

Желудочно-кишечные симптомы у инфицированных SARS-CoV-2: акцент на повышенную проницаемость слизистой оболочки

Е. Ю. Еремина

ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», г. Саранск

РЕЗЮМЕ

В статье приводятся данные о распространенности гастроинтестинальной симптоматики у пациентов с COVID-19, механизмах ее развития, влиянии на течение заболевания и тактике медикаментозной терапии. Отмечается, что персистенция вируса SARS-CoV-2 в кишечнике может быть ответственна за увеличение длительности заболевания и развитие мультиорганных поражений, поскольку кишка, с одной стороны, является местом проникновения и репликации вируса SARS-CoV-2, а с другой – потенциальным источником распространения вируса благодаря повышенной кишечной проницаемости на фоне инфекции и нарушенного микробиоценоза. Исходя из этого представляется патогенетически обоснованным использование в комплексной терапии пациентов препаратов, способствующих нормализации кишечного микробиоценоза и кишечной проницаемости.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: коронавирусная инфекция, желудок, кишечник, лечение.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Gastrointestinal symptoms in SARS-CoV-2 infected: emphasis on increased mucosal permeability

E. Yu. Eremina

Mordovia State University n.a. N.P. Ogarev, Saransk, Russia

SUMMARY

The article presents data on the prevalence of gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19, the mechanisms of its development, the impact on the course of the disease and the tactics of drug therapy. It is noted that the persistence of the SARS-CoV-2 virus in the intestine may be responsible for an increase in the duration of the disease and the development of multi-organ lesions, since the intestine, on the one hand, is the site of penetration and replication of the SARS-CoV-2 virus, and on the other, is a potential source of virus spread due to increased intestinal permeability against the background of infection and disturbed microbiocenosis. Based on this, it seems pathogenetically justified to use drugs in the complex therapy of patients that contribute to the normalization of intestinal microbiocenosis and intestinal permeability.

KEY WORDS: coronavirus infection, stomach, intestines, treatment.

CONFLICT OF INTEREST. The author declares no conflict of interest.

Несмотря на очевидную доминанту респираторной симптоматики у большинства клинически манифестных больных с COVID-19, у части пациентов (по разным данным, от 18 до 50,5% [1–4]) с подтвержденной коронавирусной инфекцией и примерно у каждого четвертого госпитализированного пациента с COVID-19 [5] в дебюте заболевания отмечается симптоматика со стороны желудочно-кишечного тракта. Она может сочетаться с респираторными проявлениями заболевания или же часть времени протекать в моноварианте. Приводятся данные о том, что у 3–10% инфицированных SARS-CoV-2 пациентов заболевание вначале характеризовалось исключительно гастроинтестинальными симптомами – тошнотой, рвотой, диареей, абдоминальными болями, потерей аппетита, а респираторная симптоматика появлялась позднее [3, 6]. По данным L. Pan *et al.* [3], симптомы, ассоциируемые с патологией пищеварительной системы, встречались в 50,5% случаев, в том числе в 78,6% отмечалось отсутствие аппетита вплоть до анорексии, в 3,9% – рвота, в 1,9% – абдоминальная боль и в 34% – диарея. При легком течении COVID-19 диарея была самым частым

желудочно-кишечным симптомом и у каждого пятого пациента – первым симптомом болезни. Длительность диареи, развившейся в дебюте инфекции SARS-CoV-2, составляла от 1 до 14 дней, со средней продолжительностью 5 дней и частотой дефекаций 4–6 раз в день [3].

Развитие гастроинтестинальной симптоматики в дебюте заболевания обусловлено тропизмом SARS-CoV-2 к желудочно-кишечному тракту [1–4]. Обнаружение РНК SARS-CoV-2 и внутриклеточного окрашивания вирусного нуклеокапсидного белка в цитоплазме клеток железистого эпителия желудка и эпителиоцитов кишечника позволило предположить, что SARS-CoV-2 напрямую заражает эти клетки желудочно-кишечного тракта, чем и объясняется соответствующая симптоматика [7]. Вирусы инфицируют железистые и покровные эпителиальные клетки кишечника, используя экспрессированные рецепторы и другие условия для внутриклеточной репликации [8]. После проникновения вируса в цитоплазму эпителиоцитов синтезируются вирусспецифические РНК и белки для сборки новых вирионов, которые могут распространяться по желудочно-кишечному тракту. Обнаружение вирусной РНК в фекалиях

позволило предположить, что инфекционные вирионы секретируются из инфицированных вирусом клеток желудочно-кишечного тракта [9, 10]. Это послужило свидетельством дополнительного фекально-орального пути распространения вируса *SARS-CoV-2* [8,9].

Пациенты с гастроинтестинальными симптомами имеют более длительное время от начала заболевания до госпитализации, чем пациенты без подобных симптомов (9,0 против 7,3 дня). По мере того как тяжесть заболевания возрастает, гастроинтестинальные симптомы становятся также более выраженными. Такие пациенты в большей степени нуждаются в антимикробной терапии, чем те, у кого не было симптомов со стороны органов пищеварения, имеют в среднем более высокий уровень сывороточных АСТ и АЛТ, более низкое количество моноцитов, более длительное протромбиновое время [3].

Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют предположить, что в развитии кишечной симптоматики у пациентов, инфицированных *SARS-CoV-2*, имеют значение несколько подчас синергично действующих факторов. К ним относятся прямое влияние вируса на кишечные эпителиоциты, вирус-ассоциированное нарушение кишечного микробиоценоза с избыточным ростом патогенной флоры, повреждение кишечника вследствие системного и местного гипериммунного ответа, бактериальная и вирусная транслокация на фоне повышенной проницаемости эпителия, нарушение микроциркуляции в стенке кишки, гипоксия и неблагоприятные эффекты медикаментозной терапии [8, 11]. При этом вирус может поражать желудочно-кишечный тракт несколькими путями: с помощью рецептор-опосредованного проникновения в клетки, посредством индукции воспаления и изменения проницаемости слизистой оболочки, за счет изменения состава микробиоты кишечника. Перечисленные факторы способствуют нарушению оси «кишка – легкие», персистенции и прогрессированию респираторной симптоматики [12]. Благодаря сложной комбинации патогенетических механизмов повреждения тканей, инициируемых вирусом *SARS-CoV-2*, воспалительный процесс в кишечнике может принимать затяжной характер, распространяясь на лимфатические пути, мезентериальные лимфатические узлы и кровеносные сосуды [13], поддерживая системное воспаление. Это косвенно подтверждает тот факт, что в мазках из прямой кишки вирус выявляют дольше, чем в мазках из рото- и носоглотки: у большинства взрослых больных – на протяжении 10 дней, а иногда и позже, особенно у получающих глюкокортикостероиды, а также у детей [14]. Описаны случаи выделения вирусов из кишечника на протяжении полутора месяцев [15]. Одновременно фиксируется увеличение мезентериальных ишемических осложнений у больных без иных предпосылок к их возникновению [16–18].

