

Возможности использования метабиотика на основе метаболитов *Bacillus subtilis* для коррекции гастроинтестинальных симптомов у пациентов с постковидным синдромом

И. В. Лапинский, М. Ю. Серкова, И. Г. Бакулин, М. И. Скалинская, Е. Б. Авалуева

Кафедра пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценка эффективности и безопасности использования метабиотического препарата, в состав которого входят биологически активные метаболиты культуральной жидкости пробиотической бактерии *Bacillus subtilis* (*B. subtilis*) и фруктоолигосахариды, для коррекции гастроинтестинальных симптомов у пациентов с постковидным синдромом.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 40 амбулаторных пациентов с постковидным синдромом в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст $38,25 \pm 8,70$ года), которых после перенесенного COVID-19 беспокоили гастроинтестинальные жалобы и астения. Пациенты были рандомизированы в две группы. Группу 1 ($n = 20$) составили пациенты, которые получали метабиотик в капсулах в режиме по одной капсуле 2 раза в день в течение 28 дней; группу 2 ($n = 20$) – пациенты, которые не получали дополнительной поддержки. Период наблюдения составил 28 дней. Оценку выраженности гастроэнтерологических симптомов проводили с применением опросника качества жизни GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale), оценку астении – по шкале астенического состояния (ШАС) Л.Д. Малковой. Пациентам группы 1 ($n = 10$) дополнительно проводилось исследование кала для количественной оценки состава микробиоты толстой кишки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени – тест «Колонофлор-16».

Результаты исследования. По результатам оценки качества жизни у пациентов с постковидным синдромом с применением опросника GSRS, основные гастроинтестинальные жалобы включали диарею, абдоминальные боли и диспепсию; выраженность составила 14,1, 7,9 и 15,2 балла соответственно, что соответствовало умеренным проявлениям симптомов. На фоне приема метабиотика у пациентов группы 1 статистически значимо уменьшились гастроинтестинальные жалобы по шкале суммарного измерения симптомов ($p < 0,0001$), по шкалам абдоминального болевого синдрома ($p < 0,0170$), диспептического синдрома ($p < 0,0001$) и диарейного синдрома ($p < 0,0001$). У пациентов группы 2 на 28-й день исследования не наблюдалось значимой динамики симптомов. При оценке астении после приема метабиотика у пациентов первой группы отмечена положительная динамика, выраженность астении до лечения составила $51,5 \pm 7,9$ балла, после лечения – $43,3 \pm 5,9$ балла ($p < 0,0500$), у пациентов группы 2 значимого снижения показателей астенического состояния при оценке в начале и в конце периода наблюдения не наблюдалось. На 28-й день у пациентов группы 1 статистически значимо увеличилось представительство *Lactobacillus* spp., отмечена нормализация в спектре представительства *Escherichia coli*, снизилось представительство условно-патогенной микрофлоры (УПМ). В обследуемой группе обращают на себя внимание полное отсутствие ДНК *Akkermansia muciniphila* в фекалиях пациентов с постковидным синдромом и восстановление представительства данной бактерии после приема метабиотика у 60% пациентов.

Выводы. У пациентов с постковидным синдромом в структуре гастроинтестинальных жалоб преобладают проявления абдоминального болевого, диспептического и диарейного синдромов и имеют место явления дисбактериоза толстой кишки, выражающиеся в снижении представительства облигатной микрофлоры и увеличении УПМ. Использование метабиотической терапии у пациентов с постковидным синдромом в течение 28 дней в режиме по одной капсуле 2 раза в день является эффективным и безопасным.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: постковидный синдром, дисбиоз кишечника, *Bacillus subtilis*, метабиотики.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Metabiotic based on metabolites of *Bacillus subtilis* for correction of gastrointestinal symptoms in patients with post-COVID syndrome

I. V. Lapinskii, M. Yu. Serkova, I. G. Bakulin, M. I. Skalinskaya, E. B. Avalueva

North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

SUMMARY

Purpose of the study. To evaluate the efficacy and safety of using a metabiotic preparation, which includes biologically active metabolites of the culture fluid of the probiotic bacterium *Bacillus subtilis* (*B. subtilis*) and fructooligosaccharides, for the correction of gastrointestinal symptoms in patients with post-COVID syndrome.

Materials and methods of the study. The study included 40 outpatients with post-COVID syndrome aged 18 to 60 years (mean age $38,25 \pm 8,70$ years), who, after undergoing COVID-19, were disturbed by gastrointestinal complaints and asthenia. Patients were randomized into 2 groups. Group 1 ($n = 20$) consisted of patients who received metabiotic capsules in the regimen of 1 capsule 2 times a day for 28 days; group 2 ($n = 20$) – patients who did not receive additional support. The observation period was 28 days. The severity of gastroenterological symptoms was assessed using the GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale) quality of life questionnaire, and asthenia was assessed using the Asthenic Condition Scale (ASS) by L. D. Malkova. Patients of group 1 ($n = 10$) additionally underwent a study of feces to quantify the composition of the microbiota of the colon by real-time polymerase chain reaction (PCR), test Kolonoflor-16.

Research results. According to the results of assessing the quality of life in patients with post-COVID syndrome using the GSRS questionnaire, the main gastrointestinal complaints included: diarrhea, abdominal pain and dyspepsia; the severity in points was 14.1 points, 7.9 points, and 15.2 points, respectively, which corresponded to moderate manifestations of symptoms. Against the background of taking a metabiotic in patients of group 1, there was a statistically significant decrease in gastrointestinal complaints on the scale of the total measurement of symptoms ($p < 0,0001$), on the scales of abdominal pain syndrome ($p < 0,0170$), dyspeptic syndrome ($p < 0,0001$) and diarrheal syndrome ($p < 0,0001$). In patients of group 2 on the 28th day of the study, there was no significant change in symptoms. When assessing asthenia after taking metabiotics, patients of the 1st group showed positive dynamics, the severity of asthenia before treatment was $51,5 \pm 7,9$ points, after treatment – $43,3 \pm 5,9$ points ($p < 0,0500$), in patients of group 2 there was no significant decrease in asthenic state indicators when assessed at the beginning and at the

end of the observation period. On the 28th day, in patients of group 1 the representation of *Lactobacillus* spp. statistically significantly increased, normalization in the spectrum of *Escherichia coli* representation was noted, and the representation of UPM decreased. In the examined group, attention is drawn to the complete absence of *Akkermansia muciniphila* DNA in the feces of patients with post-COVID syndrome and the restoration of the representation of this bacterium after taking a metabiotic in 60% of patients.

