

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-207-11-86-93>

Сопряженность применения синбиотика Максилак® с тяжестью и продолжительностью течения COVID-19 при амбулаторном лечении

Солдатова О.В., Горянская И.Я., Захарьян Е.А., Иванченко В.С.

Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский Федеральный Университет имени В.И. Вернадского», бульвар Ленина 5/7, г. Симферополь, Республика Крым, 295051 Россия

Для цитирования: Солдатова О.В., Горянская И.Я., Захарьян Е.А., Иванченко В.С. Сопряженность применения синбиотика Максилак® с тяжестью и продолжительностью течения COVID-19 при амбулаторном лечении. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;207(11): 86–93. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-207-11-86-93

✉ Для переписки:

Солдатова

Ольга Валериевна

olgasolda@mail.ru

Солдатова Ольга Валериевна, к.м.н., ассистент, кафедра внутренней медицины № 1

Горянская Ирина Ярославовна, к.м.н., доцент, кафедра внутренней медицины № 1

Захарьян Елена Аркадьевна, к.м.н., доцент, кафедра внутренней медицины № 1

Иванченко Вера Сергеевна, к.м.н., ассистент, кафедра внутренней медицины № 1

Резюме

Несмотря на массовую иммунизацию населения, тотальное распространение пандемии COVID-19 в очередной раз заставило усомниться ученых всего мира в эффективности существующих на данный момент способов профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции. Обоснованием потенциально нового подхода к превентивной адъювантной терапии COVID-19 с использованием пробиотических штаммов бактерий послужило существование двунаправленной оси «кишечник-легкие», которая осуществляет взаимодействие между этими органами посредством гематогенно транспортируемых растворимых микробных метаболитов.

Целью исследования явилось изучить взаимосвязь между коррекцией кишечной микробиоты посредством применения поликомпонентного синбиотика Максилак® и клинико-лабораторными маркерами тяжести течения новой коронавирусной инфекции. В открытом проспективном наблюдательном исследовании 60 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19, среднетяжелой формой течения и наличием гастроинтестинальных симптомов были разделены на 2 группы: 1-й проводили амбулаторное комплексное стандартное лечение с добавлением синбиотика Максилак®, 2-й — без добавления. У всех пациентов 1 группы отмечена положительная динамика клинико-лабораторных показателей тяжести течения COVID-19, по сравнению со 2 группой, где 2 пациентам понадобилась госпитализация в связи с утяжелением течения инфекции.

Выявлено сокращение длительности клинических симптомов и продолжительности амбулаторного лечения у группы пациентов, принимающих Максилак®. Динамика клиническо-лабораторных показателей, отражающих течение COVID-19, указывает на эффективность применения синбиотика Максилак® в качестве адъювантной терапии, и дает возможность рекомендовать его к использованию в комплексном лечении пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

Ключевые слова: кишечная микробиота, синбиотик, пробиотики, Максилак®, COVID-19

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: CMVTQO





The conjugacy of the use of synbiotic Maxilac® with the severity and duration of the course of COVID-19 in outpatient treatment

Olga V. Soldatova, Irina Ya. Goryanskaya, Elena A. Zaharyan, Vera S. Ivanchenko

Institute "Medical Academy named after S.I. Georgievsky" FGAOU VO "CFU named after V.I. Vernadsky", Lenina boulevard, 5/7, Simferopol, Crimea, 295051 Russia

For citation: Olga V. Soldatova, Irina Ya. Goryanskaya, Elena A. Zaharyan, Vera S. Ivanchenko The conjugacy of the use of synbiotic Maxilac® with the severity and duration of the course of COVID-19 in outpatient treatment. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;207(11): 86–93. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-207-11-86-93

✉ **Corresponding author:**

Olga V. Soldatova
olgasolda@mail.ru

Olga V. Soldatova, Ph.D., assistant professor, department of internal medicine № 1; ORCID: 0000-0002-6310-9199, Research ID: Q-1265-2017, Scopus Author ID: 36614631600

Irina Ya. Goryanskaya, Ph.D., associate professor, department of internal medicine № 1; ORCID: 0000-0003-4048-6458

Elena A. Zakharyan, Ph.D., associate professor, department of internal medicine № 1; ORCID: 0000-0002-7384-9705, Research ID: 4058837, Scopus Author ID: 57216831737

Vera S. Ivanchenko, Ph.D., assistant professor, department of internal medicine № 1; ORCID: 0000-0002-4595-8357, Research ID: G-7093-2017, Scopus Author ID: 57193255221

Summary

Despite the mass population immunization, the total spread of the COVID-19 pandemic once again made scientists around the world doubt the effectiveness of currently existing methods of prevention and treatment of a novel coronavirus infection. The rationale for a potentially new approach to the preventive therapy of COVID-19 using probiotic bacterial strains was the presence of a bidirectional "gut-lung" axis, which interacts between these organs through transported soluble microbial metabolites in blood. The study aimed to determine the relationship between the correction of the gut microbiota with the polycomponent synbiotic Maxilac® and clinical and laboratory markers of the severity of the new coronavirus infection. During the open-label, prospective, observational study 60 patients with a confirmed diagnosis of COVID-19, a moderate severity and the presence of gastrointestinal symptoms were divided into 2 groups: the 1st performed the outpatient complex standard treatment with the addition of synbiotic, the 2nd — without addition. All patients of group 1 showed positive dynamics of clinical and laboratory indicators of COVID-19 severity, compared with group 2, where 2 patients needed hospitalization due to the aggravation of the course of novel coronavirus infection. A reduction in the duration of clinical symptoms and the duration of outpatient treatment was revealed in a group of patients taking Maxilac®. The dynamics of clinical and laboratory indicators reflecting the course of COVID-19 indicate the effectiveness of synbiotic's usage as adjuvant therapy and the possibility of recommending its use in the complex treatment of patients with a novel coronavirus infection.