Персистенция вируса *SARS-CoV-2* в кишечнике может быть ответственна за увеличение длительности заболевания и развитие мультиорганных поражений, поскольку кишка, с одной стороны, является местом проникновения и репликации вируса *SARS-CoV-2*, а с другой – потенци-

альным источником распространения вируса благодаря повышенной кишечной проницаемости на фоне инфекции и нарушенного микробиоценоза [19–21]. Все это обуславливает необходимость мониторинга желудочно-кишечной симптоматики в течение острого периода заболевания, а также в течение 4–8 недель после купирования респираторных проявлений болезни в так называемом постковидном периоде [9, 22]. Актуальность пролонгированного мониторинга пациентов с COVID-19, имеющих желудочно-кишечную симптоматику, обусловлена еще и возросшей в период пандемии частотой антибиотикоассоциированных поражений кишечника, в том числе псевдомембранозного колита.

Широкое и зачастую необоснованное назначение антибактериальных препаратов в начале пандемии COVID-19 внесло негативную лепту в участвовавшие случаи тяжелых колитов в период инфекции *SARS-CoV-2*, а также в постковидном периоде. Согласно нашим данным, у абсолютного большинства пациентов с псевдомембранозным колитом его развитию предшествовала антибактериальная терапия, назначаемая на этапе амбулаторного лечения и (или) в стационаре. Среди проанализированных 214 пациентов до момента диагностирования псевдомембранозного колита антибиотики принимали амбулаторно 196 пациентов, в том числе азитромицин – 73, амоксициллин с клавулановой кислотой – 37, азитромицин + цефтриаксон – 11, цефиксим – 8, левофлоксацин – 3, цефтриаксон + левофлоксацин – 3, азитромицин + левофлоксацин – 2, цефтриаксон – 1, амоксициллин + левофлоксацин – 1, ципрофлоксацин – 1. В стационаре антибиотики получали 128 пациентов, из которых 72 принимали их и до госпитализации: азитромицин – 30, цефтриаксон – 29, левофлоксацин – 30, цефтриаксон + левофлоксацин – 11, азитромицин + цефтриаксон – 10, цефтриаксон + меропенем – 2, амоксициллин с клавулановой кислотой + левофлоксацин – 5, разные комбинации (азитромицин + цефотаксим + левофлоксацин; азитромицин + цефепим, амоксициллин с клавулановой кислотой + эритромицин, амоксициллин с клавулановой кислотой + азитромицин) – 11 пациентов. Вместе с тем были зарегистрированы единичные случаи псевдомембранозного колита у пациентов с COVID-19, не связанные напрямую с приемом антибактериальных препаратов и (или) предшествующим пребыванием в условиях стационара.

Клиническая картина у анализируемых больных была в целом типичной для псевдомембранозного колита и в 78,5% случаев характеризовалась рецидивами. При колоноскопии чаще всего отмечалось тотальное поражение толстой кишки, начиная с купола слепой кишки и до ректосигмоидного угла, с преимущественным поражением нисходящей ободочной кишки и в половине случаев – с интактной прямой кишкой. На фоне различной выраженности воспаления отмечались единичные геморрагии. Псевдомембраны отличались значительными размерами, склонностью к слиянию, тонус кишки и сфинктеров, как правило, был резко снижен. Гистологическая картина слизистой ободочной кишки характеризовалась неспецифическими изменениями различной степени вы-

раженности: лимфо-плазмочитарной инфильтрацией, отеком стромы, гиперплазией желез, мукоидизацией эпителия, микротромбозами, а также десквамацией эпителия, некрозами и скоплением фибринозного экссудата на поверхности слизистой оболочки. Связь патологии с инфекцией *Clostridium difficile* (по данным исследования кала на токсины А и В *Clostridium difficile*) прослеживалась лишь в 8,6% случаев.

Существенное значение в развитии тяжелых поражений кишечника и системных осложнений у инфицированных SARS-CoV-2 пациентов принадлежит нарушению кишечного микробиоценоза. В исследовании Xu *et al.* [23] установлено, что кишечный дисбиоз с уменьшением уровней *Lactobacilli* и *Bifidobacteria* наблюдался у 18% больных COVID-19 в ранней стадии и у 53% – в поздних стадиях заболевания. Нарушение количественного и качественного состава микрофлоры сопровождалось развитием воспаления в кишечнике с увеличением количества Ес-клеток, уровня провоспалительных цитокинов, изменением проницаемости кишечной стенки, моторики кишки и висцеральной гипералгезией.

Университет Гонконга провел исследование лабораторных образцов от 100 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19, чтобы выяснить, связана ли микробиота кишечника с тяжестью инфекционного процесса [24]. Оказалось, что микробиом кишечника у пациентов с COVID-19 и у неинфицированных имел значительные отличия, причем независимо от того, принимались ли пациентами лекарственные препараты. Было установлено, что некоторые микроорганизмы-комменсалы с известными иммуномодулирующими свойствами, такие как *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale* и часть бифидобактерий у пациентов с коронавирусной инфекцией были представлены ограниченно. Нарушение состава микробиоты коррелировало с более тяжелым течением COVID-19 и повышением в крови концентрации воспалительных цитокинов, С-реактивного белка, ЛДГ, АСТ и ГГТП [24]. Измененный состав микробиоты сохранялся в течение 30 дней после разрешения респираторных симптомов инфекции SARS-CoV-2.

Представляется очевидным, что инфекция SARS-CoV-2, а также назначаемая в связи с инфекцией и ее осложнениями медикаментозная терапия способны модифицировать состав кишечной микробиоты у человека. Снижение уровня комменсальных бактерий с важными физиологическими функциями, такими как продукция бутирата, способствует избыточному росту в кишечнике условно патогенных и патогенных бактерий (в числе которых и *Clostridium difficile*), грибов, которые в комплексе с прямым воздействием инфекции SARS-CoV-2 на эпителиоциты кишечника, нарушениями, опосредованными АПФ2, оксидативным стрессом и гипоксией, изменениями кишечной нервной и иммунной систем и повышением уровня провоспалительных цитокинов могут привести к серьезной патологии кишечника у пациентов с COVID-19 на любом этапе заболевания. Перечисленными механизмами можно объяснить появление большого количества пациентов с псевдомембранозным колитом на фоне пандемии, ко-

торый в доковидный период встречался крайне редко. В этой связи представляется очевидной необходимостью своевременной коррекции желудочно-кишечных симптомов у инфицированных SARS-CoV-2 пациентов с учетом высокой степени вероятности формирования тяжелых форм колита, сопровождающихся высокой летальностью. При этом приходится учитывать, что диагностические возможности у таких пациентов в силу объективных и субъективных обстоятельств в период пандемии COVID-19 ограничены. Особенно это касается эндоскопических методов исследования, которые следует назначать лишь по строгим показаниям.

