

DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-6-446-452

## Синдром диареи: новые акценты курации пациентов в условиях пандемии COVID-19

О.В. Гаус, М.А. Ливзан

ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск, Россия

### РЕЗЮМЕ

Пищеварительный тракт, как и органы дыхания, относится к входным воротам для SARS-CoV-2. При этом диарея является одним из самых частых гастроинтестинальных симптомов среди инфицированных лиц. В качестве дебюта клинических проявлений COVID-19 диарея может быть связана как с прямым цитопатическим действием вируса в отношении эпителия слизистой оболочки кишечника, так и с модуляцией кишечного микробиома. В период развернутой клинической картины COVID-19 синдром диареи чаще всего ассоциирован с побочным действием лекарственной терапии, прежде всего антибиотиков, нестероидных противовоспалительных препаратов, противовирусных средств, антиагрегантов и антикоагулянтов, а также с возможным вовлечением в патологический процесс печени и поджелудочной железы с нарушением их функциональной активности. И наконец, после перенесенной инфекции появление диареи опять же требует исключения антибиотик-ассоциированной диареи, в том числе вызванной *Clostridium difficile*, а также ишемического колита и постинфекционного синдрома раздраженного кишечника. Кроме того, несмотря на пандемию, не стоит забывать и о возможном дебюте заболевания пищеварительного тракта или обострении уже имеющейся хронической патологии. В статье представлен краткий алгоритм дифференциальной диагностики диареи в условиях пандемии COVID-19.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** синдром диареи, пандемия COVID-19, антибиотик-ассоциированная диарея, ишемический колит, постинфекционный синдром раздраженного кишечника.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Гаус О.В., Ливзан М.А. Синдром диареи: новые акценты курации пациентов в условиях пандемии COVID-19. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021;5(6):446–452. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-6-446-452.

## Diarrhea syndrome: new accents of patient curation during COVID-19 pandemic

O.V. Gaus, M.A. Livzan

Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

### ABSTRACT

The digestive tract, like the respiratory organs, is the entrance gate for SARS-CoV-2. At the same time, diarrhea is one of the most common gastrointestinal symptoms among infected people. As the debut of COVID-19 clinical manifestations, diarrhea can be associated both with the direct cytopathic effect of the virus on the intestinal mucosal epithelium and with the gut microbiota modulation. During the period of the expanded clinical picture of COVID-19, diarrhea syndrome is commonly associated with the adverse event of drug therapy, primarily antibiotics, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiviral agents, antiplatelet agents and anticoagulants, as well as with possible involvement in the pathological process of the liver and pancreas with a violation of their functional activity. Finally, after the infection, the repeated occurrence of diarrhea requires the exclusion of antibiotic-associated diarrhea, including those caused by *Clostridium difficile*, as well as ischemic colitis and post-infectious irritable bowel syndrome. Besides, despite the pandemic, it should not be forgotten about the possible debut of gastrointestinal disorder or an exacerbation of already existing chronic pathology. The article presents a brief algorithm for the differential diagnosis of diarrhea in the conditions of the COVID-19 pandemic.

**KEYWORDS:** diarrhea, COVID-19 pandemic, antibiotic-associated diarrhea, ischemic colitis, post-infectious irritable bowel syndrome.

**FOR CITATION:** Gaus O.V., Livzan M.A. Diarrhea syndrome: new accents of patient curation during COVID-19 pandemic. Russian Medical Inquiry. 2021;5(6):446–452 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-6-446-452.

### ВВЕДЕНИЕ

По числу обращений за медицинской помощью диарея занимает одно из лидирующих мест среди всех гастроэнтерологических синдромов. Под диареей понимают увеличение частоты стула (более 3 раз в сутки) и/или изменение формы кала, соответствующее типу 5 и выше по Бристольской шкале [1]. Ранее критерием диареи считалось также увеличение массы кала более 200 г в сутки. Однако в настоящее время данный показатель не используется, поскольку он напрямую зависит от диетических

предпочтений человека. К примеру, у людей, употребляющих растительную пищу, масса кала 200 г и более может наблюдаться в норме.

По длительности течения выделяют острую и хроническую диарею. Нет единого мнения о временном промежутке, который разграничивает понятия «острая» и «хроническая диарея». В большинстве международных и национальных руководств обозначено, что о хронической диарее правомочно говорить при сохранении симптомов более 4 нед. [1, 2]. Существующие алгоритмы

дифференциальной диагностики диарей, независимо от ее продолжительности, требуют прежде всего выявления симптомов тревоги для исключения серьезной органической патологии, включая колоректальный рак (КРР), воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) и микроскопические колиты. К симптомам тревоги, или так называемым «красным флагам», традиционно относят дебют после 50 лет, немотивируемое снижение массы тела, сохранение диареи в ночные часы, отягощенный анамнез по КРР, ВЗК, целиакии, лихорадку, гепатоспленомегалию, пальпируемые образования в брюшной полости, признаки желудочно-кишечного кровотечения, положительный тест на скрытую кровь в кале, анемию, лейкоцитоз, увеличенную СОЭ и др. При наличии указанных симптомов рекомендовано проведение колоноскопии с прицельной биопсией [3].

Острая диарея также требует исключения инфекционной и паразитарной этиологии патологического процесса, что подразумевает сбор эпидемиологического анамнеза и проведение дополнительных методов исследования, в том числе анализ кала на яйца глист и паразитов, на бактерии кишечной группы, ПЦР кала на вирусы и токсины *Clostridium difficile*.

