

19. Ultrasonographic Diagnosis of Placenta Accreta Spectrum (PAS) Disorder: Ideation of an Ultrasonographic Score and Correlation with Surgical and Neonatal Outcomes. / V. Del Negro, [et al.] - Diagnostics, 2020. - 11(1). - P.23. doi:10.3390/diagnostics11010023
20. Prognostic significance of MRI in diagnosing different types of placenta increta. / A. A. Vinickij, [et. al.] - Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology, 2018. - (1): P.41-7. (in Russian) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.1.41-47>
21. System of a unified approach to interpretation of magnetic resonance tomography in diagnostics of pathological placental attachment «MAPI-RADS» (morbidly adherent placenta imaging reporting and data system). / Uchevatkina P.V., [et. al.] - REJR, 2021. - 11(1). - P.174-190. DOI: 10.21569/2222-7415- 2021-11-1-174-190.
22. Evaluation of interobserver variability and diagnostic performance of developed MRI-based radiological scoring system for invasive placenta previa. / Y Ueno, [et al.] - J Magn Reson Imaging JMIR, 2016. - 44. - P.573- 583. <https://doi.org/10.1002/jmri.25184>
23. A novel scoring system for predicting adherent placenta in women with placenta previa. / K Tanimura, [et al.] - 2018. - Placenta. - 64. P.27-33. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2018.02.005>
24. Placenta Accreta Spectrum: A Review of Pathology, Molecular Biology, and Biomarkers. / HC Bartels, [et al.] - Dis Markers, 2018. - :1507674. doi:10.1155/2018/1507674
25. Maternal serum markers, characteristics and morbidly adherent placenta in women with previa. DJ Lyell, [et all.] - J Perinatol, 2015.- 35(8).- P.570-4.
26. Relaxin, its receptor (RXFP1), and insulin-like peptide 4 expression through gestation and in placenta accreta. W Goh, [et al.] - Reprod Sci, 2013. - 20(8). P.968-80.
27. Natural killer-cell deficiency alters placental development in rats. / SJ Renaud, [et al.] - Biol Reprod, 2017. - Vol.96(1). - P.145-158. doi:10.1095/biolreprod.116.142752
28. Characterization of fetal cells from the maternal circulation by microarray gene expression analysis—could the extravillous trophoblasts be a target for future cell-based non-invasive prenatal diagnosis? / L. Hatt, [et al.] - Fetal Diagn. Ther., 2014. - 35. P.218-227.
29. Evidence for feasibility of fetal trophoblastic cell-based noninvasive prenatal testing. / A. M. Breman, [et al.] - Prenat. Diagn., 2016. - 36, P.1009-1019.
30. Guetta, E. Trophoblasts isolated from the maternal circulation: in vitro expansion and potential application in non- invasive prenatal diagnosis. / E. Guetta, L. Gutstein-Abo, G. Barkai, - J. Histochem. Cytochem, 2005. - 53. P. 337-339.
31. Genome-wide copy number analysis on DNA from fetal cells isolated from the blood of pregnant women. / Kolvræ, S. [et al.] - Prenat. Diagn., 2016. - 36. P.1127-1134.
32. Validation studies for single circulating trophoblast genetic testing as a form of noninvasive prenatal diagnosis. / L. Vossaert, [et al.] - Am. J. Hum. Genet., 2019. - 105. P.1262-1273.
33. Placenta accreta spectrum: a hysterectomy can be prevented in almost 80% of cases using a resective-reconstructive technique. / J. M. Palacios-Jaraquemada, [et. al.] - The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2020. - P.1-8. doi:10.1080/14767058.2020.1716715
34. Experience with organ-sparing surgery for placenta accreta. / Kurcer. M. A., [et. al.] Akusherstvo i ginekologija, 2011. - № 8. - P. 86-90.
35. Temporary balloon occlusion of the common iliac arteries in patients with post-cesarean uterine scar and placenta accreta: advantages and possible complications. / Kurcer M. A., [et. al.] Akusherstvo i ginekologija, 2016. - № 12. - P. 70-75. - DOI 10.18565/aig.2016.12.70-5.
36. Patient's blood management in obstetric practice with placenta accrete / Fedorova T.A. - Medicinskij sovet, 2019. - 7. P.134-141. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-134-141>.

УДК 616.91:616.3-008.1

© Коллектив авторов, 2021

А.К. Ратникова^{1,2}, В.Б. Гриневич¹, К.В. Козлов¹, Ю.А. Кравчук¹,
М.М. Арапханова¹, В.А. Кашенко^{2,3}, В.А. Ратников^{2,3}

НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ COVID-19: РОЛЬ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

¹ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»

МО РФ, г. Санкт-Петербург

²ФГБУ «Северо-западный окружной научно-клинический центр
им. Л.Г. Соколова» ФМБА России, г. Санкт-Петербург

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»,
г. Санкт-Петербург

Продолжающаяся глобальная пандемия COVID-19 требует постоянного совершенствования системы профилактики, выявления и лечения этого заболевания на основе глубокого изучения патофизиологических и патогенетических особенностей инфекции SARS-CoV-2.

Цель исследования: анализ данных литературы, посвященной исследованиям клинко-патогенетических особенностей течения COVID-19, с определением роли желудочно-кишечного тракта, кишечной проницаемости, кишечного микробиома в инфекционном процессе новой коронавирусной инфекции.

Материал и методы. Анализ данных отечественной и зарубежной литературы с учетом имеющего клинического опыта курации больных COVID-19.

Результаты и выводы. Установлено значение микробиома кишечника в поддержании кишечной проницаемости, иммунологической координации функциональных осей организма на фоне COVID-19. Подчеркнута перспективность исследований, направленных на изучение эпителиальной проницаемости, кишечного микробиома в совокупности с анализом концентрации провоспалительных цитокинов и зонулина. Обоснована необходимость использования в борьбе с COVID-19 новых моделей ранней, в том числе лучевой, диагностики изменений в органах-мишенях. Дальнейший анализ схем лечения больных COVID-19 требует включения препаратов с цитопротективным и пробиотическим действием на желудочно-кишечный тракт.

Ключевые слова: COVID-19, желудочно-кишечный тракт, микробиом, кишечная проницаемость, зонулин.

A.K. Ratnikova, V.B. Grinevich, K.V. Kozlov, Yu.A. Kravchuk,
M.M. Araphanova, V.A. Kashchenko, V.A. Ratnikov
**THE NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19:
THE ROLE OF THE GASTROINTESTINAL TRACT
IN THE PATHOGENESIS OF THE DISEASE**

The ongoing global COVID-19 pandemic requires continuous improvement of the system of prevention, detection, and treatment of this disease based on an in-depth study of the pathophysiological and pathogenetic features of SARS-CoV-2 infection.

Purpose: to analyze the literature data on the clinical and pathogenetic features of the course of COVID-19, with the determination of the role of the gastrointestinal tract, intestinal permeability, and intestinal microbiome.

Material and methods. Analysis of data from domestic and foreign literature, taking into account the existing clinical experience in the curation of COVID-19 patients.

Results and conclusions. The importance of the intestinal microbiome in maintaining intestinal permeability, immunological coordination of the functional axes of the body against the background of COVID-19 has been established. The perspective of studies aimed at studying the epithelial permeability, the intestinal microbiome in combination with the analysis of the concentration of pro-inflammatory cytokines and zonulin is emphasized. The necessity of using new models of early, including radiation, diagnostics of changes in target organs in the fight against COVID-19 is justified. Further analysis and application in the treatment of patients with COVID-19 require complex treatment regimens with the inclusion of drugs with cytoprotective and probiotic effects on the gastrointestinal tract.

Key words: COVID-19, gastrointestinal tract, microbiome, intestinal permeability, zonulin.

Проблемы борьбы с пандемией COVID-19 (нового коронавирусного заболевания 2019 года), вызванного SARS-CoV-2, актуальны во всем мире. Фактический уровень смертности от инфекции SARS-CoV-2 определен недостаточно четко и значительно отличается в разных странах, варьируя от 0,3 до 8,4% [1]. По состоянию на 21 ноября 2021 года выявлено 257723668 случаев заражения COVID-19, смерть зафиксирована в 5154066 случаев заболевания. Несмотря на то, что во всем мире с целью иммунопрофилактики введено более 1 млрд. доз различных вакцин, проблемы распространения заболевания, поиска путей диагностики, профилактики и эффективного лечения сохраняют свою актуальность [2,3].

Для создания и функционирования эффективных систем борьбы с COVID-19 особое значение имеет совершенствование знаний об особенностях этиологии и патогенеза заболевания [4].

Этиология и патогенез COVID-19

В декабре 2019 года был обнаружен новый коронавирус (первоначально названный 2019-nCoV), ответственный за вспышку необычной вирусной пневмонии неизвестного происхождения в г. Ухане, провинция Хубэй центрального Китая. Коронавирус 2019-nCoV позже был назван SARS-CoV-2 из-за структурного сходства с SARS-CoV, который вызвал вспышку SARS в 2003 году [5].

Протеом SARS-CoV-2 состоит из 4 структурных белков (мембрана (M), оболочка (E), нуклеокапсид (N) и шип (S) [6], 15 зрелых неструктурных белков (nsP1-10 и nsP12-16) и 9 дополнительных белков [7]. Коронавирусы представляют собой оболочечные, позитивно-смысловые, несегментированные и одноцепочечные РНК-вирусы с

шестью известными видами, вызывающими заболевания человека.

SARS-CoV-2 появился как седьмой вид коронавирусов, заражающий людей. Большинство из них вызывают в основном легкие респираторные заболевания. Смертельные коронавирусы спорадически появлялись в последние десятилетия и были представлены коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) в 2002 году и коронавирусом ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) в 2012 году, которые также принадлежат к роду Betacoronavirus [8].

