

© Юрко К. В., Соломенник Г. О., Кучерявченко В. В., 2023  
 УДК 616.98:578.834.1[COVID-19]-06:616.33/.34-008.87-085.24  
 DOI 10.11603/1681-2727.2023.2.14098

К. В. Юрко, Г. О. Соломенник, В. В. Кучерявченко

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ПРОБІОТИКА «ЛАКТИАЛЕ ЖЕРМІНА ФОРТЕ» У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА COVID-19

Харківський національний медичний університет

**Мета роботи** – проаналізувати частоту виникнення та спектр розладів з боку травного каналу (ТК) у пацієнтів із COVID-19 та оцінити ефективність застосування пробіотика, що містить спори *B. clausii* UBBC-07.

**Матеріали і методи.** Обстежено 85 хворих на COVID-19, з яких 59 (69,4 %) осіб мали шлунково-кишкові розлади. Їх було поділено на дві групи: до групи I увійшли 30 (50,9 %) пацієнтів, яким додатково до стандартної терапії призначали пробіотик «Лактіале Жерміна Форте» по 1 флакону 2 рази на добу протягом 7 днів, до групи II – 29 (49,1 %) хворих, які отримували стандартну етіотропну та патогенетичну терапію.

**Результати досліджень.** Шлунково-кишкові розлади у хворих на COVID-19 характеризувалися зниженням або відсутністю апетиту, діареєю, гіркотою в роті, болем у животі, нудотою, блюванням. Симптоми ураження ТК на 7-й день від початку лікування збереглися в 5 (16,7 %) хворих групи I і 20 (69,0 %) осіб із групи II ( $p < 0,001$ ). У представників I групи вміст інтерлейкіну-1 $\beta$ , інтерлейкіну-2 та інтерлейкіну-8 знижувався в динаміці, порівняно з початковим рівнем ( $p < 0,01$ ), був нижчим за аналогічний показник у групі порівняння ( $p < 0,05$ ) після лікування. Також у цих хворих відбулося підвищення вмісту біфідо- та лактобактерій відносно значно зниженого початкового рівня ( $p < 0,001$ ), пригнічення росту золотистого стафілокока ( $p < 0,001$ ), грибів роду *Candida* ( $p < 0,01$ ), зменшення кількості кишкової палички зі зниженою ферментативною активністю ( $p < 0,001$ ), ентерококів ( $p < 0,001$ ), тенденція до зменшення кількості кишкової палички з гемолітичною активністю ( $p > 0,05$ ).

**Висновки.** Виникнення розладів з боку ТК є типовим для COVID-19. Застосування в комплексній терапії пацієнтів «Лактіале Жерміна Форте» сприяє регресії клінічних проявів, нормалізації або наближенню до нормалізації вмісту прозапальних цитокінів у сироватці крові, відновленню стану кишкової мікрофлори, порівняно зі стандартною терапією.

**Ключові слова:** COVID-19, кишкова мікрофлора, прозапальні цитокіни, пробіотик, *Bacillus clausii* UBBC-07.

На сьогодні відомо, що новий коронавірус SARS-CoV-2 вражає не лише респіраторний тракт, але й майже всі органи та системи організму людини, що може спричинити різні наслідки, а також тривалу реконвалесценцію, або так званий «післяковідний синдром», зокрема у вигляді ураження травного каналу. Проте найбільш значущим є залучення до патологічного процесу саме дихальних шляхів, що призводить до розвитку тяжкого респіраторного синдрому, який клінічно проявляється сухим кашлем, задишкою, утрудненням дихання [1].

Разом із тим, не менш характерною особливістю COVID-19 є висока частота виникнення гастроінтестинальних симптомів. Серед механізмів ураження органів травлення виділяють пряме пошкодження ТК SARS-CoV-2, вплив терапії, зокрема антибіотиками, противірусними препаратами, кортикостероїдами, загострення на тлі інфекційного процесу та лікування хронічної патології ТК [2]. Крім того, нейротропність вірусу опосередковано сприяє порушенню центральної регуляції, взаємін симпатичної та парасимпатичної систем із переважанням симпатикотонії, що призводить до розладів моторики та секреції [3]. Доведено, що SARS-CoV-2 потрапляє в клітину через мембранний рецептор ангіотензинперетворювального ферменту 2-го типу (АПФ2), який у великій кількості поряд із іншими клітинами організму людини містять ентероцити. Це відіграє важливу роль у патогенезі COVID-19: рецептори АПФ2, що містяться в тонкій кишці, можуть бути одним з місць проникнення цього збудника [4].

