowel syndrome with diarrhea. A distinctive feature of exacerbations of intestinal symptoms in the post-COVID period is their association with depression/anxiety and asthenic states. The addition of Zakofalk® metaprebiotic to the treatment regimen was associated with significant regression of abdominal pain and normalization of bowel movement, an improvement of asthenia, anxiety, and depression.

Conclusion. The addition of Zakofalk® to treatment regimens for exacerbations of functional bowel disorders after the new coronavirus infection significantly improves the effectiveness of therapy.

Keywords: irritable bowel syndrome, functional diarrhea, functional constipation, microbiota, butyric acid, Zakofalk®

For citation: Patsenko MB, Ardatskaya MD, Anuchkin AA, Butorova LI, Gaivoronsky IN, Nugaeva NR, Levin VI, Pavlov AI, Topchiy TB, Tuueva EM. Long-term consequences of COVID-19 in patients with functional bowel disorders, rehabilitation prospective of microbiocenosis-oriented therapy. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(12):1119–1127. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202523

Введение

В ходе всемирной пандемии инфекция COVID-19 показала способность влиять на множество систем организма человека. Тяжесть течения, набор симптомов и долгосрочные последствия перенесенного заболевания значительно варьируют, их развитие зависит от сочетанного воздействия множества экзо- и эндогенных факторов. По данным систематического обзора и метаанализа (2021 г., 47 910 пациентов) установлено, что у инфицированных SARS-CoV-2 в 80% случаев (95% ДИ 65–92) выявлялось развитие одного или нескольких долгосрочных симптомов после доказанной элиминации вируса из респираторного тракта [1]. Отдаленные негативные последствия для здоровья от новой коронавирусной инфекции варьируют от повышенной утомляемости и трудностей с концентрацией внимания до обострения хронических и появления новых респираторных, сердечно-сосудистых и гастроэнтерологических проблем, метаболических нарушений [2].

Анализ особенностей течения в постковидный период функциональных заболеваний кишечника с позиций не только их широкого распространения в популяции, но и значительного снижения качества жизни (КЖ) пациен-

тов при рецидиве симптоматики, исследование возможностей повышения эффективности профилактических и реабилитационных мероприятий, рационального лечения обострений являются актуальными для реальной клинической практики.

До настоящего времени нет однозначного представления о механизмах возникновения интестинальных симптомов, связанных с COVID-19. Однако ряд патогенетических звеньев уже установлен, среди них выделяются следующие: репликация вируса в клетках кишечного эпителия; аберрантная иммунная активация в условиях вирусной нагрузки и психологического стресса; изменения таксономического состава и снижение суммарной функциональной активности метаболического потенциала микробного консорциума; нарушения по коммуникационной оси «микробиота – кишечник – мозг», которые реализуются на фоне повышенной проницаемости кишечного барьера и микровоспаления слизистой оболочки; развитие неадекватных нейроиммунных взаимодействий кишечной микробиоты с различными органами и системами макроорганизма [2]. В результате формируются дисбиоз, хроническая постинфекционная желудочно-кишечная дисфункция, расстрой-

Информация об авторах / Information about the authors

Павлов Александр Игоревич – д-р мед. наук, зам. нач. ФГБУ «НМИЦ ВМТ ЦВКГ им. А.А. Вишневого» по медицинской части, проф. каф. терапии с курсом фармакологии и фармации ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ». ORCID: 0000-0003-1836-7946

Топчий Татьяна Борисовна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. гастроэнтерологии ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ. ORCID: 0000-0003-4491-881X

Туева Елена Михайловна – канд. мед. наук, ст. преп. каф. фармакологии Института фармации и медицинской химии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-6542-2277

Alexandr I. Pavlov. ORCID: 0000-0003-1836-7946

Tatyana B. Topchiy. ORCID: 0000-0003-4491-881X

Elena M. Tuueva. ORCID: 0000-0002-6542-2277

ство вегетативной нервной регуляции, приводящие к возникновению симптомов, включая боль в животе и нарушение опорожнения кишечника при отсутствии явной органической причины.

Анализ влияния различных факторов на кишечную микрофлору показал, что новая коронавирусная инфекция оказывает более значимое воздействие, чем даже применение антибиотиков, на качественный и количественный состав микробиоты. Микробиом кишечника пациентов с COVID-19 характеризуется увеличением относительной численности условно-патогенных микроорганизмов и патобионтов (*Clostridium hathewayi*, *Actinomyces viscosus*, *Bacteroides nordii*) и уменьшением доли полезных представителей комменсальной микробиоты, преимущественно бутират-продуцирующих бактерий (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Lachnospiraceae*, *Eubacterium rectale*, *Ruminococcus obeum*, *Blautia obeum*). Дисбиоз кишечника сохраняется после элиминации SARS-CoV-2 и исчезновения респираторных симптомов [3].

