

ВЕДУЩИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ КИШЕЧНОГО СИНДРОМА ПРИ COVID-19

В. Т. Долгих¹, Т. И. Долгих²

¹ Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского

Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия

² Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии

непрерывного профессионального образования Минздрава РФ, Пенза, Россия

Цель – провести обзор научной литературы, посвященной анализу ведущих патогенетических факторов формирования кишечного синдрома при новой коронавирусной инфекции. **Материал и методы.** Проведен поиск научной литературы в базах данных Web of Science, Scopus, PubMed и РИНЦ по следующим ключевым словам: коронавирусная инфекция, кишечный синдром. Глубина поиска – 3 года. **Результаты.** Как показал анализ отечественных и зарубежных публикаций, в основе патогенеза кишечного синдрома при COVID-19 лежит комплекс таких тесно взаимосвязанных патогенетических факторов, как «цитокиновый шторм», повреждение сосудов микроциркуляторного русла с развитием микротромбоза, оксидативный стресс, гипоксия смешанного типа, воспаление и инфекционная интоксикация.

Ключевые слова: COVID-19, кишечный синдром, коагулопатия, гипоксия, воспаление, интоксикация.

Шифр специальности: 14.03.03 Патологическая физиология.

Автор для переписки: Долгих Владимир Терентьевич, e-mail: prof_dolgih@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Этиология COVID-19. Пандемия новой коронавирусной болезни (COVID-19) охватила практически все страны мира. Вирусы SARS-CoV-2, попадая в организм через входные ворота (легкие, желудочно-кишечный тракт), связываются с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), локализованными на поверхности эпителиальных и эндотелиальных клеток, проникают в них и запускают инфекционный

процесс, получивший название COVID-19. В ответ на SARS-CoV-2 происходит активация врожденного иммунитета, что вызывает синтез и секрецию провоспалительных цитокинов и хемокинов с развитием «цитокинового шторма» и повреждением таких жизненно важных органов, как легкие и кишечник, вследствие поражения сосудов микроциркуляторного русла, усиления коагуляционных процессов, гипоксии, ок-

LEADING PATHOGENETIC FACTORS OF INTESTINAL SYNDROME FORMATION IN COVID-19

V. T. Dolgikh¹, T. I. Dolgikh²

¹ V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,

Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia

² Penza Institute for Advanced Training of Doctors,

Branch of the Russian Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

The study aims to review the scientific literature devoted to the analysis of leading pathogenetic factors of intestinal syndrome formation in novel coronavirus infection. **Material and methods.** The search of scientific literature was carried out in the following databases: Web of Science, Scopus, PubMed and RSCI using such keywords as coronavirus infection, intestinal syndrome. The search depth was 3 years. **Results.** As analysis of Russian and foreign publications has shown, the pathogenesis of intestinal syndrome in COVID-19 is determined by the complex of such interconnected pathogenetic factors as cytokine storm, damage of microcirculatory bloodstream vessels with the development of microthrombosis, oxidative stress, hypoxia of mixed type, inflammation, and infectious intoxication.

Keywords: COVID-19, intestinal syndrome, coagulopathy, hypoxia, inflammation, intoxication.

Code: 14.03.03 Pathophysiology.

Corresponding Author: Vladimir T. Dolgikh, e-mail: prof_dolgih@mail.ru

сидативного стресса, инфекционной интоксикации. В конечном итоге развивается синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) и синдром полиорганной дисфункции, а затем и полиорганной недостаточности.

Цель – провести обзор научной литературы, посвященной анализу важнейших патогенетических факторов формирования кишечного синдрома при новой коронавирусной инфекции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен поиск научной литературы в базах данных Web of Science, Scopus, PubMed и РИНЦ по следующим ключевым словам: коронавирусная инфекция, кишечный синдром. Глубина поиска – 3 года.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Патогенез (COVID-19). При COVID-19 спайковый белок (S-белок) с короноподобной формой вирусной оболочки связывается с рецепторами АПФ2, после чего проникает в клетку-мишень [1]. АПФ2-рецепторы экспрессируются на альвеолярном эпителии, эпителии органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и почек, эндотелии сосудов [2].

Вирус передается воздушно-капельным и контактным путем, с пищевыми продуктами и от предметов, загрязненных SARS-CoV-2. Возможен также фекально-оральный путь передачи вируса [3], вирус обнаруживается в ЖКТ и кале даже после его устранения из дыхательных путей.