Conclusions. In patients with post-COVID syndrome, the structure of gastrointestinal complaints is dominated by manifestations of abdominal pain, dyspeptic and diarrheal syndromes, and there are phenomena of colon dysbacteriosis, expressed in a decrease in the representation of obligate microflora and an increase in TMR. The use of metabolic tyranny in patients with post-COVID syndrome for 28 days in a regimen of 1 capsule 2 times a day is effective and safe.

KEYWORDS: long-covid, dysbiosis, *Bacillus subtilis*, metabiotics.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

С конца 2019 года вирус *SARS-CoV-2*, принадлежащий к роду бета-коронавирусов, стал известен всему миру как причина мультисистемного гипервоспалительного заболевания и пандемии новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19.

Сейчас уже хорошо известно, что перенесенное заболевание COVID-19 может долго и по-разному оказывать влияние на состояние пациента и изменять его качество жизни [1, 2, 3]. Термин «постковидный синдром» включает в себя совокупность симптомов, которые возникают вместе с COVID-19 или после него и длятся более 12 недель, и может возникать у людей, перенесших заболевание как в тяжелой, так и легкой форме [1]. Очень часто постковидный синдром характеризуется изменчивыми и разнообразными симптомами, способными иногда неожиданно ухудшить качество жизни людей. Некоторые симптомы, возникающие у пациентов после перенесенной НКИ, не только взаимосвязаны, но и вариативны в течение очень разных периодов времени, что приводит к различным новым диагнозам и требует не только индивидуального, но и междисциплинарного подходов [4].

Симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, возникающие как во время, так и после заболевания НКИ, в настоящее время привлекают все большее внимание специалистов. Накопленные за время пандемии и постпандемии научные данные и результаты исследований свидетельствуют о том, что желудочно-кишечный тракт может быть мишенью для вируса *SARS-CoV-2*. М. Ahamed Mim и соавт. еще в 2020 году продемонстрировали обнаружение РНК *SARS-CoV-2* в образцах кала у пациентов с COVID-19 через 11 дней после респираторного клиренса *SARS-CoV-2* [5], а в корейском исследовании S. K. Park и соавт. (2021) отмечено, что у некоторых пациентов с отсутствием или легкими симптомами COVID-19 наблюдается выделение *SARS-CoV-2* с фекалиями в течение 50 дней после постановки диагноза [6]. Из-за прямого проникновения *SARS-CoV-2* в слизистую оболочку кишечника и влияния противовирусных и антибактериальных препаратов у некоторых пациентов с COVID-19 возникают боли в животе, диарея и другие желудочно-кишечные симптомы, которые сохраняются длительное время после элиминации вируса [7]. Учеными также выявлено, что у пациентов после разрешения НКИ может наблюдаться широкий спектр продолжающихся желудочно-кишечных симптомов, таких как анорексия, дисгевзия, метеоризм, диарея [8]. В ряде других исследований отмечается высокая распространенность абдоминальных болей, гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭРБ) и тошноты

ты [9, 10], а симптом диареи был включен во все исследованные когорты пациентов с COVID-19, хотя и с довольно разным процентом выявления (от 2,0 до 55,0%) [7]. Важно отметить, что патофизиология симптомов пищеварения, связанных с инфекцией *SARS-CoV-2*, в настоящее время неясна. Увеличение количества сообщений об обнаружении вирусной РНК и вируса в фекалиях и желудочно-кишечном тракте подчеркивает возможность орально-фекальной передачи *SARS-CoV-2* [11].

Хорошо известно и описано в литературе, что микробная экология кишечника способствует важным метаболическим и иммунным функциям организма человека и может оказывать значительное влияние на состояние здоровья хозяина. В ряде работ, посвященных НКИ, отмечено, что на фоне заболевания COVID-19 и проводимой противовирусной и антибактериальной терапии происходят нарушения в микробном гомеостазе желудочно-кишечного тракта. Исследование Y. Zhou (2020) показало, что через 3 месяца после выписки из стационара у пациентов с сохраняющимися после перенесенной НКИ обнаруживалось сниженное бактериальное разнообразие в составе кишечного микробиома со значительно более высокой относительной численностью условно патогенных микроорганизмов (например, неклассифицированная *Escherichia*) и значительно более низким относительным количеством полезных бактерий (бутират-продуцирующие бактерии *Faecalibacterium prausnitzii*), чем у здоровых лиц. При этом изменения в составе микробиоты коррелировали со стойкими симптомами (включая кашель, астению, миалгию, слабость, диарею) у лиц с развившимся постковидным синдромом [12]. Y. Chen и соавт. (2022) недавно опубликовали исследование кишечной микробиоты у пациентов с COVID-19, которое показало, что в течение 6 месяцев после выписки из больницы состав микробиоты кишечника не восстанавливался до нормального уровня [13]. В другом исследовании описано, что в течение 30 дней после выздоровления по данным отрицательных мазков из носоглотки и ротоглотки на *SARS-CoV-2*, независимо от того, получали пациенты с COVID-19 антибактериальные препараты или нет, кишечная микробиота была значительно изменена [14]. В последнем метаанализе, опубликованном в ноябре 2022 года, включившем 16 исследований из разных стран, сообщается о дисбиотическом бактериальном профиле кишечника у пациентов с COVID-19 во время острой фазы, который сохранялся после элиминации *SARS-CoV-2* и характеризовался истощением противовоспалительных бактерий, продуцирующих бутират, и обогащением таксонов с провоспалительными свойствами [12, 15].