Качественные и количественные изменения функциональной активности микробиоты препятствуют нормальному функционированию кишечника, выступая в качестве ведущей причины расстройств его двигательной активности, чувствительности и нейроиммунных взаимоотношений, включая изменение функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и нарушения по оси «кишечник – головной мозг» [4].

Имеются доказательства, подтверждающие связь развития сенсорно-моторной кишечной дисфункции при синдроме раздраженного кишечника (СРК) с изменением содержания основных метаболитов нормальной микрофлоры – короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), а именно бутирата, что позволяет рассматривать включение бутирата в комплексные схемы терапии функциональных кишечных расстройств (ФКР и КР) как патогенетически обоснованную терапию [5].

Масляная кислота (МК) является важнейшим метаболитом микрофлоры и играет ключевую роль в нормализации физиологических процессов в кишечнике: контролирует рост и нормальное развитие колоноцитов; гарантирует стабильную экспрессию генов, отвечающих за биосинтез ключевых регуляторных молекул; поддерживает физиологическую стимуляцию иммунной системы, индуцируя дифференцировку регуляторных Т-клеток и координируя секрецию интерлейкинов; регулирует обмен воды и электролитов; оптимизирует секрецию бикарбонатов и слизи; увеличивает активность транскламиназы и «защитных» молекул (дефензинов, кателицидина); поддерживает целостность слизистого кишечного барьера, повышая экспрессию белков плотного контакта; оказывает противовоспалительное действие, в первую очередь за счет ингибирования универсального фактора транскрипции, контролирующего экспрессию генов иммунного ответа, при одновременном активировании транскрипционного фактора В-лимфоцит-индуцированного белка созревания-1 и усиления выработки противовоспалительных цитокинов; за счет регуляции pH (создает слабощелочную среду) способствует созданию благоприятных условий для роста собственной полезной микрофлоры [6, 7].

Доказано также прямое и/или косвенное влияние КЖК кишечной микробиоты, в первую очередь МК, на коммуникацию между кишечником и мозгом и функционирование центральной нервной системы. Взаимодействие КЖК с их рецепторами на энтероэндокринных клетках способствует не прямой передаче сигналов в мозг через систем-

ный кровоток или блуждающие нервы, индуцируя секрецию кишечных гормонов, например глюкагоноподобного пептида-1, пептида тирозин-тирозин YY, а также γ -аминомасляной кислоты и серотонина. Изучаются возможности влияния КЖК (бутирата) на морфологию и функцию глиальных клеток, поддержание гомеостаза нейронов, регулирование выраженности нейровоспалительного ответа, их вклад в биосинтез серотонина, косвенное влияние на формирование эмоций и познания [8].

Полифункциональность МК, с одной стороны, и чрезвычайная важность многогранных эффектов бутирата для координации оптимального функционирования кишечника и макроорганизма в целом, с другой стороны, позволяют использовать препараты на основе этой молекулы в качестве экзогенного регулятора физиологических процессов [9].

В Российской Федерации зарегистрирована биологически активная добавка к пище Закофальк® NMX («Др. Фальк Фарма Гмбх», Германия), содержащая МК в виде бутирата кальция (250 мг) и инулин (250 мг) с таргетной доставкой непосредственно в толстую кишку. Закофальк® включен в клинические рекомендации НОГР «Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19» [10] в качестве адъювантного терапевтического средства с целью коррекции дисбиотических изменений микробиоты, предотвращения вторичной бактериальной инфекции и снижения тяжести вирусного поражения дыхательных путей.

Учитывая результаты метаанализа 8 контролируемых исследований, продемонстрировавшего, что включение МК в схемы стандартной спазмолитической терапии повышает эффективность полного регресса болевых ощущений, ассоциированных с СРК (ОШ 5,995, 95% ДИ 4,282–8,395; $p < 0,001$), в сравнении с монотерапией спазмолитиками [11], роль дефицита бутирата в патогенезе COVID-19, потенциальные терапевтические мишени для МК при нарушениях коммуникации между кишечником и мозгом, связанных с постинфекционным дисбиозом, мы провели открытое сравнительное проспективное рандомизированное исследование на базе ФГБУ «3ЦВКГ им. А.А. Вишневецкого» и поликлиники города Москвы по изучению клинической эффективности Закофальк® у пациентов с различными вариантами ФКР в постковидный период.

Цель исследования – анализ долгосрочных последствий новой коронавирусной инфекции и реабилитационные возможности микробиоценоз-ориентированной терапии у пациентов с ФКР.

Задачи исследования:

1. Изучить отдаленные последствия новой коронавирусной инфекции на течение ФКР.
2. Охарактеризовать особенности проявлений ФКР, наличие и степень выраженности симптомов тревоги/депрессии, астенического состояния у пациентов с функциональной патологией кишечника после COVID-19.
3. Оценить клиническую эффективность МК в комбинации с инулином (препарат Закофальк®) в терапии отдаленных последствий COVID-19.

