



Маркеры местного и системного воспаления при диарейном синдроме при новой коронавирусной инфекции COVID-19

А.У. Сабитов¹, Ю.Н. Москалёва^{1,2}, Ю.Б. Хаманова^{1,2}, А.А. Шарова¹, А.В. Чащина¹, Л.А. Шмальц¹

¹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Репина, д. 3, Свердловская область, г. Екатеринбург, 620028, Российская Федерация

² ГАУЗ СО «Городская клиническая больница № 40», ул. Волгоградская, д. 189, г. Екатеринбург, 620102, Российская Федерация

Резюме

Введение. Известно, что фекальный кальпротектин является биомаркером воспалительного повреждения кишечника. Повышение его уровня отмечается также при инфекции COVID-19, что связано с патогенным действием вируса на эпителий кишечника с привлечением компонентов неспецифического звена иммунитета.

Цель исследования: оценить маркеры местного и системного воспаления и их взаимосвязь при диарейном синдроме при новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Материалы и методы. Проанализированы данные 90 историй болезни пациентов в возрасте от 35 до 70 лет с лабораторно верифицированной SARS-CoV-2-инфекцией. Пациенты ($n = 90$) были разделены на три группы в зависимости от уровня фекального кальпротектина: первая группа соответствовала уровню фекального кальпротектина более 200 мкг/г ($n = 30$), вторая – от 50 до 200 мкг/г ($n = 30$) и третья – до 50 мкг/г ($n = 30$).

Результаты. У пациентов с уровнем кальпротектина более 200 мкг/г в 1,5 раза чаще встречалось тяжелое течение заболевания, объем поражения легких составил более 50 % ($p < 0,05$), продолжительность лихорадки и диареи сохранялась до $14,8 \pm 0,5$ ($p < 0,05$) и $8,7 \pm 0,4$ дня ($p < 0,05$) соответственно.

Заключение. Установлена прямая взаимосвязь маркеров местного и системного воспаления. Клинические проявления новой коронавирусной инфекции COVID-19 коррелируют с выраженностью интестинального воспаления в кишечнике. Выявлена положительная корреляционная связь между уровнями фекального кальпротектина и длительностью диарейного синдрома. Пейзаж условно-патогенной микробиоты кишечника коррелирует с выраженностью воспалительного процесса в кишечнике.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, фекальный кальпротектин, интестинальное воспаление.

Для цитирования: Сабитов А.У., Москалёва Ю.Н., Хаманова Ю.Б., Шарова А.А., Чащина А.В., Шмальц Л.А. Маркеры местного и системного воспаления при диарейном синдроме при новой коронавирусной инфекции COVID-19 // Здоровье населения и среда обитания. 2023. Т. 31. № 10. С. 62–70. doi: 10.35627/2219-5238/2023-31-10-62-70

Markers of Local and Systemic Inflammation in the Diarrhea Syndrome Associated with the Coronavirus Disease (COVID-19)

Alebai U. Sabitov,¹ Yulia N. Moskaleva,^{1,2} Yulia B. Khamanova,^{1,2} Anna A. Sharova,¹
Anna V. Chashchina,¹ Liubov A. Schmalts¹

¹ Ural State Medical University, 3 Repin Street, Yekaterinburg, 620028, Russian Federation

² City Clinical Hospital No. 40, 189 Volgogradskaya Street, Yekaterinburg, 620102, Russian Federation

Summary

Introduction: Fecal calprotectin is known to be a biomarker of inflammatory bowel problems. An increase in its level has been also noted in COVID-19 patients, which is associated with the pathogenic effect of the virus on the intestinal epithelium involving components of nonspecific immunity.

Objective: To evaluate markers of local and systemic inflammation and their relationship in the diarrhea syndrome associated with the novel coronavirus disease (COVID-19).

Materials and methods: We have analyzed medical histories of 90 laboratory-verified SARS-CoV-2 patients aged 35 to 70 years and divided them into three equal groups of 30 cases each by the measured level of fecal calprotectin (Group 1: CPT > 200 µg/g, Group 2: CPT = 50 to 200 µg/g, and Group 3: CPT < 50 µg/g).

Results: In Group 1 patients with CPT > 200 µg/g, we observed a 1.5 times more frequent severe course of the coronavirus disease, pulmonary damage over 50 % ($p < 0.05$), fever and diarrhea that persisted up to 14.8 ± 0.5 and 8.7 ± 0.4 days, respectively ($p < 0.05$).

Conclusions: We established a direct relationship between markers of local and systemic inflammation. Clinical manifestations of COVID-19 correlated with the severity of intestinal inflammation. A positive correlation was found between fecal calprotectin levels and diarrhea syndrome duration. The landscape of opportunistic intestinal microbiota also correlated with the severity of the inflammatory process in the intestine.

Keywords: novel coronavirus disease, fecal calprotectin, intestinal inflammation.

For citation: Sabitov AU, Moskaleva YuN, Khamanova YuB, Sharova AA, Chashchina AV, Shmalts LA. Markers of local and systemic inflammation in the diarrhea syndrome associated with the coronavirus disease (COVID-19). *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2023;31(10):62–70. (In Russ.) doi: 10.35627/2219-5238/2023-31-10-62-70

Введение. Глобальная пандемия коронавируса-19 (COVID-19), вызванная вирусом SARS CoV-2, привела к значительной заболеваемости и смертности во всем мире. В тяжелых случаях, в дополнение к респираторным проявлениям COVID-19, возникают полиорганные нарушения, что делает лечение данной инфекции широко обсуждаемым вопросом [1, 2]. В частности, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), наравне с респираторным трактом может служить начальными «входными воротами инфекции» [3]. Результаты ряда исследований [4] подтверждают, что кишечник и легкие – это органы, имеющие сложные гомеостатические связи. Нарушение целостности кишечного барьера вследствие изменения кишечной микробиоты может привести к транслокации возбудителя инфекции COVID-19 из просвета кишечника в легкие через кровеносную и лимфатическую системы [4, 5].