Keywords: gut microbiota, synbiotic, probiotic, Maxilac®, COVID-19

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

С момента объявления пандемии новой коронавирусной инфекции постоянная изменчивость и адаптация коронавируса и, как следствие, возникновение новых мутаций SARS-CoV-2 обусловили появление штамма Omicron и предопределили очередную волну заболеваемости COVID-19 2021–22 годов. Структурные мутации генома и поверхностных белков SARS-CoV-2 стали причиной увеличения скорости передачи инфекции, высокой вирусной нагрузки, появлению способности уклоняться от нейтрализующих антител штамма Omicron по сравнению с его предшественниками [1,2]. Новый штамм отличается высокой

контагиозностью, трансмиссивностью и мутабельностью, что и способствовало беспрепятственному его распространению, как среди неиммунизированного, так и среди иммунизированного населения [3]. Изменчивость SARS-CoV-2 и недостаточная эффективность применяемых средств профилактики и лечения COVID-19 послужила причиной активного поиска новых методов эффективной адъювантной противовирусной терапии, что находит своё отражение в рекомендациях ВОЗ, не исключающих возможности применения препаратов с предполагаемой эффективностью "off-label" в соответствии с этическими нормами [4].

Более детальное изучение патофизиологических механизмов инфицирования SARS-CoV-2 и прогрессирования COVID-19 обозначило потенциальные возможности применения пробиотических штаммов для предупреждения и лечения инфекции посредством подавления пенетрации и/или репликации вируса, иммуномодуляции и контроля иммунного ответа. Доказательством использования SARS-CoV-2 в качестве внелегочных «входных ворот» инфекции слизистой оболочки ЖКТ служит интрацеллюлярное обнаружение вирусного нуклеокапсидного белка в энтероцитах [5], наличие диспепсического синдрома у 20% больных COVID-19, существенное изменение состава микробиоты и снижение бактериального разнообразия, как в кишечнике, так и в легких [6, 7].

Весьма перспективным направлением в данной ситуации видится регуляция гомеостаза кишечной микробиоты с применением про-, пре- и метабиотиков, как возможное иммуномодулирующее средство, способное предотвращать появление и облегчать симптомы любых вирусных заболеваний [8]. Двухнаправленная ось «кишечник-легкие» играет не последнюю роль в течение COVID-19 поскольку взаимодействует посредством растворимых метаболитов микробиоты. Установлено, что разнообразие кишечной микробиоты и наличие в кишечнике симбиотических микроорганизмов сохраняют иммунный гомеостаз, поддерживают естественный иммунный барьер, как в самом кишечнике, так и в легких и способны предотвратить гиперреактивность иммунной системы человека [9]. Посредством оси «кишечник-легкие» обеспечивается достаточная иммунная защита организма, способная предупредить инфицирование и/или развитие осложнений при COVID-19. И наоборот, вполне вероятно, что значительный дисбиоз кишечника и снижение бактериального разнообразия в нем могут существенно ухудшать клинические проявления и тяжесть течения COVID-19. Снижение защитных способностей кишечного микробиома ведёт, как к проникновению и активной репликации вируса в энтероцитах, так и к повышению проницаемости эпителиального барьера кишечника, а следовательно, более быстрой и легкой гематогенной диссеминации SARS-CoV-2, утяжеляющей течение инфекции [9].

В свете имеющихся данных прослеживается тесная взаимосвязь между тяжестью течения новой коронавирусной инфекции и взаимодействием микробиоты кишечника и легких. Большие надежды возлагают на коррекцию и поддержание гомеостаза кишечной микробиоты при помощи применения многокомпонентных про-, пре-, метабиотиков и их комбинаций, основываясь на изученных иммунных и неиммунных (барьерных) эффектах воздействия на организм. В частности, к иммунным эффектам относят способность пробиотиков регулировать местный и системный цитокиновый профиль, повышать продукцию секреторного иммуноглобулина А и активность макрофагов, тем самым улучшая функционирование оси «кишечник – легкие». Показано, что пробиотики ограничивают доступность кишечных эпителиоцитов для энтеропатогенов посредством прямого

антагонизма, конкурентного исключения рецепторов связывания, косвенного воздействия на комменсальные микроорганизмы и борьбы за питательные вещества [8]. Результаты многочисленных исследований дают основание для включения в качестве адъювантных методов лечения больных COVID-19 пробиотических штаммов, включающие бифидобактерии, лактобациллы и антимикробные пептиды для предупреждения инфицирования, прогрессирования заболевания, профилактики возникновения осложнений, ускорения восстановления после перенесенной новой коронавирусной инфекции [10, 11].

