

МИКРОБИОТА И КИШЕЧНАЯ ПРОНИЦАЕМОСТЬ КАК ДРАЙВЕРЫ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)

К.В. Козлов¹, А.К. Ратникова^{2,3}, В.Б. Гриневич¹, Ю.А. Кравчук¹, П.И. Миклуш¹

¹Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

²Северо-западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова, Санкт-Петербург, Россия

³«Первая Линия», Health Care Resort, Санкт-Петербург, Россия

Microbiota and intestinal permeability as drivers of gastroenterological manifestations of new coronavirus infection (COVID-19)

K.V. Kozlov¹, A.K. Ratnikova^{2,3}, V.B. Grinevich¹, Yu.A. Kravchuk¹, P.I. Miklush¹

¹Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

²North-Western District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov, Saint-Petersburg, Russia

³«Pervaya Liniya», Health Care Resort, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Важным направлением эффективной борьбы с пандемией COVID-19 является изучение патогенетических особенностей инфекции SARS-CoV-2, в том числе основанных на оценке состояния микробиоты и кишечной проницаемости.

Цель: изучить клинические особенности новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у больных легкой и средней степени тяжести на этапе госпитализации, а также определить роль нарушений кишечной проницаемости, изменений качественного и количественного состава микробиоты кишечника в процессе формирования системного воспаления у больных COVID-19.

Материалы и методы. Исследование выполнено 80 пациентам с COVID-19, средний возраст которых составил 45 лет, 19 из них имели легкую и 61 – среднюю степень тяжести заболевания. Объем обследования включал традиционные клинические, клиничко-лабораторные, биохимические, инструментальные и лучевые исследования, а также оригинальные методики изучения микробиоты и кишечной проницаемости.

Результаты и выводы. Изучены клинические особенности течения COVID-19, выявлены клиничко-биохимические особенности, проявления системного воспаления, изменения микробиоты кишечника больных легкой и средней степени тяжести, определены уровни концентрации провоспалительных цитокинов, инсулина, фекального кальпротектина и зонулина, отражающие особенности кишечной проницаемости на фоне COVID-19. Подчеркнута роль кишечной проницаемости и микробиоты как основных драйверов развития гастроэнтерологических проявлений COVID-19, сопровождающихся более тяжелым течением заболевания.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, желудочно-кишечный тракт, SARS-CoV-2, зонулин, фекальный кальпротектин, микробиота, эндотоксин, кишечная проницаемость.

Abstract

An important area of effective control of the COVID-19 pandemic is the study of the pathogenetic features of SARS-CoV-2 infection, including those based on the assessment of the state of the microbiota and intestinal permeability.

Purpose: To study the clinical features of the new coronavirus infection (COVID-19) in patients of mild and moderate severity at the stage of hospitalization, to determine the role of intestinal permeability disorders, changes in the qualitative and quantitative composition of the microbiota in the formation of systemic inflammation in COVID-19 patients.

Material and methods: The study was performed in 80 patients with COVID-19, whose average age was 45 years, 19 of them had mild and 61 had moderate severity of the disease. The scope of the examination included traditional clinical, clinical and laboratory, biochemical, instrumental and radiation studies, as well as original methods for studying microbiota and intestinal permeability.

Results and conclusions: Clinical features of the course of COVID-19 were studied, clinical and biochemical features, manifestations of systemic inflammation, changes in the intestinal microbiome of patients with mild and moderate severity were identified, concentration levels of proinflammatory cytokines, insulin, fecal calprotectin and zonulin were determined, reflecting the features of intestinal permeability against the background of COVID-19. The role of intestinal permeability and microbiota as the main drivers of the development of gastroenterological manifestations of COVID-19, accompanied by a more severe course of the disease, is emphasized.

Key words: new coronavirus infection, COVID-19, gastrointestinal tract (GIT), SARS-CoV-2, zonulin, fecal calprotectin, microbiota, endotoxin, intestinal permeability.

Введение

В процессе накопления опыта диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) все больше внимания исследователей привлекает крайне высокая распространенность внелегочных симптомов, в том числе гастроэнтерологических проявлений заболевания у пациентов с COVID-19 [1]. Частота симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у пациентов с COVID-19 варьируется, зависит от тяжести течения болезни и, вероятно, штамма вируса, вызвавшего заболевание [2]. Известно, что тяжелая форма COVID-19, как правило, связана с полисегментарным поражением легких и сочетается с резким увеличением проницаемости эпителия кишечника с последующим переносом бактериальных и грибковых продуктов в кровь и, как следствие, приводит к развитию системного воспаления. Двустороннее нарушение коммуникации в оси «кишечник — легкие» считается фактором тяжести развития респираторных заболеваний и происходит по принципу положительной обратной связи, за счет дисбиотических изменений микробиоты кишечника с одной стороны, и «цитокинового шторма» с другой стороны [3, 4].