Считается, что причиной системного воспаления может служить вторичный выброс цитокинов, вызывающий цитокиновый шторм [1]. Врожденный иммунитет является первой линией защиты от вторгающихся микробов и включает неспецифический иммунный ответ с привлечением нейтрофилов и макрофагов и выработкой цитокинов и хемокинов. Таким образом, в клетке существует система переноса клеточных сигналов, которые в зависимости от вирулентности возбудителя и функционального состояния клеток хозяина, могут выполнять либо защитную функцию, либо приводить к неконтролируемому воспалению [6]. Фекальный кальпротектин (КП) представляет собой кальцийсвязывающий и в первую очередь специфичный для нейтрофилов белок, который выделяется во внеклеточную среду в результате каскада распада нейтрофилов во время острого воспаления. Концентрация фекального КП, на долю которого приходится 60 % цитозольного белка в нейтрофилах, пропорциональна концентрации нейтрофилов в слизистой оболочке кишечника при ее ишемии [7, 8].

Таким образом, фекальный КП может являться потенциальным биомаркером повреждения кишечника у пациентов с COVID-19, кроме того, в зависимости от выраженности КП можно предположить о степени обсемененности ЖКТ микроорганизмами и тяжести протекания заболевания. По данным литературы, более высокие уровни фекального кальпротектина связаны с нарушением метаболической активности микробиоты кишечника. Показателями метаболической активности при этом могут служить короткоцепочечные жирные кислоты, которых было достоверно меньше в группе с повышенным уровнем фекального КП ($p = 0,649$). Вероятно, это является следствием активного воспаления в кишечнике, которое подавляет колонизацию кишечника нормальной флорой. По данным литературы, выявлена положительная связь между нормальным

содержанием кальпротектина (<50 мг/г) и средними значениями (25–75 %) маркеров активности облигатной флоры и анаэробным индексом ($p < 0,041$) [9].

Цель исследования: оценить маркеры местного и системного воспаления и их взаимосвязь при диарейном синдроме при новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Материалы и методы. Под наблюдением находились три группы пациентов ($n = 90$) в возрасте от 35 до 70 лет с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция COVID-19», госпитализированных в инфекционный стационар ГАУЗ СО «ГКБ № 40», г. Екатеринбург. Набор клинического материала проводился в период с мая 2021 по январь 2022 года.

Клиническое исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г.¹, Правилами клинической практики в Российской Федерации². Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на обработку персональных данных и сведений, составляющих врачебную тайну³. Исследование было одобрено на совместном заседании ученого совета и ЛЭК ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России⁴.

Критериями включения в исследование были: подтвержденная инфекция COVID-19 (выявление РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот), присутствие клинической картины желудочно-кишечных симптомов, наличие информированного согласия на обработку персональных данных, участие в исследовании.

Критериями исключения были: возраст старше 70 лет, сопутствующая патология: заболевания органов ЖКТ, опорно-двигательного аппарата, хроническая болезнь почек, беременность, ВИЧ-инфекция, онкогематологические и лимфопролиферативные заболевания, кишечная и клостридиальная инфекции.

Пациенты были разделены на три группы в зависимости от концентрации фекального КП, соответствующего уровню интестинального воспаления кишечника: первая группа ($n = 30$) имела концентрацию фекального КП более 200 мкг/г, вторая ($n = 30$) – 50–200 мкг/г, третья ($n = 30$) – менее 50 мкг/г.

При поступлении пациентов в стационар был проведен комплекс лабораторно-диагностических мероприятий, включающий сбор анамнеза, физикальное обследование, исследование концентрации фекального КП, исследование носоглоточной слизи методом полимеразной цепной реакции, пульсоксиметрия с измерением SpO_2 для выявления дыхательной недостаточности и оценки выраженности гипоксемии, электрокардиография в стандартных отведениях, общий анализ крови с определением уровня эритроцитов, гемоглобина, гематокрита,

¹ WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013.

² Приказ Минздрава России от 19.06.2003 № 266.

³ Приказ Минздрава России от 12 ноября 2021 г. № 1051н «Об утверждении порядка дачи информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство и отказа от медицинского вмешательства, формы информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство и формы отказа от медицинского вмешательства». <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202111250019>.

⁴ Протокол № 1/2019 от 25.12.2020.

лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы, биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, электролиты, глюкоза, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), билирубин, альбумин, креатинфосфокиназа (КФК), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), С-реактивный белок (СРБ)), коагулограмма, анализ на иммунный статус с фенотипированием лимфоцитов (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, NK-клетки), компьютерная томография органов грудной клетки, согласно временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 [10, 11].

Критериями оценки эффективности проводимой терапии являлись результаты клинических наблюдений и оценка показателей специфического и неспецифического иммунитета.

Базисная терапия COVID-19 включала назначение противовирусной, иммуносупрессивной, гормональной, антикоагулянтной терапии.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере при помощи пакета прикладных программ «AtteStat», версия 12.5, описание количественных признаков проводилось с использованием параметрических и непараметрических методов. Для проверки наличия нормального распределения использовался тест Шапиро – Уилка. Сравнение независимых групп по количественным признакам с нормальным распределением значений проводилось с использованием классического или модифицированного критерия Стьюдента. При сравнении независимых групп с ненормальным распределением значений одного или двух количественных признаков использовался непараметрический метод с помощью *U*-критерия Манна – Уитни. Сравнение групп по качественным признакам проводилось с использованием критерия χ^2 -квадрат Пирсона. Критический уровень значимости *p* был принят равным 0,05. Результаты представлены в виде среднего арифметического значения *M* и ошибки среднего значения *m*; при ненормальном распределении в виде *Me* [Q25 – Q75], где *Me* – медиана, Q25 и Q75 – соответственно нижний (25,0 %) и верхний (75,0 %) квартили.

