

Е.В. Сабадаш - к.м.н., доцент кафедры

**Information about the authors**

T.V. Minogina\* - department assistant

S.L. Lavrechuk - Junior Researcher

E.V. Sabadash - candidate of medical sciences, associate professor

**\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):**

t.minogina1@gmail.com

УДК 616.34; 616.9

**СОСТОЯНИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19**

Варвара Анатольевна Прядеина<sup>2</sup>, Светлана Андреевна Нахратова<sup>2</sup>, Юлия Николаевна Москалёва<sup>1</sup>, Юлия Борисовна Хаманова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГАУЗ СО «Городская клиническая больница № 40»

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения РФ

Екатеринбург, Россия

**Аннотация**

**Введение.** Трансформация состава кишечной микробиоты способствует изменению реактивности организма на различные возбудители, в том числе и нарушению взаимосвязи «кишечник – легкие», что считается фактором тяжести развития респираторных заболеваний. **Цель исследования** - уточнить состояние микробиоты кишечника при новой коронавирусной инфекции.

**Материал и методы.** Исследование включало 56 пациентов с диагнозом «новая коронавирусная инфекция COVID-19» в возрасте от 33 до 67 лет, госпитализированных в инфекционный стационар ГАУЗ СО «ГКБ № 40» города Екатеринбурга. Пациенты были разделены на 2 группы: основная группа (n=26) – с микст-микробиотой и группа сравнения (n=30) – с моно-микробиотой. **Результаты.** В основной группе с микст-микробиотой было выявлено изменение микробиоты кишечника в виде снижения бифидо- и лактобактерий и обогащение условно-патогенными штаммами микроорганизмов, в частности, E.coli, Candida, Enterococcus faecalis. **Выводы.**

1) Изменение состава кишечной микробиоты с преобладанием Escherichia coli (57,7%), Candida (96,2%), Enterococcus faecalis (53,8%), Klebsiella pneumoniae (23%), Pseudomonas aeruginosa (7,7%), Staphylococcus aureus (7,7%), Serratia marcescens (3,8%), Clostridioides difficile (3,8%), Citrobacter freundii (3,8%), Staphylococcus epidermidis (3,8%), приводит к более тяжелому течению НКВИ – увеличению продолжительности лихорадки в 1,7 раза, диспепсических симптомов в 2,9 раза, болей в животе в 1,6 раза, диареи в 1,4 раза, лимфопении в 1,8 раза за счет Т-хелперов. 2) Выявлена взаимосвязь между уровнем микробного обсеменения и выраженностью интестинального воспаления в стенке кишечника.

**Ключевые слова:** микробиота, новая коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2.

## STATE OF THE INTESTINAL MICROBIOTA IN PATIENTS WITH COVID-19

Varvara A. Pryadeina<sup>2</sup>, Svetlana A. Nakhratova<sup>2</sup>, Yulia N. Moskaleva<sup>1</sup>, Yulia B. Khamanova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>City Clinical Hospital № 40

<sup>2</sup>Ural state medical university

Yekaterinburg, Russia

### Abstract

**Introduction.** Transformation of the composition of the intestinal microbiota contributes to a change in the body's reactivity to various pathogens, including the disruption of the "intestine-lung" relationship, which is considered a factor in the severity of the development of respiratory diseases. **The purpose of the study** is to clarify the state of the intestinal microbiota in a new coronavirus infection. **Material and methods.** The study included 56 patients diagnosed with the novel coronavirus infection COVID-19, aged 33 to 67 years, hospitalized in the infectious diseases hospital of the State Clinical Hospital No. 40 in Yekaterinburg. The patients were divided into 2 groups: the main group (n=26) with mixed infection and the comparison group (n=30) with mono-infection. **Results.** In the main group with mixed microflora, a change in the intestinal microbiota was revealed in the form of a decrease in bifidobacteria and lactobacilli and enrichment with opportunistic strains of microorganisms, in particular, *E. coli*, *Candida*, *Enterococcus faecalis*. **Conclusions.** 1) Changes in the composition of the intestinal microbiota with a predominance of *Escherichia coli* (57.7%), *Candida* (96.2%), *Enterococcus faecalis* (53.8%), *Klebsiella pneumoniae* (23%), *Pseudomonas aeruginosa* (7.7%), *Staphylococcus aureus* (7.7%), *Serratia marcescens* (3.8%), *Clostridioides difficile* (3.8%), *Citrobacter freundii* (3.8%), *Staphylococcus epidermidis* (3.8%) leads to more severe NKVI - an increase in the duration of fever by 1.7 times, dyspeptic symptoms by 2.9 times, abdominal pain by 1.6 times, diarrhea in 1.4 times, lymphopenia 1.8 times due to T-helpers. 2) A relationship was found between the level of microbial contamination and the severity of intestinal inflammation in the intestinal wall.