Зонулин является модулятором и сывороточным маркером кишечной проницаемости, который, связываясь с рецепторами межклеточных плотных контактов, вызывает сокращение цитоскелета эпителиоцитов, способствуя транспорту макромолекул [5–7]. Высокие уровни зонулина в сыворотке в ряде исследований ассоциированы с тяжелой формой COVID-19 [7]. Таким образом, одной из возможных терапевтических целей при лечении тяжелой формы COVID-19 может быть предотвращение патофизиологического зонулин-опосредованного увеличения кишечной проницаемости [8, 9]. Сочетание эндотоксемии (увеличения концентрации липополисахарида, выделяемого микробиотой) низкой степени с повышенным уровнем зонулина может указывать на усиление проницаемости кишечника как на один из механизмов, лежащих в основе патогенеза COVID-19 и его гастроэнтерологических проявлений [10]. Известно также, что дисфункция кишечника и микробная транслокация сильно коррелируют с усилением системного воспаления и активацией комплемента, снижением метаболической функции кишечника и более высокой смертностью [11].

Согласно результатам исследований, посвященных изучению уровня цитокинов у пациентов с тяжелой, иногда фатальной формой COVID-19, наблюдались повышения плазменных концентраций интерлейкина (ИЛ)-1-бета, 6, 7, 8, 9 и 10, фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α). Они были выше как у пациентов, нуждающихся в лечении в

условиях отделения интенсивной терапии (ОИТ), так и у пациентов, не требующих интенсивного лечения, особенно в сравнении со здоровыми индивидами [12].

Установлено, что микробиом кишечника пациентов с COVID-19 характеризуется обогащением условно-патогенных микроорганизмов и истощением пула нормальной микрофлоры кишечника, обладающих иммуномодулирующим потенциалом, таких как *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale* и бифидобактерии [13]. Нарушенный состав микробиоты при этом коррелировал с тяжестью заболевания, соответствующей повышенным концентрациям воспалительных цитокинов и маркеров воспаления в крови (в том числе С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы), что, вероятнее всего, было обусловлено модуляцией иммунного ответа [14].

Цель исследования — изучение клинических особенностей новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у больных легкой и средней степени тяжести на этапе госпитализации, а также определение роли нарушений кишечной проницаемости, изменений качественного и количественного состава микробиоты кишечника в процессе формирования системного воспаления у больных COVID-19.

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе Северо-Западного окружного научно-клинического центра им. Л.Г.Соколова ФМБА России (СЗОНКЦ им. Л.Г.Соколова) в период с июля 2020 г. по март 2021 г. с включением в протокол 80 пациентов, медиана возраста которых составила 45 лет (39,0; 56,0), госпитализированных с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). У всех пациентов получены информированные согласия на участие в исследовании, 19 (23,8%) из них имели легкую и 61 (76,2%) — среднюю степень тяжести COVID-19. Диагноз заболевания у всех больных был верифицирован выявлением РНК SARS-CoV-2 с применением метода амплификации нуклеиновых кислот. Медиана дня, на который были госпитализированы пациенты, составила 7-й день болезни (5,0; 9,0), что соответствовало периоду разгара инфекционного процесса. В качестве контрольной использована группа из 17 практически здоровых лиц, средний возраст которых был 41 год (22,0; 59,5), проходивших амбулаторное диспансерное обследование в СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова. Группы пациентов не отличались по соответствующим демографическим и клиническим характеристикам. В исследование не включали пациентов с хроническими вирусными гепатитами (В и С), анемией

любой этиологии, а также тех больных, лечение которых потребовало их перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Всем пациентам с COVID-19 при поступлении в стационар выполнен стандартный объем обследования и лечения, определена степень тяжести заболевания в соответствии с актуальными версиями Временных методических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции [15]. Компьютерно-томографическое (КТ) обследование органов грудной клетки дополняли постпроцессорной обработкой изображений и оценкой качественных и количественных критериев состояния паренхиматозных и полых органов ЖКТ, которые были визуализированы в ходе выполнения КТ органов грудной клетки. Для оценки жалоб со стороны ЖКТ была разработана анкета-опросник, включающая детальную оценку абдоминального болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале, оценку наличия симптомов диспепсии, наличие и длительность сопутствующей гастроэнтерологической патологии. Всем пациентам было выполнено анкетирование по основной анкете и опроснику качества жизни SF-36.

Для оценки состояния кишечного барьера, качественной и количественной оценки состояния микробиоты, а также оценки показателей системного воспаления, развивающегося при COVID-19, объем обследования был дополнен анализом комплекса биомаркеров: зонулина в кале и крови, кальпротектина в кале. Также в крови проводилось исследование фактора некроза опухоли-альфа (ФНО) и интерлейкинов (ИЛ): 1-бета, 6, 8, 10, инсулина. Для оценки инсулинорезистентности использовался индекс HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), рассчитанный по формуле: $\text{HOMA-IR} = \frac{\text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)}}{22,5}$. Косвенное определение состава пристеночной микробиоты кишечника осуществлялось на газовом хроматографе «Agilent 7890» с масс-селективным и пламенно-ионизационным детекторами («Agilent Technologies», США). Предлагаемый метод газовой хроматографии, совмещенной с масс-спектрометрией (ГХ-МС), позволяет выявлять в крови и экстраполировать на содержимое кишечника компоненты клеток широкого спектра микроорганизмов нормальной и патогенной микробиоты человека.

Биоматериал (кровь и стул) был собран на 8,0 (5,0; 11,5) день заболевания COVID-19. Практически здоровым индивидуумам из состава контрольной группы выполнен аналогичный объем обследования.

