

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar76269>

Болезни органов пищеварения и COVID-19

© В.Б. Гриневич, Ю.А. Кравчук



Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

При новой коронавирусной инфекции (COVID-19) часто выявляются гастроэнтерологические симптомы, что обусловлено как поражением органов пищеварения коронавирусом SARS-CoV-2, так и обострением хронических заболеваний, а также агрессивной поликомпонентной терапией. Выраженность гастроэнтерологических проявлений, прежде всего нарушение печеночных показателей, связана с более тяжелым и осложненным течением инфекции COVID-19. Выявлены многочисленные механизмы поражения органов пищеварения при этом заболевании: прямое повреждение вирусом вследствие проведенных реанимационных мероприятий и многокомпонентной терапии, нарушение центральной и периферической нервной регуляции, имунотромботический синдром, персистенция вируса в желудочно-кишечном тракте, индукция вирусом аутоиммунных реакций, гуморальные нарушения (изменение уровня серотонина, брадикинина, активация тучных клеток). Нарушение микробно-тканевого комплекса кишечника и проницаемости кишечного барьера, индуцированное вирусом SARS-CoV-2, является причиной формирования и прогрессирования хронического системного воспаления, цитокиновой агрессии, инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции, влияющих на тяжесть течения инфекции. Терапия пациентов с COVID-19 должна включать лечебные подходы, направленные на коррекцию нарушений кишечной микробиоты, проницаемости кишечного барьера, купирование гастроэнтерологических проявлений (библ.: 20 ист.).

Ключевые слова: гастроэнтерологические проявления; микробиота; новая коронавирусная инфекция; проницаемость барьера кишечника.

Как цитировать:

Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А. Болезни органов пищеварения и COVID-19 // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 40. № 3. С. 39–44. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar76269>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar76269>

Diseases of the digestive organs and COVID-19

© Vladimir B. Grinevich, Yuriy A. Kravchuk

S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

With a new coronavirus infection (COVID-19), gastroenterological symptoms are often detected, which is due to both the damage to the digestive organs by the SARS-CoV-2 coronavirus and the exacerbation of chronic diseases, as well as aggressive multicomponent therapy. The severity of gastroenterological manifestations, primarily impaired liver function, is associated with a more severe and complicated course of COVID-19 infection. Numerous mechanisms of damage to the digestive organs in COVID-19 have been identified: direct damage by the virus due to resuscitation and multicomponent therapy, impaired central and peripheral nervous regulation, immunothrombotic syndrome, virus persistence in the gastrointestinal tract, induction of autoimmune reactions by the virus, humoral disorders (changes in serotonin levels, bradykinin, activation of mast cells). Violation of the microbial-tissue complex of the intestine and the permeability of the intestinal barrier, induced by the SARS-CoV-2 virus, ensures the formation and progression of chronic systemic inflammation, cytokine aggression, insulin resistance, endothelial dysfunction, which affect the severity of the infection. Therapy for patients with COVID-19 should include therapeutic approaches aimed at correcting disorders of the intestinal microbiota, intestinal barrier permeability, and relief of gastroenterological manifestations (bibliography: 20 refs).

Keywords: gastroenterological manifestations; intestinal barrier permeability; microbiota; novel coronavirus infection.

To cite this article:

Grinevich VB, Kravchuk YuA. Diseases of the digestive organs and COVID-19. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(3):39–44. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar76269>

Received: 13.07.2021

Accepted: 19.07.2021

Published: 10.08.2021

ВВЕДЕНИЕ

Характерной особенностью новой коронавирусной инфекции является высокая частота гастроэнтерологических симптомов, обусловленная поражением органов пищеварения вирусом SARS-CoV-2, обострением хронической патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) на фоне инфекции и ее многокомпонентной терапии. В настоящее время активно изучаются патогенетические механизмы повреждения ЖКТ при COVID-19, а также влияние нарушения функций органов пищеварения на тяжесть течения инфекции [1, 2].