Согласно определению ВОЗ 2002 года, пробиотиками считаются живые микроорганизмы, преимущественно штаммы нормальной кишечной микробиоты, которые при использовании в адекватном количестве оказывают позитивный эффект на здоровье хозяина [12, 13]. Отмечено усиление эффективности пробиотиков в сочетании с пребиотическими компонентами – препаратами немикробного происхождения, способными оказывать положительный эффект на организм хозяина посредством избирательной стимуляции роста или повышения метаболической активности нормальной кишечной микробиоты (источники олиго и полисахаридов, мукофальк, лактулоза и др.) [14]. Синергические эффекты про- и пребиотиков легли в основу создания новых поликомпонентных препаратов – синбиотиков, содержащих пробиотические штаммы в комбинации с субстратом для их роста. Инновационный синбиотик последнего поколения Максилак® (БАД) имеет высокий профиль эффективности и безопасности и хорошо зарекомендовал себя в клинической практике [15,16,17]. Отличительной особенностью данного продукта является высокая концентрация штаммов пробиотиков и штаммовое разнообразие. В состав синбиотика Максилак® входят 9 специально подобранных пробиотических штаммов, включая 5 видов лактобацилл (*Lactobacillus helveticus*, *lactis*, *rhamnosus* GG, *plantarum*, *casei*), 3 вида бифидобактерий (*Bifidobacterium longum* BG-7, *breve*, *bifidum*) и *Streptococcus thermophilus* в концентрации 4.5 миллиарда колониеобразующих единиц (КОЕ) в сочетании с пребиотическим компонентом – фруктоолигосахариды. Сами по себе фруктоолигосахариды способны селективно усиливать рост и размножение симбиотических бактерий кишечной микробиоты, супрессировать рост патогенных штаммов, обуславливая улучшение защитных функций кишечника. Особая защита SFERA (Surrounded Freeze Release Armour – всесторонняя защита путем заморозки и замедленного высвобождения) способствует сохранности пробиотических бактерий в составе синбиотика Максилак®. Технология MURE® (Multi Resistant Encapsulation-капсула, устойчивая к действию множества факторов), используемая при производстве Максилака®, двумя оболочками защищает содержимое капсул от воздействия агрессивных факторов, обеспечивая доставку жизнеспособных пробиотических штаммов непосредственно в кишечник, повышая эффективность лечения и профилактики заболеваний. Качественный и количественный состав

пробиотика сохраняется неизменным, благодаря белковой оболочке, которая препятствует инактивации продукта при прохождении через три естественных барьера ЖКТ: соляная кислота желудка, соли желчных кислот и пищеварительные ферменты. Защиту содержимого от воздействия влаги и высоких температур обеспечивает вторая оболочка из коллоидных полисахаридов. Данная уникальная защитная технология обеспечивает таргетную доставку в пристеночный биотоп кишечника преобладающей части пробиотических штаммов Максилак® и обеспечивает восстановление эубиоза, способного поддерживать иммунный гомеостаз [18]. Продукт обладает иммуномодулирующим, детоксикационным, противоинфекционным, антиоксидантным и антидиарейным действием. В соответствии с инструкцией по применению Максилак® можно использовать при острых респираторных заболеваниях как вирусного, так и микробного происхождения; для восстановления респираторной и кишечной микробиоты в период реконвалесценции после перенесенных заболеваний; при дисбиозах различной этиологии, в том

числе развившихся на фоне и после приема антибиотиков; для поддержания иммунитета в период сезонных всплесков инфекционных заболеваний; в составе комплексной терапии функциональных расстройств кишечника и диареи различной этиологии; для нормализации микрофлоры кишечника в процессе и/или после приема препаратов, которые могут вызвать изменения качественного или количественного состава микробиоценоза ЖКТ.

Профиль безопасности синбиотика Максилак® определяется его активными пробиотическими компонентами: бифидобактериями и лактобактериями, которые также являются основными представителями постоянной (резидентной) естественной микробиоты человека [19].

Целью исследования было изучить взаимосвязь между коррекцией кишечной микробиоты посредством применения поликомпонентного синбиотика Максилак® и клинико-лабораторными маркерами тяжести течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 при амбулаторном лечении.

Материалы и методы

В открытое краткосрочное проспективное наблюдательное исследование были включены 60 пациентов, обратившихся за медицинской помощью в ГБУЗ РК «Симферопольская поликлиника № 4» и ГБУЗ РК «Симферопольская поликлиника № 5» не позднее 48 часов от момента возникновения симптомов острой респираторной вирусной инфекции и в последующем находящиеся на амбулаторном лечении в период с 12 января по 24 марта 2022 г. Критериями включения в исследование являлись: наличие верифицированного диагноза новой коронавирусной инфекции (наличие РНК SARS-CoV-2 в мазке со слизистой носовой и/или ротовой полости); среднетяжелая форма заболевания; присутствие гастроинтестинальных проявлений COVID-19; отсутствие показаний к госпитализации. В исследование не включались коморбидные пациенты с наличием каких-либо сопутствующих хронических заболеваний, в том числе гастроинтестинальных. Средний возраст пациентов составил $28,6 \pm 6,1$ лет.