Весь спектр полученных данных трансформирован в информационную базу, представленную

720 параметрами оценки состояния каждого пациента, адаптированную для последующей математико-статистической обработки, которая проводилась в программе IBM SPSS 20.0 с применением методов параметрической и непараметрической статистики. Описательная статистика для выборок, согласованных с нормальным распределением, представлена средним арифметическим и стандартным отклонением. Описательная статистика негауссовских распределений включает медиану, а также верхние границы 1 и 3 квартилей. Различия между двумя числовыми выборками определялись при помощи t-критерия Стьюдента в случае нормального распределения, и критерия Манна – Уитни в случае негауссовского распределения. Для сравнения связанных выборок использовали парный t-критерий Стьюдента, если выборки нормально распределены, и критерий Вилкоксона – в случае негауссовских выборок. Нормальность выборок проверялась при помощи критерия Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллефорса.

Описательная статистика для нечисловых данных представлена количеством объектов с соответствующими значениями, а также долей (процентами) представительства каждого значения в выборке. Для поиска различий в случае счетных данных применялся точный критерий Фишера и критерий χ^2 Пирсона.

Во всех случаях проверки гипотез критический уровень значимости принимали равным или менее 0,05.

Результаты и обсуждение

При легкой степени тяжести COVID-19 клинические, вирусологические и клинико-лабораторные проявления заболевания не сопровождалось поражением легких по данным КТ, у всех пациентов отмечались явления слабовыраженной общей инфекционной интоксикации (субфебрильная лихорадка у 13 (68,4%) пациентов), аносмии у 6 (31,6%) и гипосмии у 1 (6%) пациента. При средней тяжести заболевания наиболее частым клиническим проявлением COVID-19 была фебрильная лихорадка, которая отмечалась у 57 (93,4%) пациентов, наличие аносмии наблюдалось у 29 (48%) пациентов, гипосмии – у 6 (9,8%) больных. Частота дыхания выше 22 дыхательных движений в 1 мин, одышка при физических нагрузках, снижение сатурации гемоглобина кислородом до 93–95%, характерные признаки вирусного поражения легких по данным КТ более 25% легочной ткани наблюдались у 49 (80%) пациентов.

По данным анкетирования частота и выраженность большинства гастроинтестинальных симптомов в период разгара инфекции, вызванной SARS-CoV-2, не различались в зависимости от тяжести течения. Наличие диспептического син-

дрома установлено у 67 (83,8%) пациентов легкой и средней степени тяжести, причем наиболее часто встречались метеоризм и неустойчивость стула — 51,25% (41 пациент). Снижение аппетита наблюдалось у 41 (51,25%) больного. Наличие абдоминального болевого синдрома выявлено у 36 (45%) человек. При этом для больных COVID-19 не была характерна боль определенной локализации. Наиболее выраженными были боли в эпигастрии — 6,0 баллов (4,5; 6,5), внизу живота — 6,0 баллов (5,0; 7,0) и ночные боли — 5,5 баллов (3,0; 7,0). В то же время длительность проявлений диспепсии у больных средней степени тяжести была статистически значимо больше — 15,0 дней (10,5; 21,0), чем у больных легкой степени тяжести — 13,5 дней (9,0; 15,0), $p=0,041$. Изучение анамнеза заболевания показало, что больные средней степени тяжести на догоспитальном этапе чаще, чем больные легкой степени тяжести, принимали азитромицин ($p=0,003$) и нестероидные противовоспалительные препараты ($p=0,004$), что также могло способствовать появлению гастроинтестинальных симптомов.

Одними из наиболее характерных изменений у больных COVID-19 легкой и средней степени тяжести по сравнению с контрольной группой явились статистически значимое повышение содержания инсулина до 19,10 мМЕ/л (8,90; 34,575) (группа контроля — 6,90 мМЕ/л (4,325; 15,4)), $p=0,0026$, а также недостоверная тенденция к повышению индекса инсулинорезистентности до 1,70 (1,08; 2,97), $p=0,88$. При этом у больных COVID-19 со средней степенью тяжести уровень инсулина был в 1,8 раза выше, чем при легкой степени тяжести заболевания ($p=0,0026$).

Анализ показателей системного воспаления у больных COVID-19 в первые сутки госпитализации показал, что среднее содержание ФНО, а также ИЛ 1-бета, 6, 8 и 10 статистически значимо не отличалось от таковых в контрольной группе. Однако при дальнейшем изучении было установлено, что к 7-му дню госпитализации при средней степени тяжести COVID-19 статистически значи-

мо выше было содержание ФНО — 1,00 (1,00; 3,00) пг/мл, ИЛ 6 — 13,0 (1,0; 18,0), $p<0,001$, а также отмечена тенденция к повышению содержания ИЛ 1-бета, 8 и 10.

Комплекс показателей, отражающих кишечную проницаемость и активность воспаления у пациентов с легким и среднетяжелым течением COVID-19 по сравнению с группой контроля при первичном обследовании, представлен в таблице 1.

Как представлено в таблице 1, содержание фекального кальпротектина в контрольной группе и у больных COVID-19 статистически значимо не отличалось. В то же время концентрация зонулина в кале у пациентов с COVID-19 была статистически значимо выше, чем в группе контроля ($p=0,003$). При этом содержание зонулина в крови у больных COVID-19 было ниже, чем в контрольной группе ($p=0,046$).