Організм людини та її мікробіота складають єдину екологічну систему. Порушення функції ТК унаслідок ураження кишкового епітелію коронавірусом пов'язано з виникненням запалення, порушеннями якісного та кількісного складу кишкової мікрофлори, підвищенням

проникності кишкового бар'єру. Це може збільшувати надходження бактерійних антигенів і токсинів у кров, що підсилює інтоксикацію та обтяжує стан пацієнтів. За таких умов лімфоцити тонкої кишки, дендритні клітини та макрофаги ініціюють або потенціюють «цитокіновий шторм» [5]. Таким чином, одним із основних механізмів, що дають змогу мікробіоті протидіяти проникненню та реплікації SARS-CoV-2 в кишечнику та запобігати подальшому поширенню вірусної інфекції, є саме збереження цілісності кишкового епітелію та щільних міжклітинних контактів.

Згідно з теорією взаємодії, є певний взаємозв'язок між біотопами кишечнику і легень за участю мікрофлори та її метаболітів. Дисфункція кишкового бар'єра може супроводжуватися бактерійною транслокацією бактерій з просвіту кишечнику через систему ворітної вени до печінки. Також можливий лімфатичний шлях бактерійної транслокації з кишечнику до легень. Саме із різким підвищенням проникності кишечнику, перенесенням бактерійних і грибкових продуктів у загальний кровоток, що корелює з посиленням системного запалення та активацією комплементу, зниженням метаболічної функції кишечнику, патогенетично пов'язують тяжку форму COVID-19 і високу смертність [6].

Останнім часом активно обговорюється взаємозв'язок між станом кишкової мікрофлори та мікробіому дихальних шляхів. Це дає підстави вважати, що виникнення COVID-19-індукованої інтерстиційної пневмонії та гострого респіраторного дистрес-синдрому за механізмом двобічного взаємного зворотного зв'язку може призводити до розвитку дисбіозу з порушенням функції кишкової мікрофлори або поглиблювати його. Разом із тим встановлено, що пробіотичні бактерії, які потрапляють у травний канал, не обмежують свого впливу лише на нього. Вчені припускають, що пробіотики здатні підсилювати імуномодулювальні властивості кишкової мікрофлори шляхом відновлення її якісного та кількісного складу, і таким чином сприяти покращенню функціонування осі «кишечник-легені» [7].

Особливо важливою є роль мікрофлори у процесах формування імунітету та неспецифічних захисних реакцій організму, імунорегуляції. Імуномодулювальний вплив нормальної мікрофлори передбачає як імуностимуляцію, так і імуносупресію, гармонійний розвиток яких запобігає виникненню багатьох захворювань. За участю кишкової мікробіоти відбувається посилення синтезу та секреції IgA плазматичними клітинами, активація CD4<sup>+</sup> та CD8<sup>+</sup> Т-лімфоцитів для боротьби з патогенними мікроорганізмами та зниження інтенсивності запальної реакції за рахунок гальмування продукції прозапальних цитокінів (інтерлейкінів-1 $\beta$ , -2, -6, фактор некрозу пухлин альфа) [8]. Порушення мікрофлори кишечнику

призводить до часткового або повного випадіння цих функцій. Найсерйознішими наслідками дисбактеріозу є зниження резистентності організму та розвиток імунодефіциту [9]. Водночас, одним із факторів ризику коронавірусної хвороби тяжкого ступеня є саме наявність у хворого імунодефіциту, що неминуче супроводжується порушенням стану кишкової мікрофлори, яке, на думку багатьох спеціалістів, впливає на перебіг основного захворювання та зумовлює необхідність застосування відповідної корективної терапії [10].

Усе наведене є ґрунтовною підставою вважати, що пробіотична корекція порушень з боку ТК у хворих на COVID-19 може бути важливим напрямом терапії таких пацієнтів. До того ж доведено, що пробіотики мають здатність сприяти елімінації інфекційних агентів та їх антигенів, а також пригнічувати активність запального процесу, запобігаючи розвитку різних ускладнень, асоційованих із запаленням.

*Bacillus clausii* – паличкоподібна грам-позитивна рухлива бактерія, що утворює спори, та на сьогодні є однією з найбезпечніших і найбільш вивчених пробіотичних представників. Важливою перевагою *B. clausii*, порівняно з іншими пробіотиками, є неспецифічне посилення протиінфекційного захисту шляхом імуномодулювального впливу на організм людини на гуморальному та клітинному рівнях, стимуляції неспецифічних імунних реакцій, підтримка бар'єрної функції кишечнику [11, 12].