При хронической диарее наиболее вероятно неинфекционная этиология процесса, при этом многообразии причин диареи предполагает назначение большого спектра диагностических методов исследования. Краткий алгоритм дифференциальной диагностики при хронической диарее представлен на рисунке 1 [3].

## ДИАРЕЯ ПРИ COVID-19: ВОЗМОЖНЫЕ ПРИЧИНЫ И МЕХАНИЗМЫ

В настоящее время в условиях глобального распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) проблема дифференциальной диагностики синдрома диареи приобрела особо острый характер. За короткое время высокопатогенный штамм бета-коронавируса SARS-CoV-2, вызвавший в конце декабря 2019 г. вспышку пневмонии в Ухане (провинция Хубэй, Китай), молниеносно охватил большую часть популяции, и уже в марте 2020 г. инфекция COVID-19 получила статус пандемии, дестабилизировав системы здравоохранения всего мира [4, 5].

Накопленные к настоящему времени данные подтверждают гипотезу о том, что пищеварительный тракт, наряду с органами дыхания, служит входными воротами для SARS-CoV-2 и может стать первичным очагом инфекции. Сообщается, что у 48,5–60,0% пациентов с COVID-19 диарея является первым симптомом, а в 10–12% случаев — и единственным проявлением заболевания [6, 7]. Необходимо отметить, что диарея — частый спутник коронавирусных инфекций. Данный синдром встречался у 30% пациентов с ближневосточным респираторным синдромом, вызванным MERS-CoV, у 10,6% — с тяжелым острым респираторным синдромом, ассоциированным с SARS-CoV [8, 9].

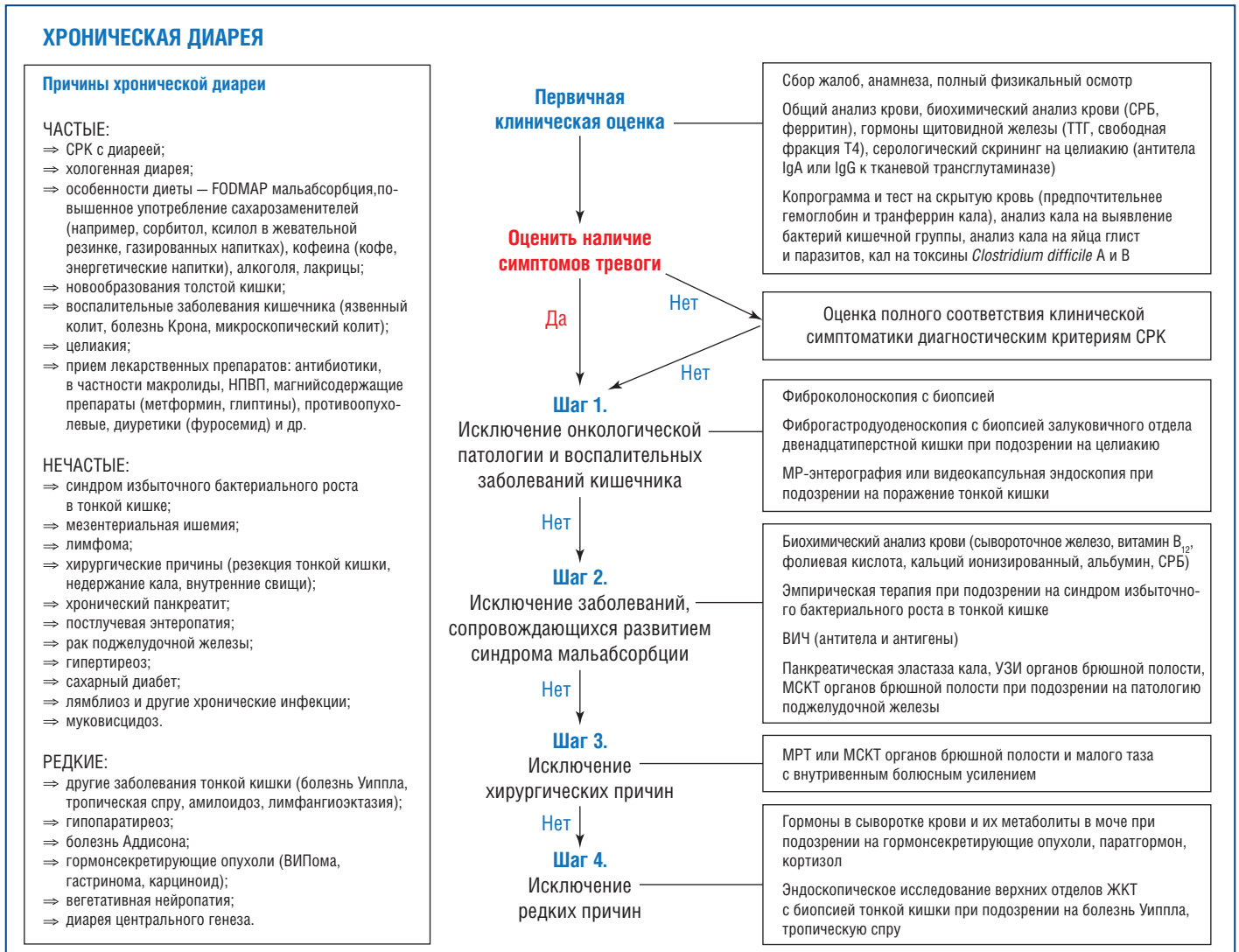
Развитие диареи в условиях пандемии требует коррекции тактики ведения пациентов при оказании медицинской помощи, что предписывает врачу первичного звена не только выявлять основной механизм развития синдрома, но и своевременно проводить профилактику водно-электролитных нарушений, потенциально опасных для лиц с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, сахарным диабетом и пациентов пожилого возраста. При наличии диареи, независимо от тяжести течения COVID-19, госпи-

тализация показана при выраженной абдоминальной боли, не купирующейся спазмолитиками, а также при обнаружении признаков желудочно-кишечного кровотечения.