Новый коронавирус SARS-CoV-2 был получен из образцов нижних дыхательных путей различных пациентов [9]. Было отмечено, что заболевание похоже на грипп с симптомами, варьирующимися от легкой степени с респираторными симптомами до тяжелой формы поражения легких с полиорганной недостаточностью, вызванной повышенным иммунным воспалением с синдромом «цитокинового шторма» [10], приводящим к смерти [11]. При этом отмечено, что SARS-CoV-2 имеет более низкий (примерно 4%) уровень смертности по сравнению с другими зоонозными инфекциями, такими как Эбола, SARS и MERS, которые имеют более высокий уровень – от 15 до 90%. Однако вспышку SARS-CoV-2 не удалось локализовать, как в случаях с другими коронавирусами, возможно, из-за его более высокой скорости бессимптомной передачи.

Кроме того, сравнительные исследования генома обнаружили вариации небольшого фрагмента, состоящего из 380 аминокислот у различных SARS-подобных коронавирусов и SARS-CoV-2. Предполагается, что указанные вариации важны для определения патогенной дивергенции COVID-19 [7].

X. Tang и соавт. обнаружили два основных типа SARS-CoV2 из 103 образцов человека: тип L, который считается более агрессивным, и тип S, который, вероятно, развился из типа L с менее агрессивными клиническими проявлениями. В настоящее время до конца не ясно, влияют ли эти относительно небольшие мутации на патогенез вируса и широкий диапазон смертности [12]. D. Ellinghaus и соавт. недавно была обнаружена связь между хромосомой 3p21.31 и тяжестью COVID-19. Авторы также предположили, что люди с группой крови A более склонны к развитию тяжелого течения заболевания [13].

Передача вируса происходит воздушно-капельным и аэрозольным путями, а также при прямом контакте с загрязненными поверхностями [14]. После вирусной передачи SARS-CoV-2 прикрепляется к поверхности эпителия слизистой оболочки полости рта, конъюнктивы или ушного канала. После этого SARS-CoV-2 связывается с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента-2 (АПФ-2) на клетках органов-мишеней человека, чтобы получить дальнейший доступ в ткани и реплицироваться. Считается, что белок АПФ-2, который высоко экспрессируется на нескольких типах клеток человека, включая альвеолярные клетки II типа, клетки полости рта, пищевода, эпителиальные клетки подвздошной кишки, клетки миокарда, холангиоциты, клетки проксимальных канальцев почек, а также уротелиальные клетки мочевого пузыря, опосредует проникновение SARS-CoV-2 в ткани [15]. Рецептор, связывающий домен вируса очень похож на домен вируса SARS-CoV-1, вызвавшего эпидемию тяжелого острого респираторного синдрома в 2002-2003 годах [16].

В синергии с рецептором АПФ-2 другой белок клетки-хозяина, трансмембранная сериновая протеаза 2 (TMPRSS2) также играет ключевую роль в облегчении проникновения вируса в клетки путем расщепления и активации гликопротеина-шипа (S), присутствующего на оболочке SARS-CoV-2 [17,18]. Важно отметить, что TMPRSS2 широко экспрессируется в подвздошной и толстой кишках, а это в совокупности с вовлечением в процесс рецепторов АПФ-2 может объяснять различные желудочно-кишечные и гепатобилиарные проявления COVID-19.

Спайковый (S) белок SARS-CoV-2 расщепляется клеточным ферментом (фурином) в участке S1/S2. Этот этап необходим для проникновения вируса в клетки легких [17]. Активированный белок S праймируется

TMPRSS2 и присоединяется к рецепторам АПФ-2 для проникновения в клетки. Генетическая последовательность SARS-CoV-2 гомологична SARS-CoV, как и белковая структура. Данные вирусы используют один и тот же рецептор для проникновения в клетку-хозяина, но SARS-CoV-2 связывает рецепторы АПФ-2 с десятикратным, более высоким сродством, чем SARS-CoV [19].

Экспериментальные исследования показывают, что АПФ-2/ангиотензин играет фундаментальную роль в воспалении с повреждением тканей [20]. Физиологическая роль АПФ-2 заключается в деградации ангиотензина 2 и выработке ангиотензина (1-7), который противодействует АПФ-2 [21]. После репликации вируса в клетке-хозяине пониженная регуляция АПФ-2 ингибирует расщепление ангиотензина 2 на ангиотензин (1-7). Нарушение оси АПФ-2/ангиотензин (1-7) объясняет клинические особенности COVID-19, такие как гипокалиемия, сужение сосудов [22] и развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [23]. Инвазия SARS-CoV-2 в пневмоциты снижает экспрессию АПФ-2 и расщепление ангиотензина 2 для выработки ангиотензина (1-7). Ангиотензин (1-7) играет фундаментальную роль в защите легких. Интактный ангиотензин 2 стимулирует провоспалительные реакции и повышает проницаемость сосудов легочной ткани, что приводит к ОРДС [24].

Интересно, что степень экспрессии АПФ-2 в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), сердечно-сосудистой, эндокринной (поджелудочная железа) и мочеполовой (яичковая) системах превышает дыхательную систему. На основании данных анализа биопсии установлено, что прямая вирусная инвазия может вызвать также симптомы поражения органов ЖКТ у пациентов с COVID-19 [26]. Вирус SARS-CoV-2 снижает экспрессию рецепторов АПФ-2 и влияет на микробный состав и иммунную систему организма-хозяина. Медиаторы воспаления нарушают проницаемость кишечника, что приводит к утечке кишечных микробов и связанных метаболитов в кровотоки, их попаданию в органы-мишени, включая легкие, что вызывает соответствующие патогенетические изменения. Микробный дисбактериоз также является одним из следствий диареи как одного из основных желудочно-кишечных симптомов у пациентов с COVID-19 [27].

Важное место в развитии комплекса патогенетических изменений органов ЖКТ у печени. Анализ результатов обследования 243 пациентов в восьми клинических исследованиях показывает, что повышение активности ас-

партатаминотрансферазы (АСТ) происходило у 20% больных COVID-19 (95% ДИ: 15,3-25,6%). Данные 197 пациентов, собранные в результате анализа шести исследований, свидетельствуют о том, что повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) наблюдалось в 14,6% случаев COVID-19 (95% ДИ: 12,8–16,6%) [28]. Другие сообщения указывают на то, что в 14-53% случаев COVID-19 наблюдаются высокие уровни активности аминотрансфераз (АСТ и АЛТ) [29]. Активности гамма-глутамилтрансферазы и лактатдегидрогеназы также были повышены в 44,4 и 31,58% случаев COVID-19 соответственно [30]. Повышенный уровень щелочной фосфатазы (ЩФ) наблюдался только у одного из 56 (1,8%) пациентов во время госпитализации [31]. Повышение уровня печеночных ферментов часто является преходящим, особенно при легких формах заболевания, значительное повышение уровня их активности наблюдается при тяжелом течении COVID-19. Повреждение печени, связанное с COVID-19, не коррелирует с риском смерти; однако увеличение времени госпитализации наблюдалось у лиц с повышенными значениями ферментов печени [29].

Несмотря на высокую экспрессию рецепторов АПФ-2 в желчных протоках, в большинстве случаев COVID-19 не было обнаружено повышения уровня ЩФ. Механизмы, приводящие к повреждению печени при COVID-19, являются многофакторными и могут быть результатом прямой инвазии вируса через желчные протоки, гипоксии, связанной с пневмонией, цитокинового шторма и лекарственно обусловленного повреждения печени, особенно связанного с назначением лопинавира/ритонавира на ранних этапах терапии новой коронавирусной инфекции. Результаты биопсии трех пациентов, инфицированных SARS-CoV, свидетельствуют о прямой вирусной инвазии вируса в гепатоциты [32].

В настоящее время информация о прямом токсическом действии вируса SARS-CoV-2 на ткани печени ограничена [33]. При посмертном патоморфологическом анализе печени одного пациента, инфицированного COVID-19, лекарственное или вирусное повреждение органа не смогли подтвердить [34]. Представленные данные свидетельствуют о необходимости поиска неинвазивных критериев прижизненной оценки состояния печени у больных COVID-19, особенно с использованием методик лучевой диагностики [35].

Важно отметить, что сопутствующее повреждение почек и печени при тяжелой форме COVID-19 может привести к сниже-

нию метаболизма лекарств и повышенному риску их токсичности [36]. Чтобы избежать дальнейших осложнений при лечении тяжелой формы COVID-19, клиницисты должны знать о мерах предосторожности при применении препаратов с потенциальной гепатотоксичностью, контролировать побочные эффекты, учитывать необходимую коррекцию дозы препарата, а также осуществлять поиск лекарственных средств, способствующих протективному действию в отношении кишечного барьера и микробиоты [37].

По мнению В.Б. Гриневича и соавт. особое место в ряду препаратов, обладающих рядом патогенетических защитных механизмов в отношении органов ЖКТ, является препарат ребамипид [35]. Это мнение согласуется с данными ряда исследований [38-40], подтверждающих высокий цитопротективный потенциал данного препарата. При этом результаты В.Т. Ивашкина и соавт. о назначении на короткий временной интервал ребамипида оказались не столь убедительными, что служит основанием для рассмотрения его применения у больных COVID-19 как во время стационарного лечения, так и после выписки на амбулаторном этапе ведения [41].

Необходимо отметить, что в некоторых органах, обогащенных рецепторами АПФ-2, наличия SARS-CoV-2 выявить не удалось. К таким органам относится, в частности, простата [42]. Следовательно, нет прямой корреляции между патогенностью вируса и уровнем экспрессии АПФ-2. Данные некоторых авторов свидетельствуют о том, что экспрессия АПФ-2 ослаблена у женщин по сравнению с мужчинами, что может служить объяснением более высокого числа случаев COVID-19 у мужчин [43,44]. Кроме того, S. Bunyavanich и соавт. выявили, что экспрессия АПФ-2 зависит от возраста [45].

По мнению J. Ong и соавт., АПФ-2 играет фундаментальную роль в качестве противовоспалительного фермента ЖКТ, а нарушение в ренин-ангиотензиновой системе может привести к диарее, связанной с COVID-19 [46].