В этих условиях лечебный подход к коррекции желудочно-кишечных симптомов у пациентов с COVID-19 должен быть тщательно выверенным. Нерезко выраженные симптомы могут быть купированы минимальным набором симптоматических средств – алюминийсодержащими антацидами, оказывающими холеадсорбционный и закрепляющий эффект при диарее; энтеросорбентами (смектит, энтеросгель, полифепан), которые могут связывать и нейтрализовывать токсины в просвете толстой кишки. Показано назначение пробиотика, содержащего *Saccharomyces boulardii* или лактосодержащих пробиотиков (*Lactobacillus rhamnosus*), применение которых может снизить заболеваемость антибиотико-ассоциированной диареей и является перспективным направлением лечения и профилактики инфекции *Clostridium difficile* [25]. Всемирная гастроэнтерологическая организация (WGO) рекомендует для профилактики *Clostridium difficile* – ассоциированной диареи и рецидивов заболевания пробиотики, содержащие штаммы *Lactobacillus acidophilus* (*Lactobacillus acidophilus* CL1285, *Lactobacillus acidophilus* NCFM 109 и др.), *Lactobacillus casei* (*Lactobacillus casei* LBC 80R и *Lactobacillus casei* DN 114), *Lactobacillus rhamnosus* HN 001, *Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus*, *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, *Bifidobacterium spp.*, а также пребиотик олигофруктозу [26]. При легких формах поражения кишечника в спокойном постковидном периоде целесообразно применение пищевых волокон, вначале – растворимых, затем нерастворимых. Пищевые волокна в неизменном виде попадают в толстую кишку, где под воздействием микробиоты метаболизируются до короткоцепочечных жирных кислот – главного источника энергии для колоноцитов, которые стимулируют пролиферацию клеток, образование слизи и кровотока в слизистой оболочке кишечника.

С осторожностью следует относиться к применению лоперамида, спазмолитиков и холинолитиков у пациентов с желудочно-кишечными проявлениями COVID-19, а при диагностированном псевдомембранозном колите (равно как и при отсутствии эндоскопической верификации диагноза) назначение данных препаратов может быть нежелательным из-за риска развития токсической дилатации толстой кишки. Назначение лоперамида должно быть ограничено 1–2 днями, поскольку может задерживать выделение вируса и эндотоксинов, способствуя тем самым персистенции иммунно-воспалительного процесса в кишечнике и соответственно системного воспаления. В от-

Таблица 1
Результаты метаанализа [29]

Автор и страна исследования	Неблагоприятные клинические исходы	
	Вероятность развития осложнений у пациентов, принимавших ИПП, %	Вероятность развития осложнений у пациентов, не принимавших ИПП, %
McKeigue, Шотландия	8,4	5,4
Ramachandran, США	34,8	16
Lee, Корея	18,4	12
Luxenburger, Германия	48,4	20
Li, Китай	44,2	9,8

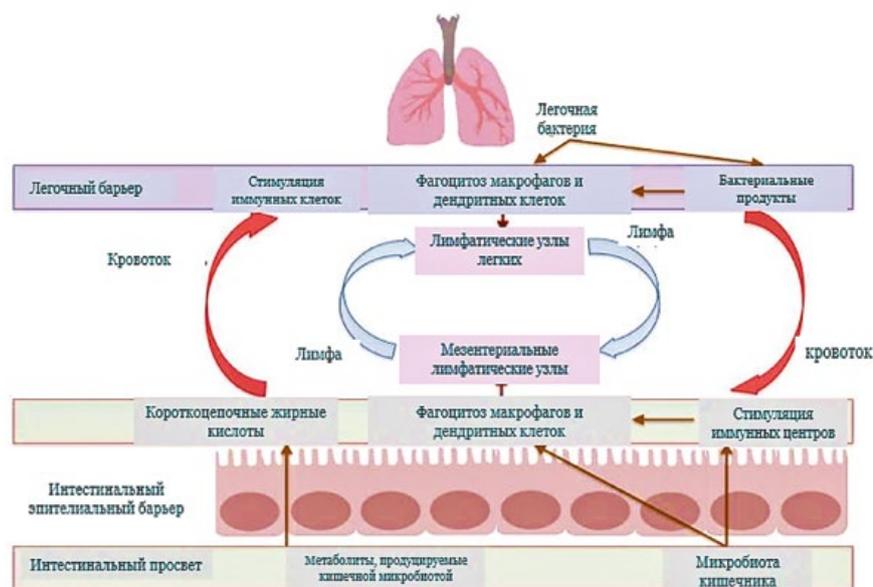


Рисунок 1. Двухнаправленная «кишечно-легочная ось» [33].

сутствии очевидных и жизненных показаний не следует назначать пациентам с COVID-19 для купирования симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта и профилактики нежелательных явлений медикаментозной терапии ингибиторы протонной помпы. Результаты корейского общенационального когортного исследования [27] показали, что текущее и прошлое использование ингибиторы протонной помпы не увеличивает восприимчивость к инфекции *SARS-CoV-2*, как предполагалось ранее. Однако текущее использование этих препаратов ассоциируется с худшими исходами COVID-19.

Согласно исследованию ученых Фрайбургского университета, применение ингибиторы протонной помпы является негативным прогностическим фактором для развития вторичных инфекций при COVID-19 [28]. Специалисты Международного медицинского университета Куала-Лумпура (Малайзия), заинтересовавшись этой работой, провели метаанализ нескольких исследований, чтобы оценить связь между приемом ингибиторы протонной помпы и неблагоприятным исходом COVID-19 [29]. В метаанализ были включены пять исследований, в которых анализировались данные 37372 пациентов (табл. 1).