На каждом из этапов течения COVID-19 необходим тщательный анализ клинических данных, эпидемиологического анамнеза и при необходимости — обследование в достаточном объеме. Диарея у ранее не инфицированных лиц должна насторожить врача в отношении возможного активного инфекционного процесса, и пациенту в обязательном порядке должно быть проведено ПЦР-тестирование мазка из носо- или ротоглотки для выявления РНК SARS-CoV-2.

### Влияние SARS-CoV-2 на слизистую кишечника и кишечный микробиом

В качестве симптома дебюта клинических проявлений COVID-19 диарея может быть связана как с прямым цитопатическим действием вируса в отношении эпителия слизистой оболочки кишечника, так и с модуляцией кишечного микробиома [10]. Установлено, что начальным этапом заражения SARS-CoV-2 является связывание S-протеина вируса (спайкового белка, или «белка-шипа») с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 типа (АПФ2) на поверхности клеток-мишеней. Спайковый белок состоит из двух субъединиц — S1 и S2, одна из которых обеспечивает прикрепление вируса к мембране клетки-мишени, другая — слияние двух клеточных мембран [11]. Этот процесс требует участия трансмембранной сериновой протеазы, которая расщепляет S-белок, регулируя весь механизм проникновения SARS-CoV-2 в клетку, после чего запускается процесс репликации вируса и синтеза вирусных белков с высвобождением провоспалительных цитокинов, которые способствуют развитию тех или иных симптомов заболевания [12]. Контагиозность вируса в основном зависит от его способности связываться с рецептором АПФ2 [13]. Аффинность SARS-CoV-2 с АПФ2 в 10–20 раз выше, чем у его предшественника SARS-CoV, выявленного в 2002–2003 гг. [14]. АПФ2 экспрессируется на поверхности большого количества клеток, включая альвеолоциты, гепатоциты, холангиоциты, кардиомиоциты, эндотелиальные клетки сосудов, эпителиальные клетки почечных канальцев, эпителиоподобные клетки нейроглии. Однако самый высокий уровень экспрессии рецепторов в организме человека обнаруживается на щеточной кайме энтероцитов подвздошной кишки и эпителии толстой кишки [15, 16]. Показано, что АПФ2 играет важную роль в поддержании целостности эпителиального кишечного барьера и гомеостаза кишечной микробиоты [17]. В частности, АПФ2 регулирует транспорт аминокислот, таких как триптофан и глутамин, необходимых для синтеза антимикробных пептидов клетками Панета [18]. Вместе с тем среди больных COVID-19 отмечен значительный метаморфоз микробиоценоза толстой кишки с увеличением количества патогенов и истощением представительства полезных комменсалов [19]. При этом подобные видоизменения выявляются у подавляющей части пациентов вне зависимости от того, получали они лекарственную терапию или нет. Примечательно, что при COVID-19 сокращение численности бактерий с иммуномодулирующим потенциалом, таких как *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale* и *Bifidobacteria*, сохраняется в течение 30–90 дней после полного выздоровления [20]. Кроме того, в образцах кала с признаками высокой инфицированности SARS-CoV-2 констатировали более высокое количество условно-патогенных *Morganella morganii*,