Пусковым звеном этого заболевания является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени и размножение в них с развитием инфекционной интоксикации. Клинически это проявляется выраженной гипертермией, кашлем, мышечной и суставной болью, нарастанием заторможенности и усталости. Далее усиливаются респираторные нарушения, в периферической крови уменьшается количество нейтрофильных лейкоцитов, лимфоцитов и тромбоцитов, повышается содержание D-димеров, снижается концентрация альбумина, но возрастает содержание ряда цитокинов: IL-1β, IL-1ra, IFN-γ, IP10, MCP1, IL-8, IL-10, TNF-α [4]. Характерно, что важнейшим из всех цитокинов, участвующих в развитии гиперергического воспалительного процесса в кишечнике у пациентов с COVID-19 и тяжелым течением заболевания, является IL-6.

Воспалительный процесс и прогрессирующий оксидативный стресс закономерно вызывают повреждение митохондрий эпителия ЖКТ. В результате этого в зоне воспаления накапливаются фрагменты разрушенных клеток и митохондрий. Эти продукты, действуя как молекулярные паттерны, связанные с повреждением, пролонгируют острое воспаление до развития хронического чрезмерного воспаления.

Важнейшие патогенетические факторы поражения кишечника. Патогенез критического состояния, вызванного вирусом SARS-CoV-2, заключается в массивном повреждении эпителиальных клеток желудка, тонкой и толстой кишки, имеющих рецепторы АПФ2, и эндотелиоцитов сосудов микроциркуляторного русла с развитием гипериммунного процесса, именуемого «цитокиновым штормом», и распространенного тромбоза микрососудов [5, 6].

Вирус SARS-CoV-2, размножаясь в холангиоцитах, вызывает повреждение и внутрипеченочных желчных протоков, что сопровождается поражением печени

и выраженной гиперферментемией, билирубинемией и увеличением протромбинового времени. Таким образом, коагулопатия становится одним из важнейших патогенетических факторов и часто ассоциируется с неблагоприятным прогнозом, особенно у пациентов, находящихся в критическом состоянии [7].

Среди основных патогенетических факторов коагулопатии при COVID-19 выделяют: микрососудистую обструкцию сосудов кишечника, или тромбоз-воспалительный синдром; повышенную продукцию цитокинов IL-6, IL-7, TNF-α и хемокинов CCL2, CCL3; гиперактивацию моноцитов и макрофагов; комплекс-ассоциированную микроангиопатию; дисрегуляцию ренин-ангиотензиновой системы и повышение экспрессии тромбоцитами и макрофагами тканевого фактора [8, 9].

Клиническая картина поражения центральной нервной системы (ЦНС) при COVID-19 на фоне кишечного синдрома включает нарушение обоняния, вкусовой чувствительности, дисфонию, дисфагию, количественные и качественные нарушения сознания, зрения, слуха, атаксию, судорожный приступ, инсульт [10].

Механизмы формирования кишечного синдрома. При COVID-19 важную роль играет нарушение микроциркуляторного русла органов ЖКТ вследствие прямого вирусного повреждения эндотелиоцитов [11]. Рецептор АПФ2 присутствует в артериальных и венозных эндотелиальных клетках и в артериальных гладкомышечных клетках многих органов. Репликация вируса вызывает прямое повреждение и гибель клеток с высвобождением из них провоспалительных факторов [12]. При COVID-19 выявляется выраженное полнокровие капилляров, артериол и вен органов ЖКТ. При патоморфологическом исследовании в сосудах микроциркуляторного русла обнаруживаются сгустки, свежие фибриновые и организуемые тромбы, а также периваскулярные кровоизлияния [13].

Массивное высвобождение в сосудистое русло цитокинов и хемокинов под влиянием коронавируса трактуется как «цитокиновый шторм» [14]. «Цитокиновый шторм» является одним из наиболее важных патогенетических факторов формирования критического состояния пациентов, пораженных коронавирусной инфекцией, при котором воспалительное повреждение ЖКТ, легких и других органов развивается в результате нарушения регуляции иммунных реакций.

«Цитокиновый шторм», возникающий в результате высвобождения медиаторов воспаления в ответ на генерализацию воспаления и гипоксии, вызывает дисфункцию эндотелия, нарушение свертывания крови и обструкцию микрососудов тромбами, синдром капиллярной утечки, коллапс кровообращения [15].