В ряде исследований показано, что тяжесть COVID-19 коррелирует с уровнем воспалительных цитокинов, таких как интерлейкины (IL-2, IL-6, IL-7, IL-10), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), интерферон-γ индуцибельный белок (IP-10), моноцитарный хемотаксический протеин-1 (MCP-1) и фактор некроза опухолей (TNF-α). У пациентов с тяжелым течением заболевания наблюдается также значительное снижение количества лимфоцитов [47].

Проточно-цитометрический анализ, примененный у тяжелых пациентов с COVID-19, демонстрирует значительное снижение количества лимфоцитарных Т-клеток (CD4+ и CD8+) и естественных киллерных (NK) клеток. Кроме того, увеличение экспрессии естественных киллеров группы 2A (NKG2A), PD-1 и Т-клеточного иммуноглобулина муцина-3 (Tim-3) связано с функциональным истощением Т-лимфоцитов на ранней стадии заболевания [48].

В соответствии с данными литературы, еще до развития пандемии COVID-19 роль цитокинов, Т-лимфоцитов, киллерных Т-клеток (NKT) и CD8+ Т-клеток в патогенезе ряда заболеваний, в том числе онкологических процессов, была достаточно изучена [49-51]. В патогенезе COVID-19 роль Т-клеточных лимфоцитов, нейтрофилов и макрофагов требует дальнейшего изучения. Предполагается, что повышенный уровень IL-6, повышенный уровень Th 17 в CD4+ Т-лимфоцитах и цитотоксичность CD8+ Т-клеток стимулируют иммунный ответ и индуцируют синдром высвобождения цитокинов – «цитокиновый шторм», который в конечном итоге приводит к ОРДС и полиорганной недостаточности [52].

В ряде исследований сообщается о повышенных концентрациях провоспалительных цитокинов в крови госпитализированных пациентов с COVID-19 [53,54]. Большинство тяжелых случаев COVID-19 были связаны с высокими системными уровнями TNF, IL-1b и IL-6 [55], где С-реактивный белок (CRP), D-димеры, ферритин [56], а также IL-6 были признаны наиболее значимыми клиническими предикторами смертности, связанной с COVID-19.

Основным провоспалительным цитокином слизистой оболочки в начале инфекции является IL-6, который выполняет различные функции, такие как кроветворение, регуляция воспаления, аутоиммунитет, острофазовый ответ, и моделирует защиту тканей организма человека с помощью нескольких иммуностимулирующих механизмов. Кроме того, отрицательная корреляция между концентрацией цитокинов и количеством Т-клеток (CD4 + и CD8 +) предполагает, что цитокиновый шторм фактически ослабляет адаптивный иммунитет макроорганизма против COVID-19 [55]. В целом ряде исследований указано, что соотношение нейтрофилов/лимфоцитов является одним из основных независимых факторов риска развития тяжелых случаев COVID-19 [57-59]. В связи с этим были начаты кли-

нические испытания по интеграции рецептора IL-6 и блокады IL-1b у пациентов с COVID-19 с ранними обнадеживающими результатами. При этом анализ распространенности и тяжести COVID-19 у пациентов на фоне приема иммуномодулирующих биологических препаратов дает дополнительную информацию о патофизиологии COVID-19 и позволяет использовать их в качестве потенциальных кандидатов в терапии COVID-19 для блокирования определенного иммунного пути и контроля тяжести заболевания [56].

У пациентов с тяжелым течением COVID-19 воспаление паренхимы поджелудочной железы приводит к накоплению клеток иммунной системы, особенно нейтрофилов и макрофагов. Последующая продукция и миграция цитокинов могут ухудшить повреждение легких и ускорить процессы, приводящие к ОРДС [60].

Именно поэтому особый интерес представляет дальнейшее изучение ряда показателей иммунного статуса пациентов с целью раннего выявления тяжелых осложнений заболевания, поиска новых путей лечения COVID-19 и профилактики осложнений (постковидного синдрома).

При изучении патогенеза COVID-19 продолжает оставаться вопрос о возможности фекально-оральной передачи SARS-CoV-2 [61,62]. В исследовании С. Chen и соавт.(2020) показано, что из 59 пациентов с подтвержденной инфекцией COVID-19 у 15 были выявлены желудочно-кишечные симптомы, а у 9 пациентов выявлена РНК вируса в фекальных массах [63]. Вирусная РНК в кале была обнаружена у 38,5 и 8,7% пациентов с диареей и без нее соответственно ($p=0,02$). При этом средняя вирусная нагрузка в кале составила 5,1 log10 циклов в минуту у пациентов с диареей по сравнению с 3,9 log10 циклов в минуту у пациентов без диареи ($p=0,06$). Несмотря на то, что количество наблюдений недостаточно его результаты совершенно очевидно подтверждают мнение Кучеренко Н.Г. и соавт. о том, что состояние органов ЖКТ, кишечной проницаемости, изменения микробиоты под влиянием SARS-CoV-2 требуют дальнейшего комплексного изучения [64].

Актуальность данного научного вектора подтверждают и результаты исследований, в которых сообщается о присутствии вирусной РНК в кале при отрицательных результатах обнаружения вируса РНК SARS-CoV-2 в мазках из носоглотки [65].

В этом плане интересными также представляются данные L. Chen и соавт.(2020) о

том, что в одной из групп пациентов через 10 дней после первоначального обращения с респираторными симптомами и лихорадкой несколько серий ПЦР из образцов эпителия глотки в течение 7 дней были отрицательными на SARS-CoV-2, но отдельный образец кала был положительным [66]. Необходимость целостного комплексного подхода к изучению проблемы гастроэнтерологических проявлений подтверждают также данные исследования В.Е. Young и соавт.(2020), свидетельствующие о том, что у 50% пациентов обнаруживалась вирусная РНК SARS-CoV-2 в образцах стула, но ее обнаружение не коррелировало с частотой и выраженностью симптомов заболевания со стороны органов ЖКТ [67].

Недавний мета-анализ 60 исследований с участием 4243 пациентов с COVID-19 показал, что у 48% из них обнаружена РНК SARS-CoV-2 в образцах фекалий, при этом большинство пациентов (70%) дали положительный результат после того, как в эпителии верхних дыхательных путей вирусная РНК уже не выявлялась [68].

В исследовании Y. Chen и соавт. (2020) путем анализа образцов мазка из ротоглотки, кала, мочи и сыворотки крови с помощью ПЦР был изучен временной интервал, необходимый для прекращения выявления вирусной РНК SARS-CoV-2 после выздоровления [65]. По данным этого исследования средняя продолжительность от появления симптомов до первого отрицательного теста на РНК из эпителия верхних дыхательных путей составляла 9,5 (6,0–11,0) дней, в то время как 16,7% (11/67) имели положительный результат РНК в фекалиях около 11,0 (9,0–16,0) дней. Авторы также сообщили, что продолжительность выявления вирусной РНК в стуле была больше (20 дней против 11 дней, $p < 0,0001$) у тех, кто лечился глюкокортикоидами, по сравнению с теми, кто не получал стероиды.

Полученные данные совместно с результатами исследования Y. Ling и соавт. (2020), с одной стороны, показали более высокую распространенность позитивного теста на вирусную РНК в стуле у больных COVID-19 с диареей, что может предполагать возможность фекально-оральной передачи этого вируса [69], с другой стороны, по мнению А.К. Ратниковой и соавт. (2021) создают теоретические предпосылки как для поиска новых диагностических критериев поражения органов ЖКТ, так и новых концепций терапевтической тактики [70].

Таким образом, течение новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2,

сопровождается вовлечением в патогенетический процесс не только респираторной системы, но и желудочно-кишечного тракта. При этом проблема раннего выявления, дифференциальной диагностики симптомов поражения ЖКТ при COVID-19 и поиска эффективных путей их коррекции представляется крайне актуальной.

Особую роль в патогенезе COVID-19 играет состояние функциональной оси кишечника – целевого органа [71]. Известно, что кишечник человека представляет собой экологическую нишу для огромной популяции кишечной микробиоты, в которой в основном доминируют Bacteroidetes и Firmicutes [72], которая производит несколько метаболитов для поддержания гомеостаза кишечника [73]. Микробиота кишечника играет важную роль в синтезе витаминов [74], защите от патогенов [75], развитии и созревании иммунной системы хозяина [76], ангиогенезе кишечника [77], а также в дифференцировке и пролиферации кишечного эпителия [78,79]. Микробный профиль кишечника каждого индивидуума вариателен и отличается относительным разнообразием среди здоровых людей. Кроме того, микробиота кишечника человека продолжает меняться на протяжении всей его жизни [73] и наиболее стабильна в зрелом возрасте [80].

Таким образом, любое отклонение от нормального микробного состава кишечника определяется как «микробный дисбиоз», который характеризуется увеличением патобионтов и нестабильностью или сокращением популяций ключевых таксонов, таких как Bacteroidetes и Firmicutes [71,81]. Целенаправленно концепция дисбактериоза кишечной микробиоты достаточно подробно обсуждена в мини-обзоре, опубликованном Н. Brussow и соавт. [82].

В целом ряде исследований установлено, что легкие здоровых людей содержат *Fusobacterium*, *Haemophilus*, *Prevotella*, *Streptococcus* и *Veillonella* в качестве основных родов, которые малочисленны по сравнению с кишечной микробиотой [83]. Возникновение и поддержание микробиоты легких регулируются равновесием между миграцией микробов из верхних дыхательных путей и удалением микробов защитными системами хозяина с небольшим вкладом от размножения местных микробов. Даже в небольших концентрациях микробиом дыхательных путей имеет решающее значение для иммунитета макроорганизма, так что дисбаланс между иммиграцией и удалением микробов предрас-

полагает к прогрессированию и обострению респираторных заболеваний [84].

Недавно появилось сообщение о возможной связи изменений микробиоты кишечника при COVID-19 [85]. Однако представленные данные нуждаются в более детальном анализе во взаимосвязи с клинико-лабораторными и лучевыми симптомами COVID-19 со стороны ЖКТ [70].