Результаты. В нашем исследовании во всех трех группах преобладали лица женского пола: в первой группе пациентов (КП более 200 мкг/г) количество

женщин составило 76,6 %, во второй группе (КП 50 – 200 мкг/г) – 73,3 %, в третьей группе (КП менее 50 мкг/г) – 80,0 %. Пациенты были сопоставимы по возрасту: средний возраст пациентов первой группы составил $55,7 \pm 1,5$ года, второй группы – $52,1 \pm 1,5$ года, третьей группы – $53,8 \pm 1,9$ года ($p < 0,05$).

Среди наблюдаемых пациентов группы были сопоставимы по коморбидному фону: на первом месте преобладали пациенты с артериальной гипертензией (АГ) – 86 %, на втором – пациенты с ожирением 30 %, на третьем – с сахарным диабетом – 23 % и меньшую группу составили пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) – от 3 % до 13 %, ($p < 0,05$).

Для унифицированной оценки сопутствующей патологии был использован индекс коморбидности Charlson [12]. Группы пациентов были сопоставимы по данному показателю, который составил в трех группах в среднем 1 и 2 балла: в первой группе – 70,0 % (против 66,6 % второй группы, 70,0 % третьей группы, $p > 0,05$). В первой группе пациентов среднетяжелое и тяжелое течение новой коронавирусной инфекции COVID-19 встречалось в 1,5 раза чаще, чем во второй группе, и в 2,2 раза чаще, чем в третьей группе пациентов (табл. 1).

По данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, в первой группе уровень КТ-1 был у 33 % пациентов, КТ-2 – у 20 %, КТ-3 – у 47 %; во второй группе: КТ-1 был – у 43 % исследуемых, КТ-2 – у 46 %, КТ-3 – у 10 %; в третьей группе: КТ-1 имели 60 %, КТ-2 – 37 % пациентов, КТ-3 – 3,3 % ($p < 0,05$).

Таким образом, наиболее выражено легочное поражение наблюдалось в первой группе пациентов в сравнении с другими группами ($p < 0,05$).

Клинические проявления новой коронавирусной инфекции в первой группе имели следующие особенности: длительный лихорадочный период до $14,8 \pm 0,5$ дня ($p < 0,05$), продолжительный диарейный синдром до $8,7 \pm 0,4$ дня ($p < 0,05$), болевой синдром в первой группе сохранялся дольше и соответствовал $6,9 \pm 0,8$ дня, в сравнении со второй и третьей группами ($p < 0,05$); диспепсические проявления были выражены в первой и второй группах ($7,1 \pm 0,3$ и $4,7 \pm 0,4$ дня, по сравнению с третьей группой: $3,8 \pm 0,3$ дня, $p < 0,05$) (табл. 2).

Таблица 1. Распределение пациентов по степени тяжести течения новой коронавирусной инфекции, *n* (%)

Table 1. Distribution of patients by severity of the novel coronavirus disease, *n* (%)

Степень тяжести / Coronavirus symptoms	Первая группа (КП более 200 мкг/г) / Group 1 (CPT > 200 µg/g) <i>n</i> (%)	Вторая группа (КП 50–200 мкг/г) / Group 2 (CPT = 50–200 µg/g) <i>n</i> (%)	Третья группа (КП менее 50 мкг/г) / Group 3 CPT < 50 µg/g) <i>n</i> (%)	<i>p</i> * 1–2 / 1–3 / 2–3
Легкая / Mild	1 (3,3 %)	11 (36,6 %)	17 (56,6 %)	$p < 0,05^*$ / $p < 0,05^*$ / $p < 0,05$
Среднетяжелая / Moderate	27 (90,0 %)	18 (60,0 %)	13 (43,3 %)	$p < 0,05^*$ / $p < 0,05^*$ / $p < 0,05$
Тяжелая / Severe	2 (6,6 %)	1 (3,3 %)	0 (0,0 %)	$p > 0,05$ / $p > 0,05$ / $p > 0,05$

Примечание: * *p* – при сравнении групп по *t*-критерию Стьюдента – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Note: * *p* – groups are statistically different ($p < 0.05$ by Student's *t*-test).

Таблица 2. Продолжительность ведущих клинических симптомов при новой коронавирусной инфекции COVID-19, в днях**Table 2. Duration of the main clinical symptoms of the novel coronavirus disease (COVID-19), in days**

Клинические проявления / Clinical manifestations	Первая группа (КП более 200 мкг/г) / Group 1 (CPT > 200 µg/g) n (%)	Вторая группа (КП 50–200 мкг/г) / Group 2 (CPT = 50–200 µg/g) n (%)	Третья группа (КП менее 50 мкг/г) / Group 3 (CPT < 50 µg/g) n (%)	p* 1–2 / 1–3 / 2–3
	M ± m	M ± m	M ± m	
Лихорадка / Fever	14,8 ± 0,5	10,5 ± 0,4	8,6 ± 0,7	p < 0,05* / p < 0,05* / p < 0,05*
Дыхательная недостаточность / Respiratory failure	13,5 ± 0,6	12,2 ± 0,6	12,4 ± 0,6	p > 0,05 / p > 0,05 / p > 0,05
Диарейный синдром / Diarrhea syndrome	8,7 ± 0,4	4,4 ± 0,5	3,5 ± 0,2	p < 0,05* / p < 0,05* / p > 0,05
Боли в животе / Abdominal pain	6,9 ± 0,8	4,2 ± 0,3	4,6 ± 0,4	p < 0,05* / p < 0,05* / p > 0,05
Диспепсический синдром / Dyspeptic syndrome	7,1 ± 0,3	4,7 ± 0,4	3,8 ± 0,3	p < 0,05* / p < 0,05* / p > 0,05

Примечание: * p – при сравнении групп по t-критерию Стьюдента – различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Note: * p – groups are statistically different (p < 0.05 by Student's t-test).

Манифестация диарейного синдрома отмечалась в ранние сроки заболевания, а именно на 2,8 ± 0,5 дня болезни в первой группе, во второй группе – 4,1 ± 0,3, в третьей – 5,5 ± 0,6 (p < 0,05).

