

Особенности микробиома желудочно-кишечного тракта у больных COVID-19

Е. Н. Лазарева¹

В. В. Малеев²

Ж. Б. Понежева³ ✉

Н. С. Швачкина⁴

Н. А. Цветкова⁵

¹ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия, elniklazareva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6081-1740>

² Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия, maleev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5748-178X>

³ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия, doktorim@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6539-4878>

⁴ Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия, natalya.13.01.12@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0009-5163-2861>

⁵ Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия, TsvetkovaNA@zdrav.mos.ru

Резюме

Введение. Для COVID-19 характерна мультиморбидность с поражением не только органов дыхания, но и сердечно-сосудистой, мочевыделительной и нервной систем и желудочно-кишечного тракта. Клинические симптомы заболевания объединены в гастроинтестинальный синдром, регистрируемый в 30–79% случаев. При этом начало болезни может сопровождаться диареей у 50% пациентов и как сочетаться с катаральными явлениями со стороны носоглотки, так и предшествовать им.

Цель работы. Оценить особенности микробиоты кишечника у больных COVID-19, в том числе при поражении желудочно-кишечного тракта.

Материалы и методы. У 85 больных с диагнозом «новая коронавирусная инфекция» оценили количественный состав микробиоты кишечника по числу копий микроорганизмов, выявленных методом полимеразной цепной реакции с применением тест-системы ЭНТЕРОФЛОР.

Результаты. Исследование структурного состава микробиома кишечника показало, что у пациентов с диареей наблюдается статистически значимое превышение числа копий *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis*, *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* и *Bifidobacterium breve* на фоне снижения *Bifidobacterium* spp., *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium bifidum* и *Bifidobacterium catenulatum*. Из представителей грамотрицательных комменсалов активность проявляли *Butyricimonas* spp. Среди условно-патогенной и патогенной флоры отмечали возрастание числа копий *Enterobacteriaceae* преимущественно у больных с диареей. У них же чаще идентифицировали штаммы *Staphylococcus aureus* с геном резистентности *mecA* и *Clostridium difficile* с генами *cdtA* и *cdtB*. Была установлена прямая корреляционная связь между *C. difficile* и *Butyricimonas* spp., а также обратная — между *B. catenulatum* и *C. difficile cdtA* и *cdtB* и между *Bifidobacterium* spp. и *S. aureus mecA*.

Заключение. Среди комменсалов наблюдается уменьшение грамположительных в пользу грамотрицательных микроорганизмов. Снижение *B. adolescentis* и полное отсутствие *B. bifidum* и *B. catenulatum* у больных COVID-19 с диареей указывает на формирование воспалительных процессов в кишечнике. Переход на аэробный метаболизм позволяет *Enterobacteriaceae* получать конкурентное преимущество по отношению к полезным облигатным анаэробам с ростом штаммов, содержащих гены резистентности.

Ключевые слова: микробиота кишечника, COVID-19, диарея, комменсалы, ген резистентности

Для цитирования: Лазарева Е. Н., Малеев В. В., Понежева Ж. Б., Швачкина Н. С., Цветкова Н. А. Особенности микробиома желудочно-кишечного тракта у больных COVID-19. Лечащий Врач. 2025; 3 (28): 51–57. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.3.008>

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Features of the microbiome of the gastrointestinal tract in patients with COVID-19

Elena N. Lazareva¹

Viktor V. Maleev²

Zhanna B. Ponezheva³ ✉

Natalya S. Shvachkina⁴

Natalya A. Tsvetkova⁵

¹ Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia, elniklazareva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6081-1740>

² Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia, maleev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5748-178X>

³ Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia, doktorim@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6539-4878>

⁴ Infectious Diseases Clinical Hospital No. 2 of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia, natalya.13.01.12@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0009-5163-2861>

⁵ Infectious Diseases Clinical Hospital No. 2 of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia, TsvetkovaNA@zdrav.mos.ru

Abstract

Background. COVID-19 is characterised by multimorbidity with involvement of not only respiratory organs, but also cardiovascular, urinary and nervous systems and gastrointestinal tract. Clinical symptoms of the disease are united in the gastrointestinal syndrome, registered in 30–79% of cases. The onset of the disease may be accompanied by diarrhoea in 50% of patients and may be combined with or preceded by nasopharyngeal catarrhal symptoms.

Objective. To evaluate the features of the intestinal microbiota in patients with COVID-19, including those affected by the gastrointestinal tract.

Materials and methods. In 85 patients diagnosed with a new coronavirus infection, the quantitative composition of the intestinal microbiota was assessed by the number of copies of microorganisms detected by PCR using the ENTEROFLOr test system.

Results. A study of the structural composition of the intestinal microbiome has shown that patients with diarrhea have a statistically significant excess of copies of *B. longum* subsp. *infantis*, *Bif. longum* subsp. *longum* and *B. breve* against the background of a decrease in *Bifidobacterium* spp., *B. adolescentis*, *B. bifidum* and *B. senulatum*. Of the representatives of gram-negative commensals, *Butyricimonas* spp. was active. Among the opportunistic and pathogenic flora, an increase in the number of copies of *Enterobacteriaceae* was noted, mainly in patients with diarrhea. They also more often identified *S. aureus* strains with *mecA* and *C. difficile* with resistance genes *cdtA* and *cdtB*. A direct correlation was established between *C. difficile* and *Butyricimonas* spp., as well as an inverse correlation between *B. catenulatum* and *C. difficile cdtA* and *cdtB*, and between *Bifidobacterium* spp. and *S. aureus mecA*.