Материалы и методы

В исследование последовательно на протяжении 1,5 года включены 100 пациентов с различными вариантами ФКР [12] (подтвержденными данными медицинских документов), которые обратились за медицинской помощью по поводу рецидива КР, если в анамнезе у них выявлялись доказанный COVID-19 (без лечения антибиотиками).

Критерии включения: ранее установленный диагноз СРК, функциональной диареи (ФД) или функционального запора (ФЗ) в соответствии с национальными клиническими рекомендациями Минздрава России «Синдром раздраженного кишечника», 2021–2023 гг. [12, 13]; перенесенный COVID-19, диагностированный в соответствии со временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции [14].

Критерии невключения: беременность, отказ подписать информированное согласие на участие в исследовании, возраст младше 18 и старше 60 лет, прием антибиотиков в течение последних 6 мес, наличие других клинически значимых неврологических и психических заболеваний.

Все пациенты, включенные в исследование, продолжали лечение, назначенное ранее (миотропные спазмолитики, средства для восстановления частоты и характера стула), рандомизированы на 2 группы:

- 1) 1-я группа ($n=50$) – продолжали прием лекарственных средств, назначенных ранее, в прежних дозах;
- 2) 2-я группа ($n=50$) принимали дополнительно в качестве биологически активной добавки к пище Закофальк® по 1 таблетке 3 раза в день в течение 30 дней.

Для выявления, анализа динамики общих и гастроэнтерологических симптомов и их связи с новой коронавирусной инфекцией применялся опросник, используемый в рамках углубленной диспансеризации, для граждан, перенесших COVID-19 [15].

Наличие и динамику гастроэнтерологических симптомов, астенического синдрома, а также тревоги и депрессии оценивали при помощи опросников у пациентов 1 и 2-й групп через 30 дней.

Критериями эффективности применения Закофальк® в проводимом исследовании была динамика проявлений гастроэнтерологических симптомов по окончании 1 мес терапии по сравнению с исходным состоянием – по изменению суммы баллов опросника степени выраженности абдоминального болевого синдрома (АБС) и/или вздутия живота, изменения шкал оценки субъективных симптомов тяжести депрессии/тревоги (Госпитальная шкала тревоги и депрессии – Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [16]), шкале астенического состояния (ШАС) [17]).

Степень выраженности АБС и/или вздутия живота оценивалась с использованием балльной системы: 0 – отсутствуют; 1 – слабые (АБС/вздутие можно не замечать, если не думать или отвлекаться); 2 – умеренные (не удается не замечать, но АБС/вздутие не нарушает дневную активность); 3 – сильные (АБС/вздутие нарушает дневную активность, но возможна самопомощь: прием лекарств, изменение ритма и качества пищи, дополнительный отдых); 4 – очень сильные (АБС/вздутие значительно нарушает дневную активность, и для его купирования требуется врачебная помощь). Оценка нарушений опорожнения кишечника основывалась на форме стула (Бристольская шкала формы стула – БШ), определенной в те дни, когда имелось по крайней мере одно опорожнение кишечника.

Всем пациентам проводились клиническое обследование, лабораторные исследования (общий анализ крови, мочи, кала, маркеры цитолиза: аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, маркеры холестаза: билирубин, щелочная фосфатаза, γ -глутамилтранспептидаза, глюкоза, холестерин, липопротеины низкой плотности, С-реактивный белок, креатинин), инструментальные обследования, включая эндоскопическое исследование верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта, опре-

деление токсинов А и В *Clostridium difficile* при выявлении симптомов тревоги.

Математическую и статистическую обработку результатов проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics, Data Editor version 23. Для описания качественных номинальных признаков определяли их абсолютные и относительные частоты. В исследовании принят уровень статистической значимости 0,05 (двустороннее тестирование, все значения p округлены до сотых).

Результаты

Всего обследованы 100 пациентов. По данным медицинской документации у 75 пациентов ранее был диагностирован СРК: СРК с преобладанием запора (СРК-З) – 45 человек, СРК с преобладанием диареи (СРК-Д) – у 11, СРК смешанного вида (СРК-С) – у 19 человек. У 14 больных КР укладывались в диагностические критерии ФД, у 11 пациентов – ФЗ.

Средний возраст пациентов составил $41,8 \pm 15,5$ года, мужчин было 29 (29%), женщин – 71 (71%). Средняя длительность СРК составила $6,7 \pm 4,1$ года, ФД – $8,2 \pm 4,5$, ФЗ – $17,5 \pm 3,1$ года.

40 (40%) пациентов имели по крайней мере одну серьезную сопутствующую патологию помимо того или иного варианта ФКР. Наиболее часто встречались ожирение 1–2-й степени – 19 (19%) наблюдений, гипертоническая болезнь – 12 (12%), в том числе в сочетании с ишемической болезнью сердца и нарушениями ритма сердца (4%), сахарный диабет – 5 (5%), хронический бронхит – 4 (4%).