Известно, что изменение микробиоты кишечника связано с двунаправленным отклонением во взаимоотношениях между кишечником и несколькими жизненно важными органами-мишенями человека. В недавних исследованиях группа изучения кишечного микробиома установила двунаправленную коммуникационную сеть между кишечными микробами и жизненно важными органами человека [71].

Интересен тот факт, когда изменения микробного сообщества легких, включая дыхательные пути, также влияют на состав кишечной микробиоты. С другой стороны, некоторые расстройства ЖКТ проявляются в дыхательных путях, например около половины пациентов с воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) с известными изменениями в составе кишечной микробиоты имеют сниженную функцию легких. Таким образом, предполагая ось кишечник – легкие как двунаправленную коммуникационную сеть, где многие респираторные инфекции часто сопровождаются симптомами патологии органов ЖКТ или дисфункцией кишечника [86].

Кроме того, острое повреждение легких нарушает микробиоту дыхательных путей, вызывает преходящую транслокацию бактерий в кровотоки и вызывает острую повышенную бактериальную нагрузку в слепой кишке. У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких наблюдается повышенная проницаемость кишечника с высокой частотой встречаемости ВЗК. Напротив, здоровая микробиота поддерживает толерогенные иммуномодулирующие эффекты в кишечнике и защищает от системных воспалительных заболеваний [82].

Более того, ось кишечник – легкие также включает миграцию иммунных клеток из кишечника в дыхательные пути через кровотоки, что способствует борьбе макроорганизма с инфекциями. Также кишечник регулирует ответные реакции в легких через медиаторы воспаления по кровеносным сосудам. Повышенные уровни медиаторов воспаления, обнаруживаемые в сыворотке крови пациентов с заболеваниями кишечника, влия-

ют на иммунный ответ локальной микросреды в легких [83].

Также установлено, что респираторные вирусные инфекции могут изменять микробиом кишечника, что влияет на адаптивные иммунные ответы против респираторных патогенов. Во время респираторных вирусных инфекций уровень реакции макрофагов на респираторные вирусы зависит от присутствия и качества кишечных микробов [87]. В целом это подтверждает концепцию о том, что легкие и кишечник – это тесно связанные органы, которые влияют на гомеостаз друг друга через иммунологическую координацию между ними. Безусловно, микробиом играет центральную роль в формировании нормальных и патологических иммунных ответов как в легких, так и в кишечнике [82].

Аналогичный перекрестный обмен между кишечником и легкими происходит при COVID-19. Исследование микробного состава легких в образцах жидкости бронхоальвеолярного лаважа пациентов с COVID-19 показало преобладание бактерий, обычно встречающихся в ротовой полости и верхних дыхательных путях, что было похоже на пациентов с внебольничной пневмонией. Микробные комбинации в легких могут предсказать развитие ОРДС и возможные последствия перенесенного COVID-19 (постковидные изменения) [88].

Таким образом, в различных отчетах указывается на важность модуляции микробиоты кишечника для уменьшения энтерита и пневмонии, связанной с проведением искусственной вентиляции легких (ИВЛ), устранения побочных эффектов антибиотиков. Однако в настоящее время нет клинических доказательств модуляции микробиоты кишечника в качестве терапевтического средства для лечения COVID-19, хотя немногие появляющиеся научные отчеты предполагают роль нацеливания на микробиоту кишечника в качестве нового терапевтического выбора или варианта адъювантной терапии [89].

В целом существование иммунологической координации между двумя жизненно важными органами, кишечником и легкими, в процессе развития и лечения инфекции COVID-19 не вызывает сомнения [86,90]. Предполагая решающую роль микробиоты кишечника в развитии COVID-19, следует признать ее дальнейшее изучение одним из перспективных направлений в поиске путей коррекции течения COVID-19 и особенно желудочно-кишечных симптомов заболевания.

По мнению ряда авторов проблема нарушения регуляции проницаемости эпите-

лия является одной из самых актуальных, поскольку синдром повышенной эпителиальной проницаемости (СПЭП) – это часть патогенеза многих заболеваний, причем, в ряде случаев нарушение целостности кишечного барьера становится ведущим синдромом [91,92].

Поэтому изучение механизмов повышения проницаемости эпителия является весьма важным для разработки возможных путей профилактики и лечения, в том числе и COVID-19 [93].

Нарушение проницаемости эпителия рассматривается как значимая проблема при патологии ЖКТ, дыхательной системы, почек. В меньшей степени повышенная проницаемость эпителия является самостоятельным нарушением и при патологии других органов, хотя не исключено, что в настоящее время о многих механизмах развития ряда заболеваний данных недостаточно.

В настоящее время большинство исследователей придерживается точки зрения, что повышенная проницаемость эпителия связана преимущественно с нарушением межклеточных взаимодействий. Плотные контакты (ТК) служат для создания физического барьера, препятствующего проникновению между клетками бактерий, токсинов и других веществ. Этот тип контактов ограничивает также движение электролитов и воды через эпителий. В то же время структура плотных соединений и их проницаемость различаются в зависимости от типа эпителия. В некоторых случаях через ТК возможен транспорт воды, ионов и некоторых низкомолекулярных веществ.

Имеется и наследственная предрасположенность к нарушениям проницаемости ТК, которая связана с образованием белка зонулина. В ряде исследований было показано, что этот белок вызывает выраженное увеличение проницаемости эпителия. Обнаружено, что зонулин по своей структуре идентичен прегаптоглобину-2, который является предшественником гаптоглобина. Гаптоглобин – белок острой фазы воспаления, который имеет несколько функций. В частности, он связывает и удаляет из крови свободный гемоглобин, предотвращая оксидативное повреждение тканей-мишеней [94].

Кроме того, повышение концентрации зонулина в плазме крови также ассоциировано с бронхиальной астмой, метаболическими заболеваниями, включая ожирение [95]. Известна патофизиологическая роль зонулина – он активирует связанные с ZO-1 протеином активные элементы эпителиальных клеток, что приводит к расширению межклеточных кон-

тактов и повышению проницаемости эпителия. Эффект зонулина осуществляется посредством трансактивации рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) через протеиназо активированный рецептор 2 (PAR2), представленный как на базолатеральной, так и на апикальной поверхности эпителиальных клеток [96]. Повышение зонулина плазмы крови, как правило, ассоциировано с хроническим воспалительным процессом и может быть своеобразным индикатором повышенной проницаемости эпителия и эндотелия [97].

Именно поэтому изучение СПЭП посредством исследования концентрации зонулина у больных COVID-19 представляет особый научный интерес.

Заключение

Поскольку пандемия COVID-19 продолжает набирать обороты во всем мире, наши знания относительно ее эпидемиологии, способов передачи и различных клинических проявлений продолжают развиваться. Фекально-оральная передача SARS-CoV-2 возможна, но четкого подтверждения не имеет. Обсуждается значение микробиома кишечника и его роли в поддержании кишечной проницаемости, иммунологической координации функциональных осей организма на фоне COVID-19, взаимодействия кишечника и легких, а также влияния на патологические изменения со стороны других органов-мишеней. Совершенно очевидно, что без системного подхода к выявлению новых штаммов возбудителя COVID-19, определения их эпидемиологических и клинических особенностей, без уточнения основных патогенетических вариантов развития COVID-19, без внедрения новых моделей ранней диагностики изменений в органах-мишенях не представляется возможной разработка эффективного этиотропного и патогенетического лечения, а также профилактики осложнений COVID-19.

Большое значение в этом плане имеют такие направления исследований, как изучение эпителиальной проницаемости и кишечного микробиома в совокупности с анализом исследования концентрации провоспалительных цитокинов и зонулина. В соответствии с представленными особенностями течения заболевания, вовлечением в процесс органов ЖКТ определенные перспективы в лечении больных COVID-19 связывают с включением в схемы комплексного лечения препаратов с цитопротективным и пробиотическим действием на кишечный микробиом и слизистую оболочку ЖКТ. Весьма перспективными являются исследования, направленные на внед-

рение в клиническую практику малоинвазивных информативных критериев раннего выявления предикторов тяжелого течения COVID-19, основанные на изучении кишечного мик-

робиома и лучевых признаках поражения органов ЖКТ.

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах статьи:

Ратникова Анна Константиновна – врач-кардиолог высшей категории, заведующая отделением 2 кафедры (терапии усовершенствования врачей) ФГББОУ ВО ВМедА им. С.М. Кирова МО РФ, врач-кардиолог приемного отделения ФГБУ СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова ФМБА России. Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, улица Академика Лебедева, 6; 194291, г. Санкт-Петербург, пр. Культуры, 4. E-mail: smile_elephant@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3279-6448.

Гриневиц Владимир Борисович – д.м.н., профессор, заведующий 2 кафедрой (терапии усовершенствования врачей) ФГББОУ ВО ВМедА им. С.М. Кирова МО РФ. Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, улица Академика Лебедева, 6. E-mail: grinevich_vb@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1095-8787.

Козлов Константин Вадимович – д.м.н., доцент, профессор кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГББОУ ВО ВМедА им. С.М. Кирова МО РФ. Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, улица Академика Лебедева, 6. E-mail: kosstiak@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4398-7525.

Кравчук Юрий Алексеевич – д.м.н., доцент, профессор 2 кафедры (терапии усовершенствования врачей) ФГББОУ ВО ВМедА им. С.М. Кирова МО РФ. Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, улица Академика Лебедева, 6. E-mail: kravchuk2003@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8347-0531.

Арапханова Марина Магомедовна – врач-гастроэнтеролог 2 кафедры (терапии усовершенствования врачей) ФГББОУ ВО ВМедА им. С.М. Кирова МО РФ. Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, улица Академика Лебедева, 6. E-mail: amm06@list.ru. ORCID: 0000-0002-3869-5018.

Кашенко Виктор Анатольевич – д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по научно-образовательной работе ФГБУ СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова ФМБА России, заведующий кафедрой факультетской хирургии медицинского факультета ФГБОУ ВО СПбГУ. Адрес: 194291, г. Санкт-Петербург, пр. Культуры, 4; 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7-9. E-mail: surg122@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4958-5850.