На следующем этапе работы содержание этих показателей оценивалось в зависимости от степени тяжести инфекции, вызванной SARS-CoV-2.

Как следует из таблицы 1, при средней тяжести течения COVID-19 выявлено статистически значимое увеличение содержания фекального кальпротектина, а также тенденция к увеличению содержания зонулина в кале.

В соответствии с целью настоящего исследования у пациентов с COVID-19 был проведен сравнительный анализ некоторых показателей, характеризующих качественный, количественный состав кишечной микробиоты и функциональное состояние кишечника (табл. 2).

Как представлено в таблице 2, у больных COVID-19 легкого и среднетяжелого течения в сравнении с контрольной группой достоверно изменялись соотношения *Propionibacterium*/Cl. Subterminale, содержания грибов, лактобактерий. Крайне важно отметить существенное (более чем в 3 раза) и статистически значимое ($p=0,0000779$) увеличение содержания эндотоксина. В то же время содержание эндотоксина в кале у пациентов с легкой и средней тяжестью новой

Таблица 1

Факторы, характеризующие кишечную проницаемость у пациентов с COVID-19 в сравнении с группой контроля, в зависимости от степени тяжести заболевания (Me (UQ;LQ))

Признак	Больные COVID-19 (n = 80)	Контрольная группа (n = 17)	Значение p	Больные COVID-19, легкая степень тяжести (n = 19)	Больные COVID-19, средняя степень тяжести (n = 61)	Значение p
Фекальный кальпротектин (мг/г)	87,5 (53,525; 227,75)	109,65 (23,275; 213,75)	0,97	53,1 (21,0; 153,0)	105,0 (58,2; 236,0)	0,018
Зонулин, кал (нг/мл)	141 (110;180)	64,4 (32,1;74,8)	0,003	134,9 (78,8; 167,5)	143 (119;155,9)	0,74
Зонулин, кровь (нг/мл)	67,9 (20,3; 77,8)	85,7 (23,0;98,1)	0,039	67,9 (20,3;76,1)	71,1 (20,0;81,7)	0,55

Таблица 2

Показатели кишечной микробиоты у пациентов с COVID-19 в сравнении с группой контроля (Me (UQ;LQ))

Признак	Больные COVID-19 (n = 80)	Контрольная группа (n = 17)	Значение p
Eubacterium/Cl. Coccoides, кл ×10 ⁵ /г	6849 (3380;7987)	8211 (2996;10987)	0,17
Herpes, кл ×10 ⁵ /г	0,00 (0,00; 1808,25)	3610 (1914; 5316)	0,001
Propionibacterium/Cl. Subterminale, кл ×10 ⁵ /г	2706 (1614;3476)	1992 (704;2118)	0,0016
Бифидобактерии, кл ×10 ⁵ /г	3768 (2000;4678)	4614 (1653;6123)	0,13
Грибы, кл ×10 ⁵ /г	1200 (423; 1851)	540 (384; 774)	0,0406
Лактобактерии, кл ×10 ⁵ /г	7488 (4221;8790)	4309 (2521;5198)	0,0016
Отношение анаэробной флоры к аэробной	1,801 (0,718;3,01)	1,983 (0,637;3,09)	0,39
Отношение полезной флоры к условно-патогенной	1,009 (0,359;2,110)	0,992 (0,300;1,990)	0,86
Полезная флора, кл ×10 ⁵ /г	20953 (5508;36018)	19126 (3930;35764)	0,18
Сумма, кл ×10 ⁵ /г	44651 (8152;97098)	42566 (6297;89016)	0,33
Толстый кишечник (анаэробы), кл ×10 ⁵ /г	26171 (7088;44099)	24964 (4423;43871)	0,44
Тонкий кишечник (аэробы), кл ×10 ⁵ /г	15944 (4620;19087)	13570 (3692;20114)	0,06
Условно-патогенная флора, кл ×10 ⁵ /г	21927 (5493;25900)	19849 (3690;23983)	0,11
Цитомегаловирус, кл ×10 ⁵ /г	0,00 (0,00; 40,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,12
Эндотоксин (сумма), кл ×10 ⁵ /г	2,44 (1,21;6,11)	0,689 (0,490;1,11)	0,0000779

коронавирусной инфекции достоверно не различались.

С целью изучения взаимозависимости показателей кишечной микробиоты и наиболее часто используемых показателей клинико-биохимических исследований была построена корреляционная матрица (рис.).

Как представлено на рисунке, основные показатели микробиоты кишечника находились в достаточно слабой прямой (от 0,023 до 0,229) и обратной (от -0,012 до -0,274) взаимозависимости. Однако, как показал детальный анализ результатов, представленных в таблице, в частности, строк № 41 – 43, выявлена достоверная зависимость ряда показателей микробиоты от содержания фибриногена (строка 41), тромбинового времени (строка 42), содержания антитромбина-III (строка 43). При этом установлено, что наиболее значимая обратная корреляция наблюдалась между содержанием антитромбина-III и количеством грибов (-0,611), количеством лактобактерий (-0,569), количеством аэробов в тонкой кишке (-0,569). Также установлена прямая корреляция (0,555) между содержанием антитромбина-III и показателем отношения анаэробной флоры к аэробной.

