

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОРБИРОВАННЫХ ПРОБИОТИКОВ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА

Н. Г. Бомштейн, Ю. В. Болотов, И. А. Ким [✉], Д. В. Трухин

Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

С учетом оси «кишечник–легкие–микробиота» в настоящее время обсуждают потенциально новые методы лечения инфекции COVID-19 с применением пробиотиков. В Российской Федерации существуют эффективные отечественные препараты — сорбированные пробиотики. Целью исследования было определить эффективность включения в комплексную терапию больных COVID-19 поликомпонентного сорбированного пробиотика, содержащего сорбированные *B. bifidum* и лактобактерии *L. plantarum* (100 млн КОЕ в пакете), или монокомпонентного сорбированного пробиотика, содержащего сорбированные *B. bifidum* (500 млн КОЕ в капсуле). В открытом проспективном наблюдательном исследовании 70 пациентам с подтвержденным диагнозом COVID-19 проводили комплексное лечение с включением сорбированных пробиотиков. Все пациенты выписаны из стационара с улучшением состояния, а также инструментальных и лабораторных показателей: у всех пациентов нормализовалась температура, исчезли одышка, кашель, ощущение заложенности в грудной клетке, миалгия, головная боль, восстановились обоняние и вкусовые ощущения, уменьшилась или исчезла слабость (характерный симптом COVID-19). Динамика клинических, лабораторных и инструментальных показателей, отражающих течение новой коронавирусной инфекции, указывает на эффективность проводимой комплексной терапии. Сорбированные пробиотики могут быть рекомендованы к применению в комплексном лечении пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, сорбированные пробиотики, бифидобактерии, лактобактерии

Вклад авторов: Н. Г. Бомштейн, Ю. В. Болотов — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание статьи; И. А. Ким, Д. В. Трухин — участие в организации работы, редактирование статьи.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом НМИЦО ФМБА России (протокол № 02/20 от 13 апреля 2020 г.). Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

✉ **Для корреспонденции:** Ирина Анатольевна Ким
Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2, г. Москва, 123182; irinakim_s@mail.ru

Статья получена: 08.12.2020 **Статья принята к печати:** 12.12.2020 **Опубликована онлайн:** 14.12.2020

DOI: 10.47183/mes.2020.021

EFFECTIVENESS OF IMMOBILIZED PROBIOTICS FOR COMPLEX THERAPY OF NOVEL CORONAVIRUS INFECTION COVID-19 IN HOSPITAL SETTINGS

Bomshteyn NG, Bolotov YuV, Kim IA [✉], Trukhin DV

Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of the Russian Federation, Moscow, Russia

Taking into account the gut–lung microbiota axis, the new probiotic treatment methods for COVID-19 are currently being discussed. There are effective medicinal preparations of domestic manufacture in the Russian Federation, the immobilized probiotics. The study was aimed to determine the effectiveness of the mixed immobilized probiotic containing the immobilized *B. bifidum* and lactobacilli *L. plantarum* (100 million CFU per dose) or the simple immobilized probiotic containing the immobilized *B. bifidum* (500 million CFU per dose) in the complex therapy of patients with COVID-19. During the open-label, prospective, observational study 70 patients with confirmed diagnosis of COVID-19 received complex treatment which included the immobilized probiotics. All patients were discharged from the hospital with improved health status, as well as with improved instrumental and laboratory indicators: body temperature returned to normal in all patients; shortness of breath, cough, feeling of chest tightening, myalgia and headache disappeared; the patients regained sense of smell and taste; the weakness decreased or disappeared (pathognomic symptom for COVID-19). The dynamics of clinical, laboratory and instrumental indicators reflecting the course of the novel coronavirus infection demonstrates the effectiveness of the used complex therapy. The immobilized probiotics may be recommended for the complex treatment of patients with COVID-19.