В соответствии с дизайном клинического исследования были сформированы 2 группы: 1 группа – 30 человек (14 женщин и 16 мужчин), с применением синбиотика Максилак® с первого дня лечения в дополнение к стандартной терапии новой коронавирусной инфекции; и 2 контрольная группа – 30 человек (16 женщин и 14 мужчин), принимающих стандартную терапию. Стандартная терапия и наблюдение пациентов обеих групп осуществлялось согласно действующим временным методическим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ (версия 14) [4] по ведению больных с среднетяжелой формой COVID-19 и включала в себя фавипиравир, интраназальные формы интерферона-α, парацетамол, ривароксабан, симптоматическую и поддерживающую терапию по показаниям. В первой группе пациентов в дополнение к стандартной терапии COVID-19

применялся синбиотик Максилак® по 1 капсуле 1 раз в день внутрь в течение 10 дней с первого дня лечения. После подписания информированного согласия в данной выборке пациентов было проведено клиническое обследование, включающее оценку жалоб, сбор анамнеза, стандартное физикальное обследование, стандартные лабораторные и инструментальные исследования: общий анализ крови (ОАК), общий анализ мочи, биохимические показатели крови (общий белок, С-реактивного белка (СРБ), креатинин, мочевины, электролиты, трансаминазы, липидограмма), коагулограмму, пульсоксиметрию и компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки. У всех пациентов была произведена клиническая оценка тяжести течения COVID-19 по температуре тела, ЧСС, ЧД, пульсоксиметрии (SpO₂), а также оценены гастроинтестинальные симптомы: частота стула, наличие и интенсивность боли в животе. Были изучены клинические и лабораторные (количество лейкоцитов, СОЭ и СРБ в крови) маркеры воспаления при первичном приеме, а также сопоставлены их изменения в динамике (на 3-й и 10-й день лечения). Материалом для проведения лабораторных исследований служили образцы венозной крови, которые получали в день обращения пациента и верификации диагноза COVID-19 при помощи ПЦР; время взятия крови составляло не более 48 часов от начала заболевания. По результатам КТ органов грудной клетки оценивали степень выраженности поражения легких в соответствии с временными методическими рекомендациями [4].

Эффективность проводимой терапии оценивали на 3-й и 10-й день лечения по динамическим изменениям клинических симптомов, лабораторных показателей, длительности амбулаторного лечения.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью

программного пакета STATISTICA 9.0 (StatSoft Inc., USA). Количественные переменные представляли в виде среднего значения и стандартной ошибки

средней ($M \pm m$). Дискретные признаки – в виде частоты событий (число случаев от общего числа наблюдений в процентах).

Результаты исследования

Основные клиничко-лабораторные показатели первого дня обращения пациентов, включенных в исследование, представлены в *таблице 1*. Средний возраст выборки составил $28,6 \pm 6,1$ лет, что можно объяснить критериями включения и исключения из исследования: среднетяжелая форма COVID-19, отсутствие показаний к госпитализации и сопутствующих заболеваний. Сравнимые группы не имели статистически значимых различий по возрастно-половому составу, также они были сопоставимы по выраженности лихорадки, частоте гастроинтестинальных проявлений, показателям пульсоксиметрии, характеристикам показателей выраженности воспаления в периферической крови.

У всех пациентов обеих групп в первый день обращения были выявлены сопоставимые клинические симптомы: лихорадка (ниже $38,0^\circ\text{C}$ у 20% и 16% в первой и второй группах соответственно, выше $38,0^\circ\text{C}$ – у 80% и 84% соответственно), гастроинтестинальные симптомы в виде диареи, болей в животе, тошноты, рвоты, отрыжки присутствовали у всех пациентов обеих групп. Данные пульсоксиметрии с измерением SpO_2 зафиксированы в пределах 94–96% в обеих группах пациентов.

Из лабораторных показателей нас интересовали маркеры неспецифического воспалительного ответа в периферической крови, а именно лейкоцитоз, значение СОЭ и СРБ. Как показали результаты проведенного исследования, у всех пациентов в день обращения количество лейкоцитов в крови и значение СОЭ превышали референсные величины (ср.- $12,1 \times 10^9/\text{л}$, от –9,2 до –15; ср. – $24,9 \text{ мм/ч}$ от –20,8 до –28,8 соответственно). Остальные показатели общего анализа крови у всех пациентов находились в пределах нормы. Следует отметить, что концентрация СРБ в крови была в пределах референсных величин лишь у 10% пациентов первой группы и у 13% пациентов второй группы, у остальных же пациентов концентрация превышала референсные значения от 2-х до 5 раз (ср.- $14,7 \text{ мг/л}$, от –4,9 до –24,7).

Изменения клиничко-лабораторных показателей выраженности воспалительного ответа наблюдаемой выборки пациентов, выявленные на 3-й день амбулаторного лечения, представлены в *таблице 2*. Обращает на себя внимание сокращение числа пациентов с клиническими симптомами заболевания из группы 1 с применением синбиотика Максилак® уже к 3-му дню лечения. Так, снижение температуры тела ниже $37,0^\circ\text{C}$ наблюдалась у 20%, в отличие от 30% пациентов 2-й группы; симптом диареи сократился на 63% по сравнению с первым днем лечения у 1-й группы пациентов, и на 36% у пациентов 2-й группы. Явления диспепсии исчезли у 80% пациентов 1-й группы, в то время как у пациентов 2-й группы, данный симптом не отметили лишь 30% пациентов. Показатели пульсоксиметрии на