В остром периоде болезни показатели системного иммунного ответа характеризовались нарастанием уровня С-реактивного белка (СРБ) в 12,2 раза в сравнении с нормой в первой группе, во второй группе – в 8,8 раза, в третьей группе – в 3,6 раза (p < 0,05), нейтрофилёзом ((7,4 ± 0,4) × 10⁹/л против

(6,5 ± 0,26) × 10⁹/л второй группы, (5,8 ± 0,21) × 10⁹/л третьей группы, p < 0,05), снижением CD3⁺ (0,68 ± 0,13 против 0,8 ± 0,08 второй группы, 1,03 ± 0,09 третьей группы, p < 0,05), CD4⁺ (0,57 ± 0,09 против 0,63 ± 0,06 второй группы, 0,85 ± 0,06 третьей группы, p < 0,05), CD8⁺ (0,14 ± 0,04 против 0,2 ± 0,02 второй группы, 0,33 ± 0,04 третьей группы, p < 0,05), лимфопенией ((1,5 ± 0,11) × 10⁹/л против (1,8 ± 0,13) × 10⁹/л второй группы, (2,6 ± 0,09) × 10⁹/л третьей группы, p < 0,05) (табл. 3).

Таблица 3. Результаты общего анализа крови и иммунограммы, данные на старте**Table 3. Results of a pre-treatment complete blood count and immunogram**

Клинические проявления / Clinical manifestations	Первая группа (КП более 200 мкг/г) / Group 1 (CPT > 200 µg/g) n (%)	Вторая группа (КП 50–200 мкг/г) / Group 2 (CPT = 50–200 µg/g) n (%)	Третья группа (КП менее 50 мкг/г) / Group 3 (CPT < 50 µg/g) n (%)	p* 1–2 / 1–3 / 2–3
	M ± m	M ± m	M ± m	
Лимфоциты * 10 ⁹ /л / Lymphocytes * 10 ⁹ /L	1,5 ± 0,11	1,8 ± 0,13	2,6 ± 0,09	p > 0,05 / p < 0,05* / p < 0,05*
Нейтрофилы с/я * 10 ⁹ /л / Segmented neutrophils * 10 ⁹ /L	7,4 ± 0,4	6,5 ± 0,26	5,8 ± 0,21	p > 0,05 / p < 0,05* / p > 0,05
Моноциты * 10 ⁹ /л / Monocytes * 10 ⁹ /L	0,15 ± 0,08	0,28 ± 0,1	0,43 ± 0,09	p > 0,05 / p < 0,05* / p > 0,05
CD3 ⁺	0,68 ± 0,13	0,8 ± 0,08	1,03 ± 0,09	p > 0,05 / p < 0,05* / p > 0,05
CD4 ⁺	0,57 ± 0,09	0,63 ± 0,06	0,85 ± 0,06	p > 0,05 / p < 0,05* / p < 0,05*
CD8 ⁺	0,14 ± 0,04	0,2 ± 0,02	0,33 ± 0,04	p > 0,05 / p < 0,05* / p < 0,05*
NK-клетки / NK cells	0,14 ± 0,02	0,13 ± 0,01	0,16 ± 0,02	p > 0,05 / p > 0,05 / p > 0,05

Примечание: * p – при сравнении групп по t-критерию Стьюдента – различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Note: * p – groups are statistically different (p < 0.05 by Student's t-test).

В период реконвалесценции происходила нормализация уровня нейтрофилов, CD3⁺, CD4⁺ лимфоцитов во всех группах. Обращает на себя внимания сохраняющаяся CD8⁺-лимфопения в первой и второй группах в период реконвалесценции, $p < 0,05$ (табл. 4).

Кроме этого, в разгар заболевания в группе с КП > 200 мкг/г у 63 % больных отмечался уровень С-реактивного белка более 50 мг/л в сравнении с группой с уровнем КП < 50 мкг/г, в которой у 23 % пациентов наблюдались нормальные показатели СРБ ($p < 0,05$) (табл. 5).

Анализ коррелятивных связей показал взаимосвязь между уровнем КП и количеством дефекаций ($r = 0,7$, $p < 0,001$), уровнем С-реактивного белка ($r = 0,8$, $p < 0,001$), уровнем нейтрофилов ($r = 0,6$, $p < 0,05$) и моноцитов ($r = 0,4$, $p < 0,05$), что может свидетельствовать о наличии связи между маркерами системного и локального воспалительного процессов при новой коронавирусной инфекции. Таким образом, КП может выступать доступным и малоинвазивным маркером для оценки системного воспаления при диарейном синдроме при новой коронавирусной инфекции COVID-19.

В разгар заболевания кишечная микробиота представлена условно-патогенными микроорганизмами. В первой группе пациентов преобладали *Escherichia coli* (56,6 против 30,0 % второй группы, 20,0 % третьей группы, $p < 0,05$), *Enterococcus faecalis* (36,6 против 13,3 % второй группы, 10,0 % третьей группы, $p < 0,05$), *Klebsiella pneumoniae* (20,0 против 10,0 % второй группы, 10,0 % третьей группы, $p > 0,05$), *Staphylococcus aureus* (10,0 против 3,3 % второй группы, 0,0 % третьей группы, $p > 0,05$) (табл. 6). Расчет отношения шансов, выявил, что высокий уровень КП увеличивает тяжесть течения новой коронавирусной инфекции в 3,5 раза (ОШ 3,5 95 % ДИ 0,645–18,981).

Обсуждение. Известно, что респираторные вирусные инфекции могут изменять состав кишечной микробиоты посредством иммуномодуляции и predisposing пациентов к вторичной бактериальной суперинфекции, являющейся основной причиной тяжелого течения у значительного числа пациентов [13].

Клетки воспаления, в том числе нейтрофилы и лимфоциты, проникают в слизистую оболочку кишечника, что нарушает состав микрофлоры [14, 15].