Keywords: coronavirus infection, COVID-19, immobilized probiotics, bifidobacterium, lactobacillus

Author contribution: Bomshteyn NG, Bolotov YuV — study concept and design, data acquisition and processing, manuscript writing; Kim IA, Trukhin DV — study management, manuscript editing.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of the Russian Federation (protocol № 02/20 dated April 13, 2020). All patients submitted the informed consent to participation in the study.

✉ **Correspondence should be addressed:** Irina A. Kim
Volokolamskoe shosse, 30, str. 2, Moscow, 123182; irinakim_s@mail.ru

Received: 08.12.2020 **Accepted:** 12.12.2020 **Published online:** 14.12.2020

DOI: 10.47183/mes.2020.021

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 февраля 2020 г. присвоила официальное название COVID-19 (Coronavirus disease 2019) инфекции, вызванной новым коронавирусом. Появление COVID-19 поставило перед специалистами здравоохранения задачи, связанные с быстрой диагностикой и оказанием медицинской помощи больным. В текущих условиях распространения инфекции и ограниченности доказательной базы по лечению COVID-19, согласно рекомендациям ВОЗ, возможно назначение

препаратов с предполагаемой эффективностью «off-label» в соответствии с этическими нормами [1].

С учетом активно изучаемой оси «кишечник–легкие–микробиота», которая поддерживает гомеостаз организма, в настоящее время рассматриваются потенциально новые методы лечения инфекции COVID-19, основанные на использовании пробиотиков [2, 3]. Микробиота кишечника вносит свой вклад в течение COVID-19 из-за ее двунаправленной связи с иммунной системой и легкими.

Взаимодействие кишечника и легких может влиять на тяжесть COVID-19 [4].

В Российской Федерации существуют эффективные отечественные препараты-пробиотики, выделенные в настоящее время в Государственной фармакопее Российской Федерации в отдельную группу сорбированных пробиотиков. Сорбированные пробиотики в отличие от других содержат микроколонию бифидобактерий, образованные на частицах активированного угля, что обеспечивает их таргетную доставку в пристеночный биотоп кишечника, повышая эффективность лечения и профилактики заболеваний [5].

В группе сорбированных пробиотиков выделяют монокомпонентные и поликомпонентные препараты. Препараты имеют взаимозаменяемые лекарственные формы (порошок для приема внутрь и капсулы).

Монокомпонентный препарат (СББ) содержит в одной капсуле не менее 500 млн колониеобразующих единиц (КОЕ) бифидобактерий *Bifidobacterium bifidum 1*, сорбированных на частицах активированного угля, а также вспомогательное вещество — лактозы моногидрат до 0,20 г. Препарат обладает противомикробным, антиоксидантным и антидиарейным действием. В соответствии с инструкцией по применению СББ применяют в составе комплексной терапии острых респираторных вирусных инфекций и гриппа, у больных с вторичными иммунодефицитными состояниями, при тяжелых инфекционно-воспалительных и гнойно-септических заболеваниях; для лечения диареи различной этиологии; при дисбиозах различной этиологии, в том числе развившихся на фоне и после приема антибиотиков.

Проведенная оценка чувствительности производственных штаммов показала, что штамм *B. bifidum 1*, содержащийся в СББ, чувствителен к азитромицину [6], что следует учитывать при назначении СББ вместе с азитромицином. В такой ситуации необходимо повышение суточной дозы сорбированного пробиотика.

Поликомпонентный препарат (СББЛ) содержит в одном пакете *Bifidobacterium bifidum 1*, сорбированные на частицах активированного угля, *Lactobacillus plantarum* 8P-A3, не менее 50 млн КОЕ каждого штамма, а также лактозы моногидрат до 0,85 г.

В соответствии с инструкцией СББЛ применяют при острых респираторных заболеваниях как вирусного, так и микробного происхождения, для восстановления респираторной и кишечной экосистем в период реконвалесценции после перенесенных заболеваний, при дисбиозах различной этиологии, в том числе развившихся на фоне и после приема антибиотиков.