В настоящее время общий вывод из результатов опубликованных исследований по оценке микробиоты кишечника посредством анализа образцов фекалий с последующим таргетным секвенированием амплифицированных участков гена *16S rRNA* у пациентов с COVID-19 заключается в том, что микробиота кишечника у пациентов с COVID-19 отличается от таковой у здоровых людей и во время острой фазы болезни, и после выздоровления [15, 16].

К известным средствам модификации микробиоты кишечника относят антибиотики, про-, пребиотики и метаболиты, которые в настоящее время считаются инновационными препаратами, пришедшими на смену традиционным пробиотикам. Б. А. Шендеров сформулировал определение данной группы веществ так: «Метабиотики являются структурными компонентами пробиотических микроорганизмов, и (или) их метаболитов, и (или) сигнальных молекул с определенной (известной) химической структурой, которые способны оптимизировать специфичные для организма-хозяина физиологические функции, регуляторные, метаболические и (или) поведенческие реакции, связанные с деятельностью индигенной микробиоты организма-хозяина» [17].

Применение метаболитов позволяет создать управляемый микробиоценоз кишечника, поскольку метаболические, сигнальные, транспортные и другие функции представителей эндогенной микробиоты имеют большее значение, чем количественное содержание в биотопе микроорганизмов тех или иных видов [17, 18, 19, 20].

Учитывая вышесказанное, гипотеза нашего исследования состояла в возможном улучшении качества жизни пациентов после перенесенной НКИ посредством включения в схему ведения пациентов с постковидным синдромом метаболитического препарата, действие которого направлено на уменьшение гастроинтестинальных симптомов и улучшение профиля кишечной микробиоты.

Цель исследования: оценка эффективности и безопасности использования метаболитического препарата – биологической активной добавки к пище Бактимунал®, в состав которой входят биологически активные метаболиты культуральной жидкости пробиотической бактерии *Bacillus subtilis* (*B. subtilis*) и растворимые короткоцепочечные фруктоолигосахариды (кцФОС) для коррекции гастроинтестинальных симптомов у пациентов с постковидным синдромом.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 40 амбулаторных пациентов в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст $38,25 \pm 8,70$ года), в возрасте 18-60 лет (средний возраст $38,3 \pm 8,7$ лет) с постковидным синдромом с гастроинтестинальными проявлениями. Включали только пациентов, которые перенесли COVID-19 в легкой и среднетяжелой форме и у которых после разрешения респираторных симптомов заболевания и отрицательного результата мазка на SARS-CoV-2 из носоглотки и ротоглотки в течение 30-35 последующих дней возникали или сохранялись гастроинтестинальные расстройства. Пациенты были рандомизированы в две группы. Группа 1 ($n = 20$) (средний возраст пациентов $36,0 \pm 8,2$ года) получала исследуемый БАД Бактимунал® в виде

капсул в режиме по одной капсуле 2 раза в день в течение 28 дней, группа 2 ($n = 20$) (средний возраст пациентов составил $40,5 \pm 8,8$ года, из них 16 женщин и 4 мужчины) – в течение 28 дней периода наблюдения не получала каких-либо дополнительных лекарственных препаратов или БАД.

Оценку выраженности гастроэнтерологических симптомов проводили с применением опросника качества жизни GSRS, результаты подсчитывали и оценивали в баллах согласно инструкции. Оценка уровня астении выполнена с помощью шкалы астенического состояния (ШАС), состоящей из 30 пунктов – утверждений, отражающих данное состояние. При интерпретации показателей используются следующие значения в баллах: от 30 до 50 – отсутствие астении; от 51 до 75 – слабая астения; от 76 до 100 – умеренная астения; от 101 до 120 – выраженная астения [21].

Дополнительно 10 пациентам группы 1 проводилась оценка состояния толстокишечного микробиоценоза: лабораторное исследование кала методом ПЦР в реальном времени (тест «Колонофлор-16»). Всем пациентам тест был выполнен в медицинской научно-исследовательской лаборатории «Эксплана» (Санкт-Петербург).

Статистическая обработка результатов проводилась методами параметрической и непараметрической статистики с использованием программы SPSS Statistics. Описание количественных данных представлены в виде средневыворочного и стандартного отклонений в виде $M \pm SD$ или медианы (Me) и квартилей Q1 и Q3, если гипотеза о нормальности распределения была отклонена. Нормальность распределения проверялась с помощью критерия Шапиро – Уилка для малых выборок. Сравнения двух групп по количественным шкалам проводились на основе непараметрического критерия Манна – Уитни. Качественные показатели описывались с помощью абсолютных значений и процентных долей. Сравнение групп по качественному признаку проводилось с помощью критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера для малых групп для оценки значимости различий частоты встречаемости представителей кишечной микробиоты. На всех графиках для количественных переменных среднее арифметическое обозначено точкой, медиана обозначена горизонтальным отрезком, внутриквартильный размах обозначен прямоугольником, минимальные и максимальные значения обозначены вертикальными отрезками. Статистически значимыми считались различия между показателями при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В структуре жалоб у пациентов с постковидным синдромом, находящихся под наблюдением, преобладали одышка, ощущение сердцебиения, общая слабость, а гастроинтестинальные расстройства проявлялись тошнотой, послаблением стула, вздутиями и болями в животе. По результатам оценки с применением опросника GSRS у пациентов с постковидным синдромом основные гастроинтестинальные жалобы включали диарею, абдоминальные боли и диспепсию; выраженность симптомов по данным шкалам составила 14,1 (Me = 15 [Q1 = 12; Q3 = 16]) балла (при максимально возможном количестве баллов по данной

шкале – 21), 7,9 (Me = 8 [Q1 = 6,75; Q3 = 9,00]) балла (при максимально возможном количестве баллов по данной шкале – 14) и 15,2 (Me = 15,5 [Q1 = 12; Q3 = 18]) балла (при максимально возможном количестве баллов по данной шкале – 28), соответственно.