Таблица 4. Результаты общего анализа крови и иммунограммы, данные после лечения

Table 4. Results of a post-treatment complete blood count and immunogram

Показатели / Indicators	Первая группа (КП более 200 мкг/г) / Group 1 (CPT > 200 µg/g) n (%)	Вторая группа (КП 50–200 мкг/г) / Group 2 (CPT = 50–200 µg/g) n (%)	Третья группа (КП менее 50 мкг/г) / Group 3 (CPT < 50 µg/g) n (%)	p* 1–2 / 1–3 / 2–3
	M ± m	M ± m	M ± m	
Лимфоциты * 10 ⁹ /л / Lymphocytes * 10 ⁹ /L	2,1 ± 0,08	2,3 ± 0,1	2,9 ± 1,12	p > 0,05 / p < 0,05* / p < 0,05*
Нейтрофилы с/я * 10 ⁹ /л / Segmented neutrophils * 10 ⁹ /L	5,9 ± 0,25	5,4 ± 0,19	5,2 ± 0,2	p < 0,05* / p > 0,05 / p > 0,05
Моноциты * 10 ⁹ /л / Monocytes * 10 ⁹ /L	0,21 ± 0,07	0,36 ± 0,09	0,55 ± 0,09	p > 0,05 / p < 0,05* / p > 0,05
CD3 ⁺	1,24 ± 0,16	1,3 ± 0,08	1,51 ± 0,13	p > 0,05 / p > 0,05 / p > 0,05
CD4 ⁺	0,7 ± 0,12	1,3 ± 0,06	0,98 ± 0,07	p > 0,05 / p < 0,05* / p < 0,05*
CD8 ⁺	0,42 ± 0,05	0,44 ± 0,02	0,61 ± 0,05	p > 0,05 / p < 0,05* / p < 0,05*
NK-клетки / NK cells	0,16 ± 0,02	0,14 ± 0,01	0,15 ± 0,02	p > 0,05 / p > 0,05 / p > 0,05

Примечание: * p – при сравнении групп по t-критерию Стьюдента – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Note: * p – groups are statistically different ($p < 0.05$ by Student's t-test).

Таблица 5. Уровень С-реактивного белка в острый период заболевания и уровень фекального кальпротектина, n (%)

Table 5. Levels of C-reactive protein (CRP) and fecal calprotectin (CPT) in the acute phase of the disease, n (%)

Группы с КП / Groups with CPT	Первая группа (КП более 200 мкг/г) / Group 1 (CPT > 200 µg/g) n (%)	Вторая группа (КП 50–200 мкг/г) / Group 2 (CPT = 50–200 µg/g) n (%)	Третья группа (КП менее 50 мкг/г) / Group 3 (CPT < 50 µg/g) n (%)
СРБ норма (0–5 мг/л) / CRP, normal range (0–5 mg/L)	0 (0 %)	11 (36,6 %)	19 (62,7 %)
СРБ > (5–50 мг/л) / CRP > (5–50 mg/L)	0 (0 %)	18 (59,4 %)	12 (39,6 %)
СРБ > 50 мг/л / CRP > 50 mg/L	7 (23,3 %)	23 (75,9 %)	0 (0 %)

Таблица 6. Состав микробиоты у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, острый период, n (%)
Table 6. Microbiota composition in patients with the novel coronavirus disease (COVID-19), acute phase, n (%)

Бактерии / Bacteria	Первая группа (КП более 200 мкг/г) / Group 1 (CPT > 200 µg/g) n (%)	Вторая группа (КП 50–200 мкг/г) / Group 2 (CPT = 50–200 µg/g) n (%)	Третья группа (КП менее 50 мкг/г) / Group 3 (CPT < 50 µg/g) n (%)	p* 1–2 / 1–3 / 2–3
<i>Escherichia coli</i>	16 (53,3 %)	8 (26,6 %)	6 (20,0 %)	p < 0,05* / p < 0,05* / p > 0,05
<i>Enterococcus faecalis</i>	10 (33,3 %)	3 (10,0 %)	3 (10,0 %)	p < 0,05* / p < 0,05* / p > 0,05
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6 (20,0 %)	2 (6,6 %)	3 (10,0 %)	p > 0,05 / p > 0,05 / p > 0,05
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (6,6 %)	1 (3,3 %)	0 (0,0 %)	p > 0,05 / p > 0,05 / p > 0,05

Примечание: * p – при сравнении групп по t-критерию Стьюдента, различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Note: * p – groups are statistically different (p < 0.05 by Student's t-test).

Гистологически верифицировано повреждающее действие COVID-19 на энтероциты кишечника, сопровождающееся воспалительной инфильтрацией [11]. Отмечено, что уровень фекального кальпротектина повышается у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, что подтверждает, что SARS-CoV-2 вызывает воспаление в кишечнике [16]. Нарушение регуляции кишечной среды в сочетании с воспалением эпителия увеличивает экспрессию ACE2 в кишечнике, и, таким образом, провоспалительное состояние в кишечном микробиоме становится благоприятным для инфекции SARS-CoV-2 [17, 18]. В первой группе с высоким уровнем КП в микробиоте кишечника выявлено преобладание *Escherichia coli* и *Enterococcus faecalis* в 2,6 и 3,3 раза больше, чем в группе с низким уровнем КП. Возможно, это связано с тем, что локальный воспалительный процесс оказывает влияние на микробиоту кишечника, активируя факультативную флору, которая, в свою очередь, может способствовать нарушению целостности кишечного барьера, усиливая системное воспаление [19, 20].