Ратников Вячеслав Альбертович – д.м.н., профессор, заместитель генерального директора – медицинский директор ФГБУ СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова ФМБА России, профессор научно-клинического и образовательного центра «Лучевая диагностика и ядерная медицина» Института высоких медицинских технологий ФГБОУ ВО СПбГУ. Адрес: 194291, г. Санкт-Петербург, пр. Культуры, 4; 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7-9. E-mail: dr.ratnikov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9645-8408.

ЛИТЕРАТУРА

- Kordzadeh-Kermani, E. Pathogenesis, clinical manifestations and complications of coronavirus disease 2019 (COVID-19) / E. Kordzadeh-Kermani, H. Khalili, I. Karimzadeh // Future Microbiol. – 2020. – Vol. 15, № 5. – P. 1287-1305.
- World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report. Weekly epidemiological and operational updates [Electronic resource]. – 2021. URL: <https://covid19.who.int/> (accessed 18.08.2021).
- What GI physicians need to know during COVID-19 pandemic / P.J. Thuluvath [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 2021. – Vol. 66, № 7. – P. 2865-2875.
- A new coronavirus associated with human respiratory disease in China / F. Wu [et al.] // Nature. – 2020. – Vol. 579, № 1. – P. 265-269.
- A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin / P. Zhou [et al.] // Nature – 2020. – Vol. 579, № 7798. – P. 270-273.
- Microbiota might play a role in SARS-CoV-2 infection / Y. He [et al.] // Front. Microbiol. – 2020. – Vol. 11, № 1. – P. 1302.
- Functional immune deficiency syndrome via intestinal infection in COVID-19 / E.T. Prates [et al.] // bioRxiv. – 2020. – P. 1–29.
- Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia / A.M. Zaki [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2012. – Vol. 367, № 6. – P. 1814-1820.
- Coronavirus (COVID-19) outbreak: what the department of endoscopy should know / A.Repici [et al.] // Gastrointest. Endosc. – 2020. – Vol. 92, № 1. – P. 192-197.
- Neurath, M.F. COVID-19 and immunomodulation in IBD / M.F. Neurath // Gut. – 2020 – Vol. 69, № 7. – P. 1335-1342.
- Особенности тромбоэластографического профиля пациентов с COVID-19 в условиях ОРИТ / А.В. Самородов [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 6. – С. 39-44.
- On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2 / X. Tang [et al.] // Natl. Sci. Rev. – 2020. – Vol. 7, № 6. – P. 1012-1023.
- Genomewide association study of severe COVID-19 with respiratory failure / D. Ellinghaus [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2020. – Vol. 383, № 5. – P. 1522-1534.
- Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19 / Y. Bai [et al.] // JAMA. – 2020. – Vol. 323, № 14. – P. 1406-1407.
- Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE 2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection / X. Zou [et al.] // Front. Med. – 2020. – Vol. 14, № 1. – P. 185-192.
- Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV / Y. Chen [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2020. – Vol. 525, № 1. – P. 135-140.
- SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor / M. Hoffmann [et al.] // Cell. – 2020. – Vol. 181, № 2. – P. 271-280.e8.
- Expression of SARS-CoV-2 entry molecules ACE2 and TMPRSS2 in the gut of patients with IBD / J.F. Burgueco [et al.] // Inflamm. Bowel. Dis. – 2020. – Vol. 26, № 4. – P. 797-808.
- Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation / D. Wrapp [et al.] // Science. – 2020. – Vol. 367, № 6483. – P. 1260-1263.
- The anti-inflammatory potential of ACE 2/angiotensin-(1–7)/Mas receptor axis: evidence from basic and clinical research / T.R. Rodrigues Prestes [et al.] // Curr. Drug Targets. – 2017. – Vol. 18, № 11. – P. 1301-1313.
- Tikellis, C. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE 2) is a key modulator of the renin angiotensin system in health and disease / C. Tikellis, M. Thomas // Int. J. Pept. – 2012: 256294.
- Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE 2 / M. Gheblawi [et al.] // Circ. Res. – 2020. – Vol. 126, № 10. – P. 1456-1474.
- Pal, R. COVID-19, diabetes mellitus and ACE 2: the conundrum / R. Pal, A. Bhansali // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2020. – Vol. 162. – P. 108132.
- Endocrine and metabolic link to coronavirus infection / S.R. Bornstein [et al.] // Nat. Rev. Endocrinol. – 2020. – Vol. 16, № 6. – P. 297-298.
- Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE 2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection / X. Zou [et al.] // Front. Med. – 2020. – Vol. 14, № 1. – P. 185-192.

26. Effect of gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19 / Z. Zhou [et al.] // *Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 158, № 8. – P. 2294.
27. Ahlawat, S. Immunological co-ordination between gut and lungs in SARS-CoV-2 infection / S. Ahlawat, Asha, K.K. Sharma // *Virus Research*. – 2020. – Vol. 286. – P. 198103.
28. Prevalence of gastrointestinal symptoms and fecal viral shedding in patients with Coronavirus Disease 2019 / S. Parasa [et al.] // *JAMA*. – 2020. – Vol. 3, № 6. – P. E2011335.
29. Wong, S.H. Covid-19 and the digestive system / S.H. Wong, R. Lui, J.J. Sung // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2020. – Vol. 35, № 5. – P. 744-748.
30. A comparative study on the clinical features of Coronavirus 2019 (COVID-19) pneumonia with other pneumonias / D. Zhao [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 71, № 15. – P. 756-761.
31. Zhang, C. Liver injury in COVID-19: management and challenges / C. Zhang, L. Shi, F-S.Wang // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* – 2020. – Vol. 5, № 5. – P. 428-430.
32. SARS-associated viral hepatitis caused by a novel coronavirus: report of three cases / T-N. Chau [et al.] // *Hepatology*. – 2004. – Vol. 39, № 2. – P. 302-310.
33. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections / L. Xu [et al.] // *Liver Int.* – 2020. – Vol. 40, № 5. – P. 998-1004.
34. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China / C. Wu [et al.] // *JAMA Intern. Med.* – 2020. – Vol. 180, № 7. – P. 934-943.
35. Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19: клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов и Научного общества гастроэнтерологов России (2-е издание) / В.Б. Гриневич [и др.] // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2021. – № 3. – С. 5-82.
36. Rismanbaf, A. Liver and kidney injuries in COVID-19 and their effects on drug therapy; a letter to editor / A. Rismanbaf, S. Zarei // *Arch. Acad. Emerg. Med.* – 2020. – Vol. 8, № 1. – P. e17.
37. Gastrointestinal manifestations during COVID-19 virus infection: A Moroccan prospective study [Electronic resource] / T. Addajou [et al.] // *Arab. J. Gastroenterol.* – 2021. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8321706/pdf/main.pdf> (accessed 18.08.2021).
38. Rebamipide for the improvement of gastric atrophy and intestinal metaplasia: a prospective, randomized, pilot study / J.S. Lee [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2021.
39. Long-term rebamipide therapy improves *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis / K. Haruma [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2002. – Vol. 47, № 4. – P. 862-867.
40. Naito, Yu. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities / Yu. Naito, T. Yoshikawa // *Exp. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010. – Vol. 4, № 3. – P. 261-270.
41. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения / В.Т. Ивашкин [и др.]. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2020. – Т. 30, № 3. – С. 7-13.
42. The absence of coronavirus in expressed prostatic secretion in COVID-19 patients in Wuhan city / S. Zhang [et al.] // *Reprod. Toxicol.* – 2020. – Vol. 96, № 1. – P. 90-94.
43. Single-cell RNA expression profiling of ACE 2, the receptor of SARS-CoV-2 / Y. Zhao [et al.] // *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* – 2020. – Vol. 202, № 5. – P. 756-759.
44. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy / P. Dashraath [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2020. – Vol. 222, № 6. – P. 521-531.
45. Bunyavanich, S. Nasal gene expression of angiotensin-converting enzyme 2 in children and adults / S. Bunyavanich, A. Do, A. Vicencio // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323, № 23. – P. 2427-2429.
46. Ong, J. COVID-19 in gastroenterology: a clinical perspective / J. Ong, B.E. Young, S. Ong // *Gut*. – 2020. – Vol. 69, № 6. – P. 1144-1145.
47. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients / M. Zheng [et al.] // *Cell. Mol. Immunol.* – 2020. – Vol. 17, № 5. – P. 533-535.
48. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) / B. Diao [et al.] // *Front. Immunol.* – 2020. – Vol. 11, № 7. – P. 827.
49. Creelan, B.C. The NKG2A immune checkpoint - a new direction in cancer immunotherapy / B.C. Creelan, S.J. Antonia // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* – 2019. – Vol. 16, № 5. – P. 277-278.
50. PD-1/PD-L1 pathway: basic biology and role in cancer immunotherapy / A. Salmanejad [et al.] // *J. Cell. Physiol.* – 2019. – Vol. 234, № 10. – P. 16824-16837.
51. Das, M. Tim-3 and its role in regulating anti-tumor immunity / M. Das, C. Zhu, V.K. Kuchroo // *Immunol. Rev.* – 2017. – Vol. 276, № 1. – P. 97-111.
52. Wang, W. The definition and risks of cytokine release syndrome-like in 11 COVID-19-infected pneumonia critically ill patients: disease characteristics and retrospective analysis / W. Wang, J. He, S. Wu // *J. Infect. Dis.* – 2020.
53. A rampage through the body / Wadman M. [et al.] // *Science*. – 2020. – Vol. 368, № 2. – P. 356-360.
54. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection / L. Lin [et al.] // *Gut*. – 2020. – Vol. 69, № 6. – P. 997-1001.
55. IL-6: relevance for immunopathology of SARS-CoV-2 / E.O. Gubernatorova [et al.] // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2020. – Vol. 53. – P. 13-24.
56. Merad, M. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages / M. Merad, J.C. Martin // *Nat. Rev. Immunol.* – 2020. – Vol. 20, № 2. – P. 355-362.
57. Neutrophil-to-Lymphocyte ratio predicts severe illness patients with 2019 novel coronavirus in the early stage / Liu J. [et al.] // *medRxiv*. – 2020. doi: 10.1101/2020.02.10.20021584.
58. Immunologic perturbations in severe COVID-19/SARS-CoV-2 infection / L. Kuri-Cervantes [et al.] // *bioRxiv*. – 2020. doi: 10.1101/2020.05.18.101717.
59. Immune phenotyping based on neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19 / B. Zhang [et al.] // *medRxiv*. – 2020. doi: 10.1101/2020.03.12.20035048.
60. ACE 2 expression in pancreas may cause pancreatic damage after SARS-CoV-2 infection / F. Liu [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2020. – Vol. 18, № 9. – P. 2128-2130.e2.
61. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2 / F. Xiao [et al.] // *Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 158, № 8. – P. 1831.e3–1833.e3.
62. Yeo, C. Enteric involvement of coronaviruses: is fecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? / C. Yeo, S. Kaushal, D. Yeo // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* – 2020. – Vol. 5, № 2. – P. 335-337.
63. SARS-CoV-2-positive sputum and feces after conversion of pharyngeal samples in patients with COVID-19 / C. Chen [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2020. – Vol. 172, № 12. – P. 832-834.
64. Клиника и семиотика поражения органов пищеварения при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / Н.Г. Кучеренко [и др.] // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2021. – № 2. – С. 20-26.
65. The presence of SARSCoV-2 RNA in feces of COVID-19 patients / Y. Chen [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2020. – Vol. 92, № 7. – P.833-840.