Показана возможность сорбированных пробиотиков при приеме внутрь улучшать функционирование микробиоценоза ротоглотки [7].

Активные компоненты сорбированных пробиотиков считают безвредными, так как бифидобактерии вида *B. bifidum* и лактобактерии *L. plantarum* являются основными представителями постоянной (резидентной) нормальной микрофлоры человека [5].

Целью исследования было определить эффективность лечения больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 при включении в комплексную терапию поликомпонентного сорбированного пробиотика, содержащего сорбированные *B. bifidum* и лактобактерии *L. plantarum* 100 млн КОЕ в пакете, или монокомпонентного сорбированного пробиотика, содержащего сорбированные *B. bifidum* в количестве 500 млн КОЕ в капсуле.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В открытое проспективное наблюдательное исследование были включены 70 пациентов, поступивших в НИИЦО ФМБА в период с 25 апреля по 26 мая 2020 г. Критерии включения: наличие подтвержденного диагноза новой коронавирусной инфекции COVID-19 (положительный результат лабораторного исследования на ПНК SARS-CoV-2); среднетяжелая форма заболевания.

Всем больным проводили объективное обследование, лабораторные и инструментальные исследования. Течение заболевания оценивали при ежедневном динамическом врачебном клиническом осмотре и контроле результатов лабораторно-инструментальных исследований в рекомендованные сроки: общеклинического анализа крови, биохимического анализа крови, С-реактивного белка (СРБ), компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, пульсоксиметрии, термометрии. Оценка степени выраженности поражения легких по результатам КТ оценивали в соответствии с временными методическими рекомендациями [1].

В течение всего исследования проводили стандартную терапию COVID-19 в соответствии с временными методическими рекомендациями Министерства здравоохранения РФ (версия 6) [1], включавшую гидроксихлорохин, азитромицин, симптоматическую и поддерживающую терапию по показаниям.

Дополнительно 30 пациентов (первая группа) получали СББ по 2 капсулы 4 раза в день в течение 14 дней со дня поступления в стационар, 40 пациентов (вторая группа) получали препарат СББЛ по 2 пакета 3 раза в день со второй недели нахождения в стационаре в течение 10–14 дней.

Эффективность проводимой терапии оценивали по динамике клинических симптомов, лабораторных и инструментальных показателей, длительности госпитализации.

Статистический анализ результатов исследования осуществляли с использованием пакетов программы STATISTICA 9.0 (StatSoft Inc.; США).

Количественные переменные представляли в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей. Дискретные признаки — в виде частоты событий (число случаев от общего числа наблюдений в процентах).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основные характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1. В связи с тем что эффективность пробиотиков не зависит от пола, а также в связи с особенностями госпитализации в период эпидемии основное число пациентов, проходивших лечение по описанной схеме, было мужского пола (70%).

При поступлении у всех пациентов обеих групп были отмечены: повышение температуры тела (в пределах значений 37,3–38,0 °C у 60 и 80% в первой и второй группах соответственно, выше 38 °C — у 40 и 20% соответственно), кашель сухой или с небольшим количеством мокроты, ощущение заложенности в грудной клетке, одышка, слабость, миалгия, головная боль. Ринит, снижение обоняния и вкусовых ощущений были выявлены у 40–60% первой группы и у 15–20% больных во второй группе. Тошноты, рвоты, диареи не было ни у одного пациента.