Эксперты заключили, что подавление выработки соляной кислоты у пациентов с COVID-19 вызывает или усугубляет избыточный бактериальный рост в кишечнике, приводящий в условиях нарушенной кишечной проницаемости к бактериальной или вирусной транслокации и развитию неблагоприятных исходов, в том числе вторичной пневмонии. Была принята рекомендация о том, что решение о прекращении приема ингибиторы протонной помпы пациентами с COVID-19 должно основываться на индивидуальной оценке риска и пользы от их применения [30].

Тактика лечения клинически выраженной диареи в дебюте коронавирусной инфекции основана на ее преимущественно секреторном и экссудативном генезе, характерном для энтеротропных вирусов [31]. В связи с этим в лечении таких пациентов, наряду с вышеперечисленными препаратами, используется пероральная или парентеральная регидрация. Для неспецифической санации кишечника могут быть применены кишечные антисептики (нифуразел или нифуроксазид), а также кишечный антибиотик рифаксимин на 7–14 дней. При отсутствии эффекта целесообразно рассмотреть вопрос о назначении аminosалицилатов (сульфасалазин, месалазин). В качестве препарата-цитопротектора обосновано применение ребамипида (Ребагита) по 100 мг 3 раза в день на 4–8 недель.

В связи с растущим в последнее время беспокойством по поводу безопасности ингибиторы протонной помпы при коронавирусной инфекции и в постковидном периоде, терапия Ребагитом представляется альтернативным вариантом лечения пациентов, имеющих гастроинтестинальные симптомы, а также профилактики нежелательных явлений медикаментозной терапии на желудочно-кишечный тракт [20]. Применение Ребагита пациентами с новой коронавирусной инфекцией патогенетически обосновано его универсальным цитопротективным действием в отношении слизистой оболочки пищевода, желудка и кишечника, а также доказанной способностью уменьшать повышенную проницаемость слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта [32].

Повышенная проницаемость кишечной слизистой в настоящее время рассматривается как один из основных факторов развития и прогрессирования многих заболеваний не только пищеварительной системы, но и других органов и систем. Увеличение проницаемости слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта под воздействием вируса приводит к транслокации микробных компонентов, а также метаболитов, в числе которых короткоцепочечные жирные кислоты, продуцируемые бактериями кишеч-

ника, вызывая системный и местный воспалительный иммунный ответ посредством распространения через кровотока и лимфатическую систему. Данный иммунный ответ может затрагивать различные органы, в том числе легкие и повторно – кишечник, поскольку они являются сложно связанными взаимными влияниями органами (рис. 1) [33].

Множество факторов способствуют повышению проницаемости кишечника. К ним относятся прямое повреждение энтероцитов SARS-CoV-2, системная воспалительная реакция и ишемия стенки кишечника, вторичная по отношению к связанной с SARS-CoV-2 эндотелиальной дисфункции. Увеличение проницаемости приводит к транслокации микробных компонентов, таких как MAMPs (микробно-ассоциированный молекулярный паттерн), вызывая воспалительный иммунный ответ TLR-экспрессирующими клетками брыжейки жира (в основном макрофагами и адипоцитами). Провоспалительные цитокины, продуцируемые брыжеечным жиром, опосредуют системное воспаление и усугубляют острый респираторный дистресс-синдром (рис. 2) через брыжеечный лимфодренаж [34].

Повышенная кишечная проницаемость ассоциирована с более тяжелым течением COVID-19, включая полиорганную недостаточность [34]. При этом установлено, что у пациентов с системной воспалительной реакцией отмечается повышенная проницаемость даже в отсутствии желудочно-кишечных симптомов. В этой связи принципиально важно начать принимать ребамипид (Ребагит) уже на ранних стадиях заболевания, поскольку увеличение проницаемости слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, развившееся под влиянием вируса, может быть причиной развития не только местных воспалительно-деструктивных изменений в кишечной слизистой, но и персистенции системного воспаления, развития полиорганных поражений, а следовательно, усугублять тяжесть состояния больных [35]. В этой связи назначение препарата, способного

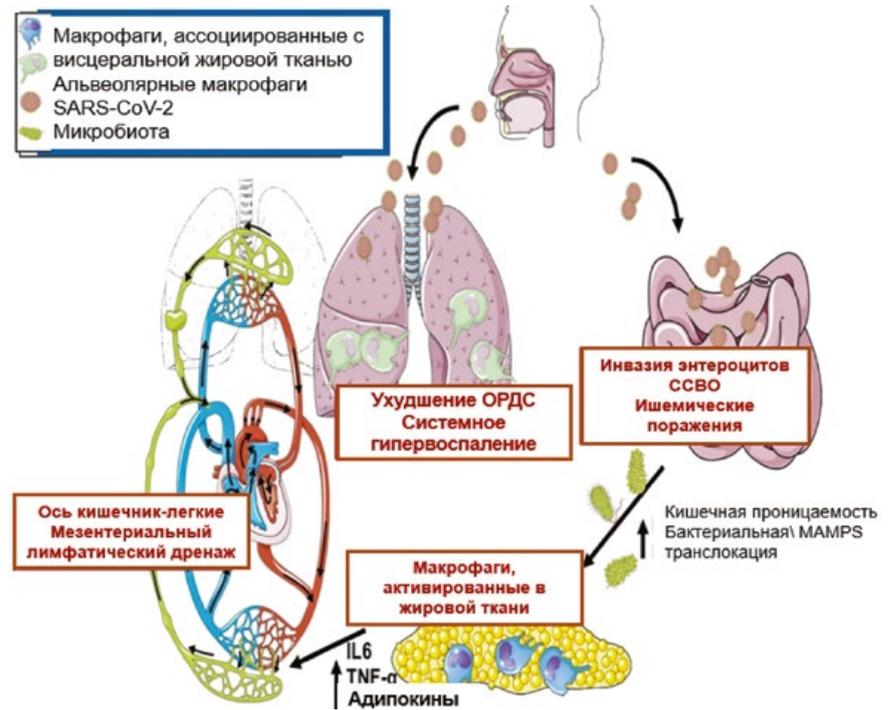


Рисунок 2. Увеличение проницаемости ЖКТ под воздействием вируса может опосредовать системное воспаление и усугублять острый респираторный дистресс-синдром [34].

ограничить повышенную проницаемость слизистой желудочно-кишечного тракта и бактериально-вирусную транслокацию, представляется патогенетически обоснованным.

Ребамипид включен ведущими специалистами-гастроэнтерологами в клинические рекомендации российских профессиональных ассоциаций по лечению и профилактике коронавирусной инфекции как препарат базисной терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта, снижающий как риск заражения, так и риск отдаленных последствий инфекции [11, 12, 31, 36, 37]. Учитывая, что курсовой прием ребамипида (Ребагита) способствует восстановлению слоя слизи на поверхности эпителиоцитов и при этом не снижает кислотообразующую функцию желудка, имеются веские предпосылки для использования препарата в период пандемии с целью защиты слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта от проникновения коронавируса, а также для лечения и профилактики медикаментозно-индуцированных поражений пищевода, желудка и кишечника.