*B. clausii* активує рецептори вродженого імунітету (TLR), впливає на синтез цитокінів та експресію хемокинів макрофагами, знижуючи активність і тривалість запального процесу та ускладнень, зумовлює елімінацію бактерійних і вірусних агентів, впливає на продукцію інтерферонів, посилює активність противірусної відповіді на початку захворювання [13-15].

Як свідчать результати досліджень, *B. clausii*, залишаючись стійкою до дії солей жовчних кислот і соляної кислоти шлунка, сприяє відновленню бар'єрної функції кишечнику та синтезу вітамінів групи В, має широкий спектр резистентності до антибіотиків, що дає змогу одночасного їх застосовування [16].

У зв'язку із наведеним, метою нашої роботи є аналіз частоти виникнення та спектру розладів з боку ТК у пацієнтів із COVID-19 та оцінка ефективності застосування пробіотика, що містить спори *B. clausii* UBBC-07.

### Матеріали і методи

Обстежено 85 хворих на COVID-19, госпіталізованих в КНП ХОР «Обласна клінічна інфекційна лікарня» за період із січня по травень 2023 р. Більшість хворих 44 (51,8 %) були особами похилого віку, а середній вік пацієнтів становив (57,5 $\pm$ 5,2) року. У 43 (50,6 %) осіб хвороба перебігала

на тлі супутньої патології, зокрема гіпертонічної хвороби – в 27 (31,8 %), ішемічної хвороби серця – в 25 (29,4 %), цукрового діабету – в 16 (18,8 %), ожиріння (індекс маси тіла >30,1) – в 10 (11,8 %), онкологічного захворювання – в 1 (1,2 %) випадку.

Усім хворим було здійснено комп'ютерну томографію або рентгенографію органів грудної порожнини (ОГП) у передній прямій і бічній проєкціях. За даними комп'ютерної томографії ОГП, у 45 (52,9 %) пацієнтів виявлено двобічні інфільтрати в легенях у вигляді «матового скла», а за даними рентгенографії ОГП, – у 43 (50,6 %) хворих знайдено зливні інфільтративні зміни з одного або з обох боків переважно в нижніх відділах легень. Для виявлення дихальної недостатності й оцінювання ступеня гіпоксемії застосовували пульсоксиметрію з вимірюванням сатурації крові (SpO<sub>2</sub>). У 23 (27,1 %) хворих цей показник був значно знижений і становив <90 %. З метою верифікації збудника визначали РНК SARS-CoV-2 в матеріалі з носа та задньої стінки глотки методом полімеразної ланцюгової реакції.

На наступному етапі дослідження було відібрано 59 (69,4 %) хворих, які мали розлади з боку ТК, яких у свою чергу було поділено на дві, репрезентативні за віком, статтю, клінічною стадією та тяжкістю хвороби, наявністю супутніх захворювань, групи. Групу I склали 30 (50,9 %) пацієнтів, які додатково до стандартної етіотропної та патогенетичної терапії отримували пробіотик на основі *B. clausii* («Лактіале Жерміна Форте») по 1 флакону 2 рази на добу протягом 7 днів. До групи II увійшло 29 (49,2 %) хворих, які отримували стандартну етіотропну та патогенетичну терапію.

Ефективність лікування оцінювали за динамікою клінічних симптомів, а саме шлунково-кишкових розладів (тривалість діарейного синдрому, частота дефекації, інтенсивність болю в животі, характеристика випорожнень на час ушпиталення та 7-й день лікування), вмісту прозапальних цитокінів (інтерлейкіну-1β – ІЛ-1β, інтерлейкіну-6 – ІЛ-6, інтерлейкіну-8 – ІЛ-8), стану мікрофлори товстої кишки після ушпиталення та на 7-й день від початку лікування.

Вміст ІЛ-1β, ІЛ-6, ІЛ-8 у сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу. Контрольну групу склали 25 здорових донорів. Отримані результати обробляли за загальними правилами варіаційної статистики із застосуванням критерію t Стьюдента, критерію згоди χ<sup>2</sup> Пірсона.