По результатам оценки качества жизни с помощью опросника GSRS в начале исследования статистически значимых различий по шкале суммарного измерения гастроинтестинальных симптомов у пациентов группы 1 и группы 2 не наблюдалось. К концу наблюдения, после приема метабіотики в течение 28 дней, у пациентов группы 1 отмечалось уменьшение выраженности жалоб – статистически значимо, в среднем на 44%, снизились проявления всех гастроинтестинальных симптомов по шкале суммарного измерения ($45,2 \pm 7,1$ балла до начала приема препарата; $25,5 \pm 5,2$ балла на 28-й день исследования) ($p < 0,0001$) (рис. 1). У пациентов группы 2 на 28-й день от начала наблюдения по результатам оценки шкалы суммарного измерения значимого снижения гастроинтестинальных симптомов достигнуто не было ($42,2 \pm 6,3$ балла до начала исследования и $38,9 \pm 6,1$ балла по окончании наблюдения), симптомы уменьшились в среднем только на 8%. Гастроинтестинальные проявления, оцененные по шкале суммарного измерения, у пациентов группы 2 на 28-й день исследования были статистически значимо выше, чем у пациентов группы 1 ($p < 0,0001$).

Наиболее выраженная положительная динамика симптомов у пациентов группы 1 наблюдалась по шкалам «диспепсический синдром» ($p < 0,0001$), «диарейный синдром» ($p < 0,0001$) (рис. 2 и 3) и «абдоминальный болевой синдром» ($p < 0,0170$).

В начале исследования, по данным ШАС, у пациентов группы 1 выраженность астении составила $51,5 \pm 7,8$ балла, легкая степень астении выявлена у 12 (60%) пациентов. В группе 2 показатели астении были на уровне $48,6 \pm 5,1$ балла, у 11 (55%) пациентов выявлена легкая степень астении (рис. 4).

На фоне метабіотической терапии на 28-й день исследования показатели ШАС составили $43,3 \pm 5,9$ балла ($p < 0,0500$), астения выявлена только у 4 (20%) пациентов. Значимого снижения показателей астенического состояния в динамике у пациентов группы 2 не наблюдалось: по результатам ШАС, через 28 дней выраженность астении у пациентов оставалась прежней – $47,6 \pm 4,1$ балла ($p > 0,0500$), а астения сохранялась почти у половины наблюдаемой группы – у 8 (40%) пациентов. На 28-й день исследования у пациентов группы 1 показатели ШАС оказались ниже, чем у пациентов группы 2 ($p = 0,0080$) (рис. 5).

С целью определения изменений микробиоценоза кишечника у 10 пациентов с постковидным синдромом из группы 1 с выраженностью диареи от 15 до 18 баллов, по данным опросника GSRS, вначале были проанализированы результаты исследования фекалий до и после приема метабіотики (использованный метод оценки микробиоты – ПЦР в реальном времени [ПЦР РВ]). Результаты исследования представлены в таблице.

У всех обследованных перед началом приема метабіотики имел место дисбактериоз: у 10 (100%) пациентов с постковидным синдромом отмечено снижение

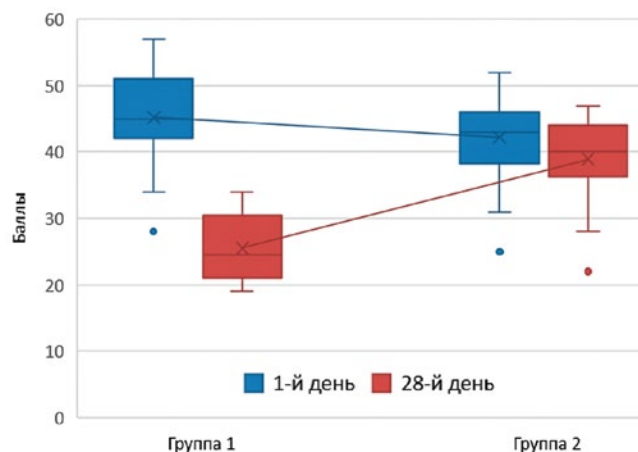


Рисунок 1. Динамика качества жизни исследованных групп на 1-й и 28-й дни наблюдения по шкале суммарного измерения гастроинтестинальных симптомов по результатам опросника GSRS ($p < 0,0001$). Ось абсцисс – баллы, ось ординат – группы.

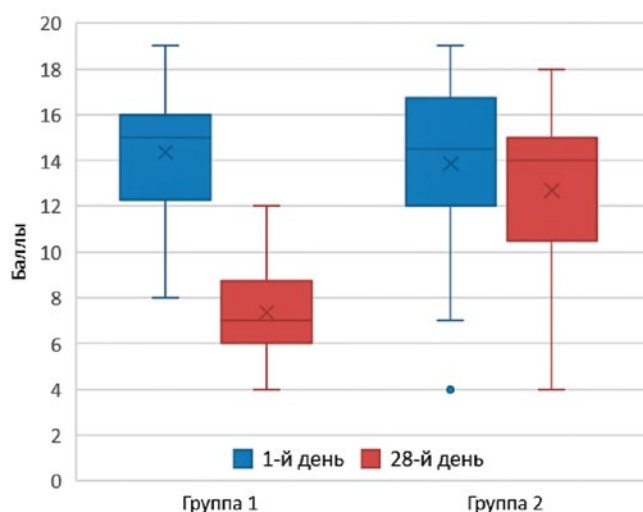


Рисунок 2. Динамика диарейного синдрома по результатам опросника GSRS у пациентов в обследованных группах на 1-й и 28-й дни наблюдения ($p < 0,0001$). Ось абсцисс – баллы, ось ординат – группы.

