

# ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

НОВОСТИ • МНЕНИЯ • ОБУЧЕНИЕ

---

журнал для непрерывного  
медицинского образования врачей

Том 11, № 3 (42), 2022

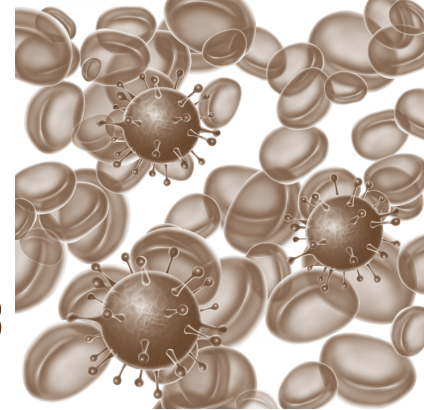
Главный редактор  
академик РАН Н.Д. Ющук

Журнал включен в Перечень российских рецензируемых научных журналов, рекомендованных Министерством науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук

Журнал индексируется в следующих информационно-справочных изданиях и библиографических базах данных: Scopus, Russian Science Citation Index (на платформе Web of Science), eLibrary.ru, Ulrich's International Periodicals Directory, EBSCO, Реферативный журнал ВИНТИ



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»



# Эффективность применения сорбированных пробиотиков в комплексной терапии пневмонии, вызванной SARS-CoV-2: качество жизни, связанное со здоровьем, в краткосрочном исходе COVID-19

Мескина Е.Р.<sup>1</sup>,  
Хадисова М.К.<sup>1</sup>,  
Сташко Т.В.<sup>2</sup>,  
Галкина Л.А.<sup>1</sup>,  
Целипанова Е.Е.<sup>1</sup>,  
Шилкина И.М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», 129110, г. Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Домодедовская центральная городская больница», 142000, г.о. Домодедово, Московская область, Российская Федерация

**Цель** исследования – определить клиническую эффективность и безопасность сорбированных пробиотиков *Bifidobacterium bifidum* 1 ( $5 \times 10^8$  КОЕ) и *B. bifidum* 1 ( $5 \times 10^7$  КОЕ) в сочетании с *Lactobacillus plantarum* 8P-A3 ( $5 \times 10^7$  КОЕ) в лечении пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, у взрослых пациентов без факторов риска тяжелой формы и летального исхода и их влияние на качество жизни (КЖ), связанное со здоровьем.

**Материал и методы.** В открытое рандомизированное проспективное исследование включены 100 пациентов с COVID-19 старше 18 лет с объемом поражения легких по данным компьютерной томографии не более 75%. РНК SARS-CoV-2 в мазках из носа и ротоглотки обнаружена методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией у 72% участников. Представлены результаты самооценки 94 пациентами ограничения работоспособности, затрудненного дыхания, кишечных расстройств в момент окончания пробиотической схемы (ПС): в период госпитализации – *B. bifidum* 1 по 3 капсулы 2 раза в день в течение 10 дней, затем после выписки из стационара – *B. bifidum* 1 в сочетании с *L. plantarum* 8P-A3 по 2 порошка 3 раза в день 14 дней, и КЖ через 1 мес после госпитализации (опросник Short Form Medical Outcomes Study: SF-36).

**Результаты.** По окончании ПС способность заниматься повседневной деятельностью у пациентов была выше на 23,1% [95% доверительный интервал (ДИ) 5,3–37,3, отношение шансов (ОШ) 0,08 (0,08–0,77)]; затруднение дыхания при физической нагрузке встречалось реже на 29,7% (15,1–44,5%), ОШ 0,09 (0,02–0,40); твердый стул и отсутствие дефекаций в течение 1–3 дней регистрировали реже на 21,3% (8,5–34,1). Через 1 мес после госпитализации КЖ пациентов, получавших стандартное лечение, было существенно снижено относительно совокупных показателей в России, более значительно за счет психологического компонента здоровья [суммарное измерение 38,1 (36,2–40,0)] и менее значительно – за счет физического компонента [49,5 (48,3–50,8)]. Основными причинами, ограничивающими повседневную деятельность [Role Emotional (RE): 39,4 (37,4–41,4)], были снижение жизненной активности [Vitality: 40,2 (38,9–041,5)], эмоциональная подавленность [Mental Health (МН): 41,2 (39,4–43,0)], дефицит социальных контактов (Social Functioning (SF): 45,1 [43,7–46,6]). У получавших ПС способность заниматься повседневной деятельностью была выше [RE: 57,7 (55,6–59,7)], выраженность психологических проблем, ассоциированных с усталостью, тревогой и депрессией, – ниже [МН: 59,8 (58,7–60,9)],  $p < 0,001$ . Эффект схемы на негативное восприятие социальной изоляции был сравнительно меньшим [SF: 53,9 (52,2–55,4)]. КЖ пациентов, которые в остром периоде пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, дополни-

## Ключевые слова:

COVID-19; пневмония; состояние после COVID-19, постострые последствия COVID-19; длительный COVID-19, пост-COVID-синдром, сорбированные пробиотики; бифидобактерии; *Bifidobacterium bifidum*; *Lactobacillus plantarum* 8P-A3; качество жизни, связанное со здоровьем; опросник SF-36

тельно страдали от диареи, было хуже в сравнении с пациентами без таковой из-за боли и неспособности переносить физические нагрузки. Эффекты влияния сорбированных пробиотиков на КЖ имевших диарею в остром периоде COVID-19 были самыми значительными.

**Заключение.** ПС оказала значимое положительное влияние на КЖ в течение 1 мес после госпитализации, повышая работоспособность и улучшая ментальное здоровье, снижая выраженность психологических проблем и усталости. Необходимо дополнительное изучение возможной взаимосвязи органических и функциональных гастроинтестинальных заболеваний с развитием диареи у инфицированных SARS-CoV-2. Не выявлено каких-либо побочных действий использованной схемы применения сорбированных пробиотиков.

**Финансирование.** Данная работа проведена и финансировалась в соответствии с договором на проведение научно-исследовательской работы ООО «АВАН» (Россия) с ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского № 2629н от 16.07.2020.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии информации, которую можно было бы трактовать как конфликт интересов.

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в оценку результатов исследования, написание и редактирование рукописи, анализ литературы, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Для цитирования:** Мескина Е.Р., Хадисова М.К., Шашко Т.В., Галкина Л.А., Целипанова Е.Е., Шилкина И.М. Эффективность применения сорбированных пробиотиков в комплексной терапии пневмонии, вызванной SARS-CoV-2: качество жизни, связанное со здоровьем, в краткосрочном исходе COVID-19 // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2022. Т. 11, № 3. С. 69–80. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2022-11-3-69-80>

Статья поступила в редакцию 14.04.2022. Принята в печать 29.07.2022.

## Efficiency of application of sorbed probiotics in the complex therapy of pneumonia caused by SARS-CoV-2. Quality of life in the short term COVID-19

Meskina E.R.<sup>1</sup>, Khadisova M.K.<sup>1</sup>,  
Stashko T.V.<sup>2</sup>, Galkina L.A.<sup>1</sup>,  
Tselipanova E.E.<sup>1</sup>, Shilkina I.M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, 129110,  
Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Domodedovo Central Town Hospital, 142000, Domodedovo, Rus-  
sian Federation

**Aim.** To determine the clinical efficacy and safety of the immobilized (sorbed) probiotics *Bifidobacterium bifidum* 1 ( $5 \times 10^8$  CFU) and *B. bifidum* 1 ( $5 \times 10^7$  CFU) in combination with *Lactobacillus plantarum* 8P-A3 ( $5 \times 10^7$  CFU) in the complex therapy of pneumonia caused by SARS-CoV-2 in adult patients without severe risk factors and their impact on health-related quality of life (QoL).

**Material and methods.** An open, randomized prospective study included 100 patients (45 males, 55 females), aged from 18 to 60 years without risk factors for severe COVID-19, with pneumonia confirmed by computed tomography and an area of lung lesion no more than 75% (moderate forms). SARS-CoV-2 RNA in nasal and oropharyngeal swabs (RT-PCR) was detected in 72% of the participants, in the rest it was highly probable in terms of the aggregate parameters. The publication presents the results of self-assessment (94 respondents) of working capacity limitations, shortness of breath, intestinal disorders since the end of the probiotic regimen (PR: hospitalization period – *B. bifidum* 1, 3 capsules 2 times a day for 10 days, then after hospitalization – *B. bifidum* 1 in combination with *L. plantarum* 8P-A3 2 powders 3 times a day for 14 days) and QoL (Short Form Medical Outcomes Study: SF-36) 1 month after hospitalization.