**Рис. 1.** Алгоритм дифференциальной диагностики хронической диареи [3]

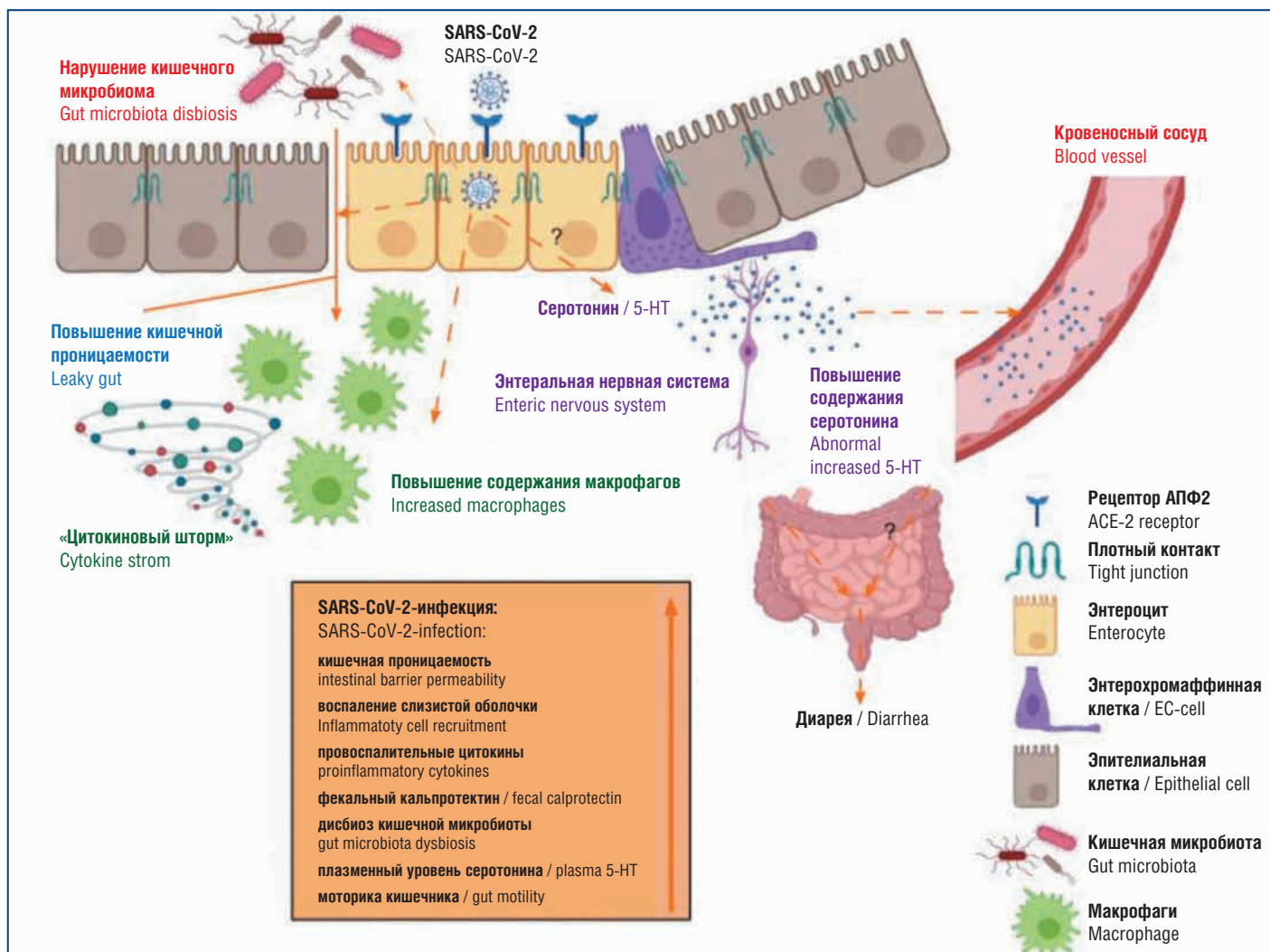
**Fig. 1.** Algorithm of differential diagnosis of chronic diarrhea [3]

*Collinsella aerofaciens*, *Streptococcus infantis* и *Collinsella tanakaei*, тогда как в неинфицированных образцах — бутират- и пропионатпродуцирующих *Bacteroides stercoris*, *Parabacteroides merdae*, *Lachnospiraceae bacterium*, *Alistipes onderdonkii* [21]. Все эти нарушения в конечном итоге приводят к развитию воспаления в слизистой оболочке кишечника, о чем свидетельствуют данные о высоком уровне фекального кальпротектина среди пациентов с COVID-19 и диареей [22]. Высказываются предположения, что опосредованная АПФ2 дисфункция эпителиального кишечного барьера в сочетании с микробным дисбиозом может способствовать попаданию бактериального липополисахарида в системный кровоток и запуску так называемого «цитокинового шторма», усугубляющего течение COVID-19 [23].

**НАРУШЕНИЕ МЕТАБОЛИЗМА СЕРОТОНИНА**

В качестве еще одного потенциального механизма развития диареи при COVID-19 рассматривается нарушение метаболизма серотонина (5-НТ) и повышение его концентрации в плазме. По своей биологической сути 5-НТ сочетает в себе свойства гормона и нейромедиатора. В количестве 95% 5-НТ в организме синтезируется энтерохромаффинными клетками кишечника из аминокислоты

L-триптофана, которая под действием фермента триптофангидроксилазы (ТРН) превращается в 5-гидрокси-триптофан (5-НТР). Затем 5-НТР декарбоксилируется с образованием 5-НТ [24]. Последний либо свободно циркулирует в кровотоке, либо с помощью переносчика обратного захвата серотонина поглощается клетками, где распадается до 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-НИАА) [25]. Установлено, что 5-НТ и его метаболиты важны для реализации перистальтических рефлексов толстой кишки и регуляции кишечного транзита [26]. Ранее повышенные уровни 5-НТ в крови были обнаружены у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) с преобладанием диареи [27]. В январе 2021 г. в журнале Gut опубликованы данные S. Ha et al. о высокой плазменной концентрации 5-НТ среди лиц с COVID-19 и диареей. Более того, в данной группе пациентов отмечено более низкое соотношение уровней 5-НТ/5-НИАА/5-НТ в плазме по сравнению со здоровыми лицами или пациентами с COVID-19 без диареи [28, 29]. Эти результаты свидетельствуют о том, что при инфицировании организма SARS-CoV-2 нарушается процесс превращения 5-НТ в 5-НИАА и избыток циркулирующего 5-НТ, стимулируя пропульсивную активность кишечника, приводит к появлению диареи. Модель развития диареи, ассоциированной с SARS-CoV-2, представлена на рисунке 2.



**Рис. 2.** Предлагаемая модель развития диареи, связанной с SARS-CoV-2 (адаптировано из [29])

**Fig. 2.** The proposed model of the diarrhea progression associated with SARS-CoV-2 (adapted from [29])

**АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННАЯ ДИАРЕЯ**

В период развернутой клинической картины и проведения терапии COVID-19 диарея также ассоциирована с синдромом повышенной кишечной проницаемости, нарушением микроциркуляции, гипоксией и негативным действием лекарственных средств (прежде всего антибиотиков, нестероидных противовоспалительных препаратов, антиагрегантов и антикоагулянтов), а также с возможным вовлечением в патологический процесс печени и поджелудочной железы с нарушением их функциональной активности [30].

