

Ю.А. Корякина - студент
Е.П. Кадникова - старший преподаватель

Information about the authors

Evgenia O. Khomyakova - Student
Valeria V. Raznitsina – Student
Yulia A. Koryakina - Student
Ekaterina P. Kadnikova - Senior Lecturer

УДК: 616.34: 616.9

ПОРАЖЕНИЕ КИШЕЧНИКА У ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (COVID–19) НА ФОНЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Анна Владимировна Чащина¹, Любовь Алексеевна Шмальц², Юлия Николаевна Москалёва³, Юлия Борисовна Хаманова⁴

¹⁻⁴ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Екатеринбург, Россия

³⁻⁴ГАУЗ СО «Городская клиническая больница №40», Екатеринбург, Россия

¹79089235574@yandex.ru

Аннотация

Введение. Для новой коронавирусной инфекции (COVID–19) на фоне дисплазии соединительной ткани (ДСТ) характерно повышение уровня фекального кальпротектина (КП) – маркера воспалительных изменений в кишечнике. **Цель исследования** – оценить поражение кишечника у пациентов с COVID–19 на фоне ДСТ. **Материалы и методы.** Под наблюдением находилось 139 пациентов с диагнозом COVID–19 в возрасте от 33 до 65 лет, госпитализированных в инфекционный стационар ГАУЗ СО «ГКБ №40» г. Екатеринбург. Пациенты были разделены на 2 группы: основную – с наличием стигм ДСТ и группу сравнения – без признаков ДСТ. **Результаты.** Клиническая картина COVID–19 у пациентов основной группы характеризовалась разнообразием клинических симптомов. Кишечная микробиота представлена условно–патогенными и патогенными микроорганизмами (МО). **Обсуждение.** Дисбаланс состава микробиоты кишечника свидетельствует о наличии воспалительного процесса в кишечнике. У пациентов основной группы выявлена тенденция к повышению уровня КП с увеличением выраженности желудочно–кишечных расстройств, что подтверждает роль КП как маркера нейтрофильного воспаления при заболеваниях желудочно–кишечного тракта. **Выводы.** Концентрация КП в кале у пациентов с COVID–19 на фоне ДСТ у 26% пациентов составила более 200 мкг/г, у 37% – от 50 до 200 мкг/г, у 37% – ниже 50 мкг/г. Изменение микробиоты кишечника с преобладанием условно–патогенных и патогенных МО коррелирует с тяжестью течения COVID–19. **Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция, дисплазия соединительной ткани, кальпротектин.

INTESTINAL DAMAGE IN PATIENTS WITH NEW CORONAVIRUS INFECTION (COVID–19) DUE TO CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

Anna V. Chashchina¹, Lyubov A. Shmalts², Yulia N. Moskaleva³, Yulia B. Khamanova⁴

¹⁻⁴Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

³⁻⁴City Clinical Hospital №40, Yekaterinburg, Russia

²79089235574@yandex.ru

Abstract

Introduction. A new coronavirus infection (COVID–19) against the background of connective tissue dysplasia (CTD) is characterized by an increase in the level of fecal calprotectin (CF), a marker of inflammatory changes in the intestine. **The aim of the study** - to evaluate the intestinal damage in patients with COVID–19 on the background of CTD. **Materials and methods.** Under observation were 139 patients with a diagnosis of COVID–19 aged 33 to 65 years, hospitalized in the infectious diseases hospital of GAUZ SO “City Clinical Hospital No. 40”, Yekaterinburg. Patients were divided into 2 groups: the main group – with the presence of CTD stigmas and the comparison group – without signs of CTD. **Results.** The clinical picture of COVID–19 in patients of the main group was characterized by a variety of clinical symptoms. The intestinal microbiota is represented by opportunistic and pathogenic microorganisms (MO). **Discussion.** An imbalance in the composition of the intestinal microbiota indicates the presence of an inflammatory process in the intestine. Patients of the main group showed a tendency to increase the level of CP with an increase in the severity of gastrointestinal disorders, which confirms the role of CP as a marker of neutrophilic inflammation in diseases of the gastrointestinal tract. **Conclusions.** The concentration of CP in the stool in patients with COVID–19 on the background of CTD in 26% of patients was more than 200 µg/g, in 37% – from 50 to 200 µg/g, in 37% – below 50 µg/g. Changes in the intestinal microbiota with a predominance of opportunistic and pathogenic MOs correlate with the severity of COVID–19.

Key words: new coronavirus infection, connective tissue dysplasia, calprotectin.

ВВЕДЕНИЕ

Соединительная ткань расположена в организме человека диффузно, что обуславливает возможность развития диспластических изменений в любом органе и системе. Самыми распространенными являются недифференцированные формы дисплазии (НДСТ), в основе которых лежат наследственные мутации генов, кодирующих синтез и пространственную организацию коллагена, структурных белков и белково–углеводородных комплексов, ферментов и кофакторов к ним [1,2].