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Для пациентов с инфекцией COVID-19 характерно частое выявление признаков поражения органов пищеварения: диарея, тошнота и рвота, снижение или отсутствие аппетита, боль в животе, повышение активности печеночных трансаминаз, увеличение уровня билирубина, снижение содержания альбумина [1, 2]. По данным многочисленных систематических обзоров с мета-анализами, частота гастроинтестинальных симптомов у пациентов с COVID-19 составила 15–20 %, нарушения печеночных показателей определялись в среднем у 19–25 % [3–5]. В России отмечена более высокая частота гастроэнтерологических симптомов у больных новой коронавирусной инфекцией: боль в животе установлена в 22,2 % случаев, отсутствие аппетита, неприятный привкус во рту, нарушение стула — у 10 %, повышение активности аланиновой и аспарагиновой трансаминазы (АЛТ и АСТ) — у 67,6 и 69,4 % пациентов соответственно [6]. По нашим данным, у пациентов с COVID-19 ($n = 1180$, Санкт-Петербург) часто выявлялись следующие гастроэнтерологические симптомы: дисгевзия — у 63 %, снижение или отсутствие аппетита — у 46,1, диарея — у 32, тошнота — у 26,7, однократная рвота — у 23,3 (многократная — у 6,7 %), боль в животе — у 7,1 %. Подъем активности трансаминаз, уровня билирубина и щелочной фосфатазы выявлен у 80 % пациентов с тяжелым течением COVID-19, транзитное повышение печеночных показателей отмечалось при средней и легкой степени тяжести заболевания у 14,6 % больных [7].

Установлены многочисленные механизмы поражения органов пищеварения, приводящие к возникновению гастроэнтерологических симптомов. Выделяют прямое повреждение, которое возникает при остром и затяжном течении инфекции (тропность вируса к пищеварительной системе), вследствие проведенных реанимационных мероприятий и интенсивной многокомпонентной терапии, а также в результате обострения хронических заболеваний ЖКТ [8]. Нейротропность вируса способствует нарушению центральной регуляции и взаимоотношения симпатической и парасимпатической систем

с преобладанием симпатикотонии, что приводит к расстройствам тонуса, моторики, секреции [9]. Индуцированный вирусом иммунотромботический синдром также приводит к системному поражению органов пищеварения [10]. Установлена персистенция вируса у пациентов с иммуносупрессией, а также с сохранным иммунитетом в ЖКТ, нервной системе, моноцитах, макрофагах, обусловленная скомпрометированным специфическим гуморальным ответом против домена, связывающего рецептор SARS-CoV-2 [11–13]. Выявлена индукция вирусом аутоиммунных реакций [14]. Изучены гуморальные нарушения при новой коронавирусной инфекции: изменение уровня серотонина с развитием нарушения механизмов восприятия боли, депрессии; повышение уровня брадикинина с увеличением проницаемости сосудов, отеком и усилением боли; активация тучных клеток с формированием и потенцированием хронического воспаления [15, 16].

Актуальную клиническую проблему представляет важная роль кишечника в развитии клинических проявлений COVID-19. Рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (ACE2) в тонкой кишке играют важную роль в жизненном цикле, патогенности и повреждении организма вирусом: рецепторы ACE2 энтероцитов обеспечивают место входа для SARS-CoV-2, частичная или полная блокада ACE2 SARS-CoV-2 способствует нарушению транспорта аминокислот в кишечнике, что приводит к нарушениям питания, пеллагроподобному состоянию. Нарушение функции кишечника (прежде всего тонкой кишки) вследствие поражения эпителия вирусом SARS-CoV-2 связано с воспалением, изменением микробиома кишечника, повышением проницаемости кишечного барьера. Это увеличивает поступление бактериальных антигенов и других токсинов, еще больше осложняя септическое состояние пациентов с COVID-19. В этих условиях лимфоциты тонкой кишки, дендритные клетки и макрофаги иницируют или потенцируют «цитокиновый шторм». Воспаление тонкой и толстой кишки, а также изменение микробно-тканевого комплекса кишечника («измененная инфламмосома») приводят к дисбалансу врожденной иммунной системы кишечника и системному воспалению, что может способствовать нарушению функционирования оси кишечник-легкие, полисистемной дисфункции, септическому шоку и системному воспалительному шторму, который возникает во второй фазе инфекции SARS-CoV-2 и связан с летальностью [17, 18]. Тяжелая форма COVID-19 связана с резким увеличением проницаемости плотных соединений и переносом бактериальных и грибковых продуктов в кровь. Нарушение барьера кишечника и микробная транслокация коррелируют с усилением системного воспаления и активацией комплемента, снижением метаболической функции кишечника и более высокой смертностью [19].