По данным литературы, уровни фекального кальпротектина были выше у инфицированных COVID-19 с продолжающейся диареей, чем у пациентов с прекратившейся диареей и без нее: 123,2 (± 58,8) против 37,2 (± 14,4) и 17,3 (± 4,8) мкг/г соответственно (p < 0,001) [21]. В нашем исследовании в группе с уровнем КП более 200 мкг/г диарейный синдром манифестировал в 1,9 раза раньше, чем в группе с уровнем КП менее 50 мкг/г (p < 0,05). Кроме того, лихорадка была продолжительнее в 1,7 раза в группе с уровнем КП более 200 мкг/г, чем в группе с уровнем КП менее 50 мкг/г (p < 0,05). Длительность диареи была в 2,5 раза дольше в группе с уровнем КП более 200 мкг/г, чем в группе с уровнем КП менее 50 мкг/г (p < 0,05). Продолжительность (в днях) абдоминального и диспепсического синдромов была больше в 1,5 и 1,8 раза соответственно в группе с уровнем КП более 200 мкг/г, чем в группе с низким содержанием уровнем КП.

Имеются данные, согласно которым у пациентов с COVID-19 было значительно более низкое

количество лимфоцитов CD8⁺ в крови по сравнению со здоровым контролем [22]. Чрезвычайно высокий уровень продукции провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1β, TNF-α и др.) альвеолярными макрофагами обеспечивает приток большого количества моноцитов и нейтрофилов [23]. В нашем исследовании стартовые показатели моноцитов в группе с уровнем КП более 200 мкг/г в сравнении с группой пациентов с уровнем КП менее 50 мкг/г были ниже нормативных значений в 1,2 раза (p < 0,05) и отмечалось снижение числа CD4⁺ и CD8⁺ в 1,4 раза соответственно (p < 0,05). Не исключается, что моноциты рекрутируются в легкие у пациентов с COVID-19 [24], кроме этого, секвенирование одноклеточной РНК (scRNA-seq) показывает, что классические моноциты являются основным источником цитокинов и хемокинов при тяжелой форме COVID-19 [25].

Закключение

1. Клинические проявления новой коронавирусной инфекции COVID-19, протекавшие на фоне выраженного интестинального воспаления, сопровождались серьезными изменениями легких – на КТ органов грудной клетки. Так, в первой группе КТ-3 встречалось в 46,6 % случаев, во второй в 10,0 %, в третьей – в 3,3 % (p < 0,05). Также наблюдалось увеличение продолжительности лихорадки до 14,8 ± 0,5 дня (p < 0,05), диарейного синдрома – до 8,7 ± 0,4 дня (p < 0,05), болевого синдрома – до 6,9 ± 0,8 дня (p < 0,05), диспепсических проявлений – до 7,1 ± 0,3 дня (p < 0,05).

2. Выявлена положительная корреляционная связь между уровнями кальпротектина и длительностью диарейного синдрома: диарейный синдром манифестировал на 2,8 ± 0,5 дня болезни в первой группе, во второй группе – на 4,1 ± 0,3 дня болезни, в третьей – на 5,5 ± 0,6 дня болезни (p < 0,05), а также в группах с разной концентрацией кальпротектина и выраженностью кишечного воспаления (r = 0,7, p < 0,001). При высоком уровне кальпротектина тяжесть клинических симптомов новой коронавирусной инфекции возрастает в 3,5 раза (ОШ 3,5 95 %, ДИ 0,6–18,9).

3. Пейзаж условно-патогенной микробиоты кишечника коррелирует с выраженностью воспалительного процесса в кишечнике: в первой группе пациентов преобладали *Escherichia coli* (53,3 против 26,6 % второй группы, 20,0 % третьей группы, $p < 0,05$), *Enterococcus faecalis* (33,3 против 10,0 % второй группы, 10,0 % третьей группы, $p < 0,05$).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Shafqat A, Shafqat S, Salameh SA, Kashir J, Alkattan K, Yaqinuddin A. Mechanistic insights into the immune pathophysiology of COVID-19; an in-depth review. *Front Immunol*. 2022;13:835104. doi: 10.3389/fimmu.2022.835104
- Мороз Е.В., Тарасова Е.С., Агафонова С.Ю., Грачева Е.Н. Патология пищеварительной системы, ассоциированной с COVID-19 // Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. 2021. № 1 (3). С. 26–36.
- Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1518-1519. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.054
- Samuelson DR, Welsh DA, Shellito JE. Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota. *Front Microbiol*. 2015;6:1085. doi: 10.3389/fmicb.2015.01085