66. COVID-19 disease with positive fecal and negative pharyngeal and sputum viral tests / L. Chen [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2020. – Vol. 115, № 5. – P. 790.
67. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore / B.E. Young [et al.] // *JAMA.* – 2020. – Vol. 323, № 7. – P. 1488-1494.
68. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from the Hong Kong cohort and systematic review and metaanalysis / K.S. Cheung [et al.] // *Gastroenterol.* – 2020. – Vol. 159, № 1. – P. 81-95.
69. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients / Y. Ling [et al.] // *Chin. Med. J. (Engl.)*. – 2020. – Vol. 133, № 5. – P. 1039-1043.
70. Ратникова, А.К. Гастроэнтерологические аспекты новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / А.К. Ратникова, В.Б. Гриневич, Ю.А. Кравчук // *Известия Российской Военно-медицинской академии.* – 2021. – Т. 40, S. 2. – С. 136-138.
71. Ahlawat, S. Gut-organ axis: a microbial outreach and networking / S. Ahlawat, Asha, K.K. Sharma // *Lett. Appl. Microbiol.* – 2020. – Vol. 72, № 6. – P. 636-668.
72. Foster, J.A. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression / J.A. Foster, K.A.M. Neufeld // *Trends Neurosci.* – 2013. – Vol. 36, № 5. – P. 305-312.
73. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems / M. Carabotti [et al.] // *Ann. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 28, № 2. – P. 203-209.
74. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components / I. Rowland [et al.] // *Eur. J. Nutr.* – 2017. – Vol. 57, № 1. – P. 1-24.
75. Microbial ecology along the gastrointestinal tract / E.T. Hillman [et al.] // *Microbes Environ.* – 2017. – Vol. 32, № 4. – P. 300-313.
76. Proctor, L. What's next for the human microbiome? / L. Proctor // *Nature.* – 2019. – Vol. 569, № 3. – P. 623-625.
77. Baumgart, D.C. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology / D.C. Baumgart, S.R. Carding // *Lancet.* – 2007. – Vol. 369, № 8. – P. 1627-1640.
78. O'Hara, A.M. The gut flora as a forgotten organ / A.M. O'Hara, F. Shanahan // *EMBO Rep.* – 2006. – Vol. 7, № 7. – P. 688-693.
79. Перитонеальный канцероматоз: мировые научные школы и современное состояние вопроса / Ш.Х. Ганцев [и др.] // *Креативная хирургия и онкология.* – 2021. – Т. 11, № 1. – С. 85-91.
80. Host-gut microbiota metabolic interactions / J.K. Nicholson [et al.] // *Science.* – 2012. – Vol. 336, № 6086. – P. 1262-1267.
81. Connecting dysbiosis, bile-acid dysmetabolism and gut inflammation in inflammatory bowel diseases / H. Duboc [et al.] // *Gut.* – 2013. – Vol. 62, № 4. – P. 531-539.
82. Brüssow, H. Problems with the concept of gut microbiota dysbiosis / H. Brüssow // *Microbial Biotech.* – 2020. – Vol. 13, № 2. – P. 423-434.
83. Gut-lung axis: the microbial contributions and clinical implications / Y. He [et al.] // *Crit. Rev. Microbiol.* – 2017. – Vol. 43, № 1. – P. 81-95.
84. Wypych, T.P. The influence of the microbiome on respiratory health / T.P. Wypych, L.C. Wickramasinghe, B.J. Marsland // *Nat. Immunol.* – 2019. – Vol. 20, № 10. – P. 1279-1290.
85. Dhar, D. Gut microbiota and Covid-19 – possible link and implications / D. Dhar, A. Mohanty // *Virus Res.* – 2020. – Vol. 285. – P. 198018.
86. Gao, Q.Y. 2019 novel coronavirus infection and gastrointestinal tract / Q.Y. Gao, Y.X. Chen, J.Y. Fang // *J. Dig. Dis.* – 2020. – Vol. 21, № 3. – P. 125-126.
87. Respiratory viral infection-induced microbiome alterations and secondary bacterial pneumonia / S. Hanada [et al.] // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 2640.
88. Microbiota might play a role in SARS-CoV-2 infection / Y. He [et al.] // *Front. Microbiol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 1302.
89. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный консенсус 2020 / В.Б. Гриневич [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2020. – Т. 19, №4: 2630.
90. Probiotics at war against viruses: what is missing from the picture? / S.K. Tiwari [et al.] // *Front. Microbiol.* – 2020. doi: 10.3389/fmicb.2020.01877.
91. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус / В.И. Симаненков [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2021. – Т.20, № 1: 2758.
92. Гемодинамические и метаболические нарушения в условиях HIPEC лечения интраперитонеально-диссеминированного рака яичников / М.В. Забелин [и др.] // *Здравоохранение, образование и безопасность.* – 2020. – № 4(24). – С. 7-17.
93. Забелин, М.В. Эффективность оздоровительно-рекреационной программы у работников медицинского учреждения / М.В. Забелин, А.С. Сафонов // *Здравоохранение, образование и безопасность.* – 2019. – № 3(19). – С. 17-26.
94. Langlois, M.R. Biological and clinical significance of haptoglobin polymorphism in humans / M.R. Langlois, J.R. Delanghe // *Clin. Chem.* – 1996. – Vol. 42, № 10. – P. 1589-600.
95. Sturgeon, C. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases / C. Sturgeon, A. Fasano // *Tissue Barriers.* – 2016. – Vol. 4, № 4. – P. e1251384.
96. Luminal trypsin may regulate enterocytes through proteinase-activated receptor 2 / W. Kong [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1997. – Vol. 94, № 10. – P. 8884-8889.
97. Fasano, A. Intestinal permeability and its regulation by zonulin: diagnostic and therapeutic implications / A. Fasano // *Clinical Gastroenterol. Hepatol.* – 2012. – Vol. 10, № 8. – P. 1096-1100.

REFERENCES

1. Kordzadeh-Kermani E., Khalili H., Karimzadeh I. Pathogenesis, clinical manifestations and complications of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Future Microbiol.* 2020;15:1287-1305 (in Engl.). doi: 10.2217/fmb-2020-0110.
2. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report. Weekly epidemiological and operational updates. 2021. [Electronic resource]. URL: <https://covid19.who.int/> (accessed 18.08.2021). (in Engl.).
3. Thuluvath P.J., Alukal J.J., Ravindran N. [et al.]. What GI Physicians Need to Know During COVID-19 Pandemic. *Dig Dis Sci.* 2021;66:2865–2875 (in Engl.). doi: 10.1007/s10620-020-06625-4.
4. Wu F., Zhao S., Yu B. [et al.]. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature.* 2020;579:265–269 (in Engl.).
5. Zhou P., Yang X-L., Wang X-G. [et al.]. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579(7798):270–273 (in Engl.).
6. He Y., Wang J., Li F., Shi Y. Microbiota might play a role in SARS-CoV-2 infection. *Front. Microbiol.* 2020;11:130 (in Engl.). doi: 10.3389/fmicb.2020.01302.
7. Prates E.T., Garvin M.R., Pavicic M. [et al.]. Functional immune deficiency syndrome via intestinal infection in COVID-19. *bioRxiv.* 2020:1-29 (in Engl.). doi: 10.1101/2020.04.06.028712.
8. Zaki A.M., van Boheemen S., Bestebroer T.M. [et al.]. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N. Engl. J. Med.* 2012;367:1814–1820 (in Engl.). doi: 10.1056/NEJMoa1211721.