**Results.** At the end of PR, the ability to engage in daily activities was higher by 23.1% [95% confidence interval 5.3–37.3, OR 0.08 (0.08–0.77)]. Difficulty of breathing during exercise was less common by 29.7% [15.1–44.5%], OR 0.09 [0.02–0.40], hard stools and no bowel movements were recorded less often by 21.3% [8.5–34, 1] for 1–3 days. One month after hospitalization, the QoL of the patients receiving standard treatment was significantly reduced relative to population indicators in Russia. It was more significantly due to the psychological component of health [total measurement 38.1 (36.2–40.0)] and less significantly due to the physical component [49.5 (48.3–50.8)]. The main reasons limiting daily activities [Role Emotional (RE): 39.4 (37.4–41.4)] were decreased vitality [VT: 40.2 (38.9–041.5)], emotional depression [Mental Health (MH): 41.2 (39.4–43.0)], deficit of social contacts [Social Functioning (SF): 45.1 (43.7–46.6)]. The patients who received PR had a higher ability to carry out daily activities [RE: 57.7 (55.6–59.7)], the severity of psychological problems associated with fatigue, anxiety and depression was lower [MH: 59.8 (58.7–60.9),  $p < 0.001$ ]. The effect of the PR on negative perceptions of social isolation was comparatively less [SF: 53.9 (52.2–55.4)]. The QoL of the patients who additionally suffered from diarrhea in the acute period of SARS-CoV-2 pneumonia

### Keywords:

COVID-19; pneumonia; short-term outcomes of COVID-19; health-related quality of life; post-COVID-syndrome; long COVID; long-haulers; postacute sequelae of SARS-CoV-2 (PASC) infection; immobilized probiotics; bifidobacteria; lactobacilli; *Bifidobacterium bifidum* 1; *Lactobacillus plantarum* 8P-A3; health-related quality of life; SF-36

was worse in comparison with the patients without diarrhea (due to pain and inability to endure physical activity). The effects of immobilized (sorbed) probiotics to the QoL of the patients with diarrhea during the acute period of COVID-19 were most significant.

**Conclusion.** PR had a significant positive effect on the QoL within a month after hospitalization, increasing working capacity and improving mental health, reducing the severity of psychological problems and fatigue. Additional researches are needed on the possible relationship of organic and functional gastrointestinal diseases with the progression of diarrhea in patients infected with SARS-CoV-2. No side effects of the sorbed probiotics regimen have been identified.

**Funding.** This work was carried out and financed in accordance with the contract for research work of AVAN LLC (Russia) with Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute No. 2629n dated July 16, 2020

**Conflict of interest.** The authors declare that there is no information that could be interpreted as a conflict of interest.

**Contribution.** All authors made significant contributions to the evaluation of the results of the study, writing and editing the manuscript, reviewing the literature, and reading and approving the final version before publication.

**For citation:** Meskina E.R., Khadisova M.K., Stashko T.V., Galkina L.A., Tselipanova E.E., Shilkina I.M. Efficiency of application of sorbed probiotics in the complex therapy of pneumonia caused by SARS-CoV-2. Quality of life in the short term COVID-19. *Infezionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2022; 11 (3): 69–80. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2022-11-3-69-80>

**Received** 14.04.2022. **Accepted** 29.07.2022.

**И**нфекционная болезнь, вызванная SARS-CoV-2 (COVID-19), быстро приобрела характер пандемии, нанесла серьезный урон общественному здравоохранению и связана с тяжелым социально-экономическим бременем во всех странах мира. По мере роста количества пациентов, выздоравливающих после COVID-19, увеличивается число сообщений о стойких и длительных постинфекционных расстройствах. Уже на ранних этапах пандемии было продемонстрировано, что в течение 2 мес после госпитализации у большинства пациентов (87,4%) сохраняются симптомы и жалобы [1]. Систематический обзор и метаанализ последствий COVID-19 (47 910 пациентов, 55 отдаленных эффектов) подтвердили эти данные. У 80% [95% доверительный интервал (ДИ) 65–92] инфицированных SARS-CoV-2 развивается 1 или несколько долговременных симптомов. Пятью наиболее частыми из них были усталость (58%), головная боль (44%), нарушение внимания (27%), выпадение волос (25%) и одышка (24%) [2]. Среди других типичных симптомов перечислены снижение работоспособности, затуманенное сознание, тревога, депрессия, вегетативная дисфункция, стойкая потеря обоняния или вкуса, кашель, субфебрильная температура, учащенное сердцебиение, головокружение, боль в суставах и мышцах [3, 4]. Оценки частоты и распространенности длительных постострых симптомов COVID сильно различаются в опубликованных исследованиях.

Проблема оказалась настолько острой, что S.J. Halpin и соавт. предложили новый термин post-acute COVID-19 syndrome (PCS) [5]. PCS был определен как сохранение по крайней мере одного клинически значимого симптома или отклонений, обнаруженных при спирометрии либо рентгенографии грудной клетки. Другие исследователи предложили термины long-COVID, COVID-long-haulers или persistent post-COVID syndrome (PPCS), которые подразумевают появление симптомов (клинических или лабораторных) в течение более 28 дней после установленного диагноза [3, 6, 7]. По мнению A.M. Vaig, возможен термин chronic COVID syn-

drome [8]. Основываясь на хронологии событий, PCS допустимо классифицировать как подострые/персистирующие симптомы COVID-19, регистрируемые <12 нед от начала острого периода, или как хронические – продолжительностью >12 нед [9].

На момент написания статьи не существует общепринятого определения случая длительного COVID. Центры по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention. CDC) определяют пост-COVID-состояния как ряд проблем со здоровьем или симптомы, возникающие через 4 нед и более после первоначального заражения SARS-CoV-2 [10]. В руководстве Национального института здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Соединенного Королевства (United Kingdom National Institute for Health and Care Excellence. NICE) острая инфекция классифицируется при длительности симптомов до 4 нед, текущая симптоматическая COVID-19 – при длительности до 12 нед, а затем определяется пост-COVID-синдром как совокупность перекрывающихся признаков и симптомов со стороны различных органов, которые развились во время или после первоначального заражения и продолжаются более 12 нед после заражения SARS-CoV-2 [11]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) предлагает определение клинического случая состояния после COVID (согласно консенсусу Delphi от 6 октября 2021 г.), которое обычно начинается через 3 мес от начала вероятной или подтвержденной инфекции SARS-CoV-2, длится не менее 2 мес и не может быть объяснено альтернативным диагнозом [12].

Все текущие определения случаев признают, что последствия COVID представляют собой широкий спектр симптомов, которые могут сохраняться, колебаться или рецидивировать после первоначальной инфекции SARS-CoV-2 или могут появляться вновь после исчезновения первоначальных симптомов. Диагноз в настоящее время основывается на анамнезе и физикальном осмотре и может потребовать междисциплинарного подхода к ведению пациента.

Четких клинических предикторов развития последствий COVID не установлено, однако после тяжелых форм пневмонии его частота выше [4, 13]. Последующие исследования, использующие предложенную шкалу «Пост-COVID-19 функциональный статус» [The post-COVID-19 Functional Status (PCFS) Scale] [14] обнаружили, что через 6 мес после COVID-19 47,5% респондентов испытывали ограничения, связанные с невозможностью выполнять повседневные обязанности, а 10% – одышку. Женский пол, возраст, продолжительность пребывания в больнице, искусственная вентиляция легких и лечение в отделении интенсивной терапии были связаны с ограничениями функционального статуса по шкале PCFS [15].

Необходимость восстановительного лечения после COVID-19 уже не вызывает сомнений. Однако проведенные исследования и рекомендации в большей мере сосредоточены на респираторной реабилитации [16–18]. Вопросы профилактики симптомокомплекса PCS в остром периоде болезни и его фармакологического лечения практически не изучены и, соответственно, не разработаны. Общий подход к лечению постострых последствий COVID-19 заключается в том, чтобы сосредоточиться на функциональных целях и улучшении качества жизни (КЖ) [19].

Одной из привлекательных терапевтических мишеней при COVID-19 может быть управление микробиотой с применением пре- и пробиотиков.

Настоящее исследование посвящено оценке эффективности и безопасности российских препаратов сорбированных пробиотиков в комплексной терапии среднетяжелой формы пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. Отчет о результатах 1-й части исследования был опубликован ранее [20], в настоящей публикации представлена 2-я часть исследования, которая посвящена анализу течения периода реконвалесценции и КЖ, связанного со здоровьем, через 1 мес после госпитализации.

**Цель** – определить клиническую эффективность и безопасность сорбированных пробиотиков *Bifidobacterium bifidum* 1 ( $5 \times 10^8$  КОЕ) и *B. bifidum* 1 ( $5 \times 10^7$  КОЕ) в сочетании с *Lactobacillus plantarum* 8P-A3 ( $5 \times 10^7$  КОЕ) в лечении пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, у взрослых пациентов без факторов риска тяжелой формы и летального исхода и их влияние на КЖ, связанное со здоровьем.