- Новикова В.П., Хавкин А.И., Горелов А.В., Полунина А.В. Ось „легкие-кишечник” и COVID-инфекция // Инфекционные болезни. 2021. Т. 19 № 1. С. 91–96. doi: 10.20953/1729-9225-2021-1-91-96
- Смирнов В.С., Тотолан Арег.А. Врожденный иммунитет при коронавирусной инфекции // Инфекция и иммунитет. 2020. Т. 10. № 2. С. 259–268.
- Mago S, Vaziri H, Tadros M. The usefulness of fecal calprotectin in the era of the COVID-19 pandemic. *Gastroenterology*. 2021;160(7):2623-2625. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.045
- Giuffrè M, Vetrugno L, Di Bella S, Moretti R, Berretti D, Crocè LS. Calprotectin and SARS-CoV-2: A brief-report of the current literature. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(8):956. doi: 10.3390/healthcare9080956
- Вахлова И.В., Федотова Г.В., Боронина Л.Г. Метаболическая активность кишечной микробиоты у детей первого года жизни, перенесших резекцию части кишечника // Российский педиатрический журнал. 2020. Т. 1. № 4. С. 25–35. doi: 10.15690/rpj.v1i4.2196
- Ferreira C, Viana SD, Reis F. Gut microbiota dysbiosis – immune hyperresponse – inflammation triad in coronavirus disease 2019 (COVID-19): Impact of pharmacological and nutraceutical approaches. *Microorganisms*. 2020;8(10):1514. doi: 10.3390/microorganisms8101514
- Magro F, Nuzzo A, Abreu C, et al. COVID-19 in gastroenterology: Where are we now? Current evidence on the impact of COVID-19 in gastroenterology. *United European Gastroenterol J*. 2021;9(7):750-765. doi: 10.1002/ueg2.12115
- 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
- Hanada S, Pirzadeh M, Carver KY, Deng JC. Respiratory viral infection-induced microbiome alterations and secondary bacterial pneumonia. *Front Immunol*. 2018;9:2640. doi: 10.3389/fimmu.2018.02640
- Xiao F, Sun J, Xu Y, et al. Infectious SARS-CoV-2 in feces of patient with severe COVID-19. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(8):1920-1922. doi: 10.3201/eid2608.200681
- Гаус О.В., Беляков Д.Г. Современные взгляды на роль кишечной микробиоты в формировании патологии кишечника // РМЖ. 2022. № 4. С. 10–16.
- Mazza S, Sorce A, Peyvandi F, Vecchi M, Caprioli F. A fatal case of COVID-19 pneumonia occurring in a patient with severe acute ulcerative colitis. *Gut*. 2020;69(6):1148-1149. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321183
- Chan JFW, Kok KH, Zhu Z, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):221-236. doi: 10.1080/22221751.2020.1719902
- Долгих Т.И. Поражение желудочно-кишечного тракта при COVID-19. Фекальный трансферрин кальпротектин как лабораторные маркеры повреждения кишечника // Справочник заведующего КДЛ. 2021. № 6. С. 47–56
- Golonka RM, Saha P, Yeoh BS, et al. Harnessing innate immunity to eliminate SARS-CoV-2 and ameliorate COVID-19 disease. *Physiol Genomics*. 2020;52(5):217-221. doi: 10.1152/physiolgenomics.00033.2020
- Ермолаева Л.Г., Белозеров С.О., Добродеева А.А. Состояние кишечной микробиоты как прогностический фактор тяжести течения COVID-19 // Заметки ученого. 2020. № 13. С. 32–35.
- Effenberger M, Grabherr F, Mayr L, et al. Faecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19. *Gut*. 2020;69(8):1543-1544. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321388
- Zheng M, Gao Y, Wang G, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(5):533-535. doi: 10.1038/s41423-020-0402-2
- Абатуров А.Е. Патогенез COVID-19 // Здоровье ребенка. 2020. Т. 15. № 2. С. 133–144. doi: 10.22141/2224-0551.15.2.2020.200598
- Sánchez-Cerrillo I, Landete P, Aldave B, et al. COVID-19 severity associates with pulmonary redistribution of CD1c+ DCs and inflammatory transitional and nonclassical monocytes. *J Clin Invest*. 2020;130(12):6290-6300. doi: 10.1172/JCI140335
- Vanderbeke L, Van Mol P, Van Herck Y, et al. Monocyte-driven atypical cytokine storm and aberrant neutrophil activation as key mediators of COVID-19 disease severity. *Nat Commun*. 2021;12(1):4117. doi: 10.1038/s41467-021-24360-w