Клинические проявления. У заболевших COVID-19, кроме симптомов дыхательной недостаточности и кишечного синдрома, выявляется аносмия, головная боль, головокружение, судороги, острые нарушения мозгового кровообращения, что может свидетельствовать о вовлечения центральной нервной системы (ЦНС) в патогенез новой коронавирусной инфекции [16]. Кроме того, у инфицированных пациентов может наблюдаться гипертермия, а не лихорадка (поскольку жаропонижающие препараты температуру тела не снижают), кашель, миалгия, выделение мокроты, головная боль, кровохарканье, диарея, одышка

и в некоторых случаях – острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), острая сердечная недостаточность [17]. Примерно у трети критически больных пациентов с COVID-19 развиваются тромботические осложнения: от тромбоза глубоких вен до ишемического инсульта и тромбоэмболии легочной артерии [18].

В настоящее время в качестве биомаркеров тяжести течения и исхода COVID-19 рассматривают D-димер, IL-6, альбумин, лактатдегидрогеназу, фибриноген, ферритин, С-реактивный белок, количество лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов, протромбиновое время [19].

Вся патогенетическая цепочка кишечного синдрома носит явную гипоксическую направленность, и все структурно-метаболические повреждения являются прямым или косвенным следствием гипоксии. Воспаление и гипоксия приводят к активации иммунных клеток и высвобождению ими новой порции медиаторов вследствие формирования неконтролируемой положительной обратной связи между воспалением и гипоксией.

Таким образом, патогенез дальнейших событий может выглядеть как продолжение ответа инфицированного организма на гипоксию: «цитокиновый шторм»; активация Т-клеток, макрофагов; манифестация воспаления, усугубление локальной гипоксии; генерализация нарушений гемодинамики, системы гемостаза, ухудшение доставки кислорода; генерализация гипоксии клеток различных органов; полиорганная недостаточность и летальный исход.

Гипоксия и антиоксидантный стресс при коронавирусной инфекции. Только гипоксия и воспаление, как следствие всех функционально-метаболических и структурных нарушений в органах ЖКТ и сосудах микроциркуляции, приводят к «цитокиновому шторму». Во время этого «цитокинового шторма» метаболическая адаптация к гипоксии нарушается из-за гиперпродукции активных форм кислорода (АФК) и азота, которые повреждают клеточные мембраны, нарушают регуляцию и инактивируют многие ферменты энергетического метаболизма, в первую очередь комплекс ферментов цикла Кребса [20]. Это приводит к энергетическому и окислительно-восстановительному кризису, уменьшению пролиферации В- и Т-клеток, повышению продукции цитокинов и гибели клеток [21].

Уровень АФК и азота на фоне вирус-индуцированного «цитокинового шторма» при гипоксии повышается в легких, ЖКТ, печени и других органах посредством двух механизмов. Во-первых, связывание вирусной РНК с Toll-рецепторами (TLRs) снижает экспрессию генов митохондриальной электронной транспортной цепи, что увеличивает продукцию супероксидного радикала митохондриями. Во-вторых, фагоцитарные клетки рекрутируются в легкие, кишечник, где вместе с легочными и кишечными фагоцитами активируются для повышения активности НАДФН-оксидазы с целью увеличения выработки как внутриклеточных, так и внеклеточных АФК, предназначенных для уничтожения патогенов [22].

Накопление АФК и истощение антиоксидантных систем приводит к окислительному стрессу, хронической активации как иммунных реакций, так и воспаления. Благодаря способности АФК вступать в реакцию практически с любыми биологическими молекулами, включая белки, липиды и нуклеиновые кислоты, их

длительно сохраняющееся повышение всегда связано с нестабильностью генома, дисфункцией органелл и апоптозом [20, 21].

Вирус SARS-CoV-2 вызывает высокую летальность из-за того, что у некоторых пациентов развивается избыточный иммунный ответ, связанный с «цитокиновым штормом» и ОРДС. Чем больше экспрессия аутокоидов при «цитокиновом шторме», тем тяжелее протекают нарушения энергетического обмена. Некоторые аутокоиды и их рецепторы играют в татогенезе при COVID-19 драматическую роль. От их количества, активности их рецепторов и степени повреждающего действия их сигналингов зависит эффективность проводимой терапии и выживаемость больных [23].

Некоторые авторы предлагают рассматривать окислительный стресс в качестве «ключевого игрока» в патогенезе COVID-19 [24]. Кроме того, воспаление может усиливать реакции окислительного стресса, увеличивая образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (сетей) и подавляя адаптивное звено иммунной системы, а именно Т-клетки, осуществляющие уничтожение инфицированных вирусом клеток. Это создает порочный круг, который препятствует специфическому иммунному ответу против SARS-CoV-2.