## Материал и методы

Проведено открытое рандомизированное (методом конвертов) проспективное контролируемое исследование в 2 параллельных группах. В исследование включены 100 пациентов обоего пола в возрасте от 18 до 60 лет, госпитализированных в профильный стационар с пневмонией среднетяжелого течения, вызванной SARS-CoV-2, подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Для оценки возможного влияния пробиотиков на течение диарейного синдрома при COVID-19 пациенты групп вмешательства и контроля были стратифицированы по 30 человек в группу без диареи и 20 – с диареей.

Диагноз пневмонии устанавливали согласно действующим на этот период временным методическим рекомен-

дациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава России, версия 8.0 от 03.09.2020, на основании результатов компьютерной томографии (КТ).

В исследование включены пациенты с подтвержденной COVID-19 [ПНК SARS-CoV-2 была обнаружена в мазках из носа и ротоглотки методом полимеразно-цепной реакции с обратной транскрипцией (ПЦР-ОТ)] или вероятной (клинически подтвержденной) при наличии совокупности данных: установленный контакт с больным COVID-19, характерные изменения в легких на КТ, лимфопения  $\leq 1,5 \times 10^9$ /л и с коморбидностью по индексу Чарлсона CIRS-G не более 3 баллов [21].

**Критериями исключения** были высокий риск тяжелой формы болезни и летального исхода, тяжелое состояние на скрининге, сатурация крови кислородом  $SpO_2 < 85\%$ , площадь поражения легких  $> 75\%$ , показания для проведения инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Наличие диареи оценивали визуально по изменению консистенции стула (по Бристольской шкале) по отношению к предыдущему периоду. Диареей считали тип стула 6 и 7 вне зависимости от кратности дефекаций в сутки. Основное лечение и стандартное обследование пациентов проводили согласно временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава России, версия 8.0, актуальной на тот период. В момент госпитализации всем пациентам были назначены гидоксихлорохин + азитромицин + цефтриаксон, оксигенация, симптоматическое лечение (жаропонижающие, антикоагулянты). Тоцилизумаб, глюкокортикоиды, лопинавир/ритонавир на скрининге не были разрешены.

После скрининга, получения данных, подтверждающих наличие или отсутствие диареи, и рандомизации пациенты из группы вмешательства получали следующую схему лечения сорбированными пробиотиками (пробиотическая схема, ПС). В стационаре назначали сорбированные *B. bifidum* 1 (СББ) по 3 капсулы дважды в день внутрь курсом на 10 дней, а с 11-го дня лечения (в периоде амбулаторного наблюдения) – сорбированные *B. bifidum* 1 в сочетании с *L. plantarum* 8P-A3 (СББЛП) по 2 порошка трижды в день на 14 дней. Схема не прерывалась.

Сорбированный пробиотик *B. bifidum* 1 (Пробифор®, РУ ЛС-002558, ООО «АВАН», Россия, группировочное наименование – пробиотик из бифидобактерий бифидум однокомпонентный сорбированный, до июля 2021 г. имел группировочное наименование «бифидобактерии бифидум») содержит в 1 капсуле сорбированные на активированном угле *B. bifidum* 1 не менее 500 млн КОЕ ( $5 \times 10^8$  КОЕ), лактозы моногидрат до 0,20 г. Сорбированный пробиотик *B. bifidum* 1 в сочетании с *L. plantarum* 8P-A3 (Флорин® форте, РУ ЛС-002119, ООО «АВАН», Россия, группировочное наименование – бифидобактерии бифидум + лактобактерии плантарум) содержит в порошке из 1 пакета сорбированные на активированном угле *B. bifidum* 1 не менее 50 млн КОЕ ( $5 \times 10^7$  КОЕ) и *L. plantarum* 8P-A3 не менее 50 млн КОЕ ( $5 \times 10^7$  КОЕ), лактозы моногидрат до 0,85 г. СББ и СББЛП назначали согласно инструкции по применению. Отчет об эффективности ПС в периоде госпитализации приведен в предшествующей публикации [20].

**Таблица 1.** Шкала балльной самооценки состояния пациента в анамнезе

Симптом	0 баллов	1 балл	2 бала	3 бала	4 бала
Общее состояние (самочувствие)	Хорошее	Скорее хорошее	Скорее плохое	Плохое	Очень плохое
Привычная повседневная деятельность	Никак не ограничена, дается без труда	Немного затруднительна	Умеренно затруднительна	Очень затруднительна	Не в состоянии заниматься
Работоспособность	Высокая работоспособность, возможно полноценно и без ограничений выполнять необходимую работу	Достаточно высокая работоспособность, лишь частично ограничиваемая состоянием здоровья	Средняя работоспособность, в целом возможно выполнение основных необходимых для работы действий и манипуляций	Низкая работоспособность, значительно ограниченная самочувствием	Невозможность выполнять работу по причине плохого самочувствия
Одышка	Нет	Я задыхаюсь, когда быстро иду по ровной местности или поднимаюсь по пологому холму	Из-за одышки я хожу по ровной местности медленнее, чем люди того же возраста, или у меня останавливается дыхание, когда я иду по ровной местности в привычном для меня темпе	Я задыхаюсь, когда пройду примерно 100 м или после нескольких минут ходьбы по ровной местности	У меня слишком сильная одышка, чтобы выходить из дома, или я задыхаюсь, когда одеваюсь или раздеваюсь
Боль в животе	Нет	Слабая редко	Слабая часто	Умеренная	Сильная
Характер стула по Бристольской шкале (баллы)	3–4	1–2	5	6	7

При выписке из стационара СББЛП выдавали пациентам на руки в количестве, необходимом для завершения ПС. За период амбулаторного наблюдения пациенты заполняли ежедневный дневник с самооценкой состояния здоровья и отметкой факта приема/пропуска порошков СББЛП. Дневник содержал 6 структурированных вопросов для субъективной оценки симптомов по 5 уровням. Балльная оценка симптомов представлена в табл. 1, составленной с использованием шкалы реабилитационной маршрутизации (ШРМ) и шкалы одышки mMRS (Modified Medical Research Council) [16]. Чем хуже состояние пациентов, тем больше сумма баллов. Сведения о жалобах и состоянии пациентов были получены путем телефонного контакта на последний день приема СББЛП ( $15 \pm 1$  или  $24 \pm 1$  день от начала вмешательства). Дневники пациентов были собраны через  $15 \pm 1$  день после завершения ПС ( $30 \pm 1$  день после завершения курса СББ или  $40 \pm 1$  день от начала вмешательства), при котором учитывали количество оставшихся порошков. Группу контроля наблюдали по тому же протоколу.

Через 15 дней после завершения ПС КЖ пациентов оценивали по опроснику Short Form Medical Outcomes Study (SF-36) [22]. Опросник SF-36 – инструмент для комплексной оценки КЖ, связанного со здоровьем, в течение последних 4 нед [22]. Он состоит из закрытых структурированных вопросов. 36 пунктов опросника сгруппированы в 8 шкал,

характеризующих 8 аспектов КЖ, и 2 суммарных измерения, которые позволяют оценить физическое и психическое здоровье респондентов: физическое функционирование [Physical Functioning (PF)], ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием [Role Physical (RP)], шкала интенсивности боли [Bodily Pain (BP)], шкала общего состояния здоровья [General Health (GH)], жизненная активность (жизнеспособность) [Vitality (VT)], социальное функционирование [Social Functioning (SF)], ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием [Role Emotional (RE)], психическое здоровье [Mental Health (MH)].

Для всех шкал при полном отсутствии ограничений или нарушений здоровья человека максимальное значение количества баллов равно 100. Чем выше показатель баллов по каждой шкале, тем лучше КЖ по этому параметру. Перед подсчетом показателей баллов 8 шкал проводили перекодировку ответов согласно инструкции по обработке данных, затем для получения значений каждой шкалы суммировали перекодированные ответы согласно методике, представленной авторами опросника в руководстве по применению SF-36® v.2. Валидация опросника в России проведена В.Н. Амирджановой и соавт. [23]. Перекодировка осуществлена в соответствии с данными популяционного здоровья в России.