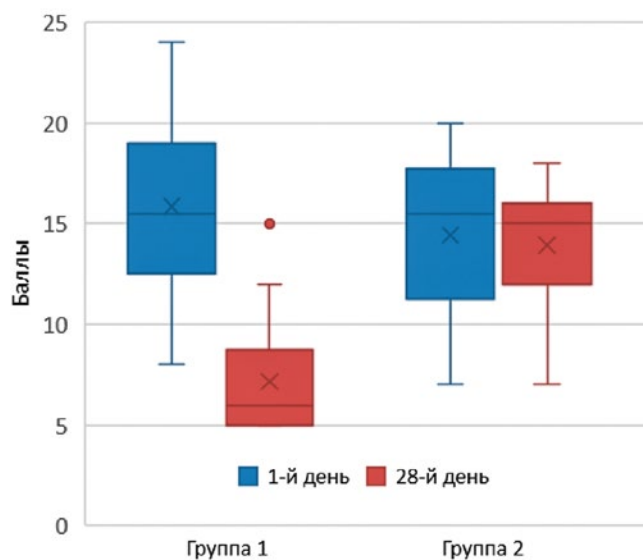


Рисунок 3. Динамика диспепсического синдрома по результатам опросника GSRS у пациентов в обследованных группах на 1-й и 28-й дни наблюдения ($p < 0,0001$). Ось абсцисс – баллы, ось ординат – группы.

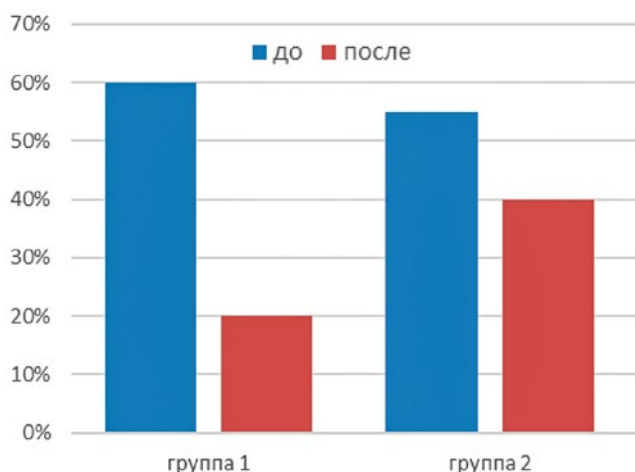


Рисунок 4. Доля пациентов со слабой степенью астении по результатам ШАС в обследованных группах на 1-й и 28-й дни наблюдения ($p > 0,0500$). Ось абсцисс – проценты, ось ординат – период наблюдения.

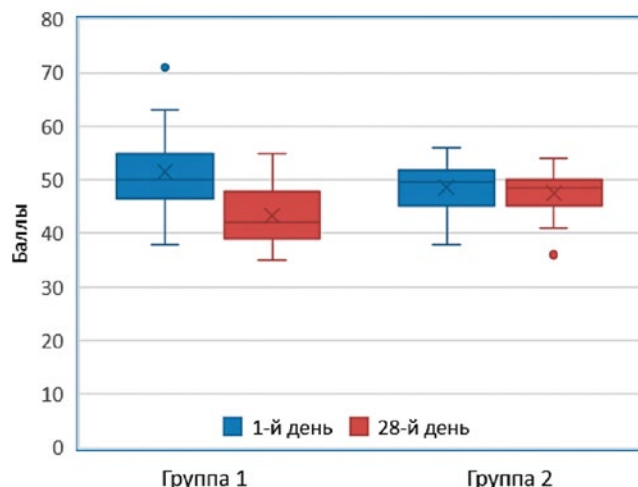


Рисунок 5. Динамика уровня астении по результатам опросника ШАС у пациентов в обследованных группах на 1-й и 28-й дни наблюдения ($p < 0,0080$). Ось абсцисс – баллы, ось ординат – группы.

Таблица
Характеристика микробиоты толстой кишки у пациентов с постковидным синдромом до и после применения метабиотика на основе *Bacillus subtilis**

Показатель	До приема метабиотика (n = 10)	После приема метабиотика (n = 10)	p
Общее бактериальное число $10^{11}-10^{13}$	8 (80%)	10 (100%)	0,470
Общее бактериальное число $< 10^{11}$	2 (20%)		
<i>Lactobacillus spp.</i> $< 10^7$	10 (100%)	4 (40%)	0,010
<i>Bifidobacterium spp.</i> 10^9-10^{10}	5 (50%)	7 (70%)	0,650
<i>Bifidobacterium spp.</i> $\leq 10^9$	5 (50%)	3 (30%)	
<i>Escherichia coli</i> $> 10^8$	6 (60%)	0	0,003
<i>Escherichia coli</i> $\leq 10^6$	4 (40%)	3 (30%)	
<i>Bacteroides spp.</i> 10^9-10^{12}	8 (80%)	10 (100%)	0,470
<i>Bacteroides spp.</i> $> 10^{12}$	2 (20%)		
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> , норма	10 (100%)	10 (100%)	–
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> $\geq 10^8$	10 (100%)	10 (100%)	–
<i>Akkermansia muciniphila</i> = 0	10 (100%)	4 (40%)	0,010
<i>Akkermansia muciniphila</i> > 0	0	6 (60%)	
<i>Bacteroides fragilis</i> / <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> < 100	80 (80%)	10 (100%)	0,470
<i>Escherichia coli</i> enteropathogenic = 0	10 (100%)	10 (100%)	–
<i>Enterococcus spp.</i> $< 10^8$	8 (80%)	10 (100%)	0,470
<i>Enterococcus spp.</i> $> 10^8$	2 (20%)	0	
<i>Proteus vulgaris</i> / <i>Proteus mirabilis</i> = 0	10 (100%)	10 (100%)	–
<i>Enterobacter spp.</i> = 0	6 (60%)	10 (100%)	0,080
<i>Enterobacter spp.</i> $> 10^4$	4 (40%)	0	
<i>Citrobacter spp.</i> $> 10^4$	2 (20%)	2 (20%)	–
<i>Parvimonas micra</i> = 0	10 (100%)	10 (100%)	–
<i>Candida spp.</i> $< 10^4$	8 (80%)	10 (100%)	0,470
<i>Candida spp.</i> $> 10^4$	2 (20%)		
<i>Clostridium difficile</i> = 0	10 (100%)	10 (100%)	–
<i>Clostridium perfringens</i> > 0	3 (30%)	0	0,210
<i>Klebsiella pneumonia</i> $> 10^4$	2 (20%)	0	0,470
<i>Fusobacterium nucleatum</i> = 0	10 (100%)	10 (100%)	–
<i>Klebsiella oxytoca</i> = 0	10 (100%)	10 (100%)	–
<i>Shigella spp.</i> = 0	10 (100%)	10 (100%)	–
<i>Salmonella spp.</i> = 0	10 (100%)	10 (100%)	–
<i>Staphylococcus aureus</i> $> 10^4$	2 (20%)	0	0,470
УПМ $> 10^4$	8 (70%)	2	0,023