REFERENCES

- Shafqat A, Shafqat S, Salameh SA, Kashir J, Alkattan K, Yaqinuddin A. Mechanistic insights into the immune pathophysiology of COVID-19; an in-depth review. *Front Immunol*. 2022;13:835104. doi: 10.3389/fimmu.2022.835104
- Moroz EV, Tarasova ES, Agafonova SYu, Gracheva EN. Digestive system damage associated with SARS-CoV-2 infection. *Meditsinskiy Vestnik GVKG im. N.N. Burdenko*. 2021;(1(3)):26-36. (In Russ.)
- Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1518-1519. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.054
- Samuelson DR, Welsh DA, Shellito JE. Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota. *Front Microbiol*. 2015;6:1085. doi: 10.3389/fmicb.2015.01085
- Novikova VP, Khavkin AI, Gorelov AV, Polunina AV. The lung-gut axis and COVID-19. *Infektsionnye Bolezni*. 2021;19(1):91-96. (In Russ.) doi: 10.20953/1729-9225-2021-1-91-96
- Smirnov VS, Totolyan AA. Innate immunity in coronavirus infection. *Infektsiya i Immunitet*. 2020;10(2):259-268. (In Russ.) doi: 10.15789/2220-7619-III-1440

7. Mago S, Vaziri H, Tadros M. The usefulness of fecal calprotectin in the era of the COVID-19 pandemic. *Gastroenterology*. 2021;160(7):2623-2625. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.045
8. Giuffrè M, Vetrugno L, Di Bella S, Moretti R, Berretti D, Crocè LS. Calprotectin and SARS-CoV-2: A brief-report of the current literature. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(8):956. doi: 10.3390/healthcare9080956
9. Vakhlova IV, Fedotova GV, Boronina LG. Metabolic activity of gut microbiota in children during their first year of life which had undergone partial bowel resection. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal*. 2020;1(4):25-35. (In Russ.) doi: 10.15690/rpj.v1i4.2196
10. Ferreira C, Viana SD, Reis F. Gut microbiota dysbiosis – immune hyperresponse – inflammation triad in coronavirus disease 2019 (COVID-19): Impact of pharmacological and nutraceutical approaches. *Microorganisms*. 2020;8(10):1514. doi: 10.3390/microorganisms8101514
11. Magro F, Nuzzo A, Abreu C, et al. COVID-19 in gastroenterology: Where are we now? Current evidence on the impact of COVID-19 in gastroenterology. *United European Gastroenterol J*. 2021;9(7):750-765. doi: 10.1002/ueg2.12115
12. 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
13. Hanada S, Pirzadeh M, Carver KY, Deng JC. Respiratory viral infection-induced microbiome alterations and secondary bacterial pneumonia. *Front Immunol*. 2018;9:2640. doi: 10.3389/fimmu.2018.02640
14. Xiao F, Sun J, Xu Y, et al. Infectious SARS-CoV-2 in feces of patient with severe COVID-19. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(8):1920-1922. doi: 10.3201/eid2608.200681
15. Gaus OV, Belyakov DG. Modern views on the gut microbiota role in intestinal pathology. *RMJ*. 2021;29(4):10-16. (In Russ.)
16. Mazza S, Sorce A, Peyvandi F, Vecchi M, Caprioli F. A fatal case of COVID-19 pneumonia occurring in a patient with severe acute ulcerative colitis. *Gut*. 2020;69(6):1148-1149. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321183
17. Chan JFW, Kok KH, Zhu Z, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):221-236. doi: 10.1080/22221751.2020.1719902
18. Dolgikh TI. [Damage to the gastrointestinal tract in COVID-19. Fecal transferrin and calprotectin as laboratory biomarkers of intestinal damage.] *Spravochnik Zaveduyushchego KDL*. 2021;(6):47-56. (In Russ.)
19. Golonka RM, Saha P, Yeoh BS, et al. Harnessing innate immunity to eliminate SARS-CoV-2 and ameliorate COVID-19 disease. *Physiol Genomics*. 2020;52(5):217-221. doi: 10.1152/physiolgenomics.00033.2020
20. Ermolaeva LG, Belozerov SO, Dobrodeeva AA. Gut microbiota as a predictor of COVID-19 severity. *Zametki Uchenogo*. 2020;(13):32-35. (In Russ.)
21. Effenberger M, Grabherr F, Mayr L, et al. Faecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19. *Gut*. 2020;69(8):1543-1544. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321388
22. Zheng M, Gao Y, Wang G, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(5):533-535. doi: 10.1038/s41423-020-0402-2
23. Abaturon AE, Agafonova EA, Krivusha EL, Nikulina AA. Pathogenesis of COVID-19. *Zdorov'e Rebenka*. 2020;15(2):133-144. (In Russ.) doi: 10.22141/2224-0551.15.2.2020.200598
24. Sánchez-Cerrillo I, Landete P, Aldave B, et al. COVID-19 severity associates with pulmonary redistribution of CD1c+ DCs and inflammatory transitional and nonclassical monocytes. *J Clin Invest*. 2020;130(12):6290-6300. doi: 10.1172/JCI140335
25. Vanderbeke L, Van Mol P, Van Herck Y, et al. Monocyte-driven atypical cytokine storm and aberrant neutrophil activation as key mediators of COVID-19 disease severity. *Nat Commun*. 2021;12(1):4117. doi: 10.1038/s41467-021-24360-w

Сведения об авторах:

Сабитов Алябий Усманович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и клинической иммунологии ФГАУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»; e-mail: kafdrdi@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0858-9529>.

✉ **Москалёва** Юлия Николаевна – аспирант кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии ФГАУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»; врач-инфекционист, заведующий приемным отделением инфекционной службы ГАУЗ СО «Городская клиническая больница № 40»; e-mail: juliya-m@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6281-4654>.

Хаманова Юлия Борисовна – доктор медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии ФГАУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»; врач-иммунолог ГАУЗ СО «Городская клиническая больница № 40»; e-mail: yngi@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9929-6531>.

Шарова Анна Алексеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии ФГАУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»; e-mail: kafdrdi@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3118-1054>.

Чащина Анна Владимировна – ординатор 1-го года ФГАУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»; e-mail: anna.chashina2018@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/009-0001-4357-7948>.

Шмальц Любовь Алексеевна – ординатор 1-го года ФГАУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»; e-mail: 79089235574@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-0163-4993>.

Информация о вкладе авторов: концепция и дизайн исследования: Сабитов А.У., Москалёва Ю.Н., Хаманова Ю.Б.; сбор данных, литературный обзор: Москалёва Ю.Н., Хаманова Ю.Б., Чащина А.В., Шмальц Л.А.; анализ и интерпретация результатов: Москалёва Ю.Н., Хаманова Ю.Б., Шарова А.А., Чащина А.В., Шмальц Л.А.; подготовка рукописи: Сабитов А.У., Москалёва Ю.Н., Хаманова Ю.Б., Шарова А.А. Все авторы ознакомились с результатами работы и одобрили окончательный вариант рукописи.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено на заседании локального этического комитета ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации» (протокол №1/2019 от 25.12.2020). От всех участников было получено добровольное информированное согласие.

Финансирование: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Статья получена: 13.09.23 / Принята к публикации: 10.10.23 / Опубликовано: 31.10.23

Author information:

Alebai U. **Sabitov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, Ural State Medical University; e-mail: kafdrdi@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0858-9529>.

✉ Yulia N. **Moskaleva**, postgraduate student, Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, Ural State Medical University; infectious disease doctor, Head of the Admission Department of the Infectious Disease Service, City Clinical Hospital No. 40; e-mail: juliya-m@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6281-4654>.

Yulia B. **Khamanova**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, Ural State Medical University; immunologist, City Clinical Hospital No. 40; e-mail: yngi@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9929-6531>.

Anna A. **Sharova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, Ural State Medical University; e-mail: kafdrdi@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3118-1054>.

Anna V. **Chashchina**, first-year resident, Ural State Medical University; e-mail: anna.chashina2018@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4357-7948>.

Liubov A. **Shmalts**, first-year resident, Ural State Medical University; e-mail: 79089235574@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-0163-4993>.

Author contributions: study conception and design: *Sabitov A.U., Moskaleva Yu.N., Khamanova Yu.B.*; data collection, literature review: *Moskaleva Yu.N., Khamanova Yu.B., Chashchina A.V., Shmalts L.A.*; analysis and interpretation of results: *Moskaleva Yu.N., Khamanova Yu.B., Sharova A.A., Chashchina A.V., Shmalts L.A.*; draft manuscript preparation: *Sabitov A.U., Moskaleva Yu.N., Khamanova Yu.B., Sharova A.A.* All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript.

Compliance with ethical standards: The study was approved by the Local Ethics Committee of the Ural State Medical University (protocol No. 1/2019 of December 25, 2020). Written informed consent was obtained from all participants.

Funding: This research received no external funding.

Conflict of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Received: September 13, 2023 / Accepted: October 10, 2023 / Published: October 31, 2023