**Таблица 2.** Результаты самооценки самочувствия пациентов к моменту завершения пробиотической схемы, %

Критерии самооценки	Частота ответов респондентов				p*
	группа вмешательства (n=47)		группа контроля (n=47)		
	абс.	%	абс.	%	
Самочувствие:					<0,001
– хорошее	0	0	0	0	
– скорее хорошее	46	97,9	11	23,4	
– скорее плохое	1	2,1	25	53,2	
– плохое	0	0	10	21,3	
– очень плохое	0	0	1	2,1	
Повседневная деятельность:					<0,001
– никак не ограничена, дается без труда	15	31,9	5	10,6	
– немного затруднительна	28	59,6	13	27,0	
– умеренно затруднительна	4	8,5	16	34,0	
– очень затруднительна	0	0	8	17,0	
– не в состоянии заниматься	0	0	5	10,6	
Работоспособность:					<0,001
– высокая, можно полноценно и без ограничений выполнять необходимую работу	14	29,8	0	0	
– достаточно высокая, лишь частично ограничиваемая состоянием здоровья	13	27,7	13	27,7	
– средняя, в целом возможно выполнение основных необходимых для работы действий и манипуляций	16	34,0	11	23,4	
– низкая, значительно ограниченная самочувствием	4	8,5	19	40,4	
– невозможность выполнять работу по причине плохого самочувствия	0	0	4	8,5	
Одышка при физической нагрузке:					<0,001
– нет	16	34,0	2	4,3	
– я задыхаюсь, когда быстро иду по ровной местности или поднимаюсь по пологому холму	17	36,2	19	40,4	
– из-за одышки я хожу по ровной местности медленнее, чем люди того же возраста, или у меня останавливается дыхание, когда я иду по ровной местности в привычном для меня темпе	14	29,8	19	40,4	
– я задыхаюсь, когда пройду примерно 100 м или после нескольких минут ходьбы по ровной местности	0	0	7	14,9	
– у меня слишком сильная одышка, чтобы выходить из дома, или я задыхаюсь, когда одеваю или раздеваюсь	0	0	0	0	
Характер стула по Бристольской шкале, баллы:					<0,001
– 1–2	1	2,1	11	23,4	
– 3–4	44	93,6	30	63,8	
– 5	0	0	5	10,6	
– 6	2	4,3	1	2,1	
– 7	0	0	0	0	

\* – для сравнения групп использован критерий Манна–Уитни.

Критериями эффективности ПС после выписки из стационара были данные самооценки общего самочувствия, работоспособности, одышки, характера стула (по дневникам пациентов после выписки из стационара на момент окончания ПС) и КЖ на момент окончания исследования по опроснику SF-36.

Протокол и текст информированного согласия были одобрены независимым комитетом по этике при ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, протокол № 9 от 1 сентября 2020 г.

Курс СББ (10 дней) закончили все пациенты (100%). В периоде амбулаторного наблюдения выбыли 6 (6%) пациентов из-за потери связи. Весь протокол исследо-

вания завершили 47 пациентов из группы вмешательства (27 пациентов без диареи и 20 – с диареей), из группы контроля весь протокол завершили также 47 пациентов (29 и 18 соответственно). Оценка эффективности полной ПС и КЖ через 15 дней после нее была проведена на материалах наблюдения и обследования 94 пациентов.

Статистический анализ результатов исследования проведен с использованием пакетов программ Microsoft Excel 2011, Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Количественные переменные представлены для нормально распределенных совокупностей в виде среднего арифметического значения, стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ), а для совокупностей, отличных от нормальных, – в виде медианы ( $Me$ ). Дискретные

**Таблица 3.** Критерии величины эффекта (риска пользы/вреда) к моменту окончания пробиотической схемы\*

Критерии самооценки	Критерии риска пользы и вреда					ОШ	p, $\chi^2$
	ЧИЛ	ЧИК	САР	СОР	ЧБНЛ		
Нарушение самочувствия	2,1 (0,05–11,3)	76,6 (62,0–87,7)	0,74 (0,62–0,87)	0,97 (0,81–1,0)	1,34 (1,15–1,62)	0,01 (0,00–0,05)	<0,001
Затруднения повседневной деятельности	68,1 (52,9–80,9)	89,4 (76,9–96,5)	0,21 (0,05–0,370)	0,24 (0,05–0,39)	4,7 (2,68–18,87)	0,25 (0,08–0,77)	0,023
Частичное или существенное нарушение работоспособности	70,2 (55,1–82,7)	100 (92,4–100)	0,30 (0,17–0,43)	0,30 (0,15–0,42)	3,35 (2,33–5,98)	–	0,0002
Одышка при физической нагрузке	65,9 (50,7–82,7)	95,7 (85,5–99,5)	0,30 (0,15–0,45)	0,31 (0,15–0,44)	3,36 (2,25–6,64)	0,09 (0,02–0,40)	0,0007
Твердый стул и периодическое отсутствие дефекаций в течение 1–3 дней	2,1 (0,05–11,3)	23,4 (12,3–38,0)	0,21 (0,08–0,34)	0,91 (0,32–0,99)	4,7 (2,94–11,78)	0,07 (0,01–0,58)	0,005

**Примечание.** \* – в скобках указан 95% доверительный интервал. Для сравнения групп использован критерий  $\chi^2$ . Расшифровка аббревиатур дана в тексте.

признаки представлены в виде экстенсивного показателя. Проверка нулевой гипотезы о равенстве средних проводилась с помощью *t*-критерия Стьюдента (для 2 независимых групп). Если распределения отличались от нормального, применены непараметрические методы: *U*-тест Манна–Уитни (сравнение независимых переменных двух групп), Краскела–Уоллиса (ранговый дисперсионный анализ для нескольких независимых переменных). При сравнении качественных признаков использован критерий  $\chi^2$  Пирсона или точный критерий Фишера при числе наблюдений в одной из ячеек 4-польной таблицы менее 5. К множественному сравнению признаков (с поправкой Йейтса) приступали только в случае обнаружения статистических различий при их одновременном сравнении. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Качественное суждение о значимости статистических отличий проводили с помощью 95% доверительного интервала (ДИ) для среднего, доли, разности средних и долей. Если доверительный интервал разницы средних не содержал 0, отличия между группами считали значимыми.

Для оценки эффекта терапии использовали критерии риска пользы и вреда: частоту события в группах лечения (ЧИЛ) и контроля (ЧИК), отношение рисков события в сравниваемых группах (ОР), сокращение относительного риска (СОР), сокращение абсолютного риска (САР), число больных, которых нужно лечить, чтобы предотвратить неблагоприятный исход (ЧБНЛ), отношение шансов события к отсутствию шансов события в сравниваемых группах (ОШ) с расчетом доверительных интервалов. ОШ <1 свидетельствует о снижении риска, ОШ 1 – об отсутствии эффекта, ОШ >1 – об увеличении риска.

## Результаты и обсуждение

Общее состояние в периоде продолжения ПС (II этап – СББЛП) в амбулаторных условиях пациенты оценивали самостоятельно. В течение 2 нед после выписки из стационара все участники отмечали нарушение самочувствия различной степени выраженности. Подавляющее число

пациентов (96%) контрольной группы через 14 дней после выписки из стационара продолжали испытывать трудности с дыханием при физической нагрузке, отмечали нарушение самочувствия и снижение способности к повседневной деятельности (табл. 2 и 3). Однако 29,8% респондентов из группы вмешательства отметили обычную для себя физическую активность, а среди получавших стандартную терапию такой ответ не выбрал ни один участник (см. табл. 2). Заметное улучшение состояния на фоне ПС пациенты отметили уже через 2,3±1,8 дня после выписки из стационара (в группе контроля значительно позже – через 9,9±5,2 дня,  $p < 0,001$ ). Они ощущали себя способными выполнять повседневную деятельность без ограничений в среднем через 4,3±3,2 против 10,4±5,2 дня в группе контроля ( $p < 0,001$ ). Общая сумма баллов в сравниваемых группах, характеризующая личностное восприятие своего состояния (см. табл. 2), на момент завершения ПС составила 4,2±2,4 против 8,6±3,5 ( $p < 0,001$ ). В целом ПС значительно улучшала самочувствие и связанную с ним работоспособность в раннем периоде реконвалесценции (см. табл. 3). Вместе с тем следует отметить значительную дисперсию этих показателей в обеих группах.

За весь период наблюдения характер стула оценивали как нормальный (3–4 балла по Бристольской шкале) 93,6 и 63,8% пациентов в сравниваемых группах (см. табл. 2). Кашицеобразный и разжиженный стул регистрировали до 14-го дня периода наблюдения (разница между группами не выявлена,  $p = 0,240$ ). На твердый или комковатый стул в сочетании с периодическим отсутствием дефекаций в течение 1–3 дней указали больше пациентов, получавших стандартное лечение (2,1 против 23,4% соответственно,  $p = 0,005$ ).

В табл. 4 приведены средние суммарные баллы шкал и стандартизированные к российским данным аналоги опросника SF-36. Учитывая равный возраст в группах, КЖ по этому критерию не оценивали.