* исследование ДНК микроорганизмов в фекалиях посредством анализа ПЦР в реальном времени

в фекалиях представительства *Lactobacillus spp.*, у 5 (50%) – снижение представительства *Bifidobacterium spp.*; обнаружены разнонаправленные изменения в представительстве *Escherichia coli* – у 6 (60%) пациентов определялось увеличение количества данного микроорганизма выше референсных значений, у 4 (40%) – снижение; определялось увеличение представительства условно патогенной флоры (УПМ) (*Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Klebsiella pneumonia*, *Candida spp.*) в фекалиях выше значений 10^4 у 8 (80%) пациентов, у 4 (40%) УПМ определялись в сочетаниях. При этом следует отметить, что у 4 (40%) пациентов выявлялось увеличение представительства *Enterococcus spp.*

При контрольном исследовании фекалий через 28 дней после приема метабиотика отмечалось улучшение микробного пейзажа кишечника по данным результатов анализа теста «Колонофлор-16»: статистически значимо увеличилось представительство *Lactobacillus spp.*, отмечалась нормализация в спектре представительства *Escherichia coli*, снизилось представительство УПМ. В обследуемой группе обращает на себя внимание полное отсутствие ДНК *Akkermansia muciniphila* в фекалиях пациентов с постковидным синдромом на момент начала наблюдения и восстановление представительства после приема метабиотика у 6 (60%).

Нежелательных явлений при приеме метабиотического препарата зарегистрировано не было.

Обсуждение

В этом исследовании изучалась эффективность метабиотического препарата – БАД Бактимунал® у пациентов с постковидным синдромом, имеющих гастроинтестинальные проявления и астению. Метаболиты пробиотических бактерий способны: модифицировать популяции кишечной микробиоты посредством ассоциации перекрестного питания, изменять среду кишечника (например, снижать внутрипросветный pH), что приводит к конкуренции за микроэлементы, корцепторы; ингибировать рост патогенов за счет образования специфических антибактериальных веществ, таких как бактериоцины; опосредовать связь между

комменсальной микробиотой и иммунной системой, влияя на баланс между про- и противовоспалительными механизмами [18]. Также предполагается, что метабиотики и пробиотики обладают противовирусным действием за счет секреции противовирусных метаболитов и стимуляции врожденного иммунитета, что делает возможным применение препаратов на основе метаболитов пробиотических бактерий для профилактики или в качестве дополнительных средств при лечении вирусных инфекций [19,20].

Исследуемый БАД Бактимунал® – инновационный продукт, созданный российскими биотехнологами для поддержания баланса собственной нормальной микрофлоры пищеварительного тракта. В его состав входят комплекс метаболитов пробиотических бактерий *B. subtilis* и фруктаны, которые представляют собой сладкие на вкус растворимые пребиотические волокна, состоящие примерно на 95% из короткоцепочечных фруктоолигосахаридов (кцФОС). Фруктоолигосахариды (олигофруктоза), входящие в состав исследуемого препарата, являются пищевыми волокнами инулинового типа, обладающими бифидогенным эффектом при попадании в толстую кишку. Ферментация пищевых волокон является важной функцией толстой кишки и признается процессом, при котором анаэробные бактерии расщепляют углеводы на короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), газы (водород, метан и двуокись углерода) и другие метаболиты. Большинство КЦЖК поглощаются эпителиальными клетками толстой кишки и метаболизируются клетками в различных тканях, включая клетки толстой кишки, и только 5–10% выводятся с калом. Недавние исследования показали, что пищевые волокна не только «формируют» микробный состав толстой кишки – короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), образующиеся при ферментации кцФОС кишечными микроорганизмами, поддерживают иммунную функцию организма хозяина, выступая в качестве сигнальных молекул на резидентных антигенпрезентирующих клетках для ослабления воспалительной реакции [22, 23]. В научном сообществе наблюдается растущий интерес к судьбе пищевых волокон в желудочно-кишечном тракте, особенно с точки зрения скорости и степени (локации) ферментации и изменений профиля микробиоты.

Наше исследование показывает терапевтическую эффективность метабиотика на основе комплекса метаболитов пробиотических бактерий *B. subtilis* и фруктанов, назначаемого дополнительно пациентам с жалобами со стороны желудочно-кишечного тракта после перенесенной НКИ. На фоне приема исследуемого препарата было достигнуто не только уменьшение гастроэнтерологических проявлений, сопровождающих постковидный синдром и значительный регресс диареи, диспепсии, абдоминального болевого синдром, но и уменьшение выраженности астении. У лиц с постковидным синдромом в контрольной группе на фоне тенденции к уменьшению симптомов статистически значимых изменений клинических признаков получено не было.

В результате проведенного исследования было подтверждено, что у пациентов в постковидном периоде имеет место микробный дисбаланс толстой кишки, сопровождающийся снижением представительства лактобактерий, бифидобакте-

рий, разнонаправленными изменениями представительства *Escherichia coli* и увеличением представительства УПМ. Впервые нами было выявлено наличие у пациентов с постковидным синдромом резкого дисбаланса в представительстве *Akkermansia muciniphila*, комменсального представителя анаэробной кишечной микробиоты, обладающего выраженной муколитической активностью и способного модулировать различные функции, метаболические и сигнальные реакция у здоровых и больных людей.