Для соединительнотканной дисплазии характерно наличие кардиоваскулярной патологии, в виде расширения аорты, встречающееся при многих заболеваниях с поражением сердечно–сосудистой системы (ССС), таких как артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), наследственные нарушения соединительной ткани [3].

Наряду с респираторными и общими интоксикационными симптомами, для вируса SARS-CoV-2 характерна диарея. Механизм ее возникновения обусловлен взаимодействием вируса с рецепторами ангиотензин превращающего фермента 2 (ACE2), расположенными в эпителии пищевода, подвздошной и толстой кишки. Частота проявления диареи, как одного из гастроэнтерологических симптомов, варьирует от 2 до 49,5 %. В нескольких исследованиях отмечено повышение уровня фекального КП, как маркера воспалительных изменений в кишечнике у пациентов с COVID-19, страдающих диареей более 48 часов [4].

Цель исследования – оценить поражение кишечника у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) на фоне дисплазии соединительной ткани.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 139 пациентов с диагнозом новая коронавирусная инфекция (COVID-19) в возрасте от 33 до 65 лет, госпитализированных в инфекционный стационар ГАУЗ СО “ГКБ №40” г. Екатеринбург.

Пациенты были разделены на 2 группы: основная группа (n=100) – с наличием стигм дисплазии соединительной ткани и группа сравнения: (n= 39) – без признаков дисплазии соединительной ткани.

Согласно критериям индекса коморбидности Charlson, наличие фоновой патологии в основной группе соответствовало 0 баллам у 43% пациентов, 1–2 баллам – у 41%, 3 баллам – у 16% пациентов. Среднетяжелое течение заболевания имели 69% пациентов основной группы, тяжелое – 9%, легкое – 39%. Внешние стигмы в группе пациентов с признаками ДСТ были представлены сосудистыми звездочкам (76%), варикозным расширением вен нижних конечностей (38%), плоскостопием (36%) и гипермобильностью суставов (43%). Висцеральные проявления проявлялись грыжей пищеводного отверстия диафрагмы (22%), рефлюкс-гастритом (6%). В среднем каждый пациент имел пять стигм, средняя степень выраженности дисплазии равнялась двум. Пациентам проводилась противовирусная, иммуносупрессивная, гормональная, антикоагулянтная и антибактериальная терапия.

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 Хи-квадрат Пирсона. Критический уровень

значимости “р” был принят равным $<0,05$. Результаты представлены в виде среднего арифметического значения М и ошибки среднего значения m. Для установления ассоциативной связи и оценки этиологического вклада в развитие признака рассчитан показатель отношения шансов (OR) с 95%.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая картина COVID–19 у пациентов основной группы характеризовалась наличием катаральных, интоксикационных, желудочно–кишечных симптомов. Заболевание протекало с двусторонней полисегментарной пневмонией у 97%, при этом дыхательная недостаточность (ДН) развилась у 53% пациентов. В группе сравнения наблюдалась менее выраженная клиническая картина (Табл. 1).

Таблица 1

Частота ведущих клинических симптомов новой
коронавирусной инфекции, n (%)

Симптомы	Основная группа, n=100	Группа сравнения, n=39	Достоверность различий, p
Слабость	94 (94%)	34 (87,17%)	$p>0,05^{**}$
Озноб	94 (94%)	31 (79,48%)	$p<0,05^*$
Субфебрильная лихорадка	47 (47%)	28 (71,79%)	$p<0,05^*$
Фебрильная лихорадка	55 (55%)	8 (20,51%)	$p<0,05^*$
Головная боль	46 (46%)	5 (12,82%)	$p<0,05^*$
Миалгия	41 (41%)	4 (10,25%)	$p<0,05^*$
Кашель	67 (67%)	24 (61,53%)	$p>0,05^{**}$
Одышка	53 (53%)	3 (7,69%)	$p<0,05^*$
Боль в горле	7 (7%)	1 (2,56%)	$p>0,05^{**}$
Диарея	42 (42%)	8 (20,51%)	$p<0,05^*$
Тошнота	24 (24%)	5 (12,8%)	$p<0,05^*$
Изжога	12 (12%)	0 (0%)	$p<0,05^*$
Сухость во рту	33 (33%)	1 (2,56%)	$p<0,05^*$

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p<0,05$), ** – различия показателей статистически не значимы ($p>0,05$)

По данным компьютерной томографии (КТ), в основной группе пациентов выявлены интерстициальные изменения легочной ткани, соответствующие КТ–2 (33%), КТ–3 (31%) и КТ–1 (38%). В группе сравнения преобладали интерстициальные изменения легочной ткани легкой степени тяжести (69,23%).

В основной группе пациентов кишечная микробиота представлена условно–патогенными и патогенными микроорганизмами (Табл. 2).