По всем шкалам (за исключением ощущения боли и ее влияния на КЖ) физическое и психическое здоровье паци-



**Таблица 4.** Значения шкал SF-36 через 14 дней после пробиотической схемы в группах вмешательства и контроля

Шкалы SF-36	Оценка, баллы								p
	группа вмешательства (n=47)				группа контроля (n=47)				
	M	95% ДИ	Me	SD	M	95% ДИ	Me	SD	
Значения шкал SF-36									
Физическое функционирование (PF)	86,4	81,3–91,5	95,0	17,4	48,6	45,3–51,9	50,0	11,2	<0,001
Ролевое физическое функционирование (RP)	93,6	88,0–99,2	100,0	19,1	23,9	14,6–33,2	25,0	31,7	<0,001
Интенсивность боли (BP)	99,4	98,3–100	100,0	3,8	94,3	90,2–98,4	100,0	13,9	0,209
Общее состояние здоровья (GH)	71,2	69,2–73,2	72,0	6,4	49,1	47,0–51,3	47,0	7,3	<0,001
Жизненная активность (VT)	76,5	74,1–78,9	75,0	8,3	33,6	31,0–36,4	35,0	9,6	<0,001
Социальное функционирование (SF)	78,7	74,9–82,5	75,0	13,0	58,2	54,8–61,7	62,5	11,7	<0,001
Ролевое эмоциональное функционирование (RE)	89,4	80,9–97,8	100,0	28,7	12,8	4,5–21,0	0,0	28,3	<0,001
Психологическое здоровье (MH)	78,4	76,1–80,6	80,0	7,6	41,2	37,6–44,8	40,0	12,2	<0,001
Физический компонент здоровья	58,1	57,0–59,0	58,9	3,5	49,5	48,3–50,8	50,0	4,3	<0,001
Психический компонент здоровья	60,1	58,7–61,6	61,6	4,9	38,1	36,2–40,0	36,6	6,3	<0,001
Стандартизированные значения шкал SF-36									
Физическое функционирование (PF)	53,7	51,7–60,7	57,1	6,9	38,7	37,4–40,0	39,3	4,4	<0,001
Ролевое физическое функционирование (RP)	59,4	58,1–60,7	60,9	4,5	42,9	40,8–45,1	43,2	7,5	<0,001
Интенсивность боли (BP)	64,5	64,1–64,9	64,7	1,4	62,6	61,0–64,1	64,7	5,3	0,209
Общее состояние здоровья (GH)	57,6	56,6–58,6	57,9	3,5	46,2	45,0–47,3	45,1	3,8	<0,001
Жизненная активность (VT)	59,7	58,6–60,8	59,0	3,8	40,2	38,9–41,5	40,8	4,4	<0,001
Социальное функционирование (SF)	53,9	52,2–55,4	52,3	5,6	45,1	43,7–46,6	46,9	5,0	<0,001
Ролевое эмоциональное функционирование (RE)	57,7	55,6–59,7	60,2	6,9	39,4	37,4–41,4	36,4	6,7	<0,001
Психологическое здоровье (MH)	59,8	58,7–60,9	60,6	3,8	41,2	39,4–43,0	40,6	6,1	<0,001

**Примечание.** Для сравнения групп использован критерий Манна–Уитни.

ентов, получавших стандартное лечение пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV-2, значительно страдало даже через 1 мес после выписки из стационара (табл. 4). Их КЖ было значительно ниже показателя, рассчитанного для этого возраста в России (менее 50–55 баллов) [23]. Реконвалесценты не только испытывали трудности с физической активностью (PF), но и отмечали ухудшение своего здоровья за счет усталости, отсутствия бодрости (VT), подавленности, тревоги, депрессии (MH), неудовлетворенности своими возможностями и социальными ограничениями (SF). Степень нарушения эмоционального состояния, которое мешает выпол-

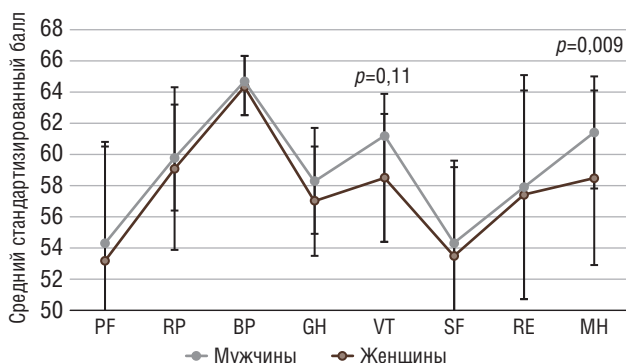
нению обычной работы, была значительной (RE). Следует подчеркнуть, что в большей степени КЖ было низким за счет психологических проблем (психологический компонент), чем физических (физический компонент).

Отчетливо видно, что КЖ пациентов, полностью закончивших ПС, оказалось на уровне их возраста до пандемии [23], причем среднее значение шкал, оценивающих психологическое здоровье, было выше тех, которые оценивают влияние физического состояния на КЖ.

Женщины (n=26) из группы вмешательства ощущали большую усталость, снижение жизненной активности, тревогу и подавленность, чем мужчины (n=21, рис. 1). У них эмоциональный компонент КЖ был нарушен больше (59,2±5,1 против 61,4±4,6 балла, p=0,045). В группе контроля значения всех шкал в зависимости от гендерного признака статистически не отличались и соответствовали значениям, представленным в табл. 4.

Стратификация сравниваемых групп по признаку «есть/нет диарее» не обнаружила различий в ответах пациентов на вопросы индивидуальных дневников внутри каждой из подгрупп (p>0,05). Статистические различия оценки характера стула по Бристольской шкале в стратифицированных подгруппах также отсутствовали.

Однако стандартизированные значения шкал опросника SF-36 имели определенные особенности. Пациенты группы вмешательства (ПС) с диареей оценили свое КЖ лучше других подгрупп, а параллельная контрольная подгруппа – хуже всех других (рис. 2). Отличительной чертой пациентов



**Рис. 1.** Средние стандартизированные значения и стандартные отклонения шкал опросника SF-36 у мужчин и женщин в группе вмешательства

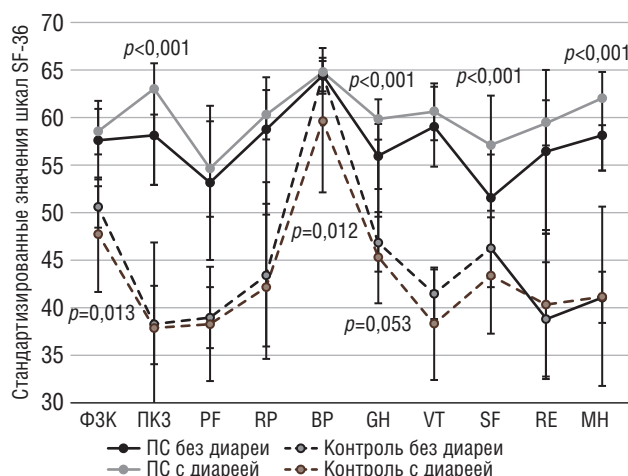
с диареей, не получавших пробиотики, являлось наибольшее влияние боли на КЖ, хотя в целом болевой синдром незначительно ухудшал здоровье респондентов после COVID-19. Кроме того, эти пациенты испытывали наибольшие трудности с физической активностью и самообслуживанием (физический компонент здоровья), ощущали непереносимость физических нагрузок в большей мере, а бодрость и полноту сил – в меньшей, чем пациенты без диареи (GH и VT). Психологическое здоровье пациентов с диареей, получавших ПС, было лучшим, чем в других подгруппах. Они значительно меньше ощущали усталость, тревогу, депрессию и испытывали меньше ограничений в выполнении повседневных обязанностей и другой работы из-за отрицательных эмоций.

## Обсуждение

Персистенция симптомов или развитие новых на поздних стадиях развития COVID-19 все чаще признается медицинским сообществом и является проблемой для систем здравоохранения всего мира. Нарушение здоровья в постинфекционном периоде может быть обусловлено различными причинами: непосредственным влиянием вируса, значительным полиорганным воспалением, обострением хронических сопутствующих заболеваний, которые нередко сопровождают COVID-19 у наиболее уязвимых людей пожилого возраста, интенсивными медицинскими процедурами, неспецифическими последствиями госпитализации, стрессом и социальной изоляцией [6, 24]. В исходе COVID-19 у большинства инфицированных SARS-CoV-2 КЖ и функциональные возможности значительно нарушены [4, 15]. Возраст и тяжесть болезни существенно влияют на состояние пациентов в постинфекционном периоде [15], но и молодые пациенты, перенесшие нетяжелые формы болезни, которые не требовали госпитализации, нередко плохо переносят физические нагрузки, испытывают утомляемость и предъявляют широкий спектр жалоб [25].

В настоящее исследование были включены пациенты среднего возраста с низким индексом коморбидности и среднетяжелыми формами пневмонии, чтобы исключить недостаточно контролируемое смещение данных. Одновременно это позволило более точно определить эффекты пробиотиков на ранних и поздних стадиях развития болезни, что представляется сильной стороной выполненной работы.

Идея оценки функциональной активности и КЖ после пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, была основана на имеющихся данных о том, что микробиота играет важную роль в модуляции оси «кишечник–мозг» через иммунные, эндокринные и нервные пути [26], а COVID-19 способна приводить к нейропсихологическому дефициту с разнообразными механизмами воздействия [24, 27]. Ранее проведенные исследования с использованием методов нейровизуализации продемонстрировали способность дотации бифидобактерий и лактобацилл улучшать состояния, связанные с психическими расстройствами, включая тревогу, депрессию, проблемы аутистического спектра, обсессивно-компульсивное расстройство, способности пространственной и непространственной памяти [28].