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования, показали, что механизм действия ребамипида многогранен. Цитопротективный эффект обусловлен способностью препарата стимулировать синтез простагландинов, прежде всего E2 и G12, а также желудочной слизи и гликопротеинов – основных факторов защиты слизистой оболочки [38]. Доказана способность препарата повышать экспрессию эпидермального фактора роста и его рецепторов – стимуляторов пролиферации эпителия, подавлять активацию нуклеарного фактора κB, что приводит к блокаде продукции провоспалительных цитокинов, в том числе интерлейкина-8 (ИЛ-8), ответственного за миграцию нейтрофилов и других клеток в зону воспаления в местах проникновения патогена, а также хемокинов. Ребамипид обладает антиоксидантными свойствами – способствует уменьшению продукции свободных радикалов и ингибированию продуктов оксидативного стресса [39, 40]. Показана способность препарата защищать клетки эпителия от повреждающего действия желчных кислот [41].

Благодаря перечисленным эффектам ребамипид (Ребагит) продемонстрировал эффективность при лечении различных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Многоцентровое рандомизированное одиночное слепое

платцебо-контролируемое исследование Soon Man Yoon *et al.* показало, что ребамипид значительно повышает эффективность терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, снижает риск ее рецидивов [42], а также уменьшает риск развития пищевода Барретта [43].

Назначение Ребагита способствует эффективному устранению симптомов функциональной и органической диспепсии [44]. Благодаря восстановлению целостности эпителиального барьера желудка ребамипид способствует регрессу клинических, эндоскопических и гистологических признаков хронического гастрита. При этом уменьшается выраженность симптомов, степень повреждения и воспаления слизистой оболочки, восстанавливается целостность эпителиального барьера [45, 46].

Ребамипид способствует улучшению кровоснабжения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и ее барьерной функции, оказывает противовоспалительное и протекторное действие при воздействии на слизистую желудочно-кишечного тракта этанола, кислот, щелочей, ацетилсалициловой кислоты и НПВП [39].

При аспирин-индуцированных поражениях тонкой кишки в эксперименте использование ребамипида способствует улучшению состояния кишечной стенки за счет стимулирования пролиферации эпителиоцитов и регенерации эпителиальных повреждений тонкой кишки путем регулирования экспрессии ЦОГ-2 и накопления β -катенина [47]. Предполагается также, что ребамипид может быть использован в качестве профилактики НПВП-гастропатии и энтеропатии путем модуляции микробиоты и подавления воспаления слизистой оболочки в тонкой кишке за счет снижения активности экспрессии генов ФНО- α и двойной оксидазы-2 [48]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании K. Tozawa и соавт. (2014) на здоровых добровольцах была установлена эффективность ребамипида при вызванных аспирином и клопидогрелем повреждениях слизистой оболочки желудка [49]. Использование видеокапсульной эндоскопии позволило установить протективный эффект ребамипида при эрозивно-язвенных, в том числе НПВП-индуцированных поражениях слизистой оболочки не только для гастродуоденальной зоны, но и для всей тонкой кишки [50].

Позитивное влияние ребамипида на слизистую оболочку толстой кишки было подтверждено в эксперименте [51]. В корейском экспериментальном исследовании продемонстрировано, что применение ребамипида значительно уменьшает проявления острого радиационно-индуцированного колита, оказывает противовоспалительный эффект, защищает от бактериальной транслокации, увеличивает количество бокаловидных клеток в слизистой оболочке толстой кишки и стимулирует их дифференцировку, повышает экспрессию муцина-2 в колоноцитах, способствует восстановлению плотных межклеточных контактов, что в итоге приводит к устранению повышенной проницаемости кишечной стенки и восстановлению целостности кишечного барьера [52].

В клинических исследованиях ребамипид продемонстрировал эффективность в отношении купирования симптомов и восстановления структуры слизистой оболочки кишечника при синдроме раздраженного кишечника, что сделало его применение актуальным при данном заболевании в том числе в условиях коронавирусной инфекции [36].

В рандомизированном мультицентровом пилотном исследовании H. Ogata *et al.* продемонстрирована эффективность и безопасность ребамипида в лечении активного дистального язвенного колита, сопоставимая с месалазином [53]. Одновременно было установлено, что 12-недельное лечение ребамипидом привело к ремиссии язвенного колита у 81,8% пациентов. Из них 63% пациентов решили продолжить лечение ребамипидом для пролонгирования эффекта.

Как известно, входными воротами для коронавируса являются эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника. Вирус проникает в клетки-мишени, имеющие рецепторы АПФ2. Рецепторы АПФ2 представлены в эпителии дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, поэтому органы дыхания и пищеварения одинаково восприимчивы к этой инфекции. Основной и более быстро достижимой мишенью для вируса являются альвеолярные клетки II типа легких, поскольку в желудочно-кишечном тракте присутствуют естественные защитные механизмы, затрудняющие проникновение вируса в клетку. К таковым относят нормальную кислотность желудка и слой слизи, покрывающий эпителий. Соляная кислота уничтожает большую часть вирусов, а слой слизи препятствует контакту вируса с мишенью – рецептором АПФ2.

Однако в силу различных причин (пожилой возраст, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, прием ингибиторов протонной помпы и т. д.) защита гастроинтестинальной слизистой может быть ослаблена, что повышает риск инфицирования коронавирусом. Учитывая, что ребамипид восстанавливает слой слизи на поверхности эпителиоцитов и при этом не снижает кислотообразующую функцию желудка, имеются веские предпосылки для использования препарата в период пандемии с целью защиты слизистых оболочек от проникновения коронавируса, а также для лечения и профилактики медикаментозно-индуцированных поражений пищевода, желудка и кишечника.

Результаты ранее выполненных исследований [54–57] указывают на то, что защитное действие ребамипида распространяется не только на слизистую желудочно-кишечного тракта, но и на эпителиоциты носоглотки и дыхательных путей, где он также восстанавливает толщину слоя слизи и препятствует проникновению вируса в клетку. Для защиты слизистых оболочек в период пандемии коронавирусной инфекции ребамипид следует назначать по той же схеме, что и при лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта: по 1 таблетке (100 мг) 3 раза в день в течение 4–8 недель. Применение ребамипида целесообразно для пациентов из группы риска, имеющих хронические заболевания желудочно-

но-кишечного тракта и печени, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также у лиц, длительно принимающих нестероидные противовоспалительные и антитромбоцитарные препараты [57].