Антибиотик-ассоциированная диарея является наиболее частой побочной реакцией при приеме препаратов данной группы, особенно макролидов, цефалоспоринов и β-лактамов. Ретроспективный анализ 260 медицинских карт в больнице г. Гуанчжоу (Китай) показал, что среди пациентов с SARS-CoV, в лечении которых использовались макролиды, фторхинолоны или цефалоспорины, диарея встречалась в 24,2% случаев [31]. В другом исследовании с участием 138 пациентов, инфицированных SARS-CoV, частота диареи на фоне лечения антибактериальными препаратами составила 38% со средней продолжительностью 3,7 дня [32]. Кроме того, воздействие антибиотиков широкого спектра действия является ведущим фактором риска инфекции *C. difficile* — основной причины развития внутрибольничной диареи [33, 34]. Применение противовирусных препаратов

для лечения COVID-19 также может сопровождаться появлением диареи. Тяжелая диарея наблюдается у 55,2% пациентов, принимающих осельтамивир и арбидол [35].

Факторами риска антибиотик-ассоциированной диареи, в том числе ассоциированной с *C. difficile*, являются пожилой возраст, госпитализация, предшествующий прием антибактериальных препаратов, глюкокортикостероидов, иммунодепрессантов, длительный прием кислотосупрессивных препаратов, сахарный диабет. Всем пациентам с антибиотик-ассоциированной диареей следует провести тестирование на выявление цитотоксинов А и В *C. difficile* в кале, рекомендовать прием обволакивающих средств и пробиотиков. При выявлении цитотоксинов *C. difficile* в кале показана госпитализация.

Наконец, в периоде реабилитации после перенесенной инфекции COVID-19 появление диареи требует исключения в первую очередь антибиотик-ассоциированной диареи, ишемического колита и постинфекционного СПК (ПИ-СПК). Необходимо также проведение дифференциальной диагностики с другими заболеваниями, клиническим проявлением которых является синдром диареи.

**ИШЕМИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ КИШЕЧНИКА**

Тромбоэмболические осложнения — одна из основных причин смертности у пациентов с тяжелым течением

COVID-19. В июле 2020 г. S. Cheung et al. [36] описали первый случай острой ишемии кишечника вследствие тромбоза верхней брыжеечной артерии, предположительно связанного с SARS-CoV-2, у 55-летнего мужчины, повторно поступившего в отделение неотложной помощи с жалобами на абдоминальную боль и диарею через неделю после выписки из стационара, где он проходил лечение по поводу COVID-19 [36]. Патогенез ишемического поражения кишечника при COVID-19 может включать следующие звенья: прямое цитопатическое действие вируса на эндотелиальные клетки с развитием эндотелиальной дисфункции и увеличением высвобождения прокоагулянтных факторов, таких как фактор VIII, фактор фон Виллебранда и фибриноген, и вирус-индуцированный «цитокиновый шторм», приводящий к активации процессов коагуляции и фибринолиза [37]. Факторами риска ишемического колита являются пожилой возраст, сопутствующее атеросклеротическое поражение мезентериальных сосудов, применение вазопрессоров, тяжелое течение инфекции с выраженными нарушениями гемодинамики [38].

Общая летальность пациентов с COVID-19 и ишемией органов пищеварительного тракта ретроспективно составляет 38,7–40,0% [39]. В связи с этим обязательно следует рассмотреть целесообразность оценки состояния сосудов брюшной полости среди лиц, инфицированных SARS-CoV-2, у которых есть какие-либо гастроинтестинальные симптомы, особенно в сочетании с повышенным уровнем D-димера [40].

### Постинфекционный СПК

Согласно данным эпидемиологических исследований, у трети лиц после перенесенного эпизода острой кишечной инфекции бактериальной вирусной или протозойной этиологии сохраняются гастроинтестинальные симптомы, соответствующие диагностическим критериям СПК. В данном случае правомочно говорить о постинфекционном варианте заболевания. Факторами риска ПИ-СПК считаются молодой возраст, женский пол, генетическая предрасположенность и наличие ранее имевшихся психологических расстройств, таких как тревога и депрессия. В основе формирования ПИ-СПК лежат нарушения моторики кишечника, висцеральная гиперчувствительность, микробный дисбиоз, повышение проницаемости эпителиального кишечного барьера, мальабсорбция желчных кислот и изменения метаболизма серотонина [41, 42]. Имеющиеся в настоящее время данные подтверждают, что инфекция SARS-CoV-2 аналогичным образом может привести к стойкой дисфункции пищеварительного тракта, включая все вышеупомянутые механизмы развития ПИ-СПК [43].

Кроме того, хорошо известна связь по оси «мозг — кишка», и тот факт, что психологические факторы являются важными триггерами гастроинтестинальных симптомов при СПК, ни у кого не вызывает сомнений [44, 45]. При этом очевидно, что пандемия COVID-19 оказала беспрецедентное влияние на психологическое благополучие населения всего мира. Ограничительные мероприятия, введенные повсеместно для защиты общественного здоровья, серьезно нарушили привычную жизнь людей, препятствуя их общению и социальному взаимодействию, включая работу, образование, путешествия и отдых. Многие потеряли работу и понесли значительные финансовые потери. Некоторые страны столкнулись с пробле-

мой продовольственного обеспечения [46]. Непредсказуемость клинического течения COVID-19, отсутствие эффективных схем терапии ассоциированы со страхом тяжело заболеть или потерять близких. Таким образом, в нынешней мировой ситуации, когда неопределенность и социальная изоляция стали обычным явлением, люди подвержены более высокому риску развития тревожно-депрессивных расстройств, что может привести к росту заболеваемости СПК [47].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пандемия тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного коронавирусом SARS-CoV-2, является чрезвычайной ситуацией во всем мире. По мере распространения инфекции в популяции сообщается и о росте числа случаев диареи. Клинические исследования демонстрируют высокую частоту диареи у пациентов с COVID-19, которая может предшествовать респираторным симптомам, возникать одновременно с ними или даже спустя некоторое время после их исчезновения.