Применение метабиотиков в схемах терапии как во время заболевания COVID-19, так и после него требует дальнейшего изучения. Наше исследование показало, что метабиотическая поддержка может быть вариантом адъювантной терапии пациентов, перенесших НКИ, особенно тех, у кого после развития постковидный синдром.

Вывод

У пациентов с постковидным синдромом наиболее часто встречается астенический синдром, а в структуре гастроинтестинальных жалоб преобладают проявления абдоминального болевого, диспептического и диарейного синдромов и имеют место явления дисбактериоза толстой кишки, выражающиеся в снижении представительства облигатной микрофлоры и увеличению УПМ.

Использование капсулированного метабиотика Бактимунал® на основе комплекса метаболитов пробиотических бактерий *B. subtilis* и олигофруктанов у пациентов с постковидным синдромом в течение 28 дней в режиме по одной капсуле 2 раза в день является эффективным и безопасным.

Список литературы / References

- Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ*. 2020; 370: m3026. Published 2020 Aug 11. DOI: 10.1136/bmj.m3026.
- Kumar Gothwal S, Singh VB, Shrivastava M, et al. Complete Blood-count-based Inflammatory Score (CBCS) of COVID-19 Patients at Tertiary Care Center. *Altern Ther Health Med*. 2021; 27 (S1): 18–24.
- А.Г. Арутюнов, П. Сеферович, И.Г. Бакулин [et al.]. Реабилитация после COVID-19. Резолюция международного Совета экспертов Евразийской ассоциации терапевтов и Российского кардиологического общества. *Российский кардиологический журнал*. 2021. Т. 26. № 9. С. 135–151. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4694. EDN QMZBRF.
- A. G. Arutyunov, P. Seferovich, I. G. Bakulin [et al.]. Rehabilitation after COVID-19. Resolution of the International Council of Experts of the Eurasian Association of Therapists and the Russian Society of Cardiology. *Russian journal of cardiology*. 2021. V. 26. No. 9. P. 135–151. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4694. EDN QMZBRF.
- Maoz Z, Rich S, Sudres JL, Bouchard JP. L'accompagnement psychologique de patients Covid long lors d'un séjour de rééducation [Psychological support for long Covid patients during a rehabilitation stay]. *Rev Infirm*. 2022 Oct; 71 (284): 26–28. French. DOI: 10.1016/j.revinf.2022.10.007. Epub 2022 Oct 22. PMID: 36509476.
- Ahamed Mim M, Naznin Rakhi N, Saha O, Rahaman MM. Recommendation of fecal specimen for routine molecular detection of SARS-CoV-2 and for COVID-19 discharge criteria. *Pathog Glob Health*. 2020; 114 (4): 168–169. DOI: 10.1080/20477724.2020.1765651.
- Park SK, Lee CW, Park DL, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Fecal Samples From Patients With Asymptomatic and Mild COVID-19 in Korea. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021; 19 (7): 1387–1394. e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.06.005.
- Xu K, Cai H, Shen Y, Ni Q, Chen Y, Hu S, Li J, Wang H, Yu L, Huang H, Qiu Y, Wei G, Fang Q, Zhou J, Sheng J, Liang T, Li L. [Management of COVID-19: the Zhejiang experience]. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2020 Feb 21; 49 (2): 147–157. Chinese. DOI: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.02.02. PMID: 32391658.
- Norouzi Masir M, Shirvaliloo M. Symptomatology and microbiology of the gastrointestinal tract in post-COVID conditions [published online ahead of print, 2022 Aug 25]. *JGH Open*. 2022; 6 (10): 667–676. DOI: 10.1002/jgh3.12811.
- Goërtz YMJ, Van Herck M, Delbressine JM, et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res*. 2020; 6 (4): 00542–2020. Published 2020 Oct 26. DOI: 10.1183/23120541.00542-2020.
- Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, et al. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network – United States, March–June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69 (30): 993–998. Published 2020 Jul 31. DOI: 10.15585/mmwr.mm6930e1.
- Zhang J, Garrett S, Sun J. Gastrointestinal symptoms, pathophysiology, and treatment in COVID-19. *Genes Dis*. 2021 Jul; 8 (4): 385–400. DOI: 10.1016/j.gendis.2020.08.013. Epub 2020 Sep 5. PMID: 33521210; PMCID: PMC7836435.
- Zhou Y, Zhang J, Zhang D, Ma WL, Wang X. Linking the gut microbiota to persistent symptoms in survivors of COVID-19 after discharge. *J Microbiol*. 2021 Oct; 59 (10): 941–948. DOI: 10.1007/s12275-021-1206-5. Epub 2021 Aug 12. PMID: 34382150.