По результатам, полученным в ходе настоящего исследования, было установлено, что большинство гастроинтестинальных симптомов в период разгара инфекционного процесса не различались

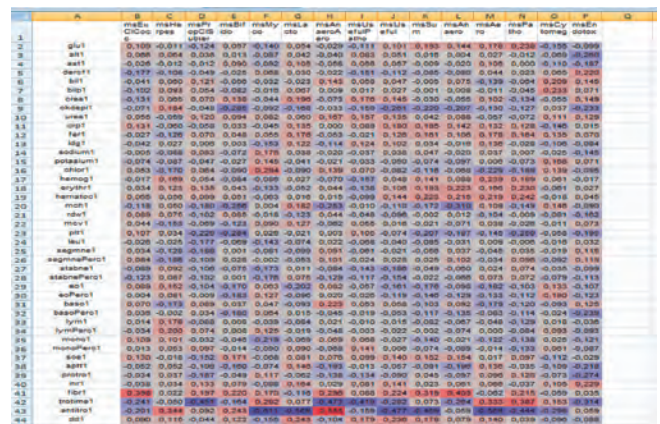


Рис. Корреляционная матрица взаимозависимости ряда показателей кишечной микробиоты (представлены по горизонтали, в столбцах от В до Р) и наиболее часто используемых клинико-биохимических показателей (в строках от № 2 до № 44). Значения корреляций представлены в виде абсолютных значений, их сила определяется как величиной указанных значений, так и интенсивностью цвета. При этом прямая корреляция имеет оттенки красного цвета, обратная корреляция – оттенки синего цвета и отрицательную величину.

в зависимости от тяжести течения инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Полученные данные в отношении симптомов поражения органов ЖКТ у больных COVID-19, в целом, согласуются с результатами исследований ряда авторов, что подтверждает актуальность совершенствования подходов к

ранней диагностике гастроэнтерологических проявлений заболевания, выявлению патогенетических механизмов их развития и поиску путей коррекции [16, 17].

В ходе настоящей работы также получены новые данные, которые дополняют мнение ряда исследователей в отношении длительности проявлений диспепсии в период стационарного лечения COVID-19. Так, у пациентов средней степени тяжести диспепсия длилась статистически значимо дольше, чем у больных легкой степени тяжести, что могло быть связано в том числе с приёмом на догоспитальном этапе НПВС и антибиотиков.

Одними из наиболее характерных изменений у больных COVID-19 легкой и средней степени тяжести по сравнению с контрольной группой явились статистически значимое повышение содержания инсулина, а также тенденция к нарастанию индекса инсулинорезистентности. При этом важно отметить, что у больных COVID-19 со средней степенью тяжести уровень инсулина был в 1,8 раза выше, чем при легкой степени тяжести заболевания. Очевидно, что полученные данные могут служить обоснованием необходимости мониторинга инсулинорезистентности в процессе лечения.

По мнению многих авторов, показатели системного воспаления у больных COVID-19 играют принципиально важную роль. В ряде исследований показано, что тяжесть COVID-19 положительно коррелирует с уровнем воспалительных цитокинов, а у пациентов с тяжелым течением заболевания наблюдается также значительное снижение количества лимфоцитов [18, 19]. В то же время применительно к группам пациентов с COVID-19 легкой и средней степени тяжести, особенно на госпитальном этапе, данных в литературе недостаточно. В этой связи полученные данные представляются важными, дополняющими клиническую картину инфекции, вызванной SARS-CoV-2.

В литературе активно обсуждается роль функциональной оси «кишечник — легкие» как двусторонней коммуникационной сети. Предполагается, что многие респираторные инфекции часто сопровождаются симптомами патологии органов ЖКТ или дисфункцией кишечника [20]. Также известно, что острое повреждение легких нарушает микробиоту дыхательных путей, вызывает переходящую транслокацию бактерий в кровоток, а также повышенную бактериальную нагрузку в слепой кишке. Кроме того, установлено, что в норме микробиота поддерживает толерогенные иммуномодулирующие эффекты в кишечнике и защищает от системных воспалительных заболеваний [21]. Более того, среди ряда ученых существует мнение, что именно состояние кишечной микробиоты и кишечной проницаемости являются теми движущими факторами, драйверами патогенетических

процессов, которые могут определять особенности течения COVID-19 [22]. С учетом этих данных, в настоящей статье были проанализированы ключевые показатели кишечной проницаемости. Так, содержание фекального кальпротектина в контрольной группе и у больных COVID-19 практически не отличалось, а зонулин в кале было статистически значимо выше у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. При этом содержание зонулина в крови было достоверно ниже, чем в контрольной группе. Кроме того, при среднетяжелом течении COVID-19 было выявлено статистически значимое увеличение содержания фекального кальпротектина, а также тенденция к увеличению содержания зонулина в кале. Полученные данные, в целом, согласуются с мнением A. Fasano (2012) о роли зонулина в патогенезе нарушений кишечной проницаемости [6], однако противоречат мнению ряда исследователей о том, что и уровень зонулина в крови, и уровень зонулина в кале синергично повышаются у всех больных COVID-19 [10]. Вероятно, повышение уровня зонулина в кале в дебюте периода разгара является более тонким маркером изменений кишечной проницаемости и требует дальнейшего изучения.