**Рис. 2.** Средние стандартизованные значения и стандартные отклонения шкал опросника SF-36 в зависимости от признака «есть/нет диареи»

ФЗК – физический компонент здоровья; ПКЗ – психологический компонент здоровья; расшифровка остальных аббревиатур дана в тексте. Статистическая разница внутри группы вмешательства по признаку «есть диарея/нет диареи» приведена над графиком; статистическая разница внутри группы контроля по признаку «есть/нет диареи» приведена под графиком; по остальным шкалам разница не установлена. Статистические отличия между подгруппами вмешательства и контроля  $p < 0,01$  –  $p < 0,001$ , за исключением BP, где  $p = 0,629$ .

H. Wang и соавт. обнаружили, что бифидобактерии модулировали нервную активность в состоянии покоя, которая коррелирует с повышением жизнеспособности и снижением умственной усталости, а также реакции, предназначенные для противодействия негативным эмоциям во время социального стресса [29]. У пациентов с синдромом раздраженной кишки пробиотики приводили к снижению степени депрессии и лимбической активности в ответ на отрицательные эмоциональные стимулы [30]. В первой части исследования, опубликованной ранее [20], помимо вероятного противовоспалительного эффекта, обсуждалась возможность косвенного влияния сорбированных пробиотиков на личностное восприятие симптомов. Получавшие ПС значительно реже отмечали одышку при физической нагрузке в своих дневниках (ОШ 0,09; 95% ДИ 0,02–0,04;  $p < 0,001$ ) по сравнению с получавшими стандартную терапию, хотя степень повреждения легких была умеренной.

Через 14 дней после госпитализации (на момент окончания ПС) большинство пациентов, получавших стандартное лечение, ощущали значительные ограничения повседневной деятельности из-за нарушенного самочувствия, а через 30 дней их КЖ было значительно хуже популяционного здоровья в России в соответствующей возрастной группе [23]. В контексте стрессового воздействия пандемии и перенесенной болезни негативное эмоциональное восприятие себя, своих возможностей и физической активности, препятствующих выполнению повседневной деятельности (RE), было преобладающим. Подавляющее число пациен-

тов считали КЖ неудовлетворительным из-за снижения жизненной активности (VT), эмоциональной подавленности (MH), дефицита социальных контактов (SF). Эти данные в полной мере сочетаются с полученными ранее и свидетельствующими об усталости и снижении функциональных возможностей или работоспособности после COVID-19 [4, 13, 15]. В исследование не включались пациенты с тяжелыми формами болезни, хотя тяжелые формы COVID-19 оказывают более значительное воздействие на течение постострых последствий [4, 15]. Но и после пневмонии средней степени тяжести КЖ пациентов оказалось заметно нарушенным.

Полученные данные свидетельствуют о том, что эмоциональный компонент оказывает существенное влияние на ощущение своего здоровья у перенесших COVID-19. На наш взгляд, понятие «постострых последствий COVID-19» вполне заслуживает внимания с дальнейшей разработкой реабилитационной помощи. Важность проблемы уже обозначена, в будущем необходимо оценить различные аспекты давления стресса на человека, заболевшего COVID-19, в процессе развития пандемии и ее восприятия [24, 27, 31].

Респонденты, получившие ПС, имели значительные преимущества. Они подтвердили более высокий уровень самочувствия и работоспособности. Через 30 дней после госпитализации КЖ участников из группы вмешательства соответствовало средним показателям здоровья в этой возрастной группе до пандемии и значительно превосходило контроль. Отмечено значимое положительное влияние ПС на КЖ – повышение работоспособности [RE: 57,7 (55,6–59,7)] и ментального здоровья, снижение выраженности психологических проблем, усталости, тревоги и депрессии [MH: 59,8 (58,7–60,9)]. Эффект схемы на негативное восприятие социальной изоляции был сравнительно меньшим [SF: 53,9 (52,2–55,4)]. В группе ПС средние значения шкал, оценивающих психологическое здоровье, были выше тех, которые оценивают влияние физического состояния на КЖ.

По-видимому, в качестве важного эффекта сорбированных пробиотиков можно признать влияние на эмоциональное состояние пациентов, которое существенно снижает КЖ после COVID-19.

Интересной была находка усугубляющего влияния диарейного синдрома при COVID-19 на КЖ в периоде восстановления. Более значительные ограничения обычной повседневной деятельности и неспособность переносить физические нагрузки отличали эту категорию пациентов. Более того, диарейный синдром ассоциировался с максимальным влиянием боли на КЖ (в группе контроля), хотя его давление в целом не было существенным. Но пациенты, которые в остром периоде COVID-19 дополнительно страдали от диареи, значительно лучше оценили свое КЖ после ПС. У них эмоциональное состояние было максимально благоприятным, а пробиотики оказались самыми полезными. Представляется, что в дальнейшем необходимо определить возможность взаимосвязи органических или функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта с развитием диареи у инфицированных SARS-CoV-2.

Мужчины, получившие ПС, оценили свое КЖ и психологическое здоровье выше, чем женщины, что соответствует

популяционным данным в России вне пандемии [23]. Предыдущие исследования показали, что женщины во время пандемии SARS-CoV-2 испытывают более высокий уровень стресса, депрессии, тревоги, негативных аффектов, восприятия боли, когнитивной переоценки, эмоционального подавления и качества сна [31, 32]. В группе контроля гендерные различия КЖ не были выявлены, вероятно, из-за сильного влияния постострых последствий COVID-19.

В данном исследовании не проводили спирометрию после госпитализации, что можно отметить в качестве ограничения исследования. У 6 и 20% пациентов в параллельных группах отмечали увеличение степени поражения легких до КТЗ–4 [20]. Средний уровень С-реактивного белка в момент выписки из стационара оставался умеренно повышенным:  $21,2 \pm 15,0$  и  $27,3 \pm 20,0$  мг/л ( $p > 0,05$ ) в сравниваемых группах соответственно. Невозможно определенно установить генез симптомов затрудненного дыхания при физической нагрузке у наблюдавшихся пациентов. Следует признать также, что в исследование было включено небольшое количество участников. Но качественная оценка эффекта (см. табл. 3) свидетельствовала, что ПС значительно улучшала самочувствие, повышала КЖ в периоде реконвалесценции, смягчая негативные физические и психологические последствия среднетяжелой пневмонии, вызванной SARS-CoV-2.

## Заключение

У пациентов, получавших ПС, назначенную для лечения пневмонии, вызванной SARS-CoV-2 (период госпитализации: сорбированные *B. bifidum* 1 в дозе  $5 \times 10^8$  КОЕ в капсуле в течение 10 дней, затем в амбулаторных условиях – сорбированные *B. bifidum* 1 в дозе  $5 \times 10^7$  КОЕ в сочетании с *L. plantarum* 8P-A3 в дозе  $5 \times 10^7$  КОЕ в порошке из пакета в течение 14 дней), в момент ее окончания способность заниматься повседневной деятельностью была выше на 23,1% [95% ДИ 5,3–37,3; ОШ 0,08 (95% ДИ 0,08–0,77)]; затруднение дыхания при физической нагрузке встречалось реже на 29,7% (95% ДИ 15,1–44,5), ОШ 0,09 (95% ДИ 0,02–0,40), твердый стул и отсутствие дефекаций в течение 1–3 дней регистрировались реже на 21,3% (95% ДИ 8,5–34,1).

КЖ, связанное со здоровьем (оценка по опроснику SF-36), пациентов на стандартном лечении через 1 мес после госпитализации было существенно снижено относительно популяционных показателей в России, более значительно за счет психологического компонента [суммарное измерение 38,1 (95% ДИ 36,2–40,0)] и менее значительно – физического компонента [49,5 (95% ДИ 48,3–50,8)]. Основными причинами, ограничивающими повседневную деятельность [RE: 39,4 (95% ДИ 37,4–41,4)], были снижение жизненной активности [VT: 40,2 (95% ДИ 38,9–41,5)], эмоциональная подавленность [MH: 41,2 (39,4–43,0)], дефицит социальных контактов [SF 45,1 (95% ДИ 43,7–46,6)].

Пробиотическая схема оказала значимое положительное влияние на КЖ в периоде реконвалесценции, повышая работоспособность [RE: 57,7 (55,6–59,7)] и улучшая ментальное здоровье, снижая выраженность психологических

проблем, усталости, тревоги и депрессии [МН: 59,8 (95% ДИ 58,7–60,9)]. Эффект схемы на негативное восприятие социальной изоляции был сравнительно меньшим [SF: 53,9 (95% ДИ 52,2–55,4)].