Conclusion. There is a decrease in gram-positive microorganisms among the commensals in favor of gram-negative microorganisms. Reduction of *B. adolescentis* and complete absence of *B. bifidum* and *B. catenulatum* in COVID-19 patients with diarrhea indicate the formation of inflammatory processes in the intestine. The transition to aerobic metabolism allows *Enterobacteriaceae* to compete with beneficial obligate anaerobes, with the growth of strains containing resistance genes.

Keywords: intestinal microbiota, COVID-19, diarrhea, commensals, resistance gene

For citation: Lazareva E. N., Maleev V. V., Ponezheva Zh. B., Shvachkina N. S., Tsvetkova N. A. Features of the microbiome of the gastrointestinal tract in patients with COVID-19. Lechaschi Vrach. 2025; 3 (28): 51–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.3.008>

Conflict of interests. Not declared.

В настоящее время пандемия новой коронавирусной инфекции (НКИ) уже вошла в историю, но вирус SARS-CoV-2 продолжает циркулировать во всех странах, сохраняя за собой приоритет среди группы ОРВИ. Это обусловлено его способностью к генетическим мутациям с повышением инвазивности и формированием так называемых вирусных резервуаров среди лиц с иммунодефицитом [1, 2].

Для COVID-19 характерна множественная заболеваемость с поражением не только органов дыхания, но и сердечно-сосудистой, мочевыделительной и нервной систем и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Клинические симптомы заболевания объединены в гастроинтестинальный синдром, регистрируемый в 30–79% случаев [3, 4]. При этом начало

болезни может сопровождаться диареей у 50% пациентов и как сочетаться с катаральными явлениями со стороны носоглотки, так и предшествовать им [3, 5].

В настоящее время патогенез поражения ЖКТ при COVID-19 заключается во взаимодействии с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), которые в большей степени экспрессируются в слизистой оболочке желудка и кишечника, чем в эпителии дыхательных путей [6]. Известно, что вирус SARS-CoV-2 может инфицировать энтероциты и размножаться в них, разрушая плотные соединения между клетками без развития некрозов с формированием ниш (так называемый синдром дырявой кишки), которые инвазируются представителями условно-патогенной флоры микробиома [7].

По данным литературы SARS-CoV-2 обнаруживается в образцах фекалий примерно у 50% инфицированных пациентов [8]. Некоторые исследователи считают, что повреждение кишечника и повышение проницаемости можно рассматривать как триггер гипертонического воспаления и формирования вторичных бактериальных септических осложнений за счет дислокации кишечной флоры. При этом длительную персистенцию вируса в кишечнике связывают с развитием long-COVID, постковидного синдрома и системного воспаления, аналогичного по патогенезу мультисистемному воспалительному синдрому у детей [9, 10].

В ходе многих клинических наблюдений было отмечено, что у пациентов с COVID-19 состав кишечной микробиоты изменялся в сторону увеличения доли

условно-патогенных микроорганизмов с сокращением представителей комменсальной группы и повышением уровня факторов патогенности [11, 12]. Кроме того, известно, что, влияя на экспрессию АПФ2, SARS-CoV-2 приводит к стойкому нарушению микробной экологии кишечника [13, 14]. Также было отмечено, что подобные изменения в микробиоте формировались независимо от применения антибиотиков и элиминации SARS-CoV-2 из организма. Курсы пробиотиков не оказывали существенного влияния на течение болезни и активность биомаркеров воспаления при сокращении продолжительности диареи [15, 16].

Учитывая существование на сегодняшний день теории двунаправленной связи между микрофлорой кишечника и легкими через лимфатическую систему, возможна миграция бактерий и их метаболитов, которые могут выступать как этиологический фактор острого респираторного дистресс-синдрома, воспаления легких, системного воспаления [17].

Таким образом, исходя из вышеизложенных литературных данных не исключено, что состояние микробиома у больных НКИ может влиять как на течение, так и исходы болезни. Однако до сих пор остаются открытыми вопросы о нарушении микробиоты кишечника при COVID-19, в том числе у пациентов с диареей.

Целью данного исследования было оценить особенности микробиоты кишечника у больных COVID-19, в том числе при поражении ЖКТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На базе отделений ГБУЗ «ИКБ № 2 ДЗМ» Москвы проводили клинко-лабораторное наблюдение за 85 больными с диагнозом НКИ COVID-19, с верификацией возбудителя в 100% случаев методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в мазках из носоглотки (тест-системами «АмплиСенс® Cov-Bat-FL», производитель ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора). Наблюдаемые пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия диареи, сопоставимые по возрасту, полу, срокам поступления в стационар и тяжести течения болезни. В основную I группу были включены 49 пациентов со среднетяжелым течением COVID-19, госпитализированных на $5,1 \pm 0,8$ дня болезни с жалобами на лихорадку, слабость и диарею. Средний возраст наблюдаемых I группы составлял $61,8 \pm 0,7$ года, из них 48,6% мужчин. Во II группу (сравнения)

вошли 36 больных со среднетяжелым течением COVID-19 без диареи в возрасте $63,7 \pm 0,9$ года, среди которых было 44,4% мужчин. Пациенты были госпитализированы на $4,9 \pm 0,7$ дня болезни с жалобами на фебрильную лихорадку, выраженную слабость, боль в горле и за грудиной, одышку.