Не вызывает сомнения, что особую роль в патогенезе COVID-19 играет состояние функциональной оси «кишечник — целевой орган» [23]. Понимание того, что кишечник человека представляет собой экологическую нишу для огромной популяции кишечной микробиоты, основано на представлении, что в ней доминируют Bacteroidetes и Firmicutes [24], которые производят несколько метаболитов для поддержания гомеостаза самого кишечника [25]. Микробиота кишечника играет важную роль в защите от патогенов, а также в дифференцировке и пролиферации кишечного эпителия [26]. В этой связи любое отклонение от нормального микробного состава кишечника определяется как «микробный дисбиоз», который характеризуется изменением роли патобионтов и нестабильностью или сокращением популяций «ключевых» таксонов, таких как Bacteroidetes и Firmicutes [27].

Современные данные литературы о возможной связи изменений микробиоты кишечника с тяжестью проявлений COVID-19 [28] послужили одним из стимулов для проведения настоящего исследования. Установлены достоверные различия в параметрах микробиоты кишечника у больных COVID-19 в сравнении с контрольной группой по соотношению *Propionibacterium*/Cl. *Subterminale*, содержанию грибов и лактобактерий. Важно отметить существенное (более чем в 3 раза) статистически значимое увеличение содержания в крови суммарного эндотоксина у пациентов с COVID-19, что, безусловно, усиливает общевоспалительную реакцию организма на SARS-CoV-2.

С целью изучения взаимозависимости показателей кишечной микробиоты и наиболее часто используемых показателей клинико-биохимических исследований была построена корреляционная матрица, анализ которой показал, что основные параметры микробиоты находятся во взаимосвязи с рядом клинико-биохимических показателей, к которым относятся содержание фибриногена, тромбиновое время и содержание антитромбина-III. При этом установлено, что наиболее значимая обратная корреляция имеется между содержанием антитромбина-III и количеством грибов, лактобактерий, аэробов в тонкой кишке. Также установлена прямая корреляция между содержанием антитромбина-III и показателем отношения анаэробной флоры к аэробной.

Полученные в ходе настоящей работы данные относительно противоречивы и могут свидетельствовать не только о важной роли возбудителя в генезе поражения ЖКТ, но и о значимости лекарственных препаратов, применяемых в лечении больных COVID-19 и влияющих на воспаление, микроциркуляцию и свертываемость крови [17]. В любом случае поднятые в данной статье вопросы требуют дальнейшего изучения.

Заключение

В настоящее время успехи в борьбе с COVID-19 связаны с комплексом противоэпидемических мер и увеличением темпов иммунизации населения, а также с глубоким системным изучением патогенетических механизмов развития заболевания, поиском эффективной терапии и методов профилактики осложнений [29].

Гастроэнтерологические проявления COVID-19, механизмы их развития во многом опосредованы нарушением кишечной проницаемости и гомеостазом микробиома человека. Поиск новых критериев раннего выявления изменений в кишечной микрофлоре, а также проницаемости кишечника подразумевает изучение данной проблемы на всех этапах оказания медицинской помощи, в том числе на этапе госпитализации в стационар.

Совершенно очевидно, что предложенные в настоящем исследовании подходы к оценке клинических и клинико-лабораторных проявлений COVID-19, показателей микробиоты и кишечной проницаемости представляют научно-практический интерес не только в контексте формирования патогенетических представлений о новой коронавирусной инфекции, полиморфизме ее клинических проявлений, но и для разработки прогностических моделей течения COVID-19, внедрения новых патогенетических методов лечения, профилактики осложнений, в том числе постковидного синдрома.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Яковенко, Э.П. Патология пищеварительного тракта и печени при COVID-19 / Э.П. Яковенко [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2020. — Т. 176, № 4. — С. 19–23.
2. Huang, C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // Lancet. — 2020. — Vol. 395, №10223. — P. 497–506.
3. Giron, L. Plasma markers of disrupted gut permeability in severe COVID-19 patients / L. Giron, H. Dweep, X. Yin [et al.] // Front. Immunol. — 2021. — Vol. 12, N 686240. — P. 1-16.
4. 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. 1-10.
5. Troisi, J. COVID-19 and the gastrointestinal tract: Source of infection or merely a target of the inflammatory process following SARS-CoV-2 infection? / J. Troisi, G. Venutolo, M. P. Tanyà [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2021. — Vol. 27, N 14. — P. 1406–1418.
6. Fasano, A. Intestinal permeability and its regulation by zonulin: diagnostic and therapeutic implications / A. Fasano // Clinical Gastroenterol. Hepatol. — 2012. — Vol. 10, N 8. — P. 1096-1100.
7. Llorens, S. Neurological symptoms of COVID-19: the zonulin hypothesis / S. Llorens, E. Nava, M. Muñoz-Lpez [et al.] // Front. Immunol. — 2021. — Vol. 12. — N 665300. — P. 1-9
8. Di Micco, S. Peptide derivatives of the zonulin inhibitor larazotide (AT1001) as potential anti SARS-CoV-2: molecular modelling, synthesis and bioactivity evaluation / S. Di Micco, S. Musella, M. Sala [et al.] // Intern. J. Molec. Sci. — 2021. — Vol.22, N 17. — P. 9427.
9. Leffler, D. A. Larazotide acetate for persistent symptoms of celiac disease despite a gluten-free diet: a randomized controlled trial / D.A. Leffler, C.P. Kelly, P.H. Green [et al.] // Gastroenterol. — 2015. — Vol. 148, N 7. — P. 1311–1319.
10. Oliva, A. Low-grade endotoxemia and thrombosis in COVID-19 / A. Oliva, V. Cammisotto, R. Cangemi [et al.] // Clin. Translat. Gastroenterol. — 2021. — Vol. 12, N 6. — P. 1-6.
11. Giron, L. B. Severe COVID-19 is fueled by disrupted gut barrier integrity / L. B. Giron; H. Dweep; X. Yin [et al.] // Topics in Antiviral Medicine. — 2021. — Vol. 29, N 1. — P. 29-30.
12. Guan, W. J. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China / W.J. Guan, Z. Ni, Y. Hu [et al.] // J Emerg Med. — 2020. — Vol. 58, N 4. — P. 711-712.
13. Tao, Z. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization / Z. Tao, F. Zhang, G. Lui [et al.] // Gastroenterol. — 2020. — Vol. 159, N 3. — P. 944–955.
14. Yeoh, K. Y. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19 / K. Y. Yeoh, T. Zuo, G. C. Lui [et al.] // Gut. — 2021. — Vol. 70, N 4. — P. 698–706.
15. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия-7 (03.06.2020). — Москва: МЗ РФ, 2020. — 166 с.
16. 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, N 5. — P. 1287-1305.
17. Zhou, Z. Effect of gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19 / Z. Zhou, N. Zhao, Y. Shu [et al.] // Gastroenterology. — 2020. — Vol. 158, N 8. — P. 2294-2297.