Безусловно, пандемия внесла свои коррективы в привычные алгоритмы дифференциальной диагностики гастроинтестинальных синдромов. Так, при появлении диареи у ранее не инфицированных лиц в обязательном порядке должно быть проведено ПЦР-тестирование мазка из носо- или ротоглотки для выявления РНК SARS-CoV-2 и исключения активного инфекционного процесса. Предполагается, что развитие диареи при COVID-19 может быть связано не только с прямым повреждающим действием вируса в отношении эпителия слизистой оболочки кишечника, но и с изменением кишечного микробиома, повышением эпителиальной кишечной проницаемости, а также нарушением метаболизма серотонина.

Возникшая в период развернутой клинической картины диарея чаще всего является побочным эффектом лекарственных средств и их комбинаций, применяемых для терапии COVID-19. Прежде всего это касается антибактериальных и противовирусных препаратов. К факторам риска антибиотик-ассоциированной диареи, в том числе ассоциированной с *C. difficile*, относят пожилой возраст, нахождение в стационаре, предшествующий прием антибактериальных препаратов, глюкокортикостероидов, иммунодепрессантов, длительный прием кислотосупрессивных препаратов, сахарный диабет. Кроме того, течение активной инфекции характеризуется нарастанием повышенной кишечной проницаемости, гипоксии, гиперкоагуляции и возможным вовлечением в патологический процесс органов гепатобилиарной системы и поджелудочной железы с нарушением их функций.

Появление диареи после COVID-19 требует в первую очередь исключения отсроченных побочных эффектов лекарственной терапии, ишемического колита и ПИ-СПК.

В заключение хотелось бы еще раз подчеркнуть, что в период пандемии COVID-19 важно не забывать и о существовании хронических неинфекционных заболеваний, основным клиническим проявлением которых может быть синдром диареи. Поэтому у всех пациентов с диареей нужно также проводить дифференциальную диагностику с дебютом или обострением уже имеющейся в анамнезе патологии пищеварительного тракта, согласно существующим алгоритмам.