Все пациенты были включены в группу наблюдения на основании общности клинко-эпидемиологических и лабораторных данных, подтверждающих этиологию НКИ, которая протекала в среднетяжелой форме, при наличии информированного согласия на участие в исследовании. Критериями исключения пациентов из исследования являлась декомпенсированная коморбидная патология (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, терминальная стадия онкологического заболевания и т. д.), определяющая тяжесть состояния и требующая терапии в условиях реанимационного отделения с негативным прогнозом течения COVID-19, а также отказ пациента от участия в исследовании. Помощь госпитализированным пациентам с COVID-19 оказывали в соответствии с актуальной версией «Временных методических рекомендаций профилактики, диагностики и лечения НКИ» Минздрава России. Наблюдаемым пациентам помимо общеклинических методов обследования определяли количественный состав по числу копий микроорганизмов методом ПЦР в лаборатории ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора с применением тест-системы ЭНТЕРОФЛОР.

Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 4.5.0 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Сравнение трех и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполняли с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критериев Тьюки (при условии равенства дисперсий) и Геймса — Хауэлла (при неравных дисперсиях). Направление и тесноту корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивали с помощью коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении сопоставляемых показателей). Прогностическая модель, характеризую-

щая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У больных I группы в 58,6% случаев начало болезни было связано с появлением диареи на фоне лихорадки, тогда как в 43,2% случаев данный симптом проявлялся в более поздние сроки (5-11-й день болезни), и только у 29,7% пациентов он был связан с приемом антибиотиков. Диарея представляла собой многократную экскрецию патологического стула, консистенция которого по Бристольской шкале изменялась от рыхлой комковатой (27,1%) до водянистой (73,0%), а в 27% случаев не превышала частоту до трех раз в первые сутки болезни. У 10,8% больных COVID-19 диарея сопровождалась тошнотой и рвотой до 3 раз в сутки, при этом катаральные проявления отмечали в единичных случаях (рис. 1).

Сравнительный анализ в группах сравнения выявлял статистически значимое преобладание субфебрильной лихорадки, одышки и катарального синдрома при отсутствии тошноты, рвоты, диареи у пациентов II группы. Стул у больных был регулярный, оформленный, и только у одного пациента регистрировали трехдневный запор.

Анализ соотношения между основными представителями микробиоты у наблюдаемых пациентов не выявил статистически значимых отличий по основным ее компонентам. Комменсалы сохраняли преимущество над условно-патогенной бактериальной флорой: в I группе — 66% и 28%, а во II группе — 65% и 30% соответственно, также не было выявлено различий и в отношении представителей рода *Candida* (6% и 5% соответственно). В то же время, исследуя структурный состав комменсалов микробиоты кишечника (рис. 2), мы обратили внимание на то, что в зависимости от развития диареи в группах прослеживались значимые изменения среди некоторых представителей микробиоты.

Так, в обеих группах отмечали статистически значимое снижение копий *Bifidobacterium* spp., *Bifidobacterium adolescentis*, в сравнении с референтным интервалом ($p = 0,025$ и $p = 0,024$), а частота выявления копий *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* и *B. longum* subsp. *infantis* в группе пациентов с диареей была выше в 1,9 раза по сравнению со значениями во II группе ($p = 0,024$ и $p = 0,034$). При этом количество *B. longum* subsp. *longum*



Рис. 1. Сравнительный анализ клинических симптомов у больных COVID-19 [предоставлено авторами] / Comparative analysis of clinical symptoms in COVID-19 patients [provided by the authors]

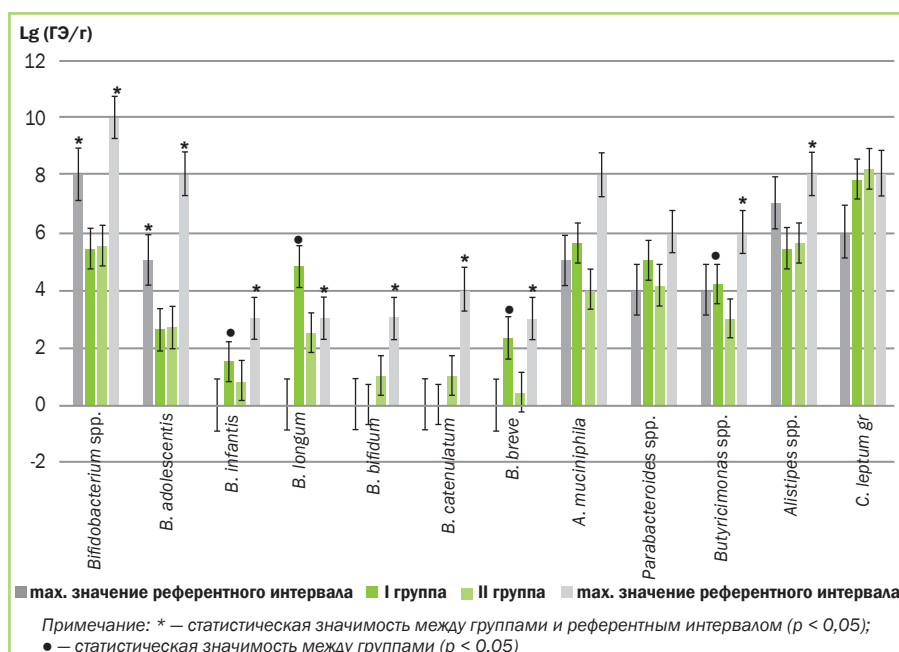


Рис. 2. Количественный состав микробиоты у пациентов при COVID-19 в зависимости от диареи [предоставлено авторами] / Quantitative composition of microbiota in COVID-19 patients depending on diarrhea [provided by the authors]