Нейтрофилы генерируют в избытке АФК, которые усугубляют иммунопатологический ответ хозяина, приводя к более тяжелому течению заболевания [25]. АФК усиливают деструктивное действие вируса на альвеолярный эпителий, эпителий ЖКТ и эндотелиальные клетки при прокоагуляционном эндотелиите [26]. Патогенная роль АФК проявляется не только в отношении клеточных структур легких, кишечника, но и в отношении мембраны эритроцитов и структуры гема, что, по мнению рядов авторов, увеличивает вклад АФК в развитие гипоксической дыхательной недостаточности, развивающейся при наиболее тяжелых случаях COVID-19. Окислительный стресс, в свою очередь, является основным патогенетическим фактором локального или системного повреждения тканей, которое и приводит к тяжелому течению COVID-19. Иммунные клетки рекрутируются в поврежденный участок, что приводит к «дыхательному взрыву» лейкоцитов, а значит, к повышенному образованию и накоплению АФК [27].

Нуклеокапсидный белок вируса SARS-CoV-2 обнаружен в цитоплазме эпителиальных клеток желудка, двенадцатиперстной кишки и прямой кишки. Патогенез проявлений, связанных с коронавирусом пищеварительной системы, пока точно не известен. Усугублять тяжесть повреждения ЖКТ на фоне коронавирусной инфекции могут гипоксия, эндотоксемия и лекарственные препараты. Все симптомы со стороны ЖКТ при COVID-19 чаще встречаются у пациентов среднего и пожилого возраста, у которых отмечается более тяжелое течение инфекции.

Гастроэнтерологические проявления COVID-19.

Среди гастроэнтерологических жалоб больных COVID-19 следует отметить тошноту и рвоту [28], а наиболее частыми гастроэнтерологическими симптомами являются анорексия, боль в животе, диарея при наличии в стуле РНК SARS CoV-2 [29, 30]. Поскольку диарея чаще всего развивается уже во время госпитализации, она может быть обусловлена приемом антибиотиков. В некоторых случаях диарея может выступать на первый план в клинической картине COVID-19 [31]. После

специфической терапии диарея прекращается параллельно с исчезновением изменений в легких.

Полагают, что типичные респираторные симптомы свойственны преимущественно первой волне заболевших коронавирусной инфекцией, а симптомы ЖКТ – второй. У пациентов с COVID-19 наряду с гипертермией, общей слабостью, одышкой, головной болью отмечаются и гастроэнтерологические жалобы [32]. При COVID-19 наряду с легкими поражаются также другие органы и системы, в том числе ЖКТ, который, как и респираторный тракт, может служить входными воротами инфекции. РНК коронавируса COVID-19 была выявлена и у пациента, предъявлявшего жалобы на тошноту, рвоту и присоединившуюся диарею [32].

Таким образом, вирус COVID-19 может поражать ЖКТ несколькими путями. Во-первых, возможно рецептор-опосредованное проникновение в клетки организма. Во-вторых, он способен индуцировать воспаление и изменять проницаемость слизистых оболочек. В-третьих, вирус, возможно, нарушает взаимодействие оси «кишечник – легкие» и таким образом дополнительно способствует прогрессированию респираторных симптомов [33]. Внимание к симптомам со стороны органов ЖКТ у пациентов с COVID-19

должно облегчить раннюю диагностику заболевания и таким образом способствовать ограничению распространения SARS-CoV-2, а также раннему началу лечения, до развития тяжелых форм.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время остаются неизученными вопросы, касающиеся связи желудочно-кишечных симптомов с основными прогностическими факторами новой коронавирусной инфекции, риском развития пневмонии, острой дыхательной недостаточности, острого респираторного дистресс-синдрома, сепсиса. Все это свидетельствует о необходимости продолжения исследований повреждений органов пищеварения, развивающихся при COVID-19, и их влияния на течение и прогноз заболевания [33].