У 86 (76%) пациентов наблюдался COVID-19 легкой степени тяжести, у 14 (14%) – средней степени тяжести, средняя длительность госпитализации составила 11,7 дня. Пациенты легкой степени тяжести лечились амбулаторно. Средняя степень тяжести течения новой коронавирусной инфекции отмечалась у пациентов с сопутствующей патологией: хроническим бронхитом (2 человека), хроническим бронхитом и ожирением (2 человека), гипертонической болезнью (10 человек).

На момент начала COVID-19, по субъективной оценке, у 88% пациентов отмечалась ремиссия основного заболевания. У 12% дебют новой коронавирусной инфекции произошел на клиническую симптоматику КР, имевшуюся до инфекционного заболевания (из них СРК-З – у 1 человека, СРК-Д – у 4, СРК-С – у 2, ФД – у 3, ФЗ – у 2 человек).

Все пациенты (до инфекционного заболевания, в его период и после его перенесения) продолжали прием ранее назначенных лекарственных средств: спазмолитики – 81 человек, слабительные – 55, пробиотики – 27, антидиарейные препараты (Смекта и/или лоперамид – 22 человека). Всем пациентам в острый период инфекционного заболевания проводили симптоматическую терапию (парацетамол или ибупрофен при повышении температуры $\geq 37,5^\circ\text{C}$, назальные деконгестанты, мукоактивные и бронхолитические средства).

В дебюте COVID-19 (табл. 1), помимо респираторных симптомов, для пациентов, включенных в исследование, была характерна высокая частота лихорадки (86%), общей слабости (81%), дисосмии/дисгевзии (49%) при сохранности нормального трансназального потока воздуха, миалгии/артралгии (68%).

В постковидный период наиболее распространенными гастроэнтерологическими симптомами были жалобы на АБС (90%), диарею (63%), вздутие живота (52%). Частота встречаемости этих проявлений не зависела от первоначального варианта КР, например форма кала по БШ 5–6–7-го типа отмечалась у 53,3% пациентов с СРК-З и у 45,5% больных с

Таблица 1. Характеристика жалоб в дебюте COVID-19**Table 1. Symptoms in the early stage of COVID-19**

Жалобы	СРК-3 (n=45)	СРК-Д (n=11)	СРК-С (n=19)	ФД (n=14)	ФЗ (n=11)	Итого
Общая слабость	38	11	9	14	9	81
Дисосмия/дисгевзия	23	7	10	5	4	49
Диарея	3	4	2	3	0	12
Вздутие живота	2	1	1	1	3	8
АБС	7	2	1	0	0	10
Тошнота	3	0	2	0	0	5
Запор	1	0	2	0	2	5
Лихорадка	41	11	14	11	9	86
Кашель	21	4	3	3	2	33
Одышка	5	4	1	3	5	18
Миалгия/артралгия	31	9	7	12	9	68

Таблица 2. Характеристика гастроэнтерологических жалоб в постковидный период на момент включения в исследование**Table 2. Gastroenterological symptoms in the post-COVID period at the enrollment in the study**

Жалобы	Диагноз ФКР по данным медицинской документации, абс. (%)					Итого (n=100), абс. (%)
	СРК-3 (n=45)	СРК-Д (n=11)	СРК-С (n=19)	ФД (n=14)	ФЗ (n=11)	
АБС	45 (100)	11 (100)	19 (100)	5 (35,7)	10 (90,9)	90 (90)
Диарея (БШ 5–6–7-й тип)	24 (53,3)	9 (81,8)	14 (73,6)	11 (78,5)	5 (45,5)	63 (63)
Вздутие живота	12 (26,7)	6 (54,5)	13 (68,4)	11 (78,5)	10 (90,9)	52 (52)
Тошнота	5 (11,1)	6 (54,5)	4 (21,1)	2 (14,2)	6 (54,5)	23 (23)
Запор (БШ 1–2-й тип)	1 (2,2)	0	2 (10,5)	0	2 (18,1)	5 (5)

Таблица 3. Рецидив ФКР после COVID-19**Table 3. Recurrence of functional bowel disorders after COVID-19**

Пациенты (n=100)	Первые 3 мес, абс. (%)	Через 3–6 мес, абс. (%)	Позже 6 мес, абс. (%)
СРК (n=75)	63 (84)	7 (9,3)	5 (6,6)
СРК-3 (n=45)	40 (88,9)	0	5 (11,1)
СРК-Д (n=11)	6 (54,5)	5 (45,5)	0
СРК-С (n=19)	17 (89,5)	2 (10,5)	0
ФД (n=14)	9 (64,3)	5 (35,7)	0
ФЗ (n=11)	6 (54,5)	3 (27,3)	2 (18,2)
Итого	78 (78)	15 (15)	7 (7)

диагностированным на предыдущих этапах обследования ФЗ. После перенесенной инфекции у 90,9% пациентов, ранее страдавших нарушениями стула по типу запоров (ФЗ), появились боли в животе, ассоциированные с актом дефекации, а у 45,5% из них – диарея. Трансформация симптоматики ФД в СРК-Д отмечена у 35,7% (табл. 2).