При поступлении по показателям «эмпирической» визуальной шкалы (примерный объем уплотненной легочной ткани в обоих легких) у большего числа пациентов первой группы установлена степень поражения,

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Группа 1 (n = 30)	Группа 2 (n = 40)
Средний возраст, лет (Me [нижний квартиль; верхний квартили])	51 [45; 64]	47 [32; 53]
Основной диагноз		
Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная), среднетяжелая форма, U07.1, абс. (%)	30 (100)	40 (100)
Осложнения		
Внебольничная пневмония двусторонняя полисегментарная, J18.9, абс. (%)	30 (100)	40 (100)
Сопутствующие заболевания, абс. (%)		
Гипертоническая болезнь	12 (40)	11 (27,5)
Сахарный диабет 2-го типа	2 (6,7)	4 (10)
Заболевания ЖКТ в анамнезе	9 (30)	8 (20)
Хронический бронхит в анамнезе	3 (10)	5 (12,5)
Бронхиальная астма	1 (3,3)	–
Хронический гайморит	–	2 (5)
Клинические показатели при поступлении, абс. (%)		
Повышение температуры тела	30 (100)	40 (100)
Ощущение заложенности в грудной клетке	30 (100)	40 (100)
Одышка	30 (100)	40 (100)
Утомляемость, слабость	30 (100)	40 (100)
Миалгия	30 (100)	40 (100)
Головная боль	30 (100)	40 (100)
Ринит	9 (30)	6 (15)
Снижение обоняния и вкуса	10 (33,3)	8 (20)
Степень поражения легких по данным КТ, абс. (%)		
	КТ 1	25 (62,5)
	КТ 2	15 (37,5)

соответствующая КТ 2 (60%), КТ 1 — у 40%; у пациентов второй группы КТ 2 диагностирована у 37,5%, КТ 1 — у 62,5%. Следует отметить, что различия в частоте поражения легких у пациентов обследованных групп были недостоверными ($\chi^2 = 2,64$, $p = 0,104$, при критическом значении $\chi^2 = 3,84$, при $p = 0,05$).

Показатели пульсоксиметрии с измерением SpO₂ составили в первой группе 97–96% — у всех пациентов, во второй группе 97% и менее — у 60% пациентов, 98% — у 40% пациентов.

Уровень СРБ был в пределах референсных величин у 20% пациентов первой группы и у 40% пациентов второй группы, выше референсной величины от 1,8 до 14,8 раз — у 80% пациентов первой группы, и от 2,3 до 19,7 раз — у 60% пациентов второй группы.

В клиническом анализе крови в первой группе было отмечено снижение содержания лейкоцитов (3,12–3,60 — 10⁹/л) у 60% пациентов. Изменения в формуле крови обнаружены у 10% пациентов. Другие показатели у всех пациентов находились в пределах референсных величин. В клиническом анализе крови пациентов во второй группе были отмечены изменения соотношения лейкоцитарных форм в формуле крови и общего числа лейкоцитов (незначительное снижение) у 15% больных, у остальных пациентов (75%) все показатели находились в пределах нормы.

Показатели биохимического анализа крови (мочевина, креатинин, билирубин, глюкоза, альбумин, электролиты) у пациентов в первой группе не выходили за пределы референсных величин у всех пациентов. У 10% пациентов показатели АЛТ и АСТ были выше нормы, у остальных 90% пациентов — в пределах референсных величин.

Показатели биохимического анализа крови у пациентов во второй группе (мочевина, креатинин, АЛТ, АСТ, билирубин, глюкоза, альбумин, электролиты) не выходили за пределы референсных значений у 85% пациентов, у 15% пациентов был повышен уровень трансаминазы. У пациентов с сахарным диабетом в обеих группах уровень глюкозы был в пределах значений, характерных для компенсированного состояния.

Динамика клинических показателей и продолжительность госпитализации в первой группе, получавшей СББ со дня поступления в стационар, представлены в табл. 2.

Стойкое снижение температуры тела у большинства пациентов произошло на 10-й день пребывания в стационаре, нормализация температуры — на 14–15-й дни, в эти же сроки уменьшились и исчезли кашель и ощущение заложенности в грудной клетке. Одышка исчезла в срок до 6 дней у большинства пациентов, на 9-й день лечения она отсутствовала у всех пациентов. Миалгия и головная боль уменьшились и исчезли в те же сроки. У пациентов с нарушением обоняния и вкуса восстановление их произошло на 10–14-й дни, в эти же сроки исчез ринит. К выписке у 70% пациентов исчезла слабость, у 30% она уменьшилась.