3-й день стандартной терапии незначительно улучшились у обеих групп пациентов по сравнению с первым днем, однако существенно не различались между собой. Относительно гематологических маркеров неспецифического воспаления в обеих группах отмечалась тенденция к их снижению по сравнению с первым днем лечения, однако в группе 1 с применением синбиотика снижение всех изучаемых показателей было достоверно ниже в сравнении со 2-й группой. Уменьшение лейкоцитоза (ср. – $9,5 \times 10^9/\text{л}$, от –6,9 до –12,1; $p < 0,01$), замедление СОЭ (ср. – $18,1 \text{ мм/ч}$, от 13,8 до –22,4; $p < 0,01$), снижение уровня СРБ (ср. – $10,6 \text{ мг/л}$, от –3,4 до –17,8; $p < 0,01$) были более выражены на 3-й день стандартной терапии у пациентов с добавлением синбиотика Максилак®. Также в первой группе пациентов на 3-й день лечения количество лейкоцитов достигло референсных величин у 50% пациентов, значения СОЭ – у 10% и СРБ – у 20%, в то время как у пациентов второй группы данные показатели были менее значимыми и составили 30%, 6% и 10% соответственно.

В *таблице 3* отражены клиничко-лабораторные показатели наблюдаемых пациентов на 10-й день комплексного амбулаторного лечения. Было установлено исчезновение таких клинических симптомов, как гипертермия, диарея, диспепсия и гипоксия (по показателю SpO_2) у всех пациентов 1-й группы и у 93% пациентов 2-й группы на 10-й день стандартной терапии. Исключение составили 2 госпитализированных пациента из 2-й группы, дальнейшее наблюдение за которыми не представлялось возможным. Стул у всех наблюдаемых пациентов на 10-й день лечения был регулярным и оформленным. Исследуемые гематологические маркеры воспаления также не выходили за пределы референсных значений на 10-й день лечения у всех пациентов первой группы, в отличие от показателей второй группы, где у 3 (10%) пациентов к 10-му дню лечения всё ещё сохранялся незначительный лейкоцитоз, ускоренная СОЭ и уровень СРБ приближался к верхней границе нормы.

Наблюдение за динамическими изменениями клинических проявлений новой коронавирусной инфекции, в том числе гастроинтестинальными симптомами, представлено в *таблице 4*. Было отмечено выраженное уменьшение продолжительности всех клинических симптомов в 1-й группе пациентов с применением синбиотика Максилак®, а именно сокращение длительности гипертермии (ср.-3,3 дня, от –2,5 до –4,1; $p < 0,01$), продолжительности диареи и диспепсии (ср.-2,9 дня, от –2,1 до –3,7; $p < 0,01$ и ср.-3,1 дня, от –2,4 до –3,8; $p < 0,01$ соответственно), и продолжительности амбулаторного лечения (ср.-0,91 дня, 95% ДИ от –1,68 до –0,17; $p < 0,01$) по сравнению со второй группой.

В настоящем исследовании установлено сокращение длительности клинических симптомов,

Таблица 1.

Клинические показатели пациентов в первые сутки лечения ($M \pm m$)

Таблица 2.

Клинические показатели пациентов на третьи сутки лечения ($M \pm m$)

Примечание:

p – достоверность различий по отношению ко второй группе

Показатель	Группа 1	Группа 2
Возраст, лет	27,9 ± 7,3	29,1 ± 5,8
Мужской пол, абс. (%)	16 (53,3)	14 (46,6)
Гипертермия, °C	38,7 ± 0,9	38,8 ± 0,8
Диарея, абс. (%)	25 (83,3)	26 (86,6)
Диспепсия, абс. (%)	28 (93,3)	27 (90)
SpO2 (%)	95 ± 0,6	95 ± 0,9
Лейкоцитоз, *10 ⁹ /л	12,1 ± 2,9	12,2 ± 2,7
СОЭ, мм/ч	25,1 ± 3,7	24,7 ± 3,9
СРБ, мг/л	14,6 ± 9,7	14,8 ± 9,9

Таблица 3.

Клинические показатели пациентов на 10-й день лечения ($M \pm m$)

Примечание:

p – достоверность различий по отношению ко второй группе, p1 – достоверность различий по отношению к первому дню лечения

Таблица 4.

Динамика клинических проявлений пациентов ($M \pm m$)

Примечание:

p – достоверность различий по отношению к контрольной группе

Показатель	Группа 1	Группа 2
Гипертермия, °C	36,2 ± 0,5 p1<0,01	36,5 ± 0,5 p1<0,01
Диарея, абс. (%)	0 p1<0,01	0 p1<0,01
Диспепсия, абс. (%)	0 p1<0,01	0 p1<0,01
SpO2 (%)	98 ± 0,9 p1<0,01	98 ± 1,1 p1<0,01
Лейкоцитоз, *10 ⁹ /л	6,6 ± 2,2 p<0,01 p1<0,01	8,2 ± 2,1 p1<0,01
СОЭ, мм/ч	7,2 ± 3,9 p<0,01 p1<0,01	10,6 ± 4,7 p1<0,01
СРБ, мг/л	3,1 ± 1,7 p<0,01 p1<0,01	4,3 ± 1,1 p1<0,01