КЖ пациентов, которые в остром периоде пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, дополнительно страдали от диареи,

было хуже в сравнении с пациентами без таковой из-за боли и неспособности переносить физические нагрузки. Эффекты влияния пробиотиков на КЖ пациентов, имевших диарею в остром периоде COVID-19, были самыми значительными.

В ходе исследования не выявлено каких-либо побочных действий схемы применения сорбированных пробиотиков.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Мескина Елена Руслановна (Elena R. Meskina)\*** – доктор медицинских наук, заведующий отделением детских инфекций отдела терапии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского и ГБУЗ МО «НИКИ детства МЗ МО», Москва, Российская Федерация  
E-mail: meskinaelena@rambler.ru

<https://orcid.org/0000-0002-1960-6868>

**Хадисова Марима Касумовна (Marima K. Khadisova)** – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения детских инфекций отдела терапии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского и ГБУЗ МО «НИКИ детства МЗ МО», Москва, Российская Федерация

E-mail: murzabekova.marina.1979@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-8293-6643>

**Сташко Татьяна Владимировна (Tatyana V. Stashko)** – врач-инфекционист инфекционного отделения ГБУЗ МО «ДЦГБ», Домодедово, Московская область, Российская Федерация

E-mail: stashko.tatyana@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9654-9863>

**Галкина Лидия Алексеевна (Lidiya A. Galkina)** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения детских инфекций отдела терапии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского и ГБУЗ МО «НИКИ детства МЗ МО», Москва, Российская Федерация

E-mail: lidiya140855@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0052-2867>

**Целипанова Елена Евгеньевна (Elena E. Tselipanova)** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения детских инфекций отдела терапии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского и ГБУЗ МО «НИКИ детства МЗ МО», Москва, Российская Федерация

E-mail: elena-tselip@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0586-8402>

**Шилкина Ирина Михайловна (Irina M. Shilkina)** – заведующий инфекционным отделением ГБУЗ МО ДЦГБ, Домодедово, Московская область, Российская Федерация

E-mail: shim-48@mail.ru

## ЛИТЕРАТУРА

1. Carfi A., Bernabei R., Landi F.; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19 // JAMA. 2020. Vol. 324, N 6. P. 603–605. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>
2. Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C., Sepulveda R., Rebolledo P., Cuapio A. et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis // Res. Sq. [Preprint]. 2021. Mar 1. pii: rs.3.rs-266574. DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-266574/v1>
3. Chippa V., Aleem A., Anjum F. Post-acute coronavirus (COVID-19) syndrome. 2021 Jun 4 // StatPearls [Internet]. Treasure Island, FL : StatPearls Publishing, 2021 Jan. PMID: 34033370.
4. Moreno-Pérez O., Merino E., Leon-Ramirez J.M., Andres M., Ramos J.M., Arenas-Jiménez J. et al.; COVID-19-ALC Research Group. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: a Mediterranean cohort study // J. Infect. 2021. Vol. 82, N 3. P. 378–383. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.01.004>
5. Halpin S.J., McIvor C., Whyatt G., Adams A., Harvey O., McLean L. et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: a cross-sectional evaluation // J. Med. Virol. 2021. Vol. 93, N 2. P. 1013–1022. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.26368>
6. Garg P., Arora U., Kumar A., Wig N. The «post-COVID» syndrome: how deep is the damage? // J. Med. Virol. 2021. Vol. 93, N 2. P. 673–674. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.26465>
7. Mendelson M., Nel J., Blumberg L., Madhi S.A., Dryden M., Stevens W. et al. Long-COVID: An evolving problem with an extensive impact // S. Afr. Med. J. 2020. Vol. 111, N 1. P. 10–12. DOI: <https://doi.org/10.7196/SAMJ.2020.v111i1.15433>
8. Baig A.M. Chronic COVID Syndrome: need for an appropriate medical terminology for long-COVID and COVID long-haulers // J. Med. Virol. 2021. Vol. 93, N 5. P. 2555–2556. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.26624>
9. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., Madhavan M.V., McGroder C., Stevens J.S. et al. Post-acute COVID-19 syndrome // Nat. Med. 2021. Vol. 27, N 4. P. 601–615. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
10. Centers for Disease Control and Prevention Post COVID Conditions. URL: [https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html?CDC\\_AA\\_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Flong-term-effects.html](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Flong-term-effects.html) (date of access May 21, 2021)
11. Shah W., Hillman T., Playford E.D. et al. Managing the long term effects of COVID-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline // BMJ. 2021. Vol. 372. P. n136.
12. World Health Organization Post-COVID Case Definition. URL: [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-Clinical\\_case\\_definition-2021.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-Clinical_case_definition-2021.1) (date of access May 21, 2021)
13. Townsend L., Dyer A.H., Jones K., Dunne J., Mooney A., Gaffney F. et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection // PLoS One. 2020. Vol. 15, N 11. Article ID e0240784. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240784>
14. Klok F.A., Boon G.J.A.M., Barco S., Endres M., Geelhoed J.J.M., Knauss S. et al. The Post-COVID-19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19 // Eur. Respir. J. 2020. Vol. 56, N 1. Article ID 2001494. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.01494-2020>
15. Taboada M., Cariñena A., Moreno E., Rodríguez N., Domínguez M.J., Casal A. et al. Post-COVID-19 functional status six-months after hospitalization // J. Infect. 2021. Vol. 82, N 4. P. e31–e33. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.12.022>
16. Временные методические рекомендации МЗ РФ «Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции COVID-19». Версия 2 (31.07.2020).

\* Автор для корреспонденции.

URL: [https://minzdrav.midural.ru/uploads/28052020\\_Preg\\_COVID-19\\_v1.pdf](https://minzdrav.midural.ru/uploads/28052020_Preg_COVID-19_v1.pdf) (дата обращения: 20.07.2021)

17. Малавин А.Г., Бабак С.А., Горбунова М.В. Респираторная реабилитация пост-COVID-19 пациентов // Архив внутренней медицины. 2021. Т. 11, № 1. С. 22–33.
18. Wang T.J., Chau B., Lui M., Lam G.T., Lin N., Humbert S. Physical medicine and rehabilitation and pulmonary rehabilitation for COVID-19 // *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2020. Vol. 99, N 9. P. 769–774. DOI: <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000001505>
19. Hope A.A., Evering T.H. Postacute sequelae of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection // *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2022. Vol. 36, N 2. P. 379–395. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2022.02.004>
20. Мескина Е.Р., Целипанова Е.Е., Хадисова М.К., Галкина Л.А., Сташко Т.В. Эффективность применения сорбированных пробиотиков в комплексной терапии пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. Часть 1. Период разгара клинических проявлений // *Терапевтический архив*. 2021. Т. 93, № 4. С. 456–464. DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.04.200835>
21. Miller M.D., Paradis C.F., Houck P.R., Mazumdar S., Stack J.A., Rifai A.H. et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale // *Psychiatry Res.* 1992. Vol. 41, N 3. P. 237–248. DOI: [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(92\)90005-n](https://doi.org/10.1016/0165-1781(92)90005-n)
22. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. *Sf-36 Health Survey. Manual and Interpretation Guide*. Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated, 2000. 150 p.
23. Амирджанова В.Н., Горячев Д.В., Коршунов Н.И., Ребров А.П., Сорочка В.Н. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «Мираж») // *Научно-практическая ревматология*. 2008. Т. 46, № 1. С. 36–48.
24. Kaseda E.T., Levine A.J. Post-traumatic stress disorder: a differential diagnostic consideration for COVID-19 survivors // *Clin. Neuropsychol.* 2020. Vol. 34, N 7–8. P. 1498–1514. DOI: <https://doi.org/10.1080/13854046.2020.1811894>
25. Walsh-Messinger J., Manis H., Vrabec A., Sizemore J., Bishof K., Debidda M. et al. The Kids are not alright: a preliminary report of post-COVID syndrome in univer-

city students // *medRxiv [Preprint]*. 2020. Nov 29. pii: 2020.11.24.20238261. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.11.24.20238261> Update in: *J. Am. Coll. Health.* 2021. Jul 9. P. 1–7.