18. Zheng, M. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients / M. Zheng, Y. Gao, G. Wang [et al.] // *Cell. Mol. Immunol.* — 2020. — Vol. 17, N 5. — P. 533–535.
19. Wang, W. Definition and Risks of Cytokine Release Syndrome in 11 Critically Ill COVID-19 Patients With Pneumonia: Analysis of Disease Characteristics / W. Wang, X. Liu, S. Wu // *J Infect Dis.* — 2020. — Vol. 222, N 9. — P. 1444-1451.
20. 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, N 3. — P. 125–126.
21. He, Y. Gut–lung axis: the microbial contributions and clinical implications / Y. He, Q. Wen, F. Yao [et al.] // *Crit. Rev. Microbiol.* — 2017. — Vol. 43, N 1. — P. 81-95.
22. Симаненков, В.И. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус / В.И. Симаненков [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2021. — Т. 20, №1 — С. 121–278.
23. Ahlawat, S. Gut–organ axis: a microbial outreach and networking / S. Ahlawat, Asha, K. K. Sharma // *Lett. Appl. Microbiol.* — 2020. — Vol. 72, N 6. — P. 636-668.
24. 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, N 5. — P. 305–312.
25. Carabotti, M. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems / M. Carabotti, A. Scirocco, M. A. Maselli [et al.] // *Ann. Gastroenterol.* — 2015. — Vol. 28, N 2. — P. 203–209.
26. Hillman, E. T. Microbial ecology along the gastrointestinal tract / E. T. Hillman, H. Lu, T. Yao [et al.] // *Microbes Environ.* — 2017. — Vol. 32, N 4. — P. 300–313.
27. Duboc, H. Connecting dysbiosis, bile-acid dysmetabolism and gut inflammation in inflammatory bowel diseases / H. Duboc, S. Rajca, D. Rainteau [et al.] // *Gut.* — 2013. — Vol. 62, N 4. — P. 531–539.
28. Dhar, D. Gut microbiota and Covid-19 — possible link and implications / D. Dhar, A. Mohanty // *Virus Res.* — 2020. — Vol. 285, N 198018. — P. 1-5.
29. Савушкина, О.И. Функциональные нарушения системы дыхания в период раннего выздоровления после COVID-19 / О.И. Савушкина [и др.] // Медицинский алфавит. — 2020. — № 25. — С. 7–12.
7. Llorens, S. Neurological symptoms of COVID-19: the zonulin hypothesis / S. Llorens, E. Nava, M. Muñoz-López [et al.] // *Front. Immunol.* — 2021. — Vol. 12. — N 665300. - P. 1-9
8. Di Micco, S. Peptide derivatives of the zonulin inhibitor larazotide (AT1001) as potential anti SARS-CoV-2: molecular modelling, synthesis and bioactivity evaluation / S. Di Micco, S. Musella, M. Sala [et al.] // *Intern. J. Molec. Sci.* — 2021. — Vol. 22, N 17. — P. 9427.
9. Leffler, D. A. Larazotide acetate for persistent symptoms of celiac disease despite a gluten-free diet: a randomized controlled trial / D. A. Leffler, C. P. Kelly, P. H. Green [et al.] // *Gastroenterol.* — 2015. — Vol. 148, N 7. — P. 1311–1319.
10. Oliva, A. Low-grade endotoxemia and thrombosis in COVID-19 / A. Oliva, V. Cammisotto, R. Cangemi [et al.] // *Clin. Translat. Gastroenterol.* — 2021. — Vol. 12, N 6. — P. 1-6.
11. Giron, L. B. Severe COVID-19 is fueled by disrupted gut barrier integrity / L. B. Giron; H. Dweep; X. Yin [et al.] // *Topics in Antiviral Medicine.* — 2021. — Vol. 29, N 1. — P. 29-30.
12. Guan, W. J. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China / W. J. Guan, Z. Ni, Y. Hu [et al.] // *J Emerg Med.* — 2020. — Vol. 58, N 4. — P. 711-712.
13. Tao, Z. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization / Z. Tao, F. Zhang, G. Lui [et al.] // *Gastroenterol.* — 2020. — Vol. 159, N 3. — P. 944–955.
14. Yeoh, K. Y. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19 / K. Y. Yeoh, T. Zuo, G. C. Lui [et al.] // *Gut.* — 2021. — Vol. 70, N 4. — P. 698–706.
15. Temporary methodological recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19). Version-7 (03.06.2020). - Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, 2020. - 166 p.
16. 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, N 5. — P. 1287-1305.
17. Zhou, Z. Effect of gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19 / Z. Zhou, N. Zhao, Y. Shu [et al.] // *Gastroenterology.* — 2020. — Vol. 158, N 8. — P. 2294-2297.
18. 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, N 1. — P. 17.
19. Zheng, M. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients / M. Zheng, Y. Gao, G. Wang [et al.] // *Cell. Mol. Immunol.* — 2020. — Vol. 17, N 5. — P. 533–535.
20. Wang, W. Definition and Risks of Cytokine Release Syndrome in 11 Critically Ill COVID-19 Patients With Pneumonia: Analysis of Disease Characteristics / W. Wang, X. Liu, S. Wu // *J Infect Dis.* — 2020. — Vol. 222, N 9. — P. 1444-1451.
21. 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, N 3. — P. 125–126.
22. He, Y. Gut–lung axis: the microbial contributions and clinical implications / Y. He, Q. Wen, F. Yao [et al.] // *Crit. Rev. Microbiol.* — 2017. — Vol. 43, N 1. — P. 81-95.
23. Simanenkova, V. I. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. Cardiovascular Therapy and Prevention / V. I. Simanenkova, I. V. Maev, O. N. Tkacheva [et al.] // *Cardiovascular Therapy and Prevention.* — 2021. - Vol. 20, N 1 — P. 121-278.
24. Ahlawat, S. Gut–organ axis: a microbial outreach and networking / S. Ahlawat, Asha, K. K. Sharma // *Lett. Appl. Microbiol.* — 2020. — Vol. 72, N 6. — P. 636-668.