При обследовании пациентов с COVID-19 (подозрением на нее) в медицинском учреждении (с учетом возможностей диагностики) необходимо уточнить жалобы со стороны органов пищеварения (дисгевзия, анорексия, нарушения стула, метеоризм, тошнота, рвота, боль в животе). Физикальное обследование должно включать подробное исследование органов брюшной полости (осмотр живота, пальпация, перкуссия) с определением зон урчания, болезненности при глубокой пальпации, размеров печени и селезенки по Курлову. Необходимо выяснить характеристики стула (частота за сутки, объем, форма, консистенция, цвет, запах, наличие патологических примесей). Дополнительное лабораторное исследование проводится с определением активности АЛТ, АСТ, гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, содержания билирубина. По показаниям при наличии клинических и лабораторных признаков поражения печени выполняется ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Эндоскопическое исследование проводится по экстренным показаниям (при многократной рвоте, рвоте с кровью, подозрении на желудочно-кишечное кровотечение, тяжелой дисфагии, интенсивной боли в животе) [1, 2].

Целесообразно внедрение в клиническую практику определения коронавируса SARS-CoV-2 в пробах кала как для установления диагноза, так и для мониторинга вирусного клиренса.

В период пандемии COVID-19 лечение хронических заболеваний ЖКТ проводится на основе действующих клинических рекомендаций.

В лечении пациентов с новой коронавирусной инфекцией и гастроэнтерологическими симптомами используются традиционные подходы, направленные на обеспечение регрессии диспепсического и болевого абдоминального синдромов, нормализации функций органов пищеварения, полноценного восстановления клеточной структуры эпителия слизистой оболочки (СО) и его регенерации [1, 2].

С учетом высокой частоты поражения коронавирусом SARS-CoV-2 органов пищеварения, нарушения микробно-тканевого комплекса ЖКТ и проницаемости его СО рекомендовано использование гастроэнтеропротектора ребамипид (100 мг 3 раза в день длительностью до 8 нед). Ребамипид также восстанавливает защитный барьер других СО, количественный и качественный состав слизи дыхательных путей, способствует редукции воспаления в легочной ткани [1, 2]. В комплексной терапии пациентов используются средства коррекции микробно-тканевого комплекса ЖКТ (пре-, пробиотики) [1, 2].

Купирование симптомов, ассоциированных с гиперацидностью, обеспечивается ингибиторами протонной помпы (ИПП). Наиболее оптимально использовать препараты с минимальным риском межлекарственных взаимодействий (рабепразол 20 мг/сут, пантопразол

40 мг/сут, эзомепразол 40 мг/сут). Предыдущие исследования дали противоречивые результаты относительно связи между использованием ИПП и тяжестью течения COVID-19. Метаанализ, проведенный в 2021 г., показал, что применение ИПП не было связано с повышенным или пониженным риском заражения COVID-19 или риском смерти пациентов с COVID-19, однако коррелировало с повышенным риском развития тяжелого заболевания и вторичной инфекции [20]. Невсасывающиеся антациды по причине их сорбционного эффекта назначаются отдельно от других лекарственных препаратов. В терапии моторных нарушений используются прокинетики (оптимальным профилем безопасности отличается итоприд (150 мг/сут до 4 нед)), спазмолитики (мебеверин — 400 мг/сут, гиосцин бутилбромид 30–60 мг/сут), алверина цитрат (60 мг) + симетикон (300 мг) — по 1 капсуле 2–3 раза в сут. Наличие билиарного дуоденогастрального рефлюкса требует назначения урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) (10–15 мг/кг массы тела в сут до 3 мес). В качестве средств гепатопротективной терапии целесообразно использовать препараты УДХК (10–15 мг/кг массы тела в сут), обладающие также противовоспалительным, иммуномодулирующим цитопротективным и антиапоптотическим действием, адеметионин (800 мг/сут в/в) [1, 2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Особенностью инфекции (COVID-19) является поражение органов пищеварения, что проявляется гастроэнтерологическими симптомами, обострением хронических заболеваний ЖКТ. Выраженность гастроэнтерологических (гепатологических) нарушений имеет связь с более тяжелым и осложненным течением инфекции COVID-19. Среди многочисленных механизмов поражения органов пищеварения при COVID-19 важнейшее значение имеет нарушение микробно-тканевого комплекса кишечника и проницаемости его барьера, вызванное вирусом SARS-CoV-2, что ведет к развитию патофизиологических изменений (хронического системного воспаления, цитокиновой агрессии, инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции), негативно влияющих на течение инфекции. Лечение таких пациентов должно включать коррекцию нарушений кишечной микробиоты, проницаемости кишечного барьера, купирование гастроэнтерологических (гепатологических) проявлений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова».