### Результати досліджень та їх обговорення

Більшість 59 (69,4 %) пацієнтів були госпіталізовані на (4,9±1,3) добу від початку хвороби. Скарги на загальну слабкість відзначали в 77 (90,6 %), біль голови у 65 (76,5 %), сухий кашель – у 41 (48,2 %), відсутність смаку та нюху – в 17 (20,0 %), підвищення температури тіла до фебрильних цифр – у 43 (50,6 %), задишку – в 14 (16,5 %) пацієнтів. Шлунково-кишкові розлади спостерігалися у 59 (69,4 %) досліджених хворих. Вони харак-

теризувалися зниженням або відсутністю апетиту в усіх пацієнтів), діареєю у 52 (88,1 %), гіркотою в роті – 52 (88,1 %), болем у животі – 32 (54,2 %), нудотою – 50 (84,8 %), блюванням – 32 (54,2 %) пацієнта.

До початку терапії клінічні симптоми у представників обох груп виявлялися з однаковою частотою (p>0,05). Динаміку основних клінічних симптомів у хворих на COVID-19 з проявами ураження ТК на тлі здійсненої терапії наведено на малюнках 1 і 2.

Середня тривалість діареї у групі хворих, яких лікували за схемою, що передбачала застосування пробіотика, що містить *B. clausii*, склала (8,26±1,02) дня, що було менше, ніж у групі порівняння – (18,25±3,71) дня (p<0,05). На 7-й день від початку терапії частота актів дефекації в хворих групи I була також значно меншою, ніж у представників групи II – (1,78±0,4) та (5,96±1,05) разу відповідно (p<0,02).

Симптоми ураження ТК на 7-й день від початку лікування зберігалися в 5 (16,7 %) хворих групи I і 20 (69,0 %) хворих групи II, лікування яких не передбачало застосування пробіотика, що містить *B. clausii*, (χ<sup>2</sup>=14,41, p<0,001).

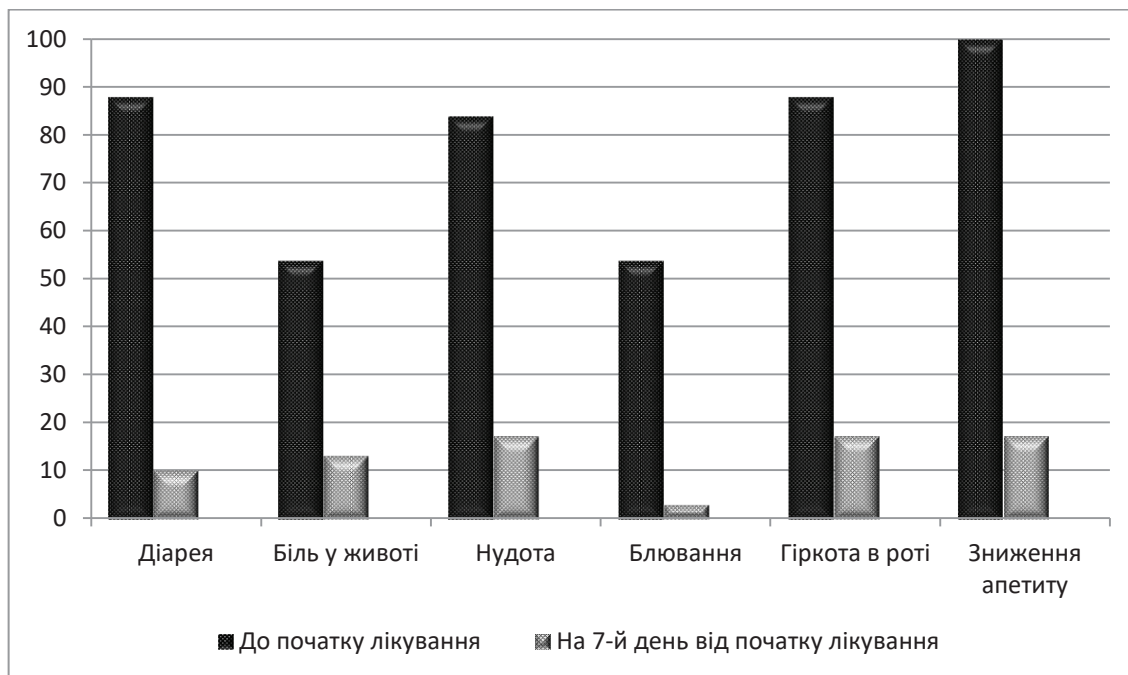
Отже запропонована схема терапії із застосуванням *B. clausii* сприяла швидшій регресії основних шлунково-кишкових розладів у хворих на COVID-19, ніж у групі порівняння.