Неблагоприятный прогноз связан с развитием у пациентов с COVID-19 псевдомембранозного колита, характеризующегося тяжелым, рецидивирующим течением, с быстрым формированием гипопроteinемии, гипоальбуминемии, нарушением водно-электролитного обмена и полиорганной недостаточностью. В этом случае для подавления роста патогенной флоры, в том числе *Clostridium difficile*, назначаются метронидазол (250 мг 4 раза в день или 500 мг 3 раза в день) и ванкомицин, доза которого может варьировать от 500 мг (125 мг 4 раза в день) до 2 г в сутки (оптимально до 1,5 г в сутки) в зависимости от тяжести колита. Если основное заболевание пациента требует продолжения противомикробной терапии, то целесообразно заменить препараты на «менее колитогенные», такие как тигециклин, который является также препаратом выбора при сегментарном геморрагическом колите, вызываемом *Klebsiella oxytoca*. Для терапии диареи, связанной с *Clostridium difficile*, показан фидаксомицин, который превосходит ванкомицин и метронидазол в достижении стойкого разрешения симптоматики у пациентов с диареей, ассоциированной с *Clostridium difficile* [58], однако препарат пока не зарегистрирован в РФ.

Необходимыми условиями лечения пациентов с псевдомембранозным колитом являются адекватная регидратация и коррекция водно-солевого обмена. По показаниям осуществляется парентеральное питание, корректируется гипопроteinемия (гипоальбуминемия).

Терапия, назначаемая в связи с желудочно-кишечной симптоматикой инфицированным *SARS-CoV-2*, должна быть тщательно сопоставлена с терапией респираторных и в целом полиорганных проявлений COVID-19, включающей в себя различные сочетания противовирусных, нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикостероидов, антикоагулянтов, патогенредуцированной плазмы, препаратов биологической терапии и других, предусмотренных протоколами, утвержденными Минздравом РФ и клиническими рекомендациями профессиональных сообществ.

В завершении хотелось бы сказать о том, что пандемия COVID-19 во многом изменила наши представления о процессах, происходящих в организме вследствие вирусной агрессии. Однако остается еще много неясного в патогенезе многообразных расстройств, вызванных инфекцией *SARS-CoV-2* и затрагивающих практически все органы и системы. Что касается патологии желудочно-кишечного тракта, прямо или косвенно связанной с коронавирусной инфекцией, то и здесь предстоит еще большая работа. Пока же ясно лишь то, что мы столкнулись с новой и не вполне понятной патологией, требующей детального изучения в условиях междисциплинарного взаимодействия специалистов для решения актуальных лечебно-диагностических задач, обусловленных многообразием клинических вариантов инфекции

SARS-CoV-2 и постковидных расстройств, протекающих с вовлечением в патологический процесс практически всех органов и систем.

Список литературы / References

1. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; NEJMoa2002032. [cited 2020 Apr 16] Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2002032>.
2. Jin X, Lian J-S, Hu J-H, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*. 2020; [gutjnl-2020-320926](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320926) [cited 2020 Apr 13] Available from: <http://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gutjnl-2020-320926>.
3. Pan Lei, Mu Mi, Yang, Pengcheng et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *The American Journal of Gastroenterology*. 2020. Vol. 115 (5). P. 766–773. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000620.
4. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., et al. Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin [J/OL]. 2020 [2020-01-23]. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.22.914952v2>. DOI: 10.1101/2020.01.22.914952.
5. Ferm S, Fisher C, Pakala T, et al. Analysis of gastrointestinal and hepatic manifestations of SARS-CoV-2 infection in 892 patients in Queens, NY. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020. Vol. 18 (10). P. 2378–9.
6. Shahnaz Sultan, Osama Altayar, Shazia M. Siddique, et al. AGA Institute Rapid Review of the GI and Liver Manifestations of COVID-19, Meta-Analysis of International Data, and Recommendations for the Consultative Management of Patients with COVID-19. *Gastroenterology*. 2020. Vol. 159 (1). P. 320–334. e27.
7. Yuhao Zhang et al. New understanding of the damage of SARS-CoV-2 – infection outside the respiratory system. *Biomed Pharmacother*. 2020. Apr 28 110195. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110195.
8. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology*. 2020. Vol. 158 (6). P. 1518–9.
9. Xiao F, Tang M, et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020 Mar 3; <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.055>
10. Lijun C, Lou J, Bai Y et al. COVID-19 Disease with Positive Fecal and Negative Pharyngeal and Sputum Viral Tests. *American Journal of Gastroenterology*, preprint. https://journals.lww.com/ajg/Citation/Fulltext.aspx/COVID-19_Disease_With_Positive_Fecal_and_Negative.99371.aspx.
11. Сарсенбаева А. С., Лазебник Л. В. Диарея при COVID-19 у взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020. № 6 (178). С. 42–54. Sarzenbaeva A. S., Lazebnik L. B. Diarrhea in COVID-19 in adults. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020. No. 6 (178). P. 42–54.
12. Ивашкин В. Т., Зольникова О. Ю., Охлобыстин А. В. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020. № 30 (2). С. 7. Ivashkin V. T., Zolnikova O. Yu., Okhlobystin A. V. et al. New coronavirus infection (COVID-19) and the digestive system. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2020. No. 30 (2). P. 7.
13. Mönkemüller K, Fry L, Rickes S. COVID-19, coronavirus, SARS-CoV-2 and the small bowel. *Rev Esp Enferm Dig*. 2020. Vol. 112 (5). P. 383–8.
14. Ling Y, Xu SB, Lin YX, et al. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. *Chin Med J (Engl)*. 2020. Vol. 133 (9). P. 1039–43.
15. Wu Y, Guo C, Tang L, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020. Vol. 5 (5). P. 434–5.
16. Vartanoglu Aktokmakyan T, Tokocin M, Meric S, et al. Is mesenteric ischemia in COVID-19 patients a surprise? *Surg Innov*. 2020: 1553350620962892.
17. Cheung S, Quiva JC, Pillai A, et al. Superior mesenteric artery thrombosis and acute intestinal ischemia as a consequence of COVID-19 infection. *Am J Case Rep*. 2020. Vol. 21: e925753.
18. Parry AH, Wani AH, Yaseen M. Acute mesenteric ischemia in severe Coronavirus-19 (COVID-19): possible mechanisms and diagnostic pathway. *Acad Radiol*. 2020. Vol. 27 (8). P. 1190.
19. Trottein, F., Sokol, H., Potential causes and consequences of gastrointestinal disorders during a SARS-CoV-2 infection. *Cell Reports*. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.107915>.
20. Mathieu Uzzan et al. Why is SARS-CoV-2 infection more severe in obese men? The gut lymphatics – Lung axis hypothesis. *Medical Hypotheses*. 2020. Vol. 144: 110023.
21. Cholankeril George, Podboy Alexander, Alvaliotis Vasiliki Irene et al. Association of Digestive Symptoms and Hospitalization in Patients With SARS-CoV-2 Infection. *The American Journal of Gastroenterology*. 2020. Vol. 115 (7). P. 1129–1132. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000712.
22. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. Published online March 11, 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.3786.
23. Kaijin Xu, Hongliu Cai, Yihong Shen Management of corona virus disease-19 (COVID-19): the Zhejiang experience. 2020. Vol. 49 (1). P. 147–157. DOI: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.02.02.
24. Yun Kit Yeoh, Tao Zuo, Grace Chung-Yan Lui, et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*. 2021. Vol. 70 (4). P. 698–706. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323020.
25. Шельгин Ю. А., Алешкин В. .. Сухина М. А., и др. Клинические рекомендации Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и Общероссийской общественной некоммерческой организации «Ассоциация колопроктологов России» по диагностике, лечению и профилактике *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи. *Колопроктология*. 2018. № 3 (65). С. 7–23. DOI: 10.33878/2073-7556-2018-0-3-7-23.