Таким образом, на фоне проводимого комплексного лечения к моменту выписки из стационара у всех пациентов исчезли температура, одышка, кашель, ощущение заложенности в грудной клетке, миалгия, головная боль, ринит, восстановились обоняние и вкус, у большинства пациентов исчезла слабость.

Стул у всех пациентов в течение наблюдения был регулярным и оформленным.

При выписке по результатам КТ легких степень поражения у всех пациентов соответствовала КТ 1 с

Таблица 2. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	День улучшения*	День исчезновения*
Повышение температуры тела	10 [9; 11]	15 [14; 16]
Одышка	4 [4; 5]	6 [5; 7]
Ощущение заложенности в грудной клетке	10 [9; 11]	15 [14; 16]
Кашель	10 [9; 11]	15 [14; 16]
Миалгия	4 [3; 5]	6 [5; 7]
Головная боль	4 [3; 5]	6 [5; 7]
Продолжительность госпитализации (дни)*	18 [17; 19]	

Примечание: * — медиана [нижний квартиль; верхний квартиль].

положительной динамикой процесса. У всех пациентов нормализовались показатели пульсоксиметрии и СРБ.

В динамике в клиническом анализе крови у всех пациентов, имевших сниженные показатели, было отмечено повышение числа лейкоцитов, и при выписке только у одного пациента содержание лейкоцитов оставалось ниже референсного, но приближалось к нижней границе референсных величин.

Показатели биохимического анализа крови при выписке не выходили за пределы референсных значений у всех пациентов.

Динамика клинических показателей и продолжительность госпитализации во второй группе, получавшей СББЛ со второй недели нахождения в стационаре, представлены в табл. 3.

Нормализация температуры происходила на 3–5-й дни приема СББЛ у большинства пациентов, в эти же сроки исчезали миалгия и головная боль. Одышка, ощущение заложенности в грудной клетке, кашель исчезли в сроки до 6 дня от начала приема препарата. У пациентов с нарушением обоняния и вкуса восстановление их произошло на 4–5-й дни лечения СББЛ, в эти же сроки исчез ринит. Слабость проходила на 5–14-й дни приема СББЛ, чаще на 7–8-й дни, при выписке она отсутствовала у всех пациентов.

Таким образом, на фоне проводимого комплексного лечения к моменту выписки из стационара у всех пациентов исчезли температура, одышка, кашель, ощущение заложенности в грудной клетке, миалгия, головная боль, слабость, ринит, восстановились обоняние и вкус.

Стул у всех пациентов в течение наблюдения был регулярным и оформленным.

Динамика результатов КТ легких у пациентов по показателям «эмпирической» визуальной шкалы представлена в табл. 4.

К началу приема СББЛ у всех пациентов были отмечены изменения на КТ: по сравнению с данными при поступлении отрицательной динамики результатов КТ не

отмечено у 25% пациентов, у 75% пациентов отмечена положительная динамика. На фоне применения СББЛ в комплексном лечении, ко дню выписки у всех пациентов степень поражения соответствовала КТ 1, отмечена положительная динамика по отношению к предыдущему исследованию. У всех пациентов нормализовались показатели пульсоксиметрии, СРБ.

В начале приема СББЛ только у одного пациента отмечалось небольшое снижение числа лейкоцитов, у остальных значения показателей находились в пределах референсных величин. К выписке у всех пациентов показатели клинического анализа крови не выходили за границы референсных значений. Показатели биохимического анализа крови также соответствовали референсным величинам, за исключением пациентов с сахарным диабетом, у которых уровень глюкозы был повышен, но соответствовал показателям при компенсации.