Рецидив и/или нарастание выраженности КР, побудивших больных обратиться за медицинской помощью, у большинства пациентов (78%) отмечены через 3 мес после COVID-19 независимо от варианта ФКР (табл. 3). У 40 человек (100%) с коморбидной патологией и у 38 (63,3%) без сопутствующих серьезных заболеваний симптомы обострения проявились в первые 3 мес после COVID-19.

При обследовании пациентов с различными вариантами и разной степенью выраженности КР симптомов «тревоги» не выявлено.

При заполнении опросника углубленной диспансеризации [4] после перенесенного COVID-19 100% пациентов (табл. 4, п. 4.1) отмечали снижение КЖ (уровня здоровья) или работоспособности (РС), связанное с перенесенной новой коронавирусной инфекцией, при этом 73% обследованных считали перенесенный COVID-19 основной причиной не только рецидива кишечного заболевания, но и снижения как КЖ, так и РС.

Усталость и/или мышечные боли, и/или головные боли, и/или дизавтономию, и/или когнитивные нарушения, и/или снижение памяти, умственной РС и других познавательных функций мозга (табл. 4, п. 4.4) 87% пациентов оценили как основную причину снижения КЖ и РС, 13% – как второстепенную причину.

Нарушение вкуса и обоняния отметили 91% обследованных больных и связали потерю вкуса и/или обоняния со снижением КЖ и/или РС (табл. 4, п. 4.8).

При анализе встречаемости тревоги и депрессии (по оценке HADS) на первоначальном этапе исследования отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии ни у кого не зафиксировано. Число больных с субклинически и клинически выраженной тревогой/депрессией, так же как и средний балл тревоги/депрессии в обеих группах, были практически одинаковыми на момент включения пациентов в исследование. После лечения Закофальк® уровень тревоги/депрессии статистически достоверно снизился у пациентов 2-й группы, также число

Таблица 4. Характеристика постковидного синдрома на основании данных дополнительной анкеты для лиц, проходящих углубленную диспансеризацию в связи с ранее перенесенной инфекцией COVID-19**Table 4. Characteristics of post-COVID syndrome based on the data of an additional questionnaire for persons undergoing in-depth medical examination due to previous COVID-19 infection**

Вопросы анкеты	Ответы пациентов, n=100		
	да	нет	
4.1. Ощущаете ли Вы в настоящее время снижение КЖ (уровня здоровья) или РС, связанное с перенесенной новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)?	73 (основная причина)	27 (второстепенная причина)	0
4.2. Оцените вклад появления/усиления одышки и снижения переносимости физической нагрузки и/или хронического кашля как причины снижения КЖ и/или РС	19	14 (второстепенная причина)	67
4.3. Оцените вклад появления/усиления болей в груди, и/или сердцебиений, и/или отеков на ногах как причины снижения КЖ и/или РС	3 (основная причина)	14 (второстепенная причина)	83
4.4. Оцените вклад появления/усиления усталости, и/или мышечных болей, и/или головной боли, и/или дизавтономии (функциональных нарушений регуляции деятельности желудочно-кишечного тракта, печени, почек, мочевого пузыря, легких, сердца, желез внутренней и внешней секреции, кровеносных и лимфатических сосудов), и/или когнитивных нарушений (снижение памяти, умственной РС и других познавательных функций мозга) как причины снижения КЖ и/или РС	87 (основная причина)	13 (второстепенная причина)	0
4.5. Оцените вклад нестабильного течения сахарного диабета (ранее протекавшего стабильно) или выявление сахарного диабета после перенесенного COVID-19 как причины снижения КЖ и/или РС	0	4 (второстепенная причина)	96
4.6. Оцените вклад выпадения волос и/или появления кожной сыпи как причины снижения КЖ и/или РС	0	0	100 нет
4.7. Оцените вклад появления/усиления болей в суставах как причины снижения КЖ и/или РС	68 (основная причина)	15 (второстепенная причина)	17
4.8. Оцените вклад потери вкуса и/или обоняния как причины снижения КЖ и/или РС	91 (основная причина)	–	9
4.9. Отмечаете ли Вы сохранение повышенной температуры с момента выздоровления от коронавирусной инфекции (COVID-19)?	17 (основная причина)	5 (второстепенная причина)	78

Таблица 5. Сравнение показателей тревоги/депрессии в постковидный период у пациентов с ФКР без лечения и после лечения препаратом Закофальк®**Table 5. Comparison of post-COVID anxiety/depression rates in patients with functional bowel disorders without treatment and after treatment with Zakofalk®**

Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS	1-я группа (n=50), абс. (%)		2-я группа (n=50), абс. (%)	
	1-й день	30-й день	1-й день	30-й день
<i>0–7 баллов – нет достоверно выраженных симптомов тревоги/депрессии</i>				
Число пациентов	0	0	0	3 (6)
Средний балл	0	0	0	4/5
<i>8–10 баллов – субклинически выраженная тревога/депрессия</i>				
Число пациентов	9 (18)	7 (14)	7 (14)	21 (42)
Средний балл	9/7	10/7	8/8	8/7
<i>≥11 баллов – клинически выраженная тревога/депрессия</i>				
Число пациентов	41 (82)	43 (86)	43 (86)	26 (52)
Средний балл	15/9	15/9	14/10	12/10

больных с клинически выраженной тревогой/депрессией через 30 дней уменьшилось в 2 раза (табл. 5).