9. Repici A., Maselli R., Colombo M. [et al.]. Coronavirus (COVID-19) outbreak: what the department of endoscopy should know. *Gastrointest. Endosc.* 2020;92(1):192-197 (in Engl.). doi: 10.1016/j.gie.2020.03.019.
10. Neurath M.F. COVID-19 and immunomodulation in IBD. *Gut.* 2020;69(7):1335-1342 (in Engl.). doi: 10.1136/gutjnl-2020-321269.
11. Samorodov A.V., Zolotukhin K.N., Zabolotskiy D.V., Aleksandrovich Yu.S., Bashirova L.I. Specific parameters of the thromboelastographic profile of patients with COVID-19 in the intensive care unit. *Messenger of Anesthesiology And Resuscitation.* 2020;17(6):39-44 (in Russ.). doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-39-44.
12. Tang X., Wu C., Li X. [et al.]. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *Natl Sci. Rev.* 2020;7(6):1012-1023 (in Engl.).
13. Ellinghaus D., Degenhardt F., Bujanda L. [et al.]. Genomewide association study of severe COVID-19 with respiratory failure. *N. Engl. J. Med.* 2020;383(5):1522-1534 (in Engl.).
14. Bai Y., Yao L., Wei T. [et al.]. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA.* 2020;323(14):1406-1407 (in Engl.).
15. Zou X., Chen K., Zou J. [et al.]. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE 2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front. Med.* 2020;14:185-192 (in Engl.).
16. Chen Y., Guo Y., Pan Y., Zhao Z.J. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020;525:135-140 (in Engl.).
17. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. [et al.]. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020;181:271-280.e8 (in Engl.). doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
18. Burgueco J.F., Reich A., Hazime H. [et al.]. Expression of SARS-CoV-2 entry molecules ACE2 and TMPRSS2 in the gut of patients with IBD. *Inflamm Bowel Dis.* 2020;26:797-808 (in Engl.). doi: 10.1093/ibd/izaa085.
19. Wrapp D., Wang N., Corbett K.S. [et al.]. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020;367(6483):1260-1263 (in Engl.).
20. Rodrigues Prestes T.R., Rocha N.P., Miranda A.S. [et al.]. The anti-inflammatory potential of ACE 2/angiotensin-(1-7)/Mas receptor axis: evidence from basic and clinical research. *Curr. Drug Targets.* 2017;18(11):1301-1313 (in Engl.).
21. Tikellis C., Thomas M. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE 2) is a key modulator of the renin angiotensin system in health and disease. *Int. J. Pept.* 2012;256294. (in Engl.).
22. Gheblawi M., Wang K., Viveiros A. [et al.]. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE 2. *Circ. Res.* 2020;126(10):1456-1474 (in Engl.).
23. Pal R., Bhansali A. COVID-19, diabetes mellitus and ACE 2: the conundrum. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020;162:108132 (in Engl.).
24. Bornstein S.R., Dalan R., Hopkins D. [et al.]. Endocrine and metabolic link to coronavirus infection. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2020;16(6):297-298 (in Engl.).
25. Zou X., Chen K., Zou J. [et al.]. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE 2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front. Med.* 2020;14:185-192 (in Engl.).
26. Zhou Z., Zhao N., Shu Y. [et al.]. Effect of gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19. *Gastroenterology.* 2020;158(8):2294 (in Engl.).
27. Ahlawat S., Asha, Sharma K.K. Immunological co-ordination between gut and lungs in SARS-CoV-2 infection. *Virus Research.* 2020;286:198103 (in Engl.). doi: 10.1016/j.virusres.2020.198103.
28. Parasa S., Desai M., Thoguluva Chandrasekar V. [et al.]. Prevalence of gastrointestinal symptoms and fecal viral shedding in patients with Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw. Open.* 2020;3(6):E2011335 (in Engl.).
29. Wong S.H., Lui R., Sung J.J. Covid-19 and the digestive system. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2020;35(5):744-748 (in Engl.).
30. Zhao D., Yao F., Wang L. [et al.]. A comparative study on the clinical features of Coronavirus 2019 (COVID-19) pneumonia with other pneumonias. *Clin. Infect. Dis.* 2020;71(15):756-761 (in Engl.).
31. Zhang C., Shi L., Wang F-S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020;5(5):428-430 (in Engl.).
32. Chau T-N., Lee K-C., Yao H. [et al.]. SARS-associated viral Hepatitis caused by a novel coronavirus: report of three cases. *Hepatology* 2004;39(2):302-310 (in Engl.).
33. Xu L., Liu J., Lu M., Yang D., Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int.* 2020;40(5):998-1004 (in Engl.).
34. Wu C., Chen X., Cai Y. [et al.]. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med.* 2020;180(7):934-943 (in Engl.).
35. Grinevich V.B., Kravchuk Yu.A., Ped V.I. [et al.]. Management of patients with digestive diseases during the COVID-19 pandemic. Clinical Practice Guidelines by the Russian scientific medical society of internal medicine (RSMSIM) and the Gastroenterological Scientific Society of Russia (2nd edition). *Ekspertimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya (Experimental and Clinical Gastroenterology).* 2021;3(3):5-82 (in Russ.). doi: 10.31146/1682-8658-ecg-187-3-5-82.
36. Rismabaf A., Zarei S. Liver and kidney injuries in COVID-19 and their effects on drug therapy; a letter to editor. *Arch. Acad. Emerg. Med.* 2020;8(1):e17 (in Engl.).
37. Addajou T., Rokhsi S., Mrabti S. [et al.]. Gastrointestinal manifestations during COVID-19 virus infection: A Moroccan prospective study [Electronic resource]. *Arab. J. Gastroenterol.* 2021. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8321706/pdf/main.pdf> (accessed 18.08.2021). (in Engl.). doi: 10.1016/j.ajg.2021.07.004.
38. Lee J.S., Jeon S.W., Lee, H.S. [et al.]. Rebamipide for the improvement of gastric atrophy and intestinal metaplasia: a prospective, randomized, pilot study. *Dig Dis Sci.* 2021 (in Engl.). doi: 10.1007/s10620-021-07038-7.
39. Haruma K., Ito M., Kido S. [et al.]. Long-term rebamipide therapy improves *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis. *Dig Dis Sci.* 2002;47:862-867 (in Engl.). doi: 10.1023/A:1014716822702.
40. Naito Yu., Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;4(3):261-270 (in Engl.). doi: 10.1586/egh.10.25
41. Ivashkin V.T. [et al.]. New Coronavirus Infection (COVID-19) and Digestive System. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2020;30(3):7-13 (in Russ.). doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-3-7.
42. Zhang S., Wang X., Zhang H. [et al.]. The absence of coronavirus in expressed prostatic secretion in COVID-19 patients in Wuhan city. *Reprod. Toxicol.* 2020;96:90-94 (in Engl.).
43. Zhao Y., Zhao Z., Wang Y., Zhou Y., Ma Y., Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE 2, the receptor of SARS-CoV-2. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 2020;202(5):756-759 (in Engl.). doi: 10.1164/rccm.202001-0179LE.
44. Dashraath P., Jeslyn W.J.L., Karen L.M.X. [et al.]. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020;222(6):521-531 (in Engl.).
45. Bunyavanich S., Do A., Vicencio A. Nasal gene expression of angiotensin-converting enzyme 2 in children and adults. *JAMA.* 2020;323(23):2427-2429 (in Engl.).
46. Ong J., Young B.E., Ong S. COVID-19 in gastroenterology: a clinical perspective. *Gut.* 2020;69(6):1144-1145 (in Engl.).
47. Zheng M., Gao Y., Wang G. [et al.]. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell. Mol. Immunol.* 2020;17(5):533-535 (in Engl.).
48. Diao B., Wang C., Tan Y. [et al.]. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Front. Immunol.* 2020;11:827 (in Engl.).