**Keywords:** microbiota, new coronavirus infection, SARS-CoV-2.

### ВВЕДЕНИЕ

Помимо респираторного тракта мишенью для инфицирования вирусом SARS-CoV-2 может стать желудочно-кишечный тракт. Причина этого в способности SARS-CoV-2 иммуноопосредованно проникать в клетки путем связывания с рецептором ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2), который активно экспрессируется на поверхности энтероцитов подвздошной и толстой кишки, что и приводит к гастроинтестинальным симптомам [1-2]. Наиболее частыми симптомами поражения кишечника при новой коронавирусной инфекции (НКВИ) является диарея, тошнота, боли в животе [3]. Трансформация состава кишечной микробиоты способствует изменению реактивности организма на различные возбудители, в том числе и нарушению

взаимосвязи «кишечник – легкие», что считается фактором тяжести развития респираторных заболеваний [4-5].

**Цель исследования** - уточнить состояние микробиоты кишечника при новой коронавирусной инфекции.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование включало 56 пациентов с диагнозом «новая коронавирусная инфекция COVID-19» в возрасте от 33 до 67 лет, госпитализированных в инфекционный стационар ГАУЗ СО «ГКБ № 40» города Екатеринбурга. Пациенты были разделены на 2 группы: основная группа (n=26) – с микст-микробиотой кишечника и группа сравнения (n=30) – с моно-микробиотой кишечника.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая картина COVID-19 у пациентов как основной, так и контрольной группы характеризовалась наличием желудочно-кишечных (диарея, диспепсия), респираторных (кашель, одышка, дыхательная недостаточность) и симптомов инфекционного токсикоза (таблица 1).

Таблица 1

Частота и продолжительность ведущих клинических симптомов новой коронавирусной инфекции, n (%)

Клинические проявления	Основная группа, (микст-микробиота), n=26	Группа сравнения, (моно-микробиота), n=30	Достоверность, p	Основная группа, (микст-микробиота), n=26		Группа сравнения, (моно-микробиота), n=30		Достоверность, p
				М	m	М	m	
Температура	21 (80,76%)	29 (97%)	p>0,05	14,9	0,52	8,60	0,76	p<0,05*
Одышка	18 (69,23%)	22 (73,3%)	p>0,05	9,55	,91	12,2	0,62	p>0,05
Диспепсия	18 (69,23%)	10 (33,3%)	p<0,05*	4,68	,31	1,6	0,48	p<0,05*
Боль в животе	23 (88,46%)	8 (26,7%)	p<0,05*	6,9	,86	4,42	0,36	p<0,05*
Диарея	21 (80,76%)	12 (40%)	p <0,05*	8,76	0,4	6,42	0,52	p<0,05*

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Были проанализированы лабораторные показатели в двух группах (таблица 2).