Внимание к симптомам со стороны органов желудочно-кишечного тракта у пациентов с COVID-19 должно облегчить раннюю диагностику заболевания и таким образом способствовать ограничению распространения SARS-CoV-2, а также раннему лечению, до развития тяжелых форм.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шкурко Т. В., Веселов А. В., Князев О. В. и др. Особенности новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта // Московская медицина. 2020. № 2 (36). С. 78–86.
2. South A. M., Diz D. I., Chappel M. C. COVID-19, ACE2 and the Cardiovascular Consequences // Am J Physiol Circ Physiol. 2020. Vol. 318, Is. 5. P. H1084–H1090. DOI 10.1152/ejohheart00217.2020.
3. Йокота Ш, Куройва Е., Нишиока К. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и «цитокиновый шторм». Перспективы эффективного лечения с точки зрения патофизиологии воспалительного процесса // Инфекционные болезни: новости, мнение, обучение. 2020. № 9 (4). С. 13–25. DOI 10.33029/2305-3496-2020-9-4-13-25.
4. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological Findings of COVID-19 Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome // Lancet Respir Med. 2020. Vol. 8, Is. 4. P. 420–422. DOI 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
5. Mason R. J. Pathogenesis of COVID-19 From a Cell Biology Perspective // Eur Respir J. 2020. Vol. 55, Is. 4. P. 2000607. DOI 10.1183/13993003.00607-2020.
6. Zhang G., Hu C., Luo L., Fang F., Chen Y., Li J., Peng Z., Pan H. Clinical Features and Shortterm Outcomes of 221 Patients with COVID-19 in Wuhan, China // J Clin Virol. 2020. Vol. 127. P. 104364. DOI 10.1016/j.jcv.2020.104364.
7. Spiezia L., Boscolo A., Poletto F. et al. COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure // Thromb Haemost. 2020. Vol. 120, Is. 6. P. 998–1000. DOI 10.1055/s-0040-1710018.
8. Merad M., Martin J. C. Pathological Inflammation in Patients with COVID-19: A Key Role for Monocytes and Macrophages // Nat Rev Immunol. 2020. Vol. 20, Is. 6. P. 355–362. DOI 10.1038/s41577-020-0331-4.
9. Varga Z., Flammer A. J., Steiger P. Endothelial Cell Infection and Endotheliitis in COVID-19 // Lancet. 2020. Vol. 395, Is. 10234. P. 1417–1418. DOI 10.1016/S0140-6736 (20)30937-5.

REFERENCES

1. Shkurko T. V., Veselov A. V., Knyazev O. V. et al. Clinical Characteristics of the Novel Coronavirus Disease COVID-19 in Patients with Gastrointestinal Disorders // Moskovskaia meditsina. 2020. No. 2 (36). P. 78–86. (In Russian).
2. South A. M., Diz D. I., Chappel M. C. COVID-19, ACE2 and the Cardiovascular Consequences // Am J Physiol Circ Physiol. 2020. Vol. 318, Is. 5. P. H1084–H1090. DOI 10.1152/ejohheart00217.2020.
3. Yokota Sh., Kuroiva E., Nishioka K. Novel Coronavirus Disease (COVID-19) and Cytokine Storms. For More Effective Treatments from the Viewpoints of an Inflammatory Pathophysiology Perspective // Infectious Diseases: News, Opinions, Training. 2020. No. 9 (4). P. 13–25. DOI 10.33029/2305-3496-2020-9-4-13-25. (In Russian).
4. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological Findings of COVID-19 Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome // Lancet Respir Med. 2020. Vol. 8, Is. 4. P. 420–422. DOI 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
5. Mason R. J. Pathogenesis of COVID-19 From a Cell Biology Perspective // Eur Respir J. 2020. Vol. 55, Is. 4. P. 2000607. DOI 10.1183/13993003.00607-2020.
6. Zhang G., Hu C., Luo L., Fang F., Chen Y., Li J., Peng Z., Pan H. Clinical Features and Shortterm Outcomes of 221 Patients with COVID-19 in Wuhan, China // J Clin Virol. 2020. Vol. 127. P. 104364. DOI 10.1016/j.jcv.2020.104364.
7. Spiezia L., Boscolo A., Poletto F. et al. COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure // Thromb Haemost. 2020. Vol. 120, Is. 6. P. 998–1000. DOI 10.1055/s-0040-1710018.
8. Merad M., Martin J. C. Pathological Inflammation in Patients with COVID-19: A Key Role for Monocytes and Macrophages // Nat Rev Immunol. 2020. Vol. 20, Is. 6. P. 355–362. DOI 10.1038/s41577-020-0331-4.
9. Varga Z., Flammer A. J., Steiger P. Endothelial Cell Infection and Endotheliitis in COVID-19 // Lancet. 2020. Vol. 395, Is. 10234. P. 1417–1418. DOI 10.1016/S0140-6736 (20)30937-5.