## Литература / References

1. Лазебник Л.Б., Сарсенбаева А.С., Авалуева Е.Б. и др. Клинические рекомендации «Хронические диареи у взрослых». Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;4(188):7–67. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-7-67. [Lazebnik L.B., Sarsenbaeva A.S., Avalueva E.B. et al. Clinical guidelines "Chronic diarrhea in adults". Experimental and Clinical Gastroenterology. 2021;4(188):7–67 (in Russ.).] DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-7-67.
2. Arasaradnam R.P., Brown S., Forbes A. et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea in adults: British Society of Gastroenterology, 3rd ed. Gut. 2018;67(8):1380–1399. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315909.
3. Алексеенко С.А., Багдасарян А.А., Бакулин И.Г. и др. Краткие алгоритмы ведения пациентов на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи: Пособие для врачей-терапевтов. М.: Видокс; 2019. [Alekseenko S.A., Bagdasaryan A.A., Bakulin I.G. et al. Brief algorithms for managing patients at the stage of primary health care: A guide for general practitioners. M.: Vidoks; 2019 (in Russ.).]
4. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19: 11 March 2020. (Electronic resource.) URL: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>. (access date: 04.10.2021).
5. Zhu N., Zhang D., Wang W. et al. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020;382(8):727–733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
6. Simon D., Tascilar K., Krönke G. et al. Patients with immune-mediated inflammatory diseases receiving cytokine inhibitors have low prevalence of SARS-CoV-2 seroconversion. Nat Commun. 2020;11(1):3774. DOI: 10.1038/s41467-020-17703-6.
7. Bezzio C., Saibeni S., Variola A. et al. Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD). Outcomes of COVID-19 in 79 patients with IBD in Italy: an IG-IBD study. 2020;69(7):1213–1217. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321411.
8. Wu F., Zhao S., Yu B. et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. Nature. 2020;579(7798):265–269. DOI: 10.1038/s41586-020-2008-3.
9. Lu R., Zhao X., Li J. et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet. 2020;395(10224):565–574. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
10. Hunt R.H., East J.E., Lanis A. et al. COVID-19 and Gastrointestinal Disease: Implications for the Gastroenterologist. Dig Dis. 2021;39(2):119–139. DOI: 10.1159/000512152.
11. Cui J., Li F., Shi Z.L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nat Rev Microbiol. 2019;17(3):181–192. DOI: 10.1038/s41579-018-0118-9.
12. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell. 2020;181(2):271–280.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
13. Wan Y., Shang J., Graham R. et al. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS Coronavirus. J Virol. 2020;94(7):e00127–20. DOI: 10.1128/JVI.00127-20.
14. Wrapp D., Wang N., Corbett K.S. et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science. 2020;367(6483):1260–1263. DOI: 10.1126/science.abb2507.
15. Xiao F., Tang M., Zheng X. et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. Gastroenterology. 2020;158(6):1831–1833.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.055.
16. Nowak J.K., Lindström J.C., Kalla R. et al. Age, Inflammation, and disease location are critical determinants of intestinal expression of SARS-CoV-2 Receptor ACE2 and TMPRSS2 in Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology. 2020;159(3):1151–1154.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.030.
17. Perlot T., Penninger J.M. ACE2 — from the renin-angiotensin system to gut microbiota and malnutrition. Microbes Infect. 2013;15(13):866–873. DOI: 10.1016/j.micinf.2013.08.003.
18. Hashimoto T., Perlot T., Rehman A. et al. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. Nature. 2012;487(7408):477–481. DOI: 10.1038/nature11228.
19. Yeoh Y.K., Zuo T., Lui G.C. et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. 2021;70(4):698–706. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323020.
20. Schmulson M., Ghoshal U.C., Barbara G. Managing the Inevitable Surge of Post-COVID-19 Functional Gastrointestinal Disorders. Am J Gastroenterol. 2021;116(1):4–7. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001062.
21. Zuo T., Liu Q., Zhang F. et al. Depicting SARS-CoV-2 faecal viral activity in association with gut microbiota composition in patients with COVID-19. Gut. 2021;70(2):276–284. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322294.
22. Effenberger M., Grabherr F., Mayr L. et al. Faecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19. Gut. 2020;69(8):1543–1544. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321388.
23. Penninger J.M., Grant M.B., Sung J.J.Y. The Role of Angiotensin Converting Enzyme 2 in Modulating Gut Microbiota, Intestinal Inflammation, and Coronavirus Infection. Gastroenterology. 2021;160(1):39–46. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.07.067.
24. Höglund E., Øverli Ø., Winberg S. Tryptophan metabolic pathways and brain serotonergic activity: a comparative review. Front Endocrinol (Lausanne). 2019;10:158. DOI: 10.3389/fendo.2019.00158.
25. Bian X., Patel B., Dai X. et al. High mucosal serotonin availability in neonatal guinea pig ileum is associated with low serotonin transporter expression. Gastroenterology. 2007;132(7):2438–2447. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.03.103.
26. Heredia D.J., Gershon M.D., Koh S.D. et al. Important role of mucosal serotonin in colonic propulsion and peristaltic reflexes: in vitro analyses in mice lacking tryptophan hydroxylase 1. J Physiol. 2013;591(23):5939–5957. DOI: 10.1113/jphysiol.2013.256230.
27. Atkinson W., Lockhart S., Whorwell P.J. et al. Altered 5-hydroxytryptamine signaling in patients with constipation- and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. Gastroenterology. 2006;130(1):34–43. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.09.031.
28. Ha S., Jin B., Clemmensen B. et al. Serotonin is elevated in COVID-19-associated diarrhoea. Gut. 2021;gutjnl-2020-323542. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323542.
29. Jin B., Singh R., Ha S.E. et al. Pathophysiological mechanisms underlying gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19. World J Gastroenterol. 2021;27(19):2341–2352. DOI: 10.3748/wjg.v27.i19.2341.
30. Ливзан М.А., Осипенко М.Ф., Лялюкова Е.А. Поражение органов пищеварения у пациентов, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты: факторы риска, тактика ведения. Лечащий врач. 2013;7:27–30. [Livzan M.A., Osipenko M.F., Lyalyukova E.A. Damage to the digestive organs in patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs: risk factors, management tactics. Lechaschii Vrach. 2013;07:27–30 (in Russ.).]
31. Zhang F.C., Yin Z.B., Tang X.P. Clinical analysis of 260 cases of SARS in Guangzhou. Chinese J Infect. 2003;21:84–88.
32. Leung W.K., To K.F., Chan P.K. et al. Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. Gastroenterology. 2003;125(4):1011–1017. DOI: 10.1016/s0016-5085(03)01215-0.
33. Kocielek L.K., Gerding D.N. Breakthroughs in the treatment and prevention of Clostridium difficile infection. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2016;13(3):150–160. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.220.
34. Ливзан М.А., Гаус О.В., Николаев Н.А. Колит, ассоциированный с приемом лекарственных средств. Фарматека. 2020;27(2):16–22. DOI: 10.18565/pharmateca.2020.2.16-22. [Livzan M.A., Gaus O.V., Nikolaev N.A. Colitis associated with taking medications. Pharmateca. 2020;27(2):16–22 (in Russ.).] DOI: 10.18565/pharmateca.2020.2.16-22.
35. Fang D., Ma J.-D., Guan J.-L. et al. A single-center, descriptive study on the digestive system of COVID-19 inpatients in Wuhan. Chinese J Digest. 2020;40:E005–E005.
36. Cheung S., Quiwa J.C., Pillai A. et al. Superior mesenteric artery thrombosis and acute intestinal ischemia as a consequence of COVID-19 infection. Am J Case Rep. 2020;21:e925753. DOI: 10.12659/AJCR.925753.
37. Parry A.H., Wani A.H., Yaseen M. Acute mesenteric ischemia in severe Coronavirus-19 (COVID-19): possible mechanisms and diagnostic pathway. Acad Radiol. 2020;27(8):1190. DOI: 10.1016/j.acra.2020.05.016.
38. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet. 2020;395(10234):1417–1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
39. Keshavarz P., Rafiee F., Kavandi H. et al. Ischemic gastrointestinal complications of COVID-19: a systematic review on imaging presentation. Clin Imaging. 2021;73:86–95. DOI: 10.1016/j.clinimag.2020.11.054.