До початку лікування різниці з боку досліджуваних лабораторних показників між групами хворих не було. Початкові значення ІЛ-1β, ІЛ-6, ІЛ-8 були підвищеними відносно норми у пацієнтів обох груп (табл. 1).

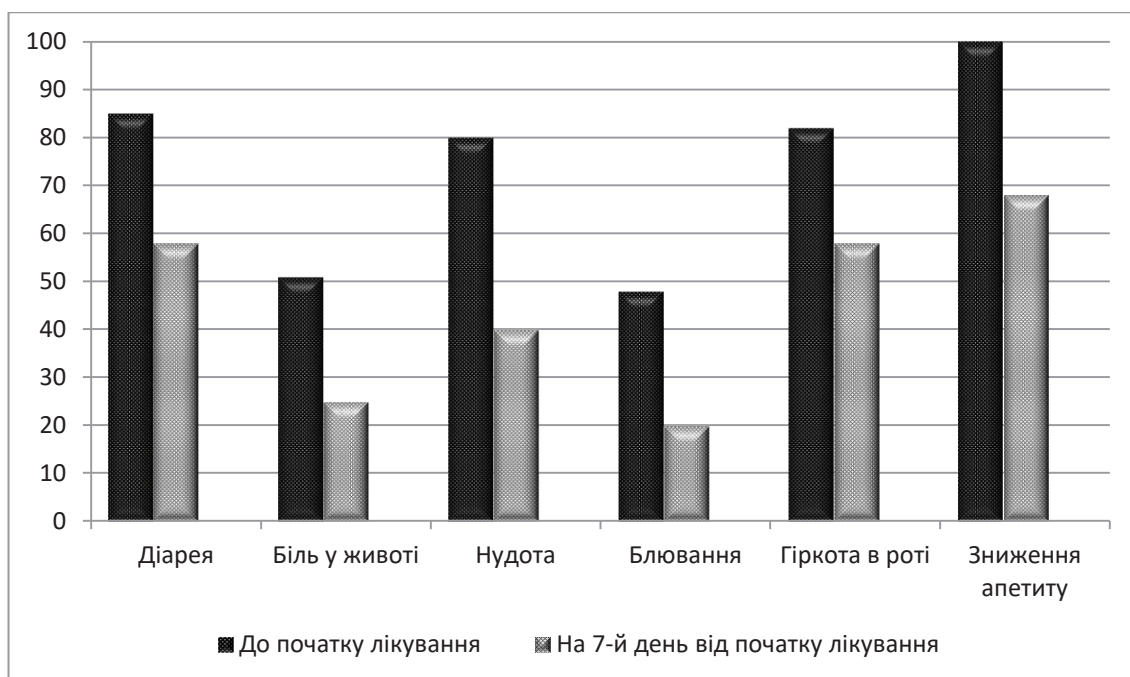
У хворих I групи вміст ІЛ-1β знижувався, порівняно з початковим рівнем (p<0,001), був нижчим за показник у групі порівняння (p<0,05) (мал. 3), але залишався підвищеним, порівняно з контролем (p<0,05).

Вміст ІЛ-6 знижувався до нормальних значень (p<0,01) і став значно нижчим, ніж у хворих II групи (p<0,01). Проте тенденція цього показника до підвищення залишалася (p>0,05). Рівень ІЛ-8 у сироватці крові на тлі терапії достовірно знижувався в обох групах, порівняно із початковим рівнем, проте в I групі він практично досяг норми (p<0,001) і був значно нижчим за цей показник у групі порівняння (p<0,001). У представників II групи спостерігали лише тенденцію до зниження вмісту ІЛ-1β та ІЛ-6 на тлі лікування (p>0,05).

Таким чином, після лікування у хворих основної групи відбулося достовірне зниження досліджених показників; у більшості пацієнтів вони досягли нормальних значень. У групі порівняння показники лише мали тенденцію до зниження, за винятком ІЛ-8, який достовірно знизився на тлі терапії, але не нормалізувався. Різниця з боку досліджених показників між групами після лікування виявилася достовірною.



Мал. 1. Частота симптомів до початку та на 7-й день лікування хворих групи I, %.



Мал. 2. Частота симптомів до початку та на 7-й день лікування хворих групи II, %.