Таблица 2

Лабораторные показатели при COVID-19 до и после лечения

Показатели	Острый период		Достоверность, p	Реконвалесценция		Достоверность, p
	основная группа	группа сравнения		основная группа	группа сравнения	

	М	m	М	m		М	m	М	m	
Лейк, 10 <sup>9</sup> /л	6,0	0,3	4,2	0,9	p<0,05 *	7,69	0,27	5,54	0,87	p<0,05 *
Лим, %	20,8	1,89	32,3	2,2	p<0,05 *	29,6	1,67	35,4	1,62	p<0,05 *
CD4, 10 <sup>9</sup> /л	0,57	0,06	0,82	0,09	p<0,05 *	0,54	0,06	0,98	0,12	p<0,05 *
CD8, %/10 <sup>9</sup> /л	23,3 1	1,25	23,80	1,33	p>0,05 **	25,69	2,62	23,78	1,34	p>0,05 **
НК-кл, % / 10 <sup>9</sup> /л	11,0 8	1,02	12,51	1,58	p>0,05 **	9,38	0,38	12,73	1,65	p>0,05 **
АктТ- лимф,10 <sup>9</sup> /л	6,07	0,60	8,50	0,94	p<0,05 *	6,30	0,69	9,28	1,14	p<0,05 *
СРБ, мг/л	61,0 4	6,26	34,15	7,71	p<0,05 *	33,89	3,41	9,82	1,02	p<0,05 *

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы (p<0,05)

Была исследована кишечная микробиота при новой коронавирусной инфекции (таблица 3).

Таблица 3

Состав микробиоты при новой коронавирусной инфекции в двух группах, n (%)

Микроорганизм	Основная группа, n=26	Группа сравнения, n=30	Достоверность различий, p
Escherichia coli	15 (57,7%)	6 (20%)	p<0,05*
Candida	25 (96,2%)	7(23,3%)	p<0,05*
Enterococcus faecalis	14 (53,8%)	3(10%)	p<0,05*
Klebsiella pneumoniae	6 (23%)	3 (10%)	p>0,05**
Serratia marcescens	1 (3,8%)	0	p>0,05**
Clostridioides difficile	1 (3,8%)	0	p>0,05**
Pseudomonas aeruginosa	2 (7,7%)	0	p>0,05**
Citrobacter freundii	1 (3,8%)	0	p>0,05**
Staphylococcus aureus	2 (7,7%)	0	p>0,05**
Staphylococcus epidermidis	1 (3,8%)	0	p>0,05**

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы (p<0,05)

## ОБСУЖДЕНИЕ

По частоте ведущих клинических симптомов наиболее часто встречались проявления симптомов инфекционного токсикоза: температура (80,76 % в основной группе, против 97 % группы контроля, p>0,05), в более половине случаев проявления дыхательных симптомов: одышка 69,23% (против 73,3% и 73,3% соответственно в группе контроля (p>0,05), при этом в основной группе, в отличие от контрольной, в большей степени встречались желудочно-кишечные симптомы: диспепсический синдром 69,23% (против 33,3 % группы

контроля  $p < 0,05$ , боли в животе 88,46% (против 26,7% группы контроля,  $p < 0,05$ ), диарея 80,76 % (против 40% группы контроля  $p < 0,05$ , что связано с влиянием сразу нескольких микроорганизмов на микробиоту кишечника. В стадию реконвалесценции в основной группе пациентов показатель системного воспалительного ответа С-реактивный белок (СРБ) превышал данный показатель в группе сравнения,  $p < 0,05$ . Кроме этого мы выявили лейкопению, снижение зрелых активированных Т- лимфоцитов и CD4+,  $p < 0,05$ , данные изменения не исключают мнения, что микробиота кишечника может влиять на иммунный ответ, путем изменения активации периферических иммунных клеток. Иммунные клетки активируются при нарушении целостности кишечного барьера и высвобождают провоспалительные цитокины в систему кровообращения, что поддерживает системное воспаление [7]. В основной группе с микст-микробиотой было выявлено изменение микробиоты кишечника в виде снижения бифидо- и лактобактерий и обогащение условно-патогенными штаммами микроорганизмов, в частности, *E.coli*, *Candida*, *Enterococcus faecalis*. Выявлена прямая корреляционная зависимость между уровнем микробного обсеменения и выраженностью интестинального воспаления в стенке кишечника ( $RS=0,9$ ,  $p < 0,001$ ). Поражение энтероцитов при НКВИ на фоне дисбаланса кишечной среды приводит к более тяжелому течению COVID-19.