40. Manolis A.S., Manolis T.A., Manolis A.A. et al. COVID-19 infection: viral macro- and micro-vascular coagulopathy and thromboembolism/prophylactic and therapeutic management. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2021;26(1):12–24. DOI: 10.1177/1074248420958973.
41. Barbara G., Grover M., Bercik P. et al. Rome Foundation Working Team Report on Post-Infection Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology.* 2019;156(1):46–58.e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.07.011.
42. Гаус О.В., Ливзан М.А. СРК: что мы знаем о симптомах сегодня? *Consilium Medicum.* 2019;21(8):42–48. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190512.  
[Gaus O.V., Livzan M.A. IBS: what do we know about the symptoms today? *Consilium Medicum.* 2019;21(8):42–48 (in Russ.). DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190512.
43. Schmulson M., Ghoshal U.C., Barbara G. Managing the Inevitable Surge of Post-COVID-19 Functional Gastrointestinal Disorders. *Am J Gastroenterol.* 2021;116(1):4–7. DOI: 10.14309/ajg.000000000001062.
44. Jones M.P., Tack J., van Oudenhove L. et al. Mood and Anxiety Disorders Precede Development of Functional Gastrointestinal Disorders in Patients but Not in the Population. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2017;15(7):1014–1020.e4. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.12.032.
45. Ливзан М.А., Гаус О.В., Турчанинов Д.В., Попелло Д.В. Синдром абдоминальной боли в молодежной среде: распространенность и факторы риска. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;170(10):12–17. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-12-17.  
[Livzan M.A., Gaus O.V., Turchaninov D.V., Popello D.V. Abdominal Pain Syndrome in Youth: Prevalence and Risk Factors. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2019;170(10):12–17 (in Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-12-17.
46. Gloster A.T., Lamniso D., Lubenko J. et al. Impact of COVID-19 pandemic on mental health: An international study. *PLoS One.* 2020;15(12):e0244809. DOI: 10.1371/journal.pone.0244809.
47. Ferreira N., Mikocka-Walus A., van Tilburg M.A.L. et al. The impact of the coronavirus (COVID-19) pandemic on individuals with gastrointestinal disorders: A protocol of an international collaborative study. *J Psychosom Res.* 2021;148:110561. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2021.110561.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Гаус Ольга Владимировна** — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней, начальник управления по развитию регионального здравоохранения и медицинской деятельности ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0001-9370-4768.

**Ливзан Мария Анатольевна** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0002-6581-7017.

**Контактная информация:** Гаус Ольга Владимировна, e-mail: gaus\_olga@bk.ru.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила** 27.05.2021.

**Поступила после рецензирования** 22.06.2021.

**Принята в печать** 15.07.2021.

**ABOUT THE AUTHORS:**

**Olga V. Gaus** — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, Department of Occupational Diseases, Head of the Department for the Development of Regional Healthcare and Medical Activities, Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9370-4768.

**Maria A. Livzan** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Rector, Omsk state Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6581-7017.

**Contact information:** Olga V. Gaus, e-mail: gaus\_olga@bk.ru.

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

**Received** 27.05.2021.

**Revised** 22.06.2021.

**Accepted** 15.07.2021.

ИЗЖОГА  
ОТРЫЖКА  
БОЛЬ  
ТЯЖЕСТЬ  
ВЗДУТИЕ  
ДИАРЕЯ  
ЗАПОР

# РЕБАГИТ®

СПОСОБСТВУЕТ УСТРАНЕНИЮ ПОВЫШЕННОЙ  
ПРОНИЦАЕМОСТИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ –  
ОСНОВНОЙ ПРИЧИНЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖКТ  
И ДРУГИХ БОЛЕЗНЕЙ<sup>1, 2, 3, 4, 5</sup>



Ребамипид включен в Консенсус экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров:  
Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 (COVID-19) у пациентов пожилого и старческого возраста:  
особенности профилактики, диагностики и лечения.

PRO.MED.CS  
Praha a.s.  
[www.rebagit.ru](http://www.rebagit.ru)

## ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ И МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

1. Lijima K. et al. Rebamipide, a Cytoprotective Drug, Increases Gastric Mucus Secretion in Human: Evaluations with Endoscopic Gastrin Test, Dig Dis Sci. 2009 Jul; 54 (7): 1500-1507.  
2. Suzuki T. et al., «Prophylactic effect of rebamipide on aspirin-induced gastric lesions and disruption of tight junctional protein zonula occludens-1 distribution», J Pharmacol Sci, 2008 Mar;106(3):469-77.  
3. Kleine A. et al. Stimulation of prostaglandin biosynthesis mediates gastroprotective effect of rebamipide in rats. Dig Dis Sci. 1993;38:1441-1449.  
4. Tarnawski AS et al. Rebamipide activates genes encoding angiogenic growth factors and Cox2 and stimulates angiogenesis: a key to it ulcer healing action?. Dig Dis Sci. 2004 Feb;49(2):202-9.  
5. Боровкова Н.Ю., Буянова М.В. и др. Особенности аспирина-индуцированных поражений желудочно-кишечного тракта у больных хронической ишемической болезнью сердца и возможные пути их коррекции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19 (2): 2463. Уполномоченный представитель держателя РУ в РФ: ЗАО «ПРО.МЕД.ЦС», 115193, г. Москва, ул. 7-я Кожуховская, д. 15, стр. 1. Тел./факс: (495) 679-07-03, (985) 993-04-15; info@promedics.ru