10. Цыган Н. В., Тrashkov A. P., Ryabtsev A. V. et al. Особенности симптоматики и патогенеза поражения центральной нервной системы при COVID-19 по данным клинических наблюдений: обзор // *Общая реаниматология*. 2021. № 17 (3). С. 65–77. DOI 10.15360/1813-9779-2021-3-65-77.
11. Vassiliou A. G., Kotanidou A., Dimopoulou I., Orfanos S. E. Endothelial Damage in Acute Respiratory Distress Syndrome // *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 21, Is. 22. P. 8793. DOI 10.3390/ijms21228793.
12. Yang D., Han Z., Oppenheim J. J. Alarmins and Immunity // *Immunol Rev*. 2017. Vol. 280, Is. 1. P. 41–56. DOI 10.1111/immr.12577.
13. Zhang C., Wu Z., Li J.-W., Zhao H., Wang G.-Q. Cytokine Release Syndrome in Severe COVID-19: Interleukin-6 Receptor Antagonist Tocilizumab May Be the Key to Reduce Mortality // *J Antimicrob Agents*. 2020. Vol. 55, Is. 5. P. 105954. DOI 10.1016/j.jantimicag.2020.105954.
14. Fajgenbaum D. C., June C. H. Cytokine Storm // *N Engl J Med*. 2020. Vol. 383, Is. 23. P. 2255–2273. DOI 10.1056/NEJMra2026131.
15. Pearce L., Davidson S. M., Yellon D. M. The Cytokine Storm of COVID-19: A Spotlight on Prevention and Protection // *Expert Opin Ther Targets*. 2020. Vol. 24, No. 8. P. 723–730. DOI 10.1080/25.14728222.2020.1783243.
16. Sisniega D. C., Reynolds A. S. Severe Neurologic Complications of SARS-CoV-2 // *Curr Treat Options Neurol*. 2021. Vol. 23, Is. 5. P. 14. DOI 10.1007/s11940-021-00669-1.
17. Li X., Xu S., Yu M. et al. Risk Factors for Severity and Mortality in Adult COVID-19 Inpatients in Wuhan // *J Allergy Clin Immunol*. 2020. Vol. 146, Is. 1. P. 110–118. DOI 10.1016/j.jaci.2020.04.006.
18. Nardelli P., Landoni G. COVID-19-Related Thrombo-inflammatory Status: MicroCLOTS and Beyond // *General Reanimatology*. 2020. Vol. 16, No. 3. P. 14–15. DOI 10.15360/1813-9779-2020-3-0-2.
19. Kermali M., Khalsa R. K., Pillai K., Ismail Z., Harky A. The Role of Biomarkers in Diagnosis of COVID-19 – A Systematic Review // *Life Sci*. 2020. Vol. 254. P. 117788. DOI 10.1016/j.lfs.2020.117788.
20. Hirota K. Basic Biology of Hypoxic Responses Mediated by the Transcription Factor HIFs and Its Implication for Medicine // *Biomedicines*. 2020. Vol. 8, Is. 2. P. 32. DOI 10.3390/biomedicines8020032.
21. Bradshaw P. C., Seeds W. A., Miller A. C., Mahajan V. R., Curtis W. M. COVID-19: Proposing a Ketone-Based Metabolic Therapy as a Treatment to Blunt the Cytokine Storm // *Oxid Med Cell Longev*. 2020. Vol. 2020. P. 6401341. DOI 10.1155/2020/6401341.
22. Khomich O. A., Kochetkov S. N., Bartosch B., Ivanov A. V. Redox Biology of Respiratory Viral Infections // *Viruses*. 2018. Vol. 10, Is. 8. P. 392. DOI 10.3390/v10080392.
23. Badawy A. A.-B. Immunotherapy of COVID-19 with Poly (ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors: Starting with Nicotinamide // *Biosci Rep*. 2020. Vol. 40, Is. 10. P. BSR20202856. DOI 10.1042/BSR20202856.
24. Cecchini R., Cecchini A. L. SARS-CoV-2 Infection Pathogenesis Is Related to Oxidative Stress as a Response to Aggression // *Med Hypotheses*. 2020. Vol. 143. P. 110102. DOI 10.1016/j.mehy.2020.110102.
25. Laforge M., Elbim C., Frère C. et al. Tissue Damage From Neutrophil-Induced Oxidative Stress in COVID-19 // *Nat Rev Immunol*. 2020. Vol. 20, Is. 9. P. 515–516. DOI 10.1038/s41577-020-0407-1.
26. Teuwen L.-A., Geldhof V., Pasut A., Carmeliet P. COVID-19: The Vasculature Unleashed // *Nat Rev Immunol*. 2020. Vol. 20. P. 389–391. DOI 10.1038/s41577-020-0343-0.