- Shelygin Yu.A., Aleshkin V., Sukhina M.A., et al. Clinical guidelines of the National Association of Specialists in the Control of Infections Associated with the Provision of Medical Care, and the All-Russian public non-profit organization «Association of Coloproctologists of Russia» for diagnosis, treatment and prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea. *Coloproctology*. 2018. No. 3 (65). P. 7–23. DOI: 10.33878/2073-7556-2018-0-3-7-23.
26. Сказываева Е. В., Скалинская М. И., Бакулин И. Г. и др. Обновленные клинические рекомендации по инфекции Clostridium difficile Американского общества специалистов по инфекционным болезням (IDSA) и Американского общества специалистов в области эпидемиологии здравоохранения (SHEA): краткий обзор основных положений, критические замечания и возможные перспективы. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 201. № 165 (5). С. 3–14. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-3-14.
- Skazyvayeva E. V., Skalinskaya M. I., Bakulin I. G. Infectious Diseases Specialists of America (IDSA) and Health Epidemiology Society of America (SHEA) Updated Clinical Guidelines for Clostridium difficile Infection: A Summary of Key Points, Critiques, and Potential Perspectives. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 201. No. 165 (5). P. 3–14. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-3-14.
27. Li J., Cao J. et al. Risk Factors of Secondary Infections in Severe and Critical Patients Hospitalized with COVID-19: A Case-Control Study. *Research Square*. 2020. P. 1–9.
28. Luxenburger H., Sturm L., Biever P., et al. Treatment with proton pump inhibitors increases the risk of secondary infections and ARDS in hospitalized patients with COVID-19: coincidence or underestimated risk factor? *Journal of Internal Medicine*. 2021. Vol. 289 (1). P. 121–124.
29. Kow C. S., Hasan S. S. Use of proton pump inhibitors and risk of adverse clinical outcomes from COVID-19: a meta-analysis. *Journal of Internal Medicine*. 2021. Vol. 289 (1). P. 125–128.
30. McKeigue P. M., Kennedy S., Weir A. et al. Associations of severe COVID-19 with polypharmacy in the REACT-SCOT case-control study. *BMJ*. 2020. Preprint. P. 1–23.
31. 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, Драпкина О. М., Маев И. В., Бакулин И. Г. и др. Профилактическая медицина. 2020. Т. 23, № 3 (Приложение).
- Interim guidelines: «Diseases of the digestive system in the context of the novel coronavirus infection (COVID-19) pandemic.» Consensus of experts of the Inter-regional Public Organization «Society of Gastroenterologists and Hepatologists» North-West, the Russian Society for the Prevention of Non-communicable Diseases and the Specialized Commission for Therapy and General Medical Practice of the Ministry of Health of Russia. Drapkina O. M., Maev I. V., Bakulin I. G. and other Preventive medicine. 2020. Vol. 23, No. 3 (Appendix).
32. Ogata H, Kamada N, Inoue N et al. A randomized, multicentre pilot study comparing mesakazine enemas and rebamipide enemas for active ulcerative colitis. *Gut*. 2006. Vol. 55 (suppl. 5). A129.
33. Swadha Anand and Sharmila S. Mande. Diet, Microbiota and Gut-Lung Connection. *Front Microbiol*. 2018. Vol. 9. P. 2147.
34. Uzzan M. et al. Who is SARS-CoV-2 infection more severe in obese men? The gut lymphatics lung axis hypothesis. *Medical Hypotheses*. 2020. Vol. 144. P. 11002.
35. Ishihara K, Komuro Y, Nishiyama N et al. Effect of rebamipide on mucus secretion by endogenous prostaglandin-independent mechanism. *Drug Res*. 1992. Vol. 42. P. 1462–1466.
36. Гриневич В. Б., Кравчук Ю. А., Пель В. И. и др. Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19. Клинические рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России. *Экспериментальная и клин. гастроэнтерология*. 2020. № 179 (7). С. 4–51. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-179-7-4-51.
- Grinevich V. B., Kravchuk Yu. A., Pel' V. I. et al. Management of patients with diseases of the digestive system during the COVID-19 pandemic. *Clinical guidelines of the Scientific Society of Gastroenterologists of Russia. Experimental and clinical gastroenterology*. 2020. No. 179 (7). S. 4–51. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-179-7-4-51.
37. Воробьева Н. М., Ткачева О. Н. Плейотропные эффекты гастроэнтеропротектора ребамипида. *Терапия*. 2020. № 4. С. 142–151. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.4.142-151>.
- Vorobieva NM, Tkacheva ON. Pleiotropic effects of the gastroenteroprotector rebamipide. *Therapy*. 2020. No. 4. P. 142–151. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.4.142-151>.
38. Arakawa T, Higuchi K, Fujiwara Y et al. 15th Anniversary of Rebamipide: Looking Ahead to the New Mechanisms and New Applications. *Dig Dis Sci*. 2005. Vol. 50 (1). S3–S11. DOI: 10.1007/s10620-005-2800-9.
39. Kim H, Seo JY, Kim KH. Inhibition of lipid peroxidation, NF kappa B activation and IL-8 production by rebamipide in Helicobacter pylori-stimulated gastric epithelial cells. *Dig Dis Sci*. 2000. Vol. 45. P. 621–628. DOI: 10.1023/a:1005474013988.
40. Tamawski A, Arakawa T, Kobayashi K. Rebamipide treatment activates EGF and its receptor expression in normal and ulcerated gastric mucosa. The molecular mechanism of its ulcer healing action. *J Gastroenterol Hepatol*. 1997. Vol. 12 (suppl.): A221.