При анализе наличия и выраженности астении у 50% пациентов, включенных в исследование, выявлялись признаки

умеренной астении (от 75 до 100 баллов) по оценке ШАС, у 30% – выраженной астении. У пациентов 2-й группы, получавших Закофальк®, по завершении лечения выраженность астенического синдрома статистически значимо уменьши-

Таблица 6. Сравнение показателей встречаемости и выраженности астении в постковидный период у пациентов с ФКР без лечения и после лечения препаратом Закофальк®

Table 6. Comparison of the incidence and severity of asthenia in the post-COVID period in patients with functional bowel disorders without treatment and after treatment with Zakofalk®

Шкала астении ШАС	1-я группа (n=50), абс. (%)		2-я группа (n=50), абс. (%)	
	1-й день	30-й день	1-й день	30-й день
	От 30 до 50 баллов –			
отсутствие астении	0	0	0	1 (2)
	От 51 до 75 баллов –			
слабая астения	11 (22)	9 (18)	9 (18)	19 (38)
	От 76 до 100 баллов –			
умеренная астения	23 (46)	25 (50)	27 (54)	27 (54)
	От 101 до 120 баллов –			
выраженная астения	16 (32)	16 (32)	14 (28)	3 (6)

лась, в 2 раза увеличилось число пациентов, субъективно оценивших признаки астении суммарно до 75 баллов, что соответствует слабой астении (табл. 6).

При анализе динамики распространенности и выраженности симптомов функциональных гастроинтестинальных расстройств выявлены статистически значимое уменьшение АБС и уменьшение числа пациентов с нарушением опорожнения кишечника по типу диареи у пациентов, принимавших Закофальк® (табл. 7). Средний балл выраженности АБС и вздутия живота достоверно уменьшился во 2-й группе пациентов, принимавших Закофальк®, на 30-й день терапии. У 78% пациентов из 2-й группы по завершении лечения отмечено нормальное опорожнение кишечника.

Обсуждение

Все больные, включенные в исследование, субъективно связывали рецидив/инициацию АБС и различные варианты нарушений опорожнения кишечника с перенесенной новой коронавирусной инфекцией. У большинства (78%) исследованных пациентов с различными вариантами ФКР независимо от тяжести течения и наличия гастроэнтерологических жалоб в дебюте инфекционного заболевания рецидив/обострение симптоматики отмечены в первые 3 мес после перенесенного COVID-19.

Наиболее часто больные жаловались на АБС и послабления стула. На боли в животе в отдаленный постковидный период указывали не только пациенты с ранее установленным диагнозом СРК, но и 90,9% больных, у которых на предыдущих этапах обследований диагностировался ФЗ, и 35,7% – ФД.

В исследование не включали пациентов, принимавших последние 6 мес антибиотики, однако 63% обследованных в отдаленный постковидный период жаловались на понос, в том числе и пациенты, которые до инфекции COVID-19 страдали от запоров (53,3% – с СРК-3 и 45,5% – с ФЗ).

Таблица 7. Динамика показателей опросника симптомов функциональных гастроинтестинальных расстройств

Table 7. Change over time of indicators of the questionnaire of functional gastrointestinal disorders symptoms

Симптом	1-я группа, n=50		2-я группа, n=50	
	1-й день	30-й день	1-й день	30-й день
	АБС			
средний балл	2,70	2,54	2,68*	1,65*
	Вздутие живота			
средний балл	1,87	1,65	1,96*	0,65*
	Число пациентов с нарушением консистенции и/или частоты стула, абс. (%)			
БШ 5–6–7-й тип	46 (92)	19 (38)	30 (60)	2 (4)
БШ 1–2-й тип	4 (8)	17 (34)	11 (22)	9 (18)
БШ 3–4-й тип	0	14 (28)	9 (18)	39 (78)

* $p < 0,05$ по сравнению показателей до и после лечения.

Таким образом, в постковидный период наиболее часто КР протекало по типу СРК-Д.

Отличительной особенностью обострений кишечных симптомов в постковидный период является их ассоциация с депрессией/тревогой, астеническими состояниями. Астения, тревожно-депрессивное настроение, усугубляемые обострением кишечной симптоматики, в существенной степени нарушают процесс общего восстановления пациента, возвращение человека к привычной для него бытовой, социальной и профессиональной деятельности, тем самым негативно влияя на КЖ.