было значимо ($p = 0,028$) выше верхней границы референтного интервала. Аналогичные изменения в группах сравнения наблюдали и в отношении *Bifidobacterium breve* ($p = 0,028$), но при этом количество копий не превышало допустимой нормы здоровых лиц. В то же время у пациентов с диареей было отмечено отсутствие представителей *B. bifidum* и *Bifidobacterium catenulatum*, а также значимое снижение их копий более чем в 4 раза от максимального предела референтного интервала у пациентов II группы.

Среди представителей грамотрицательных комменсалов не было выявлено статистически значимых изменений

между группами кроме *Butyricimonas* spp., которые являются продуцентами короткоцепочечных жирных кислот, таких как масляная. В группе пациентов с диареей количество выявленных копий достигало нижнего уровня референтного интервала, но при этом статистически значимо, в 1,7 раза, превышало показатели пациентов с COVID-19 без диареи ($4,18 \pm 0,4$ ГЭ/г и $2,5 \pm 0,3$ ГЭ/г соответственно).

У наблюдаемых больных среди условно-патогенной и патогенной флоры микробиома выявляли статистически значимые изменения по количеству *Enterobacteriaceae* и *Clostridium perfringens* (рис. 3). Было отмечено, что у паци-

ентов с диареей при COVID-19 статистически значимо нарастал уровень *Enterobacteriaceae* $7,6 \pm 0,8$ ГЭ/г по сравнению с показателями пациентов II группы ($p = 0,046$). Количество копий генома *Staphylococcus aureus* в группах было распределено равномерно, но при этом идентифицировали штаммы, содержащие ген резистентности *mecA*. Указанные штаммы способствуют формированию устойчивости возбудителя к метициллину и другим β -лактамам антибиотикам. Они выявлялись у 32,7% пациентов в первой группе и 16,7% — во второй. При этом в I группе только у 29,7% больных наличие *mecA* можно было связать с приемом антибиотиков. Отсутствие статистически значимой разницы между группами в количественном определении *mecA* дает основания предполагать иммуносупрессивное действие вируса SARS-CoV-2 на микробиом, которое способствует формированию условно-патогенной флоры с генами резистентности.

В ходе исследования также были установлены статистически значимые изменения количественного состава *C. perfringens* между группами сравнения в пользу больных с диареей при $p = 0,035$. Выделение *C. difficile* с носительством генов *cdtA* и *cdtB* у наблюдаемых больных указывало на высокий риск развития псевдомембранозного колита при COVID-19.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Приводим в качестве примера клинический случай. Больная П., 65 лет, поступила в отделение с жалобами на лихорадку, сухой кашель, одышку. По данным компьютерной томографии поражение легких доходило до 25%, при этом показатель SpO_2 составил 96%. В первые сутки госпитализации в материале из носоглотки пациентки был верифицирован геном вируса SARS-CoV-2. До назначения противовирусной терапии исследовали кал для оценки состояния кишечной микрофлоры, обнаружена *C. difficile* с носительством генов *cdtA* и *cdtB* на фоне идентификации генома SARS-CoV-2 из кала в ПЦР. У пациентки не отмечался дискомфорт со стороны ЖКТ за период данной госпитализации.

После проведенного курса противовирусной терапии фавипиравиром и антибактериальной — левофлоксацином в курсовой дозе 7000 мг при парентеральном введении больная была выписана из стационара на 14-й день болезни в удовлетворительном состоянии с отрицательными результатами исследования мазка из носоглотки на SARS-CoV-2