Показатель	Группа 1	Группа 2
Гипертермия, °C	37,2 ± 0,7 p<0,01	37,9 ± 0,6
Диарея, абс. (%)	6 (20) p<0,01	15 (50)
Диспепсия, абс. (%)	4 (13,3) p<0,01	18 (60)
SpO2 (%)	96 ± 1,9	96 ± 1,7
Лейкоцитоз, *10 ⁹ /л	9,5 ± 2,6 p<0,01	11,0 ± 2,8
СОЭ, мм/ч	18,1 ± 4,3 p<0,01	21,5 ± 4,9
СРБ, мг/л	10,6 ± 7,2 p<0,01	12,8 ± 8,5

Показатель	Группа 1	Группа 2
Продолжительность гипертермии, дни	3,3 ± 0,8 p<0,01	6,4 ± 0,7
Продолжительность диареи, дни	2,9 ± 0,8 p<0,01	5,3 ± 0,9
Продолжительность диспепсии, дни	3,1 ± 0,7 p<0,01	6,1 ± 0,6
Потребность в госпитализации, абс. (%)	0 p<0,01	2 (6,6)
Продолжительность амбулаторного лечения, дни	7,5 ± 1,5 p<0,01	11,6 ± 2,5

а именно: нормализация температуры тела у всех пациентов 1-й группы произошла на 5-й день амбулаторного лечения, у пациентов 2-й группы – на 7-й день за исключением 2 госпитализированных пациентов; диарея и диспепсия отсутствовала уже на 4-й день лечения у всех пациентов 1-й группы с применением Максилак®, и на 6-й день лечения у пациентов 2-й группы. Также в первой группе отсутствовали пациенты, нуждающиеся

в госпитализации на протяжении 10 дней лечения, и сроки амбулаторного лечения сокращены до 9 дней (ср. – 7,5 дней, от 6,0 до 9; p<0,01) по сравнению со второй группой (ср. – 11,6 дней, от 9,1 до 14,1; p<0,01).

За время наблюдения ни у кого из пациентов не возникли побочные действия, нежелательные явления и реакции на фоне применения синбиотика Максилак®.

Обсуждение результатов

На протяжении 3 лет не потерял своей актуальности поиск универсального, эффективного и безопасного иммуномодулирующего средства, способного предотвращать инфицирование, появление симптомов и облегчить течение новой коронавирусной инфекции. Кишечная микробиота играет важную роль в поддержании иммунного гомеостаза, а, следовательно, её регуляция и коррекция при помощи пробиотических штаммов бактерий может стать перспективным направлением в условиях пандемии [20]. Применение пробиотиков оправдано не только для сохранения иммунного гомеостаза, но и с целью протекции от деструктивного воздействия SARS-CoV-2 на слизистую ЖКТ, предотвращения возникновения повышенной проницаемости эпителиального барьера кишечника, и коррекции состава и функции

кишечной микробиоты [21, 22, 23]. Выбор синбиотика Максилак® обусловлен его поликомпонентностью, инновационной технологией таргетной доставки пробиотических штаммов, высоким профилем безопасности, и доказанной эффективностью при острых респираторных заболеваниях [16, 18, 19]. Назначение синбиотика представляет интерес с позиции восстановления состава и разнообразия кишечной и респираторной микробиоты при вирусных инфекциях в кратчайшие сроки заболевания [24, 25, 26].

Полученные в результате исследования данные выявили положительную динамику клинико-лабораторных показателей у всех пациентов, к стандартной терапии которых был добавлен Максилак®. Сокращение продолжительности и выраженности клинических симптомов, отражающих тяжесть

течения COVID-19, а также гастроинтестинальных проявлений инфекции на фоне применения синбиотика, обусловлено способностью модулировать врожденный и адаптивный иммунитет, восстанавливать кишечный эубиоз, супрессировать рост патогенной микрофлоры, и, как следствие, оптимизировать функционирование оси «кишечник-легкие» [22, 27, 28]. Полученные результаты продемонстрировали, что выраженность воспалительного процесса при COVID-19 коррелирует с применением синбиотика Максилак® в качестве адъювантной терапии. Так, при добавлении к стандартной терапии синбиотика, сроки нормализации исследуемых показателей воспаления были сокращены, а сами маркеры: количество лейкоцитов, СОЭ и СРБ оказались достоверно ниже показателей группы со стандартной терапией, что согласуется с известным противовоспалительным действием пребиотиков [29].

Выявленные положительные краткосрочные эффекты применения синбиотика Максилак® в составе стандартной терапии COVID-19 можно объяснить его иммуномодулирующими, детоксикационными и противовоспалительными способностями посредством нормализации кишечной микробиоты, профилактики развития дисбиоза, снижения проницаемости эпителиального барьера кишечника, влияния на цитокиновый профиль, восстановления барьерной функции кишечника [30, 31].