Таблица 2

Изменения состава микробиоты при новой коронавирусной инфекции в двух группах, n (%)

Микроорганизм	Основная группа, n=100	Группа сравнения, n=39	Достоверность различий, p
Escherichia coli	34 (34%)	5 (12,82%)	p<0,05*
Candida	20 (20%)	0 (0%)	p<0,05*
Staphylococcus aureus	4 (4%)	0 (0%)	p>0,05**
Klebsiella pneumoniae	11 (11%)	0 (0%)	p>0,05**
Enterococcus faecalis	24 (24%)	0 (0%)	p<0,05*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p<0,05), ** – различия показателей статистически не значимы (p>0,05)

В основной группе пациентов при поступлении наблюдалось повышение С-реактивного белка (СРБ) в 11,4 раза по сравнению с нормой (p<0,05). В группе сравнения показатели системного воспалительного ответа были менее выражены (p<0,05) (Табл. 3).

Таблица 3

Лабораторные и инструментальные изменения при новой коронавирусной инфекции в двух группах, M±m

Показатель	Основная группа, n=100	Группа сравнения, n=39	Достоверность различий, p
Лабораторные изменения			
Лейкоциты, x10 ⁹ /л	5,55 ± 0,30	5,65 ± 0,60	p>0,05**
Тромбоциты, x10 ⁹ /л	227,01 ± 7,78	223,60 ± 11,00	p>0,05**
Лимфоциты, x10 ⁹ /л	28,31 ± 1,30	31,96 ± 2,48	p>0,05**
КФК, ед/л	183,70 ± 28,30	179,40 ± 32,09	p>0,05**
ЛДГ, ед/л	281,68 ± 13,44	237,94 ± 15,96	p<0,05*
СРБ, мг/л	58,37 ± 6,06	38,99 ± 7,38	p<0,05*
Электрокардиографические изменения			
Нарушение ритма	54 (54%)	5 (12,82%)	p<0,05*
Метаболические изменения	34 (34%)	5 (12,82%)	p<0,05*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p<0,05), ** – различия показателей статистически не значимы (p>0,05)

ОБСУЖДЕНИЕ

Выявлено изменение микробиоты кишечника в виде снижения лакто- и бифидобактерий, обогащение микробиоты кишечника условно-патогенными и патогенными штаммами микроорганизмов, в частности, инвазивной E.coli, стимулирующей выработку молекул адгезии. Наличие дисбаланса состава микробиоты кишечника свидетельствует о наличии воспалительного процесса в кишечнике. Также в ходе исследования установлена значимая роль КП как маркера нейтрофильного воспаления при заболеваниях желудочно-кишечного тракта: у пациентов основной группы выявлена тенденция к повышению уровня КП с увеличением выраженности желудочно-кишечных расстройств.

У 63% больных в основной группе с признаками ДСТ определяется повышенный уровень кальпротектина в кале.

По данным разных авторов, вирусная инфекция и пневмония увеличивают риск развития нарушений ритма, которые могут возникнуть в результате гипоксического повреждения миокарда, «цитокиновой бури», электролитных нарушений, микротромбами или прямым повреждением эндотелия или миокарда [5]. В нашем исследовании более половины пациентов основной группы имели нарушения ритма сердца (54% против 12,82% в группе сравнения, $p < 0,05$), метаболические изменения (34% против 12,82% в группе сравнения, $p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

У пациентов с дисплазией соединительной ткани:

Поражение кишечника выявлено у 78% пациентов с новой коронавирусной инфекцией на фоне дисплазии соединительной ткани.

В анализируемом образце кала концентрация кальпротектина у пациентов с новой коронавирусной инфекцией на фоне дисплазии соединительной ткани у 26% пациентов составила более 200 мкг/г, у 37% пациентов – от 50 до 200 мкг/г, у 37% пациентов – ниже 50 мкг/г.

Изменение микробиоты кишечника с преобладанием условно-патогенных и патогенных микроорганизмов (*E.Coli*) коррелирует с тяжестью течения коронавирусной инфекции [ОШ = 3,4 95% ДИ 8,3–1,5].

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Внешние недифференцированные дисплазии соединительной ткани у младших школьников / Аверьянова Н. И., Коломеец Н. Ю., Семерикова А. И. и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 4. – С. 45-49.
2. Казанбаева А. В., Легостина В. А., Ганеева Е. Р. Дисплазия соединительной ткани // Международный студенческий научный вестник. – 2018. – № 4(2). – С. 252–256.
3. Патология грудного отдела аорты при дисплазии соединительной ткани / Нечаева Г. И., Семенова Е. В., Семенкин А. А. и др. // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 2(154). – С. 80–90.
4. Клинические особенности поражения желудочно-кишечного тракта у больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 / Турчина М. С., Мишина А. С., Веремейчик А. Л. и др. // Актуальные проблемы медицины. – 2020. – № 44(1). – С. 5–15.
5. Благова О. В. Болезни миокарда и перикарда: от синдромов к диагнозу и лечению: учебник. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019 – 882 с.

Сведения об авторах

А.В. Чащина – студент

Л.А. Шмальц – студент

Ю.Н. Москалёва – аспирант кафедры

Ю.Б. Хаманова – доктор медицинских наук, доцент

Information about the authors

A.V. Chashchina – student

L.A. Schmalz – student

Yu.N. Moskaleva – postgraduate student

Yu.B. Khamanova – doctor of Science (Medicine), associate professor