Побочных действий, нежелательных явлений, нежелательных реакций при применении сорбированных пробиотиков обнаружено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В условиях прогрессирующего характера роста заболеваемости новой коронавирусной инфекцией COVID-19, вызывающей тяжелое состояние пациентов и приводящей к летальным исходам, при отсутствии в силу сложившихся условий определенных, выверенных годами схем лечения, остро стояла задача улучшения медицинской помощи больным. Поэтому использование в комплексной терапии отечественных препаратов для медицинского применения — сорбированных пробиотиков с высоким профилем безопасности и доказанной эффективностью при острых респираторных заболеваниях представлялось оправданным. Кроме того, хорошо известна возможность сорбированных пробиотиков предупреждать и нивелировать неблагоприятные последствия антибактериальной терапии

Таблица 3. Динамика клинических показателей и продолжительность госпитализации в группе пациентов, получавшей СББЛ

Показатель	Число пациентов, имевших показатель к началу приема СББЛ, абс. (%)	День исчезновения симптомов от начала лечения СББЛ
Повышение температуры тела	34 (85)	4 [3; 5]
Одышка	34 (85)	4 [3; 6]
Ощущение заложенности в грудной клетке	37 (92,5)	5 [4; 6]
Кашель	37 (92,5)	5 [4; 6]
Миалгия	20 (50)	4 [3; 5]
Головная боль	20 (50)	4 [3; 5]
Продолжительность госпитализации (дни)*	18 [17; 21]	

Примечание: * — медиана [нижний квартиль; верхний квартиль].

Таблица 4. Динамика клинических показателей и продолжительность госпитализации в группе пациентов, получавшей СББЛ

При поступлении		В динамике (2–3-й день приема СББЛ)		При выписке	
Результаты КТ	Число пациентов	Результаты КТ	Число пациентов, абс. (%)	Результаты КТ	Число пациентов, абс. (%)
КТ 2	15 (37,5)	КТ 2	12 (30)	КТ 2	0
КТ 1	25 (62,5)	КТ 1	28 (70)	КТ 1	40 (100)

[5, 7]. Для того чтобы не создавать избыточную нагрузку и разнонаправленное действие на микробиоту кишечника и организм человека, важным представлялась и возможность применения в остром периоде заболевания монокомпонентного препарата, содержащего микроколонии *Bifidobacterium bifidum*, по эффективности качественно отличающегося от препаратов, содержащих единичные клетки бифидобактерий данного вида [5]. Со второй недели пребывания в стационаре начинали лечение специально подобранной комбинацией микроколоний вида *Bifidobacterium bifidum* с видом *Lactobacillus plantarum* (СББЛ) [5, 7]. В рамках наблюдательного исследования проанализированы результаты комплексного лечения в каждой из групп пациентов, в которых СББ и СББЛ назначали в разных схемах.

Несмотря на ограниченную выборку и наблюдение при отсутствии группы сравнения, при анализе результатов комплексного лечения пациентов с COVID-19 с включением сорбированных пробиотиков СББЛ и СББ обращает на себя внимание, что у всех пациентов происходило улучшение состояния, а также инструментальных и лабораторных показателей. К выписке из стационара у всех пациентов на фоне проводимого комплексного лечения исчезли температура, одышка, кашель, ощущение заложенности в грудной клетке, миалгия, головная боль. У всех пациентов, получавших СББЛ, и у большинства пациентов, получавших СББ, исчезла слабость, которая является характерным симптомом новой коронавирусной инфекции COVID-19. У всех пациентов наблюдаемых групп,

имевших нарушения обоняния и вкуса при поступлении, произошло их восстановление на второй неделе лечения. Несмотря на то что восстановление обоняния и вкуса характерно для второй–четвертой недели от начала заболевания, это происходит не у всех больных. Поэтому факт восстановления обоняния и вкуса на фоне приема сорбированных пробиотиков заслуживает внимания и может быть предметом дальнейших исследований.

Пациенты получали основную терапию, отрицательно влияющую на микробиоту кишечника, однако у них отсутствовали жалобы на метеоризм и боли в животе, диареи не было ни у одного пациента. Стул у всех пациентов в течение наблюдения был регулярным, оформленным, что можно связать с положительным действием СББЛ и СББ на микробиоту и улучшением переносимости основной терапии.