References

1. Yakovenko, E. P. Патология пищеварительного тракта и печени при COVID-19 / Е. Р. Yakovenko, А. V. Yakovenko, А. N. Ivanov [и др.] // *Experimental and clinical gastroenterology.* — 2020. — Vol. 176, N 4. — P. 19-23.
2. Huang, C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // *Lancet.* — 2020. — Vol. 395, №10223. — P. 497–506.
3. Giron, L. Plasma markers of disrupted gut permeability in severe COVID-19 patients / L. Giron, H. Dweep, X. Yin [et al.] // *Front. Immunol.* — 2021. — Vol. 12, N 686240. — P. 1-16.
4. 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. 1-10.
5. Troisi, J. COVID-19 and the gastrointestinal tract: Source of infection or merely a target of the inflammatory process following SARS-CoV-2 infection? / J. Troisi, G. Venutolo, M. P. Tanyà [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2021. — Vol. 27, N 14. — P. 1406–1418.
6. Fasano, A. Intestinal permeability and its regulation by zonulin: diagnostic and therapeutic implications / A. Fasano // *Clinical Gastroenterol. Hepatol.* — 2012. — Vol. 10, N 8. — P. 1096-1100.

25. 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, N 5. — P. 305–312.
26. Carabotti, M. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems / M. Carabotti, A. Scirocco, M. A. Maselli [et al.] // Ann. Gastroenterol. — 2015. — Vol. 28, N 2. — P. 203–209.
27. Hillman, E. T. Microbial ecology along the gastrointestinal tract / E. T. Hillman, H. Lu, T. Yao [et al.] // Microbes Environ. — 2017. — Vol. 32, N 4. — P. 300–313.
28. Duboc, H. Connecting dysbiosis, bile-acid dysmetabolism and gut inflammation in inflammatory bowel diseases / H. Duboc, S. Rajca, D. Rainteau [et al.] // Gut. — 2013. — Vol. 62, N 4. — P. 531–539.
29. Dhar, D. Gut microbiota and Covid-19 — possible link and implications / D. Dhar, A. Mohanty // Virus Res. — 2020. — Vol. 285, N 198018. — P. 1–5.

Авторский коллектив:

Козлов Константин Вадимович — профессор кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор; e-mail: kosttiak@mail.ru

Ратникова Анна Константиновна — младший научный сотрудник, врач-кардиолог высшей категории приемного отделения Северо-Западного окружного научно-клинического центра им. Л.Г. Соколова; главный врач «Первая Линия»; e-mail: a.ratnikova@hcrest.ru

Гриневич Владимир Борисович — заведующий 2 кафедрой (терапии усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор; e-mail: grinevich_vb@mail.ru

Кравчук Юрий Алексеевич — профессор 2 кафедры (терапии усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., доцент; e-mail: kravchuk2003@mail.ru

Миклуш Пантелей Игоревич — слушатель ординатуры по специальности «Инфекционные болезни» Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; e-mail: www.pantik.ru@mail.ru