Таким образом, несмотря на ограниченную выборку пациентов, результаты нашего исследования показали эффективность добавления синбиотика

Максилак® в состав стандартной комплексной терапии новой коронавирусной инфекции. Так, при анализе результатов клинической эффективности проводимой терапии обращает на себя внимание способность синбиотика Максилак® улучшать клиничко-лабораторные показатели, уменьшать выраженность воспалительного процесса, нормализовать маркеры воспаления в крови, сокращать длительность и выраженность симптомов, отражающих течение новой коронавирусной инфекции, профилактировать возникновение осложнений. Особого внимания заслуживает отсутствие осложнений и потребности в госпитализации и, как следствие, сокращение сроков амбулаторного лечения на фоне приема синбиотика Максилак®. Наши данные перекликаются с результатами зарубежных исследований, доказавших непосредственное влияние кишечной микробиоты на тяжесть течения и возникновение осложнений COVID-19 [32, 33, 34].

Выявленные преимущества применения синбиотика Максилак® в дополнение к стандартной терапии инфекции COVID-19 дают основание для рассмотрения возможности его использования в качестве терапевтического агента при инфекциях SARS CoV-2.

Применение адъювантных методов лечения новой коронавирусной инфекции с использованием пробиотиков открывает большой потенциал в восстановлении и поддержании иммунного гомеостаза в качестве превентивной и комплексной терапии COVID-19 и может быть предметом дальнейших исследований.

Литература | References

1. Harvey W. T., Carabelli A. M., Jackson B., et al. SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(7):409–424. doi: 10.1038/s41579-021-00573-0
2. Salim S. Abdool Karim, Quarraisha Abdool Karim Omicron SARS-CoV-2 variant: a new chapter in the COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2021;398(10317):2126–2128, doi: 10.1016/S0140-6736(21)02758-6
3. Fontanet A, Autran B, Lina B, Kieny MP, Abdool Karim SS, Sridhar D SARS-CoV-2 variants and ending the COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2021;397:952–954. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00370-6
4. Temporary guidelines [Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19)]. Ministry of Health of the Russian Federation. Version 14. 12/27/2021; 40–41. (in Russ.)
Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Министерство здравоохранения Российской Федерации. Версия 14. 27.12.2021; 40–41.
5. Xiao F., Tang M., Zheng X., Liu Y., Li X., Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* 2020;158(6):1831–1833. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.055
6. Gao Q.Y., Chen Y.X., Fang J.Y. 2019 novel coronavirus infection and gastrointestinal tract. *J Dig Dis.* 2020;21:125–26. doi: 10.1111/1751-2980.12851. 40.
7. Zuo T., Zhang F., Lui G. C.Y., Yeoh Y.K., Li A. Y.L., Zhan H., et al. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology.* 2020;159(3):944–955.e8. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.048
8. Conte L, Maurizio Toraldo D. Targeting the gut–lung microbiota axis using a high-fibre diet and probiotics may have anti-inflammatory effects in COVID-19 infection. *Ther Adv Respir Dis.* 2020;14:1–5. doi: 10.1177/1753466620937170 39.
9. Aktas B., Aslim B. Gut-lung axis and dysbiosis in COVID-19. *Turk J Biol.* 2020 Jun 21;44 (3):265–72. doi: 10.3906/biy-2005-102.
10. Bradley K.C., Finsterbusch K., Schnepf D., Crotta, S., Llorian M., Davidson S., et al. Microbiota-Driven Tonic Interferon Signals in Lung Stromal Cells Protect from Influenza Virus Infection. *Cell Rep.* 2019;28(1):245–256. e4. doi: 10.1016/j.celrep.2019.05.105.
11. Benedetta B., Vincenzo C., Erasmo N. Probiotics and Covid-19. *Int J Food Sci Nutr.* 2021;72(3):293–299. doi: 10.1080/09637486.2020.1807475.
12. Kozhevnikov A. A., Raskina K. V., Martynova E. Yu., et al. Intestinal microbiota: current views on the species composition, function and research methods. *RMZh.* 2017;17:1244–1247. (in Russ.)
Кожевников А. А., Раскина К. В., Мартынова Е. Ю., и др. Кишечная микробиота: современные представления о видовом составе, функции и методах исследования. *РМЖ.* 2017;17:1244–1247.
13. Neish A. Microbes in Gastrointestinal Health and Disease. *Gastroenterology.* 2009;136: 65–80. doi: 10.1053/j.gastro.2008.10.080.