10. Tsygan N. V., Trashkov A. P., Ryabtsev A. V. et al. Signs and Symptoms of Central Nervous System Involvement and Their Pathogenesis in COVID-19 According to the Clinical Data (Review) // *General Reanimatology*. 2021. No. 17 (3). P. 65–77. DOI 10.15360/1813-9779-2021-3-65-77. (In Russian).
11. Vassiliou A. G., Kotanidou A., Dimopoulou I., Orfanos S. E. Endothelial Damage in Acute Respiratory Distress Syndrome // *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 21, Is. 22. P. 8793. DOI 10.3390/ijms21228793.
12. Yang D., Han Z., Oppenheim J. J. Alarmins and Immunity // *Immunol Rev*. 2017. Vol. 280, Is. 1. P. 41–56. DOI 10.1111/immr.12577.
13. Zhang C., Wu Z., Li J.-W., Zhao H., Wang G.-Q. Cytokine Release Syndrome in Severe COVID-19: Interleukin-6 Receptor Antagonist Tocilizumab May Be the Key to Reduce Mortality // *J Antimicrob Agents*. 2020. Vol. 55, Is. 5. P. 105954. DOI 10.1016/j.jantimicag.2020.105954.
14. Fajgenbaum D. C., June C. H. Cytokine Storm // *N Engl J Med*. 2020. Vol. 383, Is. 23. P. 2255–2273. DOI 10.1056/NEJMra2026131.
15. Pearce L., Davidson S. M., Yellon D. M. The Cytokine Storm of COVID-19: A Spotlight on Prevention and Protection // *Expert Opin Ther Targets*. 2020. Vol. 24, No. 8. P. 723–730. DOI 10.1080/25.14728222.2020.1783243.
16. Sisniega D. C., Reynolds A. S. Severe Neurologic Complications of SARS-CoV-2 // *Curr Treat Options Neurol*. 2021. Vol. 23, Is. 5. P. 14. DOI 10.1007/s11940-021-00669-1.
17. Li X., Xu S., Yu M. et al. Risk Factors for Severity and Mortality in Adult COVID-19 Inpatients in Wuhan // *J Allergy Clin Immunol*. 2020. Vol. 146, Is. 1. P. 110–118. DOI 10.1016/j.jaci.2020.04.006.
18. Nardelli P., Landoni G. COVID-19-Related Thrombo-inflammatory Status: Micro CLOTS and Beyond // *General Reanimatology*. 2020. Vol. 16, No. 3. P. 14–15. DOI 10.15360/1813-9779-2020-3-0-2.
19. Kermali M., Khalsa R. K., Pillai K., Ismail Z., Harky A. The Role of Biomarkers in Diagnosis of COVID-19 – A Systematic Review // *Life Sci*. 2020. Vol. 254. P. 117788. DOI 10.1016/j.lfs.2020.117788.
20. Hirota K. Basic Biology of Hypoxic Responses Mediated by the Transcription Factor HIFs and Its Implication for Medicine // *Biomedicines*. 2020. Vol. 8, Is. 2. P. 32. DOI 10.3390/biomedicines8020032.
21. Bradshaw P. C., Seeds W. A., Miller A. C., Mahajan V. R., Curtis W. M. COVID-19: Proposing a Ketone-Based Metabolic Therapy as a Treatment to Blunt the Cytokine Storm // *Oxid Med Cell Longev*. 2020. Vol. 2020. P. 6401341. DOI 10.1155/2020/6401341.
22. Khomich O. A., Kochetkov S. N., Bartosch B., Ivanov A. V. Redox Biology of Respiratory Viral Infections // *Viruses*. 2018. Vol. 10, Is. 8. P. 392. DOI 10.3390/v10080392.
23. Badawy A. A.-B. Immunotherapy of COVID-19 with Poly (ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors: Starting with Nicotinamide // *Biosci Rep*. 2020. Vol. 40, Is. 10. P. BSR20202856. DOI 10.1042/BSR20202856.
24. Cecchini R., Cecchini A. L. SARS-CoV-2 Infection Pathogenesis Is Related to Oxidative Stress as a Response to Aggression // *Med Hypotheses*. 2020. Vol. 143. P. 110102. DOI 10.1016/j.mehy.2020.110102.
25. Laforge M., Elbim C., Frère C. et al. Tissue Damage From Neutrophil-Induced Oxidative Stress in COVID-19 // *Nat Rev Immunol*. 2020. Vol. 20, Is. 9. P. 515–516. DOI 10.1038/s41577-020-0407-1.
26. Teuwen L.-A., Geldhof V., Pasut A., Carmeliet P. COVID-19: The Vasculature Unleashed // *Nat Rev Immunol*. 2020. Vol. 20. P. 389–391. DOI 10.1038/s41577-020-0343-0.