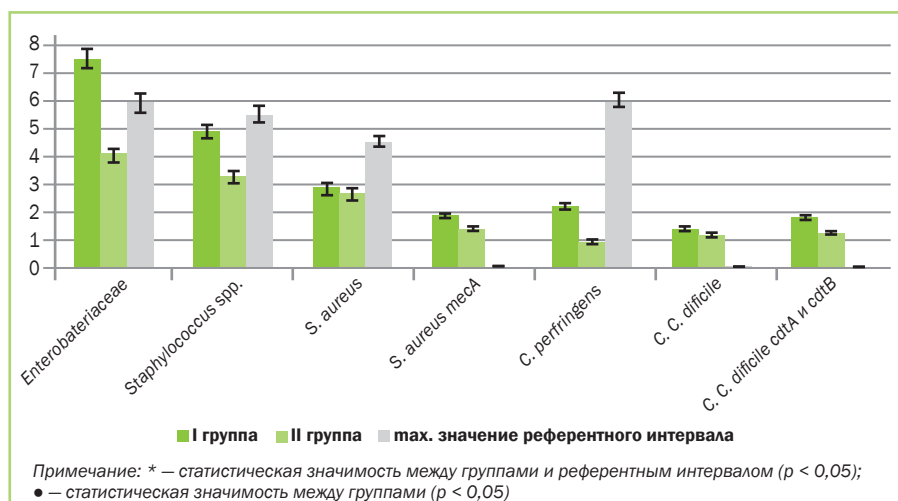


Рис. 3. Количественный состав условно-патогенных и патогенных микроорганизмов в микробиоте пациентов при COVID-19 в зависимости от диареи [предоставлено авторами] / Quantitative composition of opportunistic and pathogenic microorganisms in the microbiota of COVID-19 patients depending on diarrhea [provided by the authors]

количественного состава микробиоты под воздействием различных инфекционных возбудителей [18]. Однако пандемия COVID-19 внесла свои коррективы в этот вопрос. Все больше фактических данных свидетельствуют о взаимодействии между SARS-CoV-2 и кишечным микробиомом, изменения которого могут способствовать формированию симптомов поражения ЖКТ, регистрируемых в более чем 70% случаев [3-5]. В ходе настоящего исследования этот синдром был установлен у 57,6% больных НКИ в виде тошноты, рвоты, диареи.

Анализ процентного соотношения основных групп микробиома не выявил статистически значимых изменений в этой биосистеме кишечника у наблюдаемых больных. Однако исследование структурного состава микробиоты при COVID-19 показало двукратное превышение количества *B. longum* subsp. *infantis* и *Bif. longum* subsp. *longum* у пациентов с диареей, что можно расценить как ответ микробиома на внедрение SARS-CoV-2 и высокую вероятность повреждающего влияния вируса на эпителиальный барьер кишечника.

По данным литературы *B. longum* subsp. *longum* контролирует активность врожденных и адаптивных иммунных реакций кишечника [19]. Учитывая защитную роль этого комменсала, статистически значимое повышение его копий у пациентов с диареей в нашем исследовании можно расценить как противодействие микробиома формированию воспалительных процессов в кишечнике.

B. longum subsp. *infantis* являются основными представителями микробиома кишечника у детей до года. В дальнейшем их численность сокращается до нулевых значений в зрелом возрасте [20]. Имеются сведения об их участии в метаболизме

и при отсутствии диарейного симптома. На пятые сутки после выписки в результате погрешности в диете у больной появились боли в животе, однократная рвота, жидкий зловонный стул до 5 раз в сутки, повысилась температура тела до 38 °C. Она вновь была госпитализирована с диагнозом «кишечная инфекция», которую дифференцировали с антибиотикоассоциированным колитом. В подтверждение последнего были получены положительные результаты на определение токсинов А и В *Clostridium difficile*, по поводу чего больная получила ванкомицин энтерально в курсовой дозе 7000 мг и была выписана из стационара в удовлетворительном состоянии.

Приведенный клинический пример показывает, что у больных с COVID-19

формируется риск развития псевдомембранозного колита за счет носительства генов *cdtA* и *cdtB*, копии которых на 33,3% чаще встречались у больных с диареей. При этом была установлена прямая корреляционная связь между *C. difficile* и *Butyrivibrio* spp. ($r_{xy} = 0,564$, $p < 0,001$) и обратная — между *B. catenulatum* и *C. difficile cdtA* и *cdtB* ($r_{xy} = -0,394$, $p < 0,05$) и между *Bifidobacterium* spp. и *S. aureus mecA* ($r_{xy} = -0,473$, $p < 0,001$) (рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Многочисленные исследования раскрыли важную роль микробиоты кишечника в поддержании здоровья человека и обеспечении колонизационной резистентности к бактериальным кишечным инфекциям, а также изменение

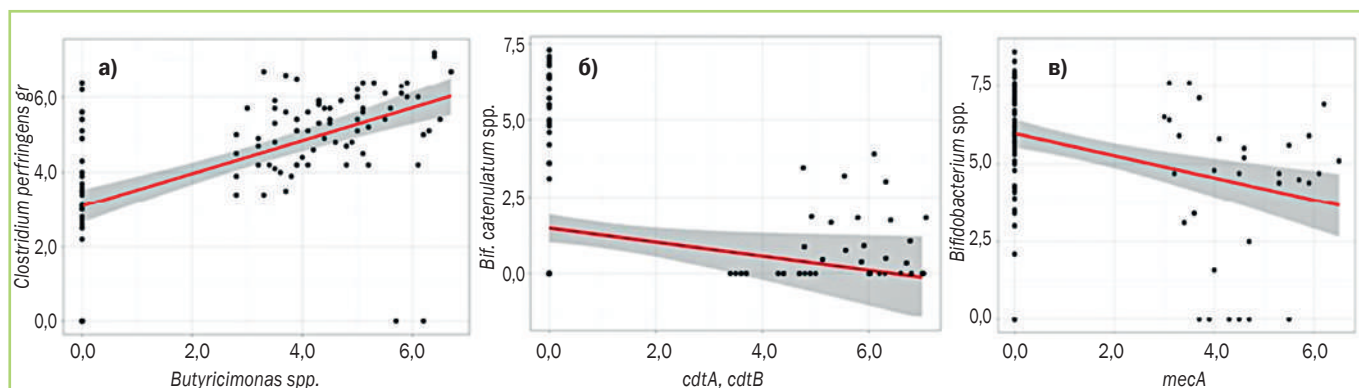


Рис. 4. График регрессии, характеризующий зависимость между комменсалами и представителями патогенов в микробиоме ЖКТ [предоставлено авторами] / Regression graph characterizing the relationship between commensals and representatives of pathogens in the gastrointestinal microbiome [provided by the authors]

олигосахаридов [21]. Важно отметить, что в 37,5% случаев у больных I группы выявление копий *B. longum* subsp. *infantis* ассоциировалось с гипергликемией, при этом не обнаруживалась корреляционная зависимость.