41. Watanabe S, Wang X-E, Hirose M. et al. Effects of rebamipide on bile acid induced inhibition of gastric epithelial repair in a rabbit cell culture model. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996. Vol. 10 (6). P. 927–932. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1996.105276000.
42. Soon Man Yoon et al. The effect of rebamipide in patients with gastroesophageal reflux disease, including non-erosive reflux disease: a multi-center, randomized, single-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2019. Vol. 156 (6). S5.
43. Yukie Kohata et al. Rebamipide Alters the Esophageal Microbiome and Reduces the Incidence of Barrett's Esophagus in a Rat Model. *Dig Dis Sci Springer Science*. 2015. Vol. 60 (9). P. 2654–61.
44. Mohamed Hasif Jaafar et al. Efficacy of Rebamipide in Organic and Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2018. Vol. 63. P. 1250–1260.
45. Marcellus Simadibrata et al. Antifree radical & antiinflammatory effect of rebamipide in chronic gastritis. *Open Journal of Gastroenterology*. 2013. Vol. 3. P. 72–77.
46. Chitapanarux T. et al. An open-labeled study of rebamipide treatment in chronic gastritis patients with dyspeptic symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Dig Dis Sci*. 2008. Vol. 53 (11). P. 2896–903.
47. Lai Y, Zhong W, Yu T., et al. Rebamipide Promotes the Regeneration of Aspirin-Induced Small-Intestine Mucosal Injury through Accumulation of β -Catenin. *PLoS One*. 2015. Vol. 10 (7): e0132031. DOI: 10.1371/journal.pone.0132031. eCollection 2015.
48. Satoshi Kurata, Takako Nakashima, Takako Osaki et al. Rebamipide protects small intestinal mucosal injuries caused by indomethacin by modulating intestinal microbiota and the gene expression in intestinal mucosa in a rat model. *J Clin Biochem Nutr*. 2015. Vol. 56 (1). P. 20–27.
49. Tazawa K., Oshima T., Okugawa T. et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Rebamipide for Gastric Mucosal Injury Taking Aspirin With or Without Clopidogrel. *Dig. Dis. Sci*. 2014. Vol. 59 (8). P. 1885–90.
50. Fujimori S., Takahashi Y., Gudis K. Rebamipide has the potential to reduce the intensity of NSAID-induced small intestinal injury: a double-blind, randomized, controlled trial evaluated by capsule endoscopy. *J. Gastroenterol*. 2011. Vol. 46 (1). P. 57–64.
51. H.Jing X Jianming I Xiaochang M Qiao Effect of rebamipide on colonic mucosal barrier of experimental colitis in mice. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2008. Vol. 14, Issue suppl. 1, Pages S34 https://academic.oup.com/ibdjournal/article-abstract/14/suppl_1/S34/4653935?redirectedFrom=fulltext
52. Jang H., Park S., Lee J. et al. Rebamipide alleviates radiation-induced colitis through improvement of goblet cell differentiation in mice. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018. Vol. 33 (4). P. 878–86. DOI: 10.1111/jgh.14021.
53. Ogata H, Kamada N, Inoue N et al. A randomized, multicentre pilot study comparing mesakazine enemas and rebamipide enemas for active ulcerative colitis. *Gut*. 2006. Vol. 55 (supl. 5): A129.
54. Lee S. Y., Kang E. J., Hur G. Y. et al. The inhibitory effects of rebamipide on cigarette smoke-induced airway mucin production. *Respir Med*. 2006. Vol. 100 (3). P. 503–11. DOI: 10.1016/j.rmed.2005.06.006.
55. Gohil P., Thakkar H., Gohil U., Deshpande S. Preliminary studies on the effect of rebamipide against the trypsin and egg-albumin induced experimental model of asthma. *Acta Pharm*. 2011. Vol. 61 (4). P. 427–33. DOI: 10.2478/v10007-011-0033-3.
56. Murakami I., Zhang R., Kubo M. et al. Rebamipide suppresses mite-induced asthmatic responses in NC/Nga mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015. Vol. 309 (8). L872–78. DOI: 10.1152/ajplung.00194.2015.
57. Воробьева Н. М., Ткачева О. Н. Плейотропные эффекты гастроэнтеропротектора ребамипида. *Терапия*. 2020. № 4. С. 142–151. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.4.142-151>.
- Vorobieva NM, Tkacheva ON. Pleiotropic effects of the gastroenteroprotector rebamipide. *Therapy*. 2020. No. 4. P. 142–151. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.4.142-151>.
58. Sartelli M, Di Bella S, McFarland LV, Khanna S, et al. 2019 update of the WSES guidelines for management of Clostridioides (Clostridium) difficile infection in surgical patients. *World J Emerg Surg*. 2019. Vol. 14. C. 8. DOI: 10.1186/s13017-019-0228-3.

Статья поступила / Received 18.04.2021
Получена после рецензирования / Revised 25.05.2021
Принята в печать / Accepted 21.06.2021

Сведения об авторе

Еремينا Елена Юрьевна, д. м. н., проф., гл. внештатный гастроэнтеролог МЗ Республики Мордовия, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней.

ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева», г. Саранск

Для переписки: Еремينا Елена Юрьевна. E-mail: eeu61@mail.ru

About author

Eremina Elena Yu., DM Sci, professor, chief freelance gastroenterologist of the Ministry of Health of the Republic of Mordovia, head of Dept of Propedeutics of Internal Medicine

Mordovia State University n.a. N. P. Ogarev, Saransk, Russia

For correspondence: Eremina Elena Yu. E-mail: eeu61@mail.ru

Для цитирования: Еремينا Е. Ю. Желудочно-кишечные симптомы у инфицированных SARS-CoV-2: акцент на повышенную проницаемость слизистой оболочки. *Медицинский алфавит*. 2021; (20): 13–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-20-13-20>

For citation: Eremina E. Yu. Gastrointestinal symptoms in SARS-CoV-2 infected: emphasis on increased mucosal permeability. *Medical alphabet*. 2021; (20): 13–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-20-13-20>