Именно поэтому одним из наиболее важных результатов проводимой терапии препаратом Закофальк® было выявление его положительного влияния на субъективные клинические проявления заболевания. В результате приема Закофальк® у пациентов 2-й группы достигнуто статистически значимое уменьшение среднего балла интенсивности болевого синдрома: так, на 30-й день терапии средний балл АБС у пациентов 2-й группы уменьшился в 1,6 раза и у большинства (78%) пациентов нормализовалось опорожнение кишечника. Важно отметить, что пациентам, получившим терапию с Закофальк®, прием препаратов, влияющих на частоту и консистенции стула, не требовался.

Существенными и крайне полезными с практической точки зрения оказались результаты исследования, касающиеся влияния терапии препаратом Закофальк® на астенические состояния, симптомы тревоги/депрессии, распространенность которых среди пациентов, перенесших COVID-19, оказалась крайне высокой. Терапия метапробиотиком Закофальк® достоверно ассоциировалась не только с разрешением гастроэнтерологических симптомов, но и с уменьшением выраженности астении, тревоги и депрессии, что, возможно, связано с недавно изученными нейротропными свойствами МК [18].

Суммируя описанные в литературе, доказанные в клинических исследованиях эффекты бутирата, собственные дан-

ные применения оригинального комбинированного препарата МК и инулина (Закофальк®) для лечения обострений ФКР в отдаленный постковидный период, можно сделать вывод о том, что микробиоценоз-ориентированная терапия препаратом Закофальк® является патогенетически обоснованным перспективным методом лечения этих состояний [19].

Заключение

Прием Закофальк® позволяет восполнить дефицит МК у пациентов с перенесенным COVID-19, а инулин, входящий в его состав, стимулирует рост симбиотной флоры, в том числе и пула бутират-продуцирующих бактерий. Таким образом, Закофальк® воздействует на абсолютное большинство патофизиологических звеньев развития отдаленных последствий вирусной инфекции, что значительно повышает терапевтический эффект традиционной терапии. Минимизация новых нарушений микробиоценоза, скорейшее восстановление полноценного функционального состояния кишечного микробиоценоза и нормализация коммуникации между кишечником и мозгом, с одной стороны, и непосредственное влияние МК на механизмы висцеральной гиперчувствительности, с другой стороны, способствуют регрессу симптоматики и пролонгации ремиссии заболевания. Принципиально для метапробиотика Закофальк® то, что его колонопротективное действие не опосредовано микрофлорой кишечника, а является прямым за счет действия МК, и оно направлено на нивелирование многих патогенетических механизмов рецидивирующего течения СРК в постковидный период.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information.

Список сокращений

АБС – абдоминальный болевой синдром
БШ – Бристольская шкала формы кала
КЖ – качество жизни
КЖК – короткоцепочечные жирные кислоты
КР – кишечные расстройства
МК – масляная кислота
РС – работоспособность
СРК – синдром раздраженного кишечника
СРК-Д – синдром раздраженного кишечника с преобладанием диареи

СРК-З – синдром раздраженного кишечника с преобладанием запора
СРК-С – синдром раздраженного кишечника смешанного вида
ФД – функциональная диарея
ФЗ – функциональный запор
ФКР – функциональные кишечные расстройства
ШАС – шкала астенического состояния
HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) – Госпитальная шкала тревоги и депрессии

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *medRxiv* [Preprint]. 2021;2021.01.27.21250617. DOI:10.1101/2021.01.27.21250617
- Гриневиц В.Б., Лазебник Л.Б., Кравчук Ю.А., и др. Поражения органов пищеварения при постковидном синдроме. *Клинические рекомендации. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;(12):4-68 [Grinevich VB, Lazebnik LB, Kravchuk YuA, et al. Gastrointestinal disorders in post-COVID syndrome. *Clinical Guidelines. Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;(12):4-68 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-208-12-4-68
- Zuo T, Zhang F, Lui GCY, et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology*. 2020;159(3):944-55.e8. DOI:10.1053/j.gastro.2020.05.048
- Ивашкин В.Т., Зольникова О.Ю. Синдром раздраженного кишечника с позиций изменений микробиоты. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(1):84-92 [Ivashkin VT, Zolnikova OYu. Irritable bowel syndrome in terms of changes in the microbiota. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(1):84-92 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2019-29-1-84-92
- Шептулина А.Ф., Ивашкин В.Т. Синдром раздраженного кишечника через призму кишечного микробиома. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(6):120-3 [Sheptulina AF, Ivashkin VT. Irritable bowel syndrome concept from the gut microbiome point of view. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(6):120-3 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2016-6-120-123
- Ардатская М.Д. Масляная кислота и инулин в клинической практике: теоретические аспекты и возможности клинического применения. М.: Форте принт, 2014 [Ardatskaia MD. Maslianaia kislota i inulin v klinicheskoi praktike: teoreticheskie aspekty i vozmozhnosti klinicheskogo primeneniia. Moscow: Forte print, 2014 (in Russian)].
- Hamer HM, Jonkers D, Venema K, et al. Review article: The role of butyrate on colonic function. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(2):104-19. DOI:10.1111/j.1365-2036.2007.03562.x
- Silva YP, Bernardi A, Frozza RL. The role of short-chain fatty acids from gut microbiota in gut-brain communication. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:25. DOI:10.3389/fendo.2020.00025
- Захаренко С.М. Постковидные поражения кишечника: механизмы формирования и подходы к терапии. СПб., 2021 [Zakharenko SM. Postkovidnye porazheniia kishchnika: mekhanizmy formirovaniia i podkhody k terapii. Saint Petersburg, 2021 (in Russian)].
- Гриневиц В.Б., Кравчук Ю.А., Педь В.И., и др. Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19. Клинические рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;179(7):4-51 [Grinevich VB, Kravchuk YuA, Ped VI, et al. Management of patients with digestive diseases during the COVID-19 pandemic: Clinical Practice Guidelines by