По данным литературы *B. breve* способен вырабатывать внеклеточные полимерные вещества (EPS), предотвращающие созревание дендритных клеток и активацию антиген-специфичных CD4+ Т-клеточных реакций [22]. Значимое преимущество *B. breve* у пациентов при COVID-19 с диареей позволяет рассматривать данный факт как компенсаторный механизм в ответ на снижение других видов бифидобактерий. В то же время нельзя исключить и прогрессирование воспалительных процессов в кишечнике ввиду доказанной способности *B. breve* снижать уровни ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНО-γ и повышать экспрессию ИЛ-10 в терминальной части подвздошной кишки [23].

В пользу того, что при COVID-19 в кишечнике формируются воспалительные реакции, свидетельствует статистически значимое снижение *B. adolescentis* по сравнению со значениями референтного интервала, а также полное отсутствие копий *B. bifidum* и *B. catenulatum* при наличии диареи. Известно, что уменьшение численности *B. adolescentis* в микробиоме связано с развитием воспалительных заболеваний кишечника, аналогичных синдрому раздраженного кишечника, целиакии, муковисцидозу, инфекции, ассоциированной с *Helicobacter pylori* [24].

Установленная при COVID-19 обратная корреляционная взаимосвязь между *B. catenulatum* и *C. difficile* *cdtA* и *cdtB* ($r_{xy} = -0,394$, $p < 0,05$) в группе пациентов с диареей в нашем исследовании подтверждает высокую вероятность зависимости развития диареи от нарушений в микробиоме при дисбалансе комменсалов в пользу патогенов. Увеличение количества *Butyricimonas* spp. при COVID-19 при диарее может способствовать формированию локальной иммуносупрессии [25].

Преобладание среди условно-патогенной флоры *Enterobacteriaceae* у больных COVID-19 с диареей можно связать со способностью энтероцитов при воспалении переключаться с β-окисления жирных кислот в митохондриях на анаэробный гликолиз [26, 27]. Нельзя исключить, что изменения условий обитания способствовали обнаружению штаммов *S. aureus* *mecA* при отсутствии количественного превосходства золотистого стафилококка у пациентов с COVID-19, а также необходимо учитывать и малочисленность больных, при-

нимавших антибактериальные препараты. В пользу того, что при COVID-19 создаются условия для формирования генов резистентности, свидетельствует и выявленная обратная корреляционная зависимость между *Bifidobacterium* spp. и *S. aureus* *mecA*.

Повышение уровня *Clostridium perfringens* и *Clostridium difficile* с факторами патогенности *cdtA* и *cdtB* у пациентов с диареей можно рассматривать как вторичный этап сосуществования микробиома в условиях уменьшения количества бактерий, ферментирующих первичные желчные кислоты во вторичные, которые, как известно, способствуют сдерживанию активности клостридий [28]. Однако выявление факторов патогенности указывает на потенциальный риск развития псевдомембранозного колита и локальной иммуносупрессии у больных COVID-19 [29]. Обратная связь между *B. catenulatum* и *C. difficile* *cdtA* и *cdtB* дает основание предполагать, что в условиях изменения качественного состава грамположительных комменсалов с истощением их функциональной активности функцию защиты микробиома на себя берут грамотрицательные комменсалы, в частности *Butyricimonas*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, особенности изменения состояния микробиоты у больных COVID-19 обусловлены не столько различием в соотношении между основными группами, сколько микробиологическим дисбалансом в каждой группе. Среди комменсалов наблюдается уменьшение грамположительных в пользу грамотрицательных микроорганизмов, контролирующих функционал эпителия кишечника, что рассматривается как компенсаторный механизм микробиома в ответ на внедрение вируса. Однако снижение *B. adolescentis* и полное отсутствие *B. bifidum* и *B. catenulatum* у больных COVID-19 с диареей указывают на формирование воспалительных процессов в кишечнике. Переход на аэробный метаболизм позволяет *Enterobacteriaceae* конкурировать с полезными облигатными анаэробами, при этом происходит рост штаммов, содержащих гены резистентности. **ЛВ**

Вклад авторов:

Концепция статьи — Лазарева Е. Н., Понежева Ж. Б., Малеев В. В.

Концепция и дизайн исследования — Лазарева Е. Н., Швачкина Н. С.

Написание текста — Лазарева Е. Н., Швачкина Н. С.

Сбор и обработка материала — Швачкина Н. С., Цветкова Н. А.

Обзор литературы — Швачкина Н. С., Лазарева Е. Н.

Анализ материала — Лазарева Е. Н., Швачкина Н. С.