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Педь В.И., и др. 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 изд. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021. № 187 (3). С. 5–82. DOI: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-187-3-5-82>
2. Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дошчичин В.Л., и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020. Т. 19, № 4. С. 135–172. DOI: [10.15829/1728-8800-2020-2630](https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2630)
3. Mao R., Qiu Y., He J.S., et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020. Vol. 5, No. 7. P. 667–678. DOI: [10.1016/S2468-1253\(20\)30126-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30126-6)
4. Kumar A., Arora A., Sharma P., et al. Gastrointestinal and hepatic manifestations of Corona Virus Disease-19 and their relationship to severe clinical course: A systematic review and meta-analysis // *Indian J. Gastroenterol.* 2020. Vol. 39, No. 3. P. 268–284. DOI: [10.1007/s12664-020-01058-3](https://doi.org/10.1007/s12664-020-01058-3)
5. Elshazli R.M., Kline A., Elgamal A., et al. Gastroenterology manifestations and COVID-19 outcomes: A meta-analysis of 25,252 cohorts among the first and second waves // *J. Med. Virol.* 2021. Vol. 93, No. 5. P. 2740–2768. DOI: [10.1002/jmv.26836](https://doi.org/10.1002/jmv.26836)
6. Пресс-релиз РФА и РОПИП. Новое заболевание, новые симптомы, новые терапевтические возможности. 2021. Режим доступа: <https://www.rsls.ru/files/Prz2.pdf> (дата обращения 05.07.2021).
7. Кучеренко Н.Г., Ратникова А.К., Гриневич В.Б., и др. Клиника и семиотика поражения органов пищеварения при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2021. Т. 186, № 2. С. 20–26. DOI: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-186-2-20-26>
8. Yong S.J. Long-Haul COVID-19: Putative Pathophysiology, Risk Factors, and Treatments // *Preprints.org.* 2020. P. 2020120242. DOI: [10.20944/preprints202012.0242.v1](https://doi.org/10.20944/preprints202012.0242.v1)
9. Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C., et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *medRxiv.* 2021 Jan 30. Preprint. DOI: [10.1101/2021.01.27.21250617](https://doi.org/10.1101/2021.01.27.21250617)
10. Salabei J.K., Fishman T.J., Asnake Z.T., et al. COVID-19 Coagulopathy: Current knowledge and guidelines on anti-coagulation // *Heart Lung.* 2021. Vol. 50, No. 2. P. 357–360. DOI: [10.1016/j.hrtlng.2021.01.011](https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2021.01.011)