- the Gastroenterological Scientific Society of Russia. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;179(7):4-51 (in Russian). DOI:10.31146/1682-8658-ecg-179-7-4-51
11. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Черемушкин С.В., Маев И.В. Эффективность включения масляной кислоты в схемы спазмолитической терапии синдрома раздраженного кишечника: метаанализ контролируемых исследований. *Consilium Medicum*. 2020;22(8):27-31 [Andreev DN, Kucheryavyy YuA, Cheremushkin SV, Maev IV. The effectiveness of adding butyric acid to antispasmodic therapy regimens for irritable bowel syndrome: A meta-analysis of controlled studies. *Consilium Medicum*. 2020;22(8):27-31 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2020.8.200194
 12. Пиманов С.И., Силивончик Н.Н. Римские критерии по диагностике и лечению функциональных гастроэнтерологических расстройств. Пособие для врачей. М., 2016 [Pimanov SI, Silivonchik NN. Rimskie kriterii po diagnostike i lecheniiu funktsional'nykh gastroenterologicheskikh rasstroistv. Posobie dlia vrachei. Moscow, 2016 (in Russian)].
 13. Синдром раздраженного кишечника. Клинические рекомендации. 2021–2022–2023. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/190_2. Ссылка активна на 22.02.2022 [Sindrom razdrzhenogo kishechnika. Klinicheskie rekomendatsii. 2021–2022–2023. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/190_2. Accessed: 22.02.2022 (in Russian)].
 14. Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 15. Режим доступа: <https://diseases.medelement.com/disease/коронавирусная-инфекция-covid-19-версия-15-кп-рф-2022/17073?ysclid=lpmez6zdc7105661921>. Ссылка активна на 22.02.2022 [Vremennye metodicheskie rekomendatsii po profilaktike, diagnostike i lecheniiu novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19), versia 15. Available at: <https://diseases.medelement.com/disease/коронавирусная-инфекция-covid-19-версия-15-кп-рф-2022/17073?ysclid=lpmez6zdc7105661921>. Accessed: 22.02.2022 (in Russian)].
 15. Об утверждении Порядка направления граждан на прохождение углубленной диспансеризации, включая категории граждан, проходящих углубленную диспансеризацию в первоочередном порядке: приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.07.2021 №698н. Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202107070024?ysclid=lpmezaxxyz729985404>. Ссылка активна на 22.02.2022 [Ob utverzhenii Poriadka napravleniia grazhdan na prokhozhenie uglublennoi dispanserizatsii, vkluchaia kategorii grazhdan, prokhodiashchikh uglublennuiu dispanserizatsiiu v pervoочerednom poriadke: Prikaz Ministerstva zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii ot 01.07.2021 №698n. Available at: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202107070024?ysclid=lpmezaxxyz729985404>. Accessed: 22.02.2022 (in Russian)].
 16. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-70. DOI:10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
 17. Золотовская И.А., Шацкая П.Р., Давыдкин И.Л., Шавловская О.А. Астенический синдром у пациентов, перенесших COVID-19. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(4):25-30 [Zolotovskaya IA, Shatskaia PR, Davydkin IL, Shavlovskaya OA. Post-COVID-19 asthenic syndrome. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(4):25-30 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro202112104125
 18. Bayazid AB, Kim JG, Azam S, et al. Sodium butyrate ameliorates neurotoxicity and exerts anti-inflammatory effects in high fat diet-fed mice. *Food Chem Toxicol*. 2022;159:112743. DOI:10.1016/j.fct.2021.112743
 19. Ардатская М.Д., Буторова Л.И., Калашникова М.А., и др. Гастроэнтерологические симптомы у пациентов с COVID-19 легкой тяжести: возможности оптимизации антидиарейной терапии. *Терапевтический архив*. 2021;93(8):923-31 [Ardatskaya MD, Butorova LI, Kalashnikova MA, et al. Gastroenterological symptoms in COVID-19 patients with mild severity of the disease: Opportunities to optimize anti-diarrheal therapy. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(8):923-31 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.08.201020

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.10.2023



OMNIDOCTOR.RU