Редактирование — Лазарева Е. Н., Понежева Ж. Б., Малеев В. В.

Утверждение окончательного варианта статьи — Понежева Ж. Б., Малеев В. В.

Contribution of authors:

Concept of the article — Lazareva E. N., Ponezheva Zh. B., Maleev V. V.

Study concept and design — Lazareva E. N., Shvachkina N. S.

Text development — Lazareva E. N., Shvachkina N. S.

Collection and processing of material — Shvachkina N. S., Tsvetkova N. A.

Literature review — Shvachkina N. S., Lazareva E. N.

Material analysis — Lazareva E. N., Shvachkina N. S.

Editing — Lazareva E. N., Ponezheva Zh. B., Maleev V. V.

Approval of the final version of the article — Ponezheva Zh. B., Maleev V. V.

Литература/References

1. Borges V., Isidro J., Cunha M., et al. Long-Term Evolution of SARS-CoV-2 in an Immunocompromised Patient with Non-Hodgkin Lymphoma. *mSphere*. 2021; 25: 6 (4): e0024421. DOI: 10.1128/mSphere.00244-21.
2. Ghafari M., Hall M., Golubchik T., et al. Prevalence of persistent SARS-CoV-2 in a large community surveillance stud. *Nature*. 2024; 626 (8001): 1094-1101. DOI: 10.1038/s41586-024-07029-4.
3. D'Amico F., Baumgart D. C., Danese S., Peyrin-Biroulet L. Diarrhea During COVID-19 Infection: Pathogenesis, Epidemiology, Prevention, and Management. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020; 18 (8): 1663-1672. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.04.001. Epub 2020 Apr 8.
4. Лялюкова Е. А. Патогенез диареи у пациентов с COVID-19 и подходы к терапии. *Лечащий Врач*. 2022; (5-6): 77-83. DOI: 10.51793/OS.2022.25.6.014.
5. Lyalyukova E. A. Pathogenesis of diarrhea in patients with COVID-19 and approaches to therapy. *Lechaschi Vrach*. 2022; (5-6): 77-83. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.6.014>.
6. Ong J., Young B. E., Ong S. COVID-19 in gastroenterology: a clinical perspective. *Gut*. 2020; 69: 1144-1145. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321051.
7. Megyeri K., Dernovics Á., Al-Luhaibi Z. I. I., Rosztóczy A. COVID-19-associated diarrhea. *World J Gastroenterol*. 2021; 27 (23): 3208-3222. DOI: 10.3748/wjg.v27.i23.3208.
8. Guo Y., Luo R., Wang Y., et al. SARS-CoV-2 induced intestinal responses with a biomimetic human gut-on-chip. *Sci Bull (Beijing)*. 2021; 66: 783-793. DOI: 10.1016/j.scib.2020.11.015.