11. Deidda S., Tora L., Firinu D., et al. Gastrointestinal coronavirus disease 2019: epidemiology, clinical features, pathogenesis, prevention, and management // *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2021. Vol. 15, No. 1. P. 41–50. DOI: [10.1080/17474124.2020.1821653](https://doi.org/10.1080/17474124.2020.1821653)
12. Choi B., Choudhary M.C., Regan J., et al. Persistence and Evolution of SARS-CoV-2 in an Immunocompromised Host // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 383, No. 23. P. 2291–2293. DOI: [10.1056/NEJMc2031364](https://doi.org/10.1056/NEJMc2031364)
13. Hu F., Chen F., Ou Z., et al. A compromised specific humoral immune response against the SARS-CoV-2 receptor-binding domain is related to viral persistence and periodic shedding in the gastrointestinal tract // *Cell. Mol. Immunol.* 2020. No. 17. P. 1119–1125. DOI: [10.1038/s41423-020-00550-2](https://doi.org/10.1038/s41423-020-00550-2)
14. Kumar V. How could we forget immunometabolism in SARS-CoV2 infection or COVID-19? // *Int. Rev. Immunol.* 2021. Vol. 40, No. 1–2. P. 72–107. DOI: [10.1080/08830185.2020.1840567](https://doi.org/10.1080/08830185.2020.1840567)
15. Garvin M.R., Alvarez C., Miller J.I., et al. A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm // *Elife.* 2020. No. 9. P. e59177. DOI: [10.7554/eLife.59177](https://doi.org/10.7554/eLife.59177)
16. Afrin L.B., Weinstock L.B., Molderings G.J. Covid-19 hyperinflammation and post-Covid-19 illness may be rooted in mast cell activation syndrome // *Int. J. Infect. Dis.* 2020. No. 100. P. 327–332. DOI: [10.1016/j.ijid.2020.09.016](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09.016)
17. Mönkemüller K., Fry L., Rickes S. COVID-19, coronavirus, SARS-CoV-2 and the small bowel // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2020. Vol. 112, No. 5. P. 383–388. DOI: [10.17235/reed.2020.7137/2020](https://doi.org/10.17235/reed.2020.7137/2020)
18. Sencio V., Machado M.G., Trottein F. The lung-gut axis during viral respiratory infections: the impact of gut dysbiosis on secondary disease outcomes // *Mucosal. Immunol.* 2021. Vol. 14, No. 2. P. 296–304. DOI: [10.1038/s41385-020-00361-8](https://doi.org/10.1038/s41385-020-00361-8)
19. Giron L.B., Dweep H., Yin X., et al. Severe COVID-19 Is Fueled by Disrupted Gut Barrier Integrity // *medRxiv.* 2020. Preprint. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.11.13.20231209>
20. Yan C., Chen Y., Sun C., et al. Will Proton Pump Inhibitors Lead to a Higher Risk of COVID-19 Infection and Progression to Severe Disease? A Meta-analysis // *Jpn. J. Infect. Dis.* 2021. DOI: [10.7883/yoken.JJID.2021.074](https://doi.org/10.7883/yoken.JJID.2021.074)