### **ВЫВОДЫ**

1. Изменение состава кишечной микробиоты с преобладанием *Escherichia coli* (57,7%), *Candida* (96,2%), *Enterococcus faecalis* (53,8%), *Klebsiella pneumoniae* (23%), *Pseudomonas aeruginosa* (7,7%), *Staphylococcus aureus* (7,7%), *Serratia marcescens* (3,8%), *Clostridioides difficile* (3,8%), *Citrobacter freundii* (3,8%), *Staphylococcus epidermidis* (3,8%) приводит к более тяжелому течению НКВИ – увеличению продолжительности лихорадки в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ), диспепсических симптомов в 2,9 раза ( $p < 0,05$ ), болей в животе в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ), диареи в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ), лимфопении в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ) за счет Т-хелперов.

2. Выявлена взаимосвязь между уровнем микробного обсеменения и выраженностью интестинального воспаления в стенке кишечника ( $RS=0,9$ ,  $p < 0,001$ ).

### **СПИСОК ИСТОЧНИКОВ**

1. Гриневич, В. Б. 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 // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – № 3 (187). – С. 5-82.
2. Топчий, Т. Б. Особенности состояния кишечника на фоне новой коронавирусной инфекции / Т. Б. Топчий // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94, № 7. – С. 920-926.
3. Гуменюк, Л. Н. ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА И ИХ СВЯЗЬ С ТЯЖЕСТЬЮ ЗАБОЛЕВАНИЯ И НЕКОТОРЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 / Л. Н. Гуменюк //

Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2022. – № 1. – С. 23-30.

4. Yeoh, Y. K. et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19 / Y. K. Yeoh // Gut. – 2021. – Т. 70, № 4. – P. 698-706.

5. Ahlawat, S. et al. Immunological co-ordination between gut and lungs in SARS-CoV-2 infection / S. Ahlawat // Virus research. – 2020. – Т. 286. – P. 198103.

6. Charlson, M. E. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M. E. Charlson // Journal of chronic diseases. – 1987. – Т. 40, № 5. – P. 373-383.

7. Golonka, R. M. et al. Harnessing innate immunity to eliminate SARS-CoV-2 and ameliorate COVID-19 disease / R. M. Golonka // Physiological Genomics. – 2020. – Т. 52, № 5. – P. 217-221.

### **Сведения об авторах**

Сведения об авторах

В.А. Прядеина – студент

С.А. Нахратова\* – студент

Ю.Н. Москалёва – аспирант

Ю. Б. Хаманова - доцент кафедры, доктор медицинских наук

### **Information about the authors**

V.A. Pryadeina - student

S.A. Nakhratova\* – student

Yu. N. Moskaleva - Postgraduate student

Yu.B. Khamanova - Doctor of Science (Medicine), Associate Professor

**\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):**

sv-nahratova@mail.ru

**УДК 616-0**

## **DRESS-СИНДРОМ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА ИНФЕКЦИОНИСТА**

Дарья Сергеевна Пунина<sup>1</sup>, Валерия Александровна Ершова<sup>1</sup>, Елена Исаковна Краснова<sup>1,2</sup>, Елизавета Алексеевна Беспалова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения РФ

<sup>2</sup>ГАУЗ СО «Детская городская клиническая больница №9»

Екатеринбург, Россия

### **Аннотация**

**Введение.** Лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS) является редкой, потенциально опасной для жизни реакцией гиперчувствительности. Наиболее часто индуцируют развитие DRESS-синдрома противоэпилептические средства и антибиотики. Ежегодная заболеваемость оценивается в 0,9 на 100 000 населения. **Цель исследования** - продемонстрировать редкий клинический случай лекарственной непереносимости у ребенка из практики врача инфекционного отделения.