ВЫВОДЫ

На фоне проводимого комплексного лечения новой коронавирусной инфекции COVID-19 с включением препарата, содержащего сорбированные *B. bifidum 1* и *L. plantarum* 8P-A3 или сорбированные *B. bifidum 1*, у всех пациентов была отмечена положительная динамика клинических, лабораторных и инструментальных показателей, отражающих течение новой коронавирусной инфекции, что указывает на эффективность проводимой терапии. Сорбированные пробиотики могут быть рекомендованы к применению в комплексном лечении пациентов с COVID-19.

Литература

1. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Министерство здравоохранения Российской Федерации. Версия 6. 2020; 164 с.
2. Conte L, Maurizio Toraldo D. Targeting the gut–lung microbiota axis by means of a high-fibre diet and probiotics may have anti-inflammatory effects in COVID-19 infection. *Ther Adv Respir Dis.* 2020; 14: 1–5. DOI: 10.1177/1753466620937170 39.
3. Gao QY, Chen YX, Fang JY. 2019 novel coronavirus infection and gastrointestinal tract. *J Dig Dis.* 2020; 21: 125–26. DOI: 10.1111/1751-2980.12851. 40.
4. Aktas B, Aslim B. Gut-lung axis and dysbiosis in COVID-19. *Turk*

5. J Biol. 2020 Jun 21; 44 (3): 265–72. DOI: 10.3906/biy-2005-102.
6. Кареткин Б. А., Дорошенко Е. О., Ланских А. Г., Терешкова Е. А. Сорбированные пробиотики. Механизм действия. М.: ТД ДеЛи, 2020; 36 с.
7. Алешкин В. А., Афанасьев С. С., Караулов А. В. Микробиоценозы и здоровье человека. Москва: Династия, 2015; 548 с.
8. Феклисова Л. В., Ющук Н. Д., Аликеева Г. К. Результаты многоцентровых клинико-лабораторных исследований назначения сорбированного поликомпонентного препарата-пробиотика детям и взрослым при инфекционной патологии. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2015; 1: 66–76.

References

1. Vremennye metodicheskie rekomendacii «Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19)». Ministerstvo zdravoochranenija Rossijskoj Federacii. Versija 6, 2020; 164 s. Russian.
2. Conte L, Maurizio Toraldo D. Targeting the gut–lung microbiota axis by means of a high-fibre diet and probiotics may have anti-inflammatory effects in COVID-19 infection. *Ther Adv Respir Dis.* 2020; 14: 1–5. DOI: 10.1177/1753466620937170 39.
3. Gao QY, Chen YX, Fang JY. 2019 novel coronavirus infection and gastrointestinal tract. *J Dig Dis.* 2020; 21: 125–26. DOI: 10.1111/1751-2980.12851. 40.
4. Aktas B, Aslim B. Gut-lung axis and dysbiosis in COVID-19. *Turk*

5. J Biol. 2020 Jun 21; 44 (3): 265–72. DOI: 10.3906/biy-2005-102.
6. Karetkin BA, Doroshenko EO, Lanskih AG, Tereshkova EA. Sorbirovannye probiotiki. Mehanizm dejstvija. M.: TD DeLi, 2020; 36 s. Russian.
7. Aleshkin VA, Afanasev SS, Karaulov AV. Microbiocenoses and human health. Moskva: Dinastija, 2015; 548 p. Russian.
8. Feklisova LV, Jushhuk ND, Aliekeva GK. Rezultaty mnogocentrovih kliniko-laboratornih issledovanij naznachenija sorbirovannogo polikomponentnogo preparata-probiotika detjam i vzroslym pri infekcionnoj patologii. *Infekcionnye bolezni: novosti, mnenija, obuchenie.* 2015; 1: 66–76. Russian.