27. Steven S., Frenis K., Oelze M. et al. Vascular Inflammation and Oxidative Stress: Major Triggers for Cardiovascular Disease // *Oxid Med Cell Longev*. 2019. Vol. 2019. P. 7092151. DOI 10.1155/2019/7092151.
28. Guan W.-J., Ni Z.-Y., Hu Y. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China // *N Engl J Med*. 2020. Vol. 382, Is. 18. P. 1708–1720. DOI 10.1056/NEJMoa2002032.
29. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China // *JAMA*. 2020. Vol. 323, Is. 11. P. 1061–1069. DOI 10.1001/jama.2020.1585.
30. Lin L., Jiang X., Zhang Z. et al. Gastrointestinal Symptoms of 95 Cases with SARS-CoV-2 Infection // *Gut*. 2020. Vol. 69, Is. 6. P. 997–1001. DOI 10.1136/gutjnl-2020-321013.
31. Song Y., Liu P., Shi X. L. et al. SARS-CoV-2 Induced Diarrhoea as Onset Symptom in Patient with COVID-19 // *Gut*. 2020. Vol. 69, Is. 6. P. 1143–1144. DOI 10.1136/gutjnl-2020-320891.
32. Gu J., Han B., Wang J. COVID-19 Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission // *Gastroenterology*. 2020. Vol. 158, Is. 6. P. 1831–1833. DOI 10.1053/j.gastro.2020.02.055.
33. Ивашкин В. Т., Шептулин А. А., Зольникова О. Ю. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020. № 30 (3). С. 7–13. DOI 10/22416/1382-4376-2020-30-3-7.
27. Steven S., Frenis K., Oelze M. et al. Vascular Inflammation and Oxidative Stress: Major Triggers for Cardiovascular Disease // *Oxid Med Cell Longev*. 2019. Vol. 2019. P. 7092151. DOI 10.1155/2019/7092151.
28. Guan W.-J., Ni Z.-Y., Hu Y. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China // *N Engl J Med*. 2020. Vol. 382, Is. 18. P. 1708–1720. DOI 10.1056/NEJMoa2002032.
29. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China // *JAMA*. 2020. Vol. 323, Is. 11. P. 1061–1069. DOI 10.1001/jama.2020.1585.
30. Lin L., Jiang X., Zhang Z. et al. Gastrointestinal Symptoms of 95 Cases with SARS-CoV-2 Infection // *Gut*. 2020. Vol. 69, Is. 6. P. 997–1001. DOI 10.1136/gutjnl-2020-321013.
31. Song Y., Liu P., Shi X. L. et al. SARS-CoV-2 Induced Diarrhoea as Onset Symptom in Patient with COVID-19 // *Gut*. 2020. Vol. 69, Is. 6. P. 1143–1144. DOI 10.1136/gutjnl-2020-320891.
32. Gu J., Han B., Wang J. COVID-19 Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission // *Gastroenterology*. 2020. Vol. 158, Is. 6. P. 1831–1833. DOI 10.1053/j.gastro.2020.02.055.
33. Ivashkin V. T., Sheptulin A. A., Zolnikova O. Yu. et al. New Coronavirus Infection (COVID-19) and Digestive System // *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020. No. 30 (3). P. 7–13. DOI 10/22416/1382-4376-2020-30-3-7. (In Russian).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Долгих Владимир Терентьевич – заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии критических состояний, Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитации, Москва, Россия.

E-mail: prof_dolgikh@mail.ru

Долгих Татьяна Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой медицинской микробиологии и лабораторной медицины, Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал Российской академии непрерывного профессионального образования Минздрава РФ, Пенза, Россия.

E-mail: dolgih-ti@mail.ru

ABOUT THE AUTHORS

Vladimir T. Dolgikh – Honored Science Worker of the Russian Federation, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chief Researcher, Laboratory of Clinical Pathophysiology of Critical States, V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Moscow, Russia

E-mail: prof_dolgikh@mail.ru

Tatyana I. Dolgikh – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Medical Microbiology and Laboratory Medicine, Penza Institute for Postgraduate Doctors' Training, Branch of the Russian Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russia.

E-mail: dolgih-ti@mail.ru