14. Ladodo K. S., Borovik T. E., V. A. Skvortsova. Use of pro- and prebiotic action products in baby food. *Questions of modern pediatrics*. 2006;5(6):64–69 (in Russ.)
Ладодо К.С., Боровик Т.Э., В.А. Скворцова. Использование продуктов про- и пребиотического действия в детском питании. *Вопросы современной педиатрии* 2006;5(6):64–69
15. Andreeva I. V. The effectiveness of probiotics for infections of the gastrointestinal tract. *Doctor.Ru. Gastroenterology*. 2015;12(113):34–41. (in Russ.)
Андреева И. В. Эффективность пробиотиков при инфекциях желудочно-кишечного тракта. *Доктор.Ру. Гастроэнтерология*. 2015;12(113):34–41
16. Mirzoyan A. Probiotics and more. Overview of the probiotic market following the results of the 1st half of 2016. *Pharmaceutical Bulletin*. 2016;33(862):18–19. (in Russ.)
Мирзоян А. Пробиотики и не только. Обзор рынка пробиотиков по итогам 1-го полугодия 2016 года. *Фармацевтический вестник*. 2016;33(862):18–19.
17. Andreeva I. V., Dovgan E. V., Stetsyuk O. U. The use of probiotics for the prevention and treatment of infectious diseases in children. *J. International medicine. Pediatrics / Neonatology*. 2016; 2, no.6(23):47–52 (in Russ.)
Андреева И. В., Довгань Е. В., Стецюк О. У. Применение пробиотиков для профилактики и лечения инфекционных заболеваний у детей. *Ж. Международной медицины. Педиатрия/Неонатология*. 2016; 2№ 6(23):47–52
18. Plotnikova E. Yu., Zakharova Yu. V. When to Prescribe an Effective Probiotic. *RMZh*. 2018;7(1):24–25. (in Russ.)
Плотникова Е. Ю., Захарова Ю. В. Когда нужно назначить эффективный пробиотик. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018; 7(1):24–25
19. Evdokimova A. G., Zhukolenko L. V., Ivanova T. B., Stryuk R. I. Correction of intestinal microflora synbiotic Maxilac. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;166(6):62–69. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-166–6–62–69.
Евдокимова А. Г., Жуколенко Л. В., Иванова Т. Б., Стрюк Р. И. Коррекция микрофлоры кишечника синбиотиком Максилак. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;166(6):62–69. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-166–6–62–69.
20. Levy, M.; Thaiss, C.A.; Elinav, E. Metabolites: Messengers between the Microbiota and the Immune System. *Genes Dev*. 2016;30:1589–1597. doi: 10.1101/gad.284091.116.
21. Sittipo, P.; Shim, J.; Lee, Y. Microbial Metabolites Determine Host Health and the Status of Some Diseases. *Int. J. Mol. Sci*. 2019;20:5296. doi: 10.3390/ijms20215296.
22. Postler, T.S.; Ghosh, S. Understanding the Holobiont: How Microbial Metabolites Affect Human Health and Shape the Immune System. *Cell Metab*. 2017;26:110–130. doi: 10.1016/j.cmet.2017.05.008.
23. Zheng, L.; Kelly, C.J.; Battista, K.D.; Schaefer, R.; Lanis, J.M.; Alexeev, E.E.; Wang, R.X.; Onyiah, J.C.; Kominsky, D.J.; Colgan, S. P. Microbial-Derived Butyrate Promotes Epithelial Barrier Function through IL-10 Receptor–Dependent Repression of Claudin-2. *J. Immunol*. 2017;199:2976–2984. doi: 10.4049/jimmunol.1700105
24. Haak, B.W.; Littmann, E.R.; Chaubard, J.-L.; Pickard, A.J.; Fontana, E.; Adhi, F.; Gyaltsen, Y.; Ling, L.; Morjaria, S.M.; Peled, J.U.; et al. Impact of Gut Colonization with Butyrate Producing Microbiota on Respiratory Viral Infection Following Allo-HCT. *Blood* 2018. doi: 10.1182/blood-2018–01–828996
25. Steed, A.L.; Christophi, G.P.; Kaiko, G.E.; Sun, L.; Goodwin, V.M.; Jain, U.; Esaulova, E.; Artyomov, M.N.; Morales, D.J.; Holtzman, M.J.; et al. The Microbial Metabolite Desaminotyrosine Protects from Influenza through Type I Interferon. *Science*. 2017;357:498–502. doi: 10.1126/science.aam5336
26. Lobel, L.; Garrett, W. S. Take DAT, Flu! *Immunity* 2017;47:400–402. doi: 10.1016/j.immuni.2017.09.002
27. Dang, A.T.; Marsland, B. J. Microbes, Metabolites, and the Gut–Lung Axis. *Mucosal Immunol*. 2019;12:843–850 doi: 10.1038/s41385–019–0160–6.
28. Anand, S.; Mande, S. S. Diet, Microbiota and Gut–Lung Connection. *Front. Microbiol*. 2018; 9:2147. doi: 10.3389/fmicb.2018.02147.
29. Fernández, J.; Redondo-Blanco, S.; Gutiérrez-del-Río, I.; Miguélez, E.M.; Villar, C.J.; Lombó, F. Colon Microbiota Fermentation of Dietary Prebiotics towards Short-Chain Fatty Acids and Their Roles as Anti-Inflammatory and Antitumour Agents: A Review. *J. Funct. Foods* 2016; 25:511–522. doi: 10.3390/molecules25235542
30. Gou, W.; Fu, Y.; Yue, L.; et al. Gut Microbiota May Underlie the Predisposition of Healthy Individuals to COVID-19. *medRxiv* 2020. doi: 10.3390/microorganisms10020296
31. Dhar, D.; Mohanty, A. Gut Microbiota and Covid-19- Possible Link and Implications. *Virus Res*. 2020;285:198018. doi: 10.1016/j.virusres.2020.198018.
32. 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 doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.048
33. Yeoh, Y.K.; Zuo, T.; Lui, G.C.-Y.; Zhang, F.; et al. Gut Microbiota Composition Reflects Disease Severity and Dysfunctional Immune Responses in Patients with COVID-19. *Gut* 2021;70:698–706. doi: 10.1136/gut-jnl-2020–323020.
34. Sokol, H.; Contreras, V.; Maisonnasse, P.; et al. SARS-CoV-2 Infection in Nonhuman Primates Alters the Composition and Functional Activity of the Gut Microbiota. *Gut Microbes* 2021;13:1–19. doi: 10.1080/19490976.2021.1893113