49. Creelan B.C., Antonia S.J. The NKG2A immune checkpoint - a new direction in cancer immunotherapy. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2019;16(5):277–278 (in Engl.).
50. Salmaninejad A., Valilou S.F., Shabgah A.G. [et al.]. PD-1/PD-L1 pathway: basic biology and role in cancer immunotherapy. *J. Cell. Physiol.* 2019;234(10):16824–16837 (in Engl.).
51. Das M., Zhu C., Kuchroo V.K. Tim-3 and its role in regulating anti-tumor immunity. *Immunol. Rev.* 2017;276(1):97–111 (in Engl.).
52. Wang W., He J., Wu S. The definition and risks of cytokine release syndrome-like in 11 COVID-19-infected pneumonia critically ill patients: disease characteristics and retrospective analysis. *J. Infect. Dis.* 2020 (in Engl.). doi: 10.1101/2020.02.26.20026989.
53. Wadman M., Couzin-Frankel J., Kaiser J., Maticic C. A rampage through the body. *Science.* 2020;368:356–360 (in Engl.). doi: 10.1126/science.368.6489.356.
54. Lin L., Jiang X., Zhang Z. [et al.]. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut.* 2020;69(6):997–1001 (in Engl.). doi: 10.1136/gutjnl-2020-321013.
55. Gubernatorova E.O., Gorshkova E.A., Polinova A.I., Drutskaya M.D. IL-6: relevance for immunopathology of SARS-CoV-2. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020;53:13–24 (in Engl.). doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.05.009.
56. Merad M., Martin J.C. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat. Rev. Immunol.* 2020;20:355–362 (in Engl.). doi: 10.1038/s41577-020-0331-4.
57. Liu J., Liu Y., Xiang P. [et al.]. Neutrophil-to-Lymphocyte ratio predicts severe illness patients with 2019 novel coronavirus in the early stage. *medRxiv.* 2020 (in Engl.). doi: 10.1101/2020.02.10.20021584.
58. Kuri-Cervantes L., Pampena M.B., Meng W. [et al.]. Immunologic perturbations in severe COVID-19/SARS-CoV-2 infection. *bioRxiv.* 2020 (in Engl.). doi: 10.1101/2020.05.18.101717.
59. Zhang B., Zhou X., Zhu C. [et al.]. Immune phenotyping based on neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19. *medRxiv.* 2020 (in Engl.). doi: 10.1101/2020.03.12.20035048.
60. Liu F., Long X., Zhang B. [et al.]. ACE 2 expression in pancreas may cause pancreatic damage after SARS-CoV-2 infection. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020;18(9):2128–2130.e2 (in Engl.).
61. Xiao F., Liu F., Tang M. [et al.]. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* 2020;158:1831–1833.e3 (in Engl.).
62. Yeo C., Kaushal S., Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is fecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5:335–337 (in Engl.).
63. Chen C., Gao G., Xu Y. [et al.]. SARS-CoV-2-positive sputum and feces after conversion of pharyngeal samples in patients with COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020;172(12):832–834 (in Engl.). doi: 10.7326/m20-0991.
64. Kucherenko N.G., Ratnikova A.K., Grinevich V.B. [et al.]. Clinic and semiotics of digestive lesions with coronavirus SARS-CoV-2. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya (Experimental and Clinical Gastroenterology).* 2021;186(2):20–26 (in Russ.). doi: 10.31146/1682-8658-ecg-186-2-20-26.
65. Chen Y., Chen L., Deng Q. [et al.] The presence of SARSCoV-2 RNA in feces of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020;92:833–840 (in Engl.).
66. Chen L., Lou J., Bai Y., Wang M. COVID-19 disease with positive fecal and negative pharyngeal and sputum viral tests. *Am J Gastroenterol.* 2020;115 (5):790 (in Engl.). doi: 10.14309/ajg.00000 00000 000610.
67. Young B.E., Ong S.W.X., Kalimuddin S. [et al.]. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA.* 2020;323:1488–1494 (in Engl.).
68. Cheung K.S., Hung I.F., Chan P.P. [et al.]. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from the Hong Kong cohort and systematic review and metaanalysis. *Gastroenterology.* 2020;159 (1):81–95 (in Engl.). doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.065.
69. Ling Y., Xu S.B., Lin Y.X. [et al.]. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. *Chin Med J (Engl.).* 2020;133:1039–1043 (in Engl.).
70. Ratnikova A.K., Grinevich V.B., Kravchuk Yu.A. Gastroenterological aspects of the novel coronavirus infection (COVID-19). *Izvestiya Rossiiskoi Voenno-meditsinskoi akademii (Izvestia of the Russian Military Medical Academy).* 2021;40(S2):136–138 (in Russ.).
71. Ahlawat S., Asha, Sharma K.K. Gut–organ axis: a microbial outreach and networking. *Lett. Appl. Microbiol.* 2020;72(6):636–668 (in Engl.). doi: 10.1111/lam.13333.
72. Foster J.A., Neufeld K.A.M. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci.* 2013;36(5):305–312 (in Engl.). doi: 10.1016/j.tins.2013.01.005.
73. Carabotti M., Scirocco A., Maselli M.A., Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann. Gastroenterol.* 2015;28(2):203–209 (in Engl.).
74. Rowland I., Gibson G., Heinken A. [et al.]. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur. J. Nutr.* 2017;57(1):1–24 (in Engl.). doi: 10.1007/s00394-017-1445-8.
75. Hillman E.T., Lu H., Yao T., Nakatsu C.H. Microbial ecology along the gastrointestinal tract. *Microbes Environ.* 2017;32(4):300–313 (in Engl.). doi: 10.1264/jsme2.ME17017.
76. Proctor L. What's next for the human microbiome? *Nature.* 2019;569:623–625 (in Engl.).
77. Baumgart D.C., Carding S.R. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet.* 2007;369:1627–1640 (in Engl.). doi: 10.1016/S0140-6736(07)60750-8.
78. O'Hara A.M., Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep.* 2006;7(7):688–693 (in Engl.). doi: 10.1038/sj.embor.7400731.
79. Gantsev S.Kh. [et al.]. Peritoneal Carcinomatosis: Current State of the Art and Schools of Thought. *Creative surgery and oncology.* 2021;11(1):85–91 (in Russ.). doi: 10.24060/2076-3093-2021-11-1-85-91.
80. Nicholson J.K., Holmes E., Kinross J. [et al.]. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science.* 2012;336(6086):1262–1267 (in Engl.). doi: 10.1126/science.1223813.
81. Duboc H., Rajca S., Rainteau D. [et al.]. Connecting dysbiosis, bile-acid dysmetabolism and gut inflammation in inflammatory bowel diseases. *Gut.* 2013;62(4):531–539 (in Engl.). doi: 10.1136/gutjnl-2012-302578.
82. Brüssow H. Problems with the concept of gut microbiota dysbiosis. *Microbial Biotech.* 2020;13(2):423–434 (in Engl.). doi: 10.1111/1751-7915.13479.
83. He Y., Wen Q., Yao F. [et al.]. Gut–lung axis: the microbial contributions and clinical implications. *Crit. Rev. Microbiol.* 2017;43(1):81–95 (in Engl.). doi: 10.1080/1040841X.2016.1176988.
84. Wypych T.P., Wickramasinghe L.C., Marsland B.J. The influence of the microbiome on respiratory health. *Nat. Immunol.* 2019;20(10):1279–1290 (in Engl.). doi: 10.1038/s41590-019-0451-9.
85. Dhar D., Mohanty A. Gut microbiota and Covid-19 – possible link and implications. *Virus Res.* 2020;285:198018 (in Engl.). doi: 10.1016/j.virusres.2020.198018.
86. Gao Q.Y., Chen Y.X., Fang J.Y. 2019 novel coronavirus infection and gastrointestinal tract. *J. Dig. Dis.* 2020;21(3):125–126 (in Engl.). doi: 10.1111/1751-2980.12851.
87. Hanada S., Pirzadeh M., Carver K.Y., Deng J.C. Respiratory viral infection-induced microbiome alterations and secondary bacterial pneumonia. *Front. Immunol.* 2018;9:2640 (in Engl.). doi: 10.3389/fimmu.2018.02640.

88. He Y., Wang J., Li F., Shi Y. Microbiota might play a role in SARS-CoV-2 infection. *Front. Microbiol.* 2020;11:1302 (in Engl.). doi: 10.3389/fmicb.2020.01302.
89. Grinevich V.B., Gubonina I.V., Doshchitsin V.L. [et al.]. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. *National Consensus Statement 2020. Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(4):2630 (in Russ.). doi: 10.15829/1728-8800-2020-2630.
90. Tiwari S.K., Dicks L.M., Popov I.V. [et al.]. Probiotics at war against viruses: what is missing from the picture? *Front. Microbiol.* 2020 (in Engl.). doi: 10.3389/fmicb.2020.01877.
91. Simanenkova V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N. [et al.]. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. *Multidisciplinary national Consensus. Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(1):2758 (in Russ.). doi: 10.15829/1728-8800-2021-2758.
92. Zabelin M.V. [et al.]. Hemodynamic and metabolic disorders in the HIPEC treatment of intraperitoneally disseminated ovarian cancer // *Zdravooohranenie, obrazovanie i bezopasnost' (Healthcare, education and security).* 2020;(4):7-17 (in Russ.).
93. Zabelin M.V., Safonov A.S. Efficiency of the health improving and recreational program for workers of a medical institution. *Zdravooohranenie, obrazovanie i bezopasnost' (Healthcare, education and security).* 2019;3:17-26 (in Russ.).
94. Langlois M.R., Delanghe J.R. Biological and clinical significance of haptoglobin polymorphism in humans. *Clin Chem.* 1996;42(10):1589-600 (in Engl.).
95. Sturgeon C., Fasano A. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers.* 2016;4(4):e1251384 (in Engl.). doi: 10.1080/21688370.2016.1251384.
96. Kong W., McConalogue K., Khitin L.M. [et al.]. Luminal trypsin may regulate enterocytes through proteinase-activated receptor 2. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94:8884-9 (in Engl.). doi:10.1073/pnas.94.16.8884.
97. Fasano A. Intestinal permeability and its regulation by zonulin: diagnostic and therapeutic implications. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2012;10:1096-1100 (in Engl.).

УДК 616.91:616.3-008.1
© Коллектив авторов, 2021

В.Б. Гриневич¹, А.К. Ратникова^{1,2}, В.А. Кащенко^{2,3}, В.А. Ратников^{2,3}
КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19,
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ
¹ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»
 МО РФ, г. Санкт-Петербург
²ФГБУ «Северо-западный окружной научно-клинический центр
 им. Л.Г. Соколова» ФМБА России, г. Санкт-Петербург
³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»,
 г. Санкт-Петербург

Желудочно-кишечный тракт является одной из наиболее подверженных воздействию вируса SARS-CoV-2 систем организма. Подтверждением изменений со стороны органов пищеварительной системы на фоне дебюта и развернутой картины COVID-19 являются типичные гастроэнтерологические жалобы пациентов, клинико-лабораторные изменения со стороны кишечника, гепатопанкреатобилиарной системы, повышение активности ферментов печени и поджелудочной железы, особенно у больных с тяжелым течением инфекционного процесса.

Цель исследования: представить в виде лекции результаты аналитического обзора данных отечественной и зарубежной литературы, посвященной изучению особенностей клинического и лабораторно-инструментального течения COVID-19.

Материал и методы. Систематизированный анализ данных отечественной и зарубежной литературы, основанный на собственном опыте обследования и лечения пациентов с COVID-19.

Результаты и выводы. Течение COVID-19 характеризуется не только признаками поражения органов дыхания, но и достаточно выраженными симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта. Представлены научные обоснования необходимости новых подходов не только к ранней комплексной диагностике, стратификации рисков тяжелого течения заболевания и его осложнений, к лечению COVID-19, профилактике его осложнений и постковидного синдрома.

Ключевые слова: COVID-19, клинические проявления, желудочно-кишечный тракт, печень, тонкая кишка, толстая кишка.

V.B. Grinevich, A.K. Ratnikova, V.A. Kashchenko, V.A. Ratnikov
CLINICAL FEATURES OF THE COURSE OF COVID-19,
GASTROENTEROLOGICAL MANIFESTATIONS OF THE DISEASE

The gastrointestinal tract is one of the most susceptible systems of the body to the SARS-CoV-2 virus. Typical gastroenterological complaints of patients, clinical and laboratory changes from the intestines, hepatopancreatobiliary system, increased activity of liver and pancreatic enzymes, especially in patients with a severe course of the disease are confirmation of changes on the part of the digestive system against the background of the debut and the expanded picture of COVID-19.

Purpose: to present in the form of a lecture the results of an analytical review of the data of domestic and foreign literature devoted to the study of the features of the clinical and laboratory-instrumental course of COVID-19.

Material and methods. A systematic analysis of domestic and foreign literature data based on our own experience in the examination and treatment of patients with COVID-19.

Results and conclusions. The course of COVID-19 is characterized not only by signs of respiratory damage, but also by fairly pronounced symptoms from the gastrointestinal tract. The scientific substantiations of the need for new approaches are presented not only to the early comprehensive diagnosis, stratification of the risks of severe disease and its complications, but also to the treatment of COVID-19, prevention of its complications and Post-COVID-19 syndrome.

Key words: COVID-19, clinical manifestations, gastrointestinal tract, liver, intestines.