REFERENCES

1. Grinevich VB, Kravchuk YuA, Ped' VI, et al. Management of patients with diseases of the digestive system during the COVID-19 pandemic. Clinical guidelines of the Russian Scientific Medical Society of Physicians and the Scientific Society of Gastroenterologists of Russia (2nd edition). *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2021;187(3):5–82. DOI: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-187-3-5-82>
2. Grinevich VB, Gubonina IV, Doshchitsin VL, et al. Features of management of comorbid patients during a pandemic of a new coronavirus infection (COVID-19). *National Consensus 2020. Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(4):135–172. DOI: [10.15829/1728-8800-2020-2630](https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2630) (In Russ.)
3. Mao R, Qiu Y, He JS, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19:

- a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(7):667–678. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30126-6
4. Kumar A, Arora A, Sharma P, et al. Gastrointestinal and hepatic manifestations of Corona Virus Disease-19 and their relationship to severe clinical course: A systematic review and meta-analysis. *Indian J Gastroenterol.* 2020;39(3):268–284. DOI: 10.1007/s12664-020-01058-3
 5. Elshazli RM, Kline A, Elgaml A, et al. Gastroenterology manifestations and COVID-19 outcomes: A meta-analysis of 25,252 cohorts among the first and second waves. *J Med Virol.* 2021;93(5):2740–2768. DOI: 10.1002/jmv.26836
 6. Press release of RGA and ROPIP. New disease, new symptoms, new therapeutic options. 2021. Available from: <https://www.rsls.ru/files/Prz2.pdf> (accessed: 07.05.2021). (In Russ.)
 7. Kucherenko NG, Ratnikova AK, Grinevich VB, et al. Clinic and semiotics of lesions of the digestive system in a new coronavirus infection (COVID-19). *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2021; 186(2):20–26. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-186-2-20-26 (In Russ.)
 8. Yong SJ. Long-Haul COVID-19: Putative Pathophysiology, Risk Factors, and Treatments. *Preprints.org.* 2020:2020120242. DOI: 10.20944/preprints202012.0242.v1
 9. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. medRxiv. 2021 Jan 30. *Preprint.* DOI: 10.1101/2021.01.27.21250617
 10. Salabei JK, Fishman TJ, Asnake ZT, Ali A, Iyer UG. COVID-19 Coagulopathy: Current knowledge and guidelines on anticoagulation. *Heart Lung.* 2021;50(2):357–360. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2021.01.011
 11. Deidda S, Tora L, Firinu D, et al. Gastrointestinal coronavirus disease 2019: epidemiology, clinical features, pathogenesis, prevention, and management. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;15(1):41–50. DOI: 10.1080/17474124.2020.1821653
 12. Choi B, Choudhary MC, Regan J, et al. Persistence and Evolution of SARS-CoV-2 in an Immunocompromised Host. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2291–2293. DOI: 10.1056/NEJMc2031364
 13. Hu F, Chen F, Ou Z, et al. A compromised specific humoral immune response against the SARS-CoV-2 receptor-binding domain is related to viral persistence and periodic shedding in the gastrointestinal tract. *Cell Mol Immunol.* 2020;17:1119–1125. DOI: 10.1038/s41423-020-00550-2
 14. Kumar V. How could we forget immunometabolism in SARS-CoV2 infection or COVID-19? *Int Rev Immunol.* 2021;40(1–2):72–107. DOI: 10.1080/08830185.2020.1840567
 15. Garvin MR, Alvarez C, Miller JI, et al. A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm. *Elife.* 2020;9: e59177. DOI: 10.7554/eLife.59177
 16. Afrin LB, Weinstock LB, Molderings GJ. Covid-19 hyperinflammation and post-Covid-19 illness may be rooted in mast cell activation syndrome. *Int J Infect Dis.* 2020;100:327–332. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.09.016
 17. Mönkemüller K, Fry L, Rickes S. COVID-19, coronavirus, SARS-CoV-2 and the small bowel. *Rev Esp Enferm Dig.* 2020;112(5):383–388. DOI: 10.17235/reed.2020.7137/2020
 18. Sencio V, Machado MG, Trottein F. The lung-gut axis during viral respiratory infections: the impact of gut dysbiosis on secondary disease outcomes. *Mucosal Immunol.* 2021;14(2):296–304. DOI: 10.1038/s41385-020-00361-8
 19. Giron LB, Dweep H, Yin X, et al. Severe COVID-19 Is Fueled by Disrupted Gut Barrier Integrity. medRxiv. 2020. *Preprint.* DOI: 10.1101/2020.11.13.20231209
 20. Yan C, Chen Y, Sun C., et al. Will Proton Pump Inhibitors Lead to a Higher Risk of COVID-19 Infection and Progression to Severe Disease? A Meta-analysis. *Jpn J Infect Dis.* 2021. DOI: 10.7883/yo-ken.JJID.2021.074

ОБ АВТОРАХ

Владимир Борисович Гриневич, докт. мед. наук, профессор;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1095-8787>;
Scopus Author ID: 7005167197; e-mail: grinevich_vb@mail.ru

***Юрий Алексеевич Кравчук**, докт. мед. наук, доцент;
адрес: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8347-0531>;
e-mail: kravchuk2003@mail.ru

AUTHORS INFO

Vladimir B. Grinevich, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1095-8787>;
Scopus Author ID: 7005167197; e-mail: grinevich_vb@mail.ru

***Yuriy A. Kravchuk**, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor;
address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044,
Russia; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8347-0531>;
e-mail: kravchuk2003@mail.ru