26. Cryan J.F., Dinan T.G. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour // *Nat. Rev. Neurosci.* 2012. Vol. 13, N 10. P. 701–712.
27. Kira I.A., Shuwiekh H.A.M., Ashby J.S., Elwakeel S.A., Alhuwailah A., Sous M.S.F. et al. The impact of COVID-19 traumatic stressors on mental health: is COVID-19 a new trauma type // *Int. J. Ment. Health Addict.* 2021. Jul 6. P. 1–20. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11469-021-00577-0>
28. Wang H., Lee I.S., Braun C., Enck P. Effect of probiotics on central nervous system functions in animals and humans: a systematic review // *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2016. Vol. 22, N 4. P. 589–605. DOI: <https://doi.org/10.5056/jnm16018>
29. Wang H., Braun C., Murphy E.F., Enck P. *Bifidobacterium longum* 1714™ strain modulates brain activity of healthy volunteers during social stress // *Am. J. Gastroenterol.* 2019. Vol. 114, N 7. P. 1152–1162. DOI: <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000203>
30. Pinto-Sanchez M.I., Hall G.B., Ghajar K., Nardelli A., Bolino C., Lau J.T. et al. Probiotic *bifidobacterium longum* NCC3001 reduces depression scores and alters brain activity: a pilot study in patients with irritable bowel syndrome // *Gastroenterology*. 2017. Vol. 153, N 2. P. 448–459.e8. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.05.003>
31. Pérez S., Masegosa A., Hernández-Espeso N. Levels and variables associated with psychological distress during confinement due to the coronavirus pandemic in a community sample of Spanish adults // *Clin. Psychol. Psychother.* 2021. Vol. 28, N 3. P. 606–614. DOI: <https://doi.org/10.1002/cpp.2523>
32. García-Fernández L., Romero-Ferreiro V., Padilla S., David López-Roldán P., Monzó-García M., Rodríguez-Jimenez R. Gender differences in emotional response to the COVID-19 outbreak in Spain // *Brain Behav.* 2021. Vol. 11, N 1. Article ID e01934. DOI: <https://doi.org/10.1002/brb3.1934>

## REFERENCES

1. Carfi A., Bernabei R., Landi F.; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. 2020; 324 (6): 603–5. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>
2. Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C., Sepulveda R., Rebolledo P., Cuapio A., et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Res Sq [Preprint]*. 2021; Mar 1: rs.3.rs-266574. DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-266574/v1>
3. Chippa V., Aleem A., Anjum F. Post-acute coronavirus (COVID-19) syndrome. 2021 Jun 4. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing, 2021 Jan. PMID: 34033370.
4. Moreno-Pérez O., Merino E., Leon-Ramirez J.M., Andres M., Ramos J.M., Arenas-Jiménez J., et al.; COVID19-ALC Research Group. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: a Mediterranean cohort study. *J Infect.* 2021; 82 (3): 378–83. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.01.004>
5. Halpin S.J., McIvor C., Whyatt G., Adams A., Harvey O., McLean L., et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: a cross-sectional evaluation. *J Med Virol.* 2021; 93 (2): 1013–22. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.26368>
6. Garg P., Arora U., Kumar A., Wig N. The «post-COVID» syndrome: how deep is the damage? *J Med Virol.* 2021; 93 (2): 673–4. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.26465>
7. Mendelson M., Nel J., Blumberg L., Madhi S.A., Dryden M., Stevens W., et al. Long-COVID: An evolving problem with an extensive impact. *S Afr Med J.* 2020; 111 (1): 10–2. DOI: <https://doi.org/10.7196/SAMJ.2020.v111i1.15433>
8. Baig A.M. Chronic COVID Syndrome: need for an appropriate medical terminology for long-COVID and COVID long-haulers. *J Med Virol.* 2021; 93 (5): 2555–6. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.26624>
9. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., Madhavan M.V., McGroder C., Stevens J.S., et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021; 27 (4): 601–15. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
10. Centers for Disease Control Centers for Disease Control & Prevention Post COVID Conditions. URL: [https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html?CDC\\_AA\\_refVal=https%3A%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Flong-term-effects.html](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Flong-term-effects.html) (date of access May 21, 2021)
11. Shah W., Hillman T., Playford E.D., et al. Managing the long term effects of COVID-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ.* 2021; 372: n136.
12. World Health Organization Post-Covid Case Definition. URL: [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-Clinical\\_case\\_definition-2021.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-Clinical_case_definition-2021.1) (date of access May 21, 2021)
13. Townsend L., Dyer A.H., Jones K., Dunne J., Mooney A., Gaffney F., et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One.* 2020; 15 (11): e0240784. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240784>
14. Klok F.A., Boon G.J.A.M., Barco S., Endres M., Geelhoed J.J.M., Knauss S., et al. The Post-COVID-19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19. *Eur Respir J.* 2020; 56 (1): 2001494. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.01494-2020>
15. Taboada M., Cariñena A., Moreno E., Rodríguez N., Domínguez M.J., Casal A., et al. Post-COVID-19 functional status six-months after hospitalization. *J Infect.* 2021; 82 (4): e31–3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.12.022>
16. Temporary methodological recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 2 (31.07.2020). URL: [https://minzdrav.midural.ru/uploads/28052020\\_Preg\\_COVID-19\\_v1.pdf](https://minzdrav.midural.ru/uploads/28052020_Preg_COVID-19_v1.pdf) (date of access July 20, 2021) (in Russian)

17. Malyavin A.G., Babak S.L., Gorbunova M.V. Respiratory rehabilitation for post-COVID-19 patients. *Arkhiv vnutrenney meditsiny [Archives of Internal Medicine]*. 2021; 11 (1): 22–33. (in Russian)
18. Wang T.J., Chau B., Lui M., Lam G.T., Lin N., Humbert S. Physical medicine and rehabilitation and pulmonary rehabilitation for COVID-19. *Am J Phys Med Rehabil.* 2020; 99 (9): 769–74. DOI: <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000001505>
19. Hope A.A., Evering T.H. Postacute sequelae of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Infect Dis Clin North Am.* 2022; 36 (2): 379–95. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2022.02.004>
20. Meskina E.R., Tselipanova E.E., Khadisova M.K., Galkina L.A., Stashko T.V. Efficiency of application of sorbed probiotics in complex therapy of pneumonia caused by SARS-CoV-2. Part 1. Heating clinical displays period. *Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic Archive]*. 2021; 93 (4): 456–64. DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.04.200835> (in Russian)
21. Miller M.D., Paradis C.F., Houck P.R., Mazumdar S., Stack J.A., Rifai A.H., et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res.* 1992; 41 (3): 237–48. DOI: [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(92\)90005-n](https://doi.org/10.1016/0165-1781(92)90005-n)
22. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. *Sf-36 Health Survey. Manual and Interpretation Guide*. Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated, 2000: 150 p.
23. Amirdzhanova V.N., Goryachev D.V., Korshunov N.I., Rebrov A.P., Sorotskaya V.N. SF-36 questionnaire population quality of life indices objective. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya [Scientific and Practical Rheumatology]*. 2008; 46 (1): 36–48. (in Russian)
24. Kaseda E.T., Levine A.J. Post-traumatic stress disorder: a differential diagnostic consideration for COVID-19 survivors. *Clin Neuropsychol.* 2020; 34 (7–8): 1498–514. DOI: <https://doi.org/10.1080/13854046.2020.1811894>
25. Walsh-Messinger J., Manis H., Vrabec A., Sizemore J., Bishof K., Debidda M., et al. The Kids are not alright: a preliminary report of post-COVID syndrome in university students. *medRxiv [Preprint]*. 2020; Nov 29: 2020.11.24.20238261. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.11.24.20238261> Update in: *J Am Coll Health.* 2021; Jul 9: 1–7.
26. Cryan J.F., Dinan T.G. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci.* 2012; 13 (10): 701–12.
27. Kira I.A., Shuwiekh H.A.M., Ashby J.S., Elwakeel S.A., Alhuwailah A., Sous M.S.F., et al. The impact of COVID-19 traumatic stressors on mental health: is COVID-19 a new trauma type. *Int J Ment Health Addict.* 2021; Jul 6: 1–20. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11469-021-00577-0>
28. Wang H., Lee I.S., Braun C., Enck P. Effect of probiotics on central nervous system functions in animals and humans: a systematic review. *J Neurogastroenterol Motil.* 2016; 22 (4): 589–605. DOI: <https://doi.org/10.5056/jnm16018>
29. Wang H., Braun C., Murphy E.F., Enck P. *Bifidobacterium longum* 1714™ strain modulates brain activity of healthy volunteers during social stress. *Am J Gastroenterol.* 2019; 114 (7): 1152–62. DOI: <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000203>
30. Pinto-Sanchez M.I., Hall G.B., Ghajar K., Nardelli A., Bolino C., Lau J.T., et al. Probiotic *bifidobacterium longum* NCC3001 reduces depression scores and alters brain activity: a pilot study in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2017; 153 (2): 448–59.e8. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.05.003>
31. Pérez S., Masegosa A., Hernández-Espeso N. Levels and variables associated with psychological distress during confinement due to the coronavirus pandemic in a community sample of Spanish adults. *Clin Psychol Psychother.* 2021; 28 (3): 606–14. DOI: <https://doi.org/10.1002/cpp.2523>
32. García-Fernández L., Romero-Ferreiro V., Padilla S., David López-Roldán P., Monzó-García M., Rodríguez-Jimenez R. Gender differences in emotional response to the COVID-19 outbreak in Spain. *Brain Behav.* 2021; 11 (1): e01934. DOI: <https://doi.org/10.1002/brb3.1934>