13. Chen Y, Gu S, Chen Y, et al. Six-month follow-up of gut microbiota richness in patients with COVID-19. *Gut*. 2022; 71 (1): 222–225. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-324090.
14. Yeoh YK, Zuo T, Lui GC, et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*. 2021; 70 (4): 698–706. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323020.
15. Cheng X, Zhang Y, Li Y, Wu Q, Wu J, Park SK, Guo C, Lu J. Meta-analysis of 16S rRNA microbial data identified alterations of the gut microbiota in COVID-19 patients during the acute and recovery phases. *BMC Microbiol*. 2022 Nov 14; 22 (1): 274. DOI: 10.1186/s12866-022-02686-9. PMID: 36376804; PMCID: PMC9662111.
16. Romano S, Savva GM, Bedarf JR, Charles IG, Hildebrand F, Narbad A. Meta-analysis of the Parkinson's disease gut microbiome suggests alterations linked to intestinal inflammation. *NPJ Parkinsons Dis*. 2021 Mar 10; 7 (1): 27. DOI: 10.1038/s41531-021-00156-z. PMID: 33692356.
17. Шендеров Б. А., Ткаченко Е. И., Лазебник Л. Б., Ардатовская М. Д., Синица А. В., Захарченко М. М. Метабиотики – новая технология профилактики и лечения заболеваний, связанных с микробиологическими нарушениями в организме человека. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018; 151 (3): 83–92. Shenderov B. A., Tkachenko E. I., Lazebnik L. B., Ardatskaya M. D., Sinitsa A. V., Zakharchenko M. M. Metabiotics is a new technology for the prevention and treatment of diseases associated with microecological disorders in the human body. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2018; 151 (3): 83–92.
18. Villena J, Kitazawa H. The Modulation of Mucosal Antiviral Immunity by Immunobiotics: Could They Offer Any Benefit in the SARS-CoV-2 Pandemic? *Front Physiol*. 2020; 11:699. Published 2020 Jun 16. DOI: 10.3389/fphys.2020.00699.
19. Montegudo-Mera A, Rastall RA, Gibson GR, Charalampopoulos D, Chatzifragkou A. Adhesion mechanisms mediated by probiotics and prebiotics and their potential impact on human health. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2019; 103 (16): 6463–6472. DOI: 10.1007/s00253-019-09978-7.
20. Alharbi KS, Singh Y, Hassan Almaliki W, et al. Gut Microbiota Disruption in COVID-19 or Post-COVID Illness Association with severity biomarkers: A Possible Role of Pre / Pro-biotics in manipulating microflora. *Chem Biol Interact*. 2022; 358: 109898. DOI: 10.1016/j.cbi.2022.109898.
21. Новик А. А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. А. А. Новик, Т. И. Ионова. СПб.: Нева; М.: ОЛМА-Пресс, 2002. 320 с. Novik A. A. Guidelines for the study of quality of life in medicine. A. A. Novik, T. I. Ionova. St. Petersburg: Neva; M.: OLMA-Press, 2002. 320 p.
22. Wang M., Wichienchoi S., He X., Fu X, Huang Q., Zhang B. In vitro colonic fermentation of dietary fibers: Fermentation rate, short-chain fatty acid production and changes in microbiota. *Trends in Food Science & Technology*. 2019. Vol. 88: 1–9. ISSN0924-2244. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2019.03.005>
23. Временные методические рекомендации: "Болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)". Версия 2. Профилактическая медицина. 2021. Т. 24. № 5–2. С. 4–41. DOI 10.17116/profmed2021240524. – EDN XVIIULY. Temporary guidelines: "Diseases of the digestive system in the context of a pandemic of a new coronavirus infection (COVID-19)". Version 2. Preventive medicine. 2021. Vol. 24. No. 5–2. pp. 4–41. DOI 10.17116/profmed2021240524. – EDN XVIIULY.

Статья поступила / Received 16.12.22
Получена после рецензирования / Revised 20.12.22
Принята в печать / Accepted 20.12.22

Сведения об авторах

Лапинский Игорь Вадимович, к.м.н., ассистент кафедры. E-mail: lapinsky85@yandex.ru

Серкова Маргарита Юрьевна, к.м.н., ассистент кафедры

Бакулин Игорь Геннадьевич, д.м.н., проф. кафедры

Скалинская Мария Игоревна, к.м.н., доцент кафедры

Авалуева Елена Борисовна, д.м.н., проф. кафедры

Кафедра пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С. М. Рысса ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Автор для переписки: Лапинский Игорь Вадимович. E-mail: lapinsky85@yandex.ru

About authors

Lapinski Igor V., PhD Med, assistant at Dept of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics. E-mail: lapinsky85@yandex.ru

Serkova Margarita Yu., PhD Med, assistant at Dept of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics

Bakulin Igor G., DM Sci (habil.), professor at Dept of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics

Skalinskaya Maria I., PhD Med, associate professor at Dept of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics

Avalueva Elena B., DM Sci (habil.), professor at Dept of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics

North-Western State Medical University n.a. I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Lapinski Igor V. E-mail: lapinsky85@yandex.ru

Для цитирования: Лапинский И. В., Серкова М. Ю., Бакулин И. Г., Скалинская М. И., Авалуева Е. Б. Возможности использования метабиотика на основе метаболитов *Bacillus subtilis* для коррекции гастроинтестинальных симптомов у пациентов с постковидным синдромом. *Медицинский алфавит*. 2022; (35): 8–14. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-35-8-14>.

For citation: Lapinski I. V., Serkova M. Yu., Bakulin I. G., Skalinskaya M. I., Avalueva E. B. Metabiotic based on metabolites of *Bacillus subtilis* for correction of gastrointestinal symptoms in patients with post-COVID syndrome. *Medical alphabet*. 2022; (35): 8–14. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-35-8-14>.



DOI: 10.33667/2078-5631-2022-35-14-18

Ведение пациентов с циррозом печени на амбулаторном этапе: как не пропустить?

Е. М. Леденева, А. Л. Верткин, Ю. В. Седякина, С. С. Курджиева, Н. А. Буракова, М. М. Шамуилова

Кафедра терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Цирроз печени – заболевание, с которым ежедневно сталкиваются гастроэнтерологи, терапевты, причем не только в стационаре, когда дело касается лечения осложнений, но и на амбулаторных приемах, когда болезнь протекает в стадии компенсации. При этом в возрастной группе 20–40 лет летальность от цирроза печени (ЦП) превосходит таковую от ишемической болезни сердца. Несмотря на современные достижения интенсивной терапии и трансплантологии, уровень смертности при развитии печеночной недостаточности остается высоким [1]. К примеру, в 2015 году смертность от цирроза печени составила 1,3 млн случаев, из них алкоголь стал причиной смерти 348 тыс., гепатит С – 326 тыс., а гепатит В – 371 тыс. человек [2]. Классические проявления цирроза не оставляют сомнений в диагнозе, однако подробный сбор анамнеза, активное выявление факторов риска на этапе латентного течения цирроза печени способны предотвратить многие грозные осложнения этого заболевания и снизить количество госпитализаций.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: цирроз печени, синдром цитолиза, синдром холестаза, печеночная недостаточность, асцит, печеночная энцефалопатия, варикозно расширенные вены пищевода, гепатомегалия, алкогольная кардиомиопатия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.