8. Zhang J., Wang S., Xue Y. Fecal specimen diagnosis 2019 novel coronavirus-infected pneumonia. *J. Med. Virol.* 2020; 92: 680–682. DOI: 10.1002/jmv.25742.
9. Huang Y., Mao K., Chen X., et al. S1P-dependent interorgan trafficking of group 2 innate lymphoid cells supports host defense. *Science.* 2018; 359: 114–119.
10. Kılıç A. O., Akın F., Yazar A., et al. Zonulin and claudin-5 levels in multisystem inflammatory syndrome and SARS-CoV-2 infection in children. *J Paediatr Child Health.* 2022. DOI: 10.1111/jpc.16033.
11. Zuo T., Zhang F., Lui G. C. Y., et al. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology.* 2020; 159: 944–955. e8. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.048.
12. Espín E., Yang C., Shannon C. P., et al. Cellular and molecular biomarkers of long COVID: a scoping review. *EBioMedicine.* 2023; 91: 104552. DOI: 10.1016/j.ebiom.2023.104552.
13. Hashimoto T., Perlot T., Rehman A., et al. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature.* 2012; 487: 477–481. DOI: 10.1038/nature11228.
14. Viana S. D., Nunes S., Reis F. ACE2 imbalance as a key player for the poor outcomes in COVID-19 patients with age-related comorbidities-role of gut microbiota dysbiosis. *Ageing Res. Rev.* 2020; 62: 101123. DOI: 10.1016/j.arr.2020.101123.
15. Reuben R. C., Beugnon R., Jurburg S. D. COVID-19 alters human microbiomes: a meta-analysis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023; 2 (13): 1211348. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1211348.
16. Ivashkin V., Fomin V., Moiseev S., et al. Efficacy of a Probiotic Consisting of *Lactobacillus rhamnosus* PDV 1705, *Bifidobacterium bifidum* PDV 0903, *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* PDV 1911, and *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* PDV 2301 in the Treatment of Hospitalized Patients with COVID-19: a Randomized Controlled Trial. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2023; 15 (3): 460–468. DOI: 10.1007/s12602-021-09858-5.
17. Ding S., Liang T. J. Is SARS-CoV-2 Also an Enteric Pathogen With Potential Fecal-Oral Transmission? A COVID-19 Virological and Clinical Review. *Gastroenterology.* 2020; 159: 53–61. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.04.052.
18. Li J., Si H., Du H., et al. Comparison of gut microbiota structure and Actinobacteria abundances in healthy young adults and elderly subjects: a pilot study. *BMC Microbiol.* 2021; 21 (1): 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12866-020-02068-z>.
19. Li H., Stanton C., Ross R. P., et al. Exopolysaccharides Produced by *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* YS108R Ameliorates DSS-Induced Ulcerative Colitis in Mice by Improving the Gut Barrier and Regulating the Gut Microbiota. *J. Agric Food Chem.* 2024; 3; 72 (13): 7055–7073. DOI: 10.1021/acs.jafc.3c06421.
20. Бельмер С. В. Факторы формирования кишечной микрофлоры: акцент на липиды. *Лечащий Врач.* 2023; 1 (26): 28–33. DOI: 10.51793/OS.2023.26.1.005.
Belmer S. V. Intestinal microflora shaping factors: emphasis on lipids. Lechaschi Vrach. 2023; (1): 28–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.1.005>.
21. Chichlowski M., Shah N., Wampler J. L., et al. *Bifidobacterium longum* Subspecies *infantis* (B. *infantis*) in Pediatric Nutrition: Current State of Knowledge. 2020; 12 (6): 1581. DOI: 10.3390/nu12061581.
22. Hickey A., Stamou P., Udayan S., et al. *Bifidobacterium breve* Exopolysaccharide Blocks Dendritic Cell Maturation and Activation of CD4+ T Cells. *Front Microbiol.* 2021; 12: 653587. DOI: 10.3389/fmicb.2021.653587.
23. Li Q., Li Y., Qiao Q., et al. Oral administration of *Bifidobacterium breve* improves anti-angiogenic drugs-derived oral mucosal wound healing impairment via upregulation of interleukin-10. *Int J Oral Sci.* 2023; 15 (1): 56. DOI: 10.1038/s41368-023-00263-y.
24. Leser T., Baker A. *Bifidobacterium adolescentis* – a beneficial microbe. *Benef microbes.* 2023; 14 (6): 525–551. DOI: 10.1163/18762891-20230030.
25. Coutzac C., Jouniaux J. M., Paci A., et al. Systemic short chain fatty acids limit antitumor effect of CTLA-4 blockade in hosts with cancer. *Nat Commun.* 2020; 11: 2168. DOI: 10.1038/s41467-020-16079-x.
26. Moreira de Gouveia M. I., Bernalier-Donadille A., Jubelin G. Enterobacteriaceae in the Human Gut: Dynamics and Ecological Roles in Health and Disease. *Biology (Basel).* 2024; 13 (3): 142. DOI: 10.3390/biology13030142.
27. Bajaj J. S., Shamsaddini A., Acharya C., et al. Multiple bacterial virulence factors focused on adherence and biofilm formation associate with outcomes in cirrhosis. *Gut Microbes.* 2021; 13 (1): 1993584. DOI: 10.1080/19490976.2021.1993584.
28. Kiu R., Hall L. J. An update on the human and animal enteric pathogen *Clostridium perfringens*. *Emerg Microbes Infect.* 2018; 7 (1): 141. DOI: 10.1038/s41426-018-0144-8.
29. Coutzac C., Jouniaux J. M., Paci A., et al. Systemic short chain fatty acids limit antitumor effect of CTLA-4 blockade in hosts with cancer. *Nat Commun.* 2020; 11: 2168. DOI: 10.1038/s41467-020-16079-x.

Сведения об авторах:

Лазарева Елена Николаевна, д.м.н., ведущий сотрудник клинического отдела инфекционной патологии, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; Россия, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; elniklazareva@yandex.ru

Малеев Виктор Васильевич, д.м.н., профессор, академик РАН, советник директора по научной работе, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; Россия, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; maleevv@mail.ru

Понежева Жанна Бетовна, д.м.н., заведующая клиническим отделом инфекционной

патологии, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; Россия, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; doktorim@mail.ru

Швачкина Наталья Сергеевна, инфекционист, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 105275, Москва, 8-я ул. Соколиной горы, 15; natalya.13.01.12@yandex.ru

Цветкова Наталья Александровна, заместитель главного врача по медицинской части, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы»; 105275, Россия, Москва, 8-я ул. Соколиной горы, 15; TsvetkovaNA@zdrav.mos.ru

Information about the authors:

Elena N. Lazareva, Dr. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Clinical Department of Infectious Diseases, Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; elniklazareva@yandex.ru

Viktor V. Maleev, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Advisor to the Director of Scientific Work, Clinical Department of Infectious Diseases, Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; maleevv@mail.ru

Zhanna B. Ponezheva, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Clinical Department of Infectious Diseases, Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; doktorim@mail.ru

Natalya S. Shvachkina, Infectious diseases specialist, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow Infectious Clinical Hospital No. 2 Department of Health of the City of Moscow; 15 8th Sokolinaya Gora str., Moscow, 105275, Russia; natalya.13.01.12@yandex.ru

Natalya A. Tsvetkova, Deputy Chief Physician for the Medical Department, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow Infectious Clinical Hospital No. 2 Department of Health of the City of Moscow; 15 8th Sokolinaya Gora str., Moscow, 105275, Russia; TsvetkovaNA@zdrav.mos.ru

Поступила/Received 18.12.2024

Поступила после рецензирования/Revised 15.01.2025

Принята в печать/Accepted 18.01.2025