До початку лікування вміст біфідо- та лактобактерій був знижений, порівняно з контролем ( $p < 0,001$ ) в обох групах (табл. 2). Після лікування у хворих I групи від-

булося підвищення цих показників відносно початкового рівня ( $p < 0,001$ ), у представників II групи виявлено лише незначну тенденцію до нормалізації ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 1

Динаміка вмісту інтерлейкінів у сироватці крові хворих на COVID-19 із проявами ураження ТК до та після лікування (M±m)

Показник	Група хворих				Контроль (n=25)
	I (n=30)		II (n=29)		
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
ІЛ-1β, пг/мл	31,18±3,35 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,05	12,84±2,18 p<0,05 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,001	29,88±3,87 p<0,001	21,55±3,12 p<0,001 p <sub>3</sub> >0,05	5,20±0,83
ІЛ-6, пг/мл	26,22±4,92 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,05	8,99±2,61 p>0,05 p <sub>2</sub> <0,01 p <sub>3</sub> <0,01	25,71±5,14 p<0,001	19,45±2,74 p<0,001 p <sub>3</sub> >0,05	4,28±0,22
ІЛ-8, пг/мл	139,22±1,97 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,05	35,44±4,99 p>0,05 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001	141,51±3,01 p<0,001	63,67±2,7 p<0,001 p <sub>3</sub> <0,001	25,51±1,45

Примітка: p – різниця із контролем; p<sub>1</sub> – різниця між групами до лікування; p<sub>2</sub> – різниця між групами після лікування; p<sub>3</sub> – різниця в межах однієї групи в динаміці.

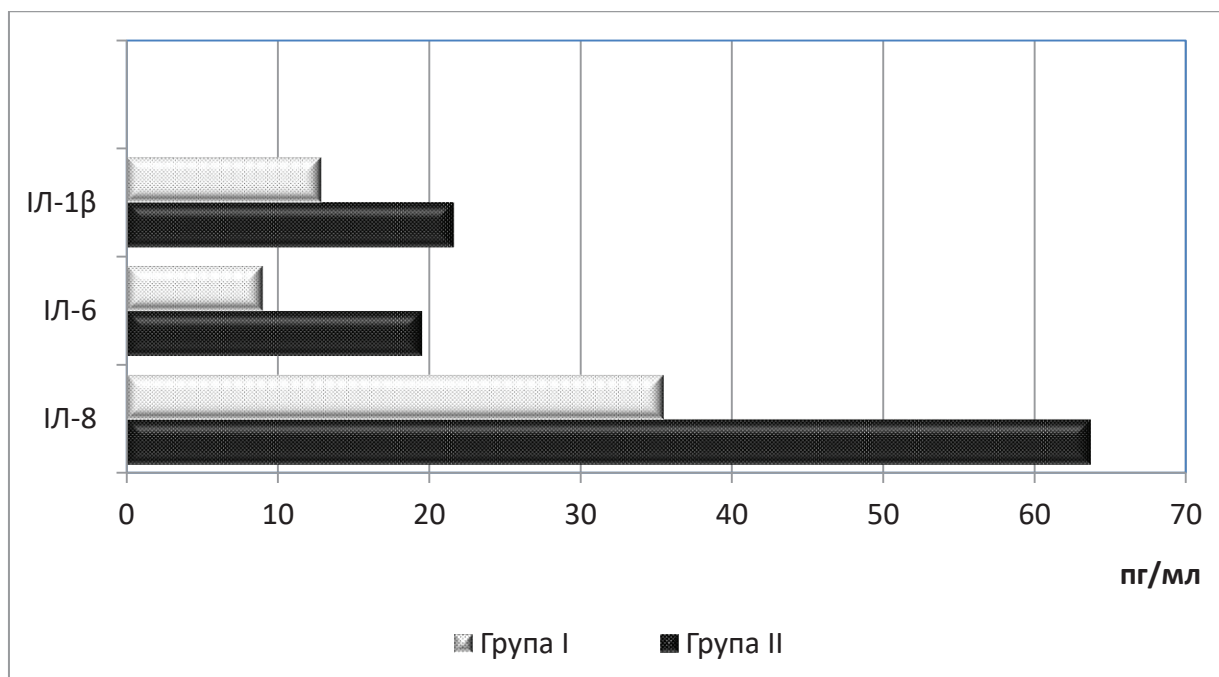
Таблиця 2

Стан мікрофлори товстої кишки у хворих на COVID-19 із проявами ураження ТК до та після лікування (M±m)

Рід і вид мікроорганізмів	Група хворих				Контроль (n=35)
	I (n=30)		II (n=29)		
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
1	2	3	4	5	6
<i>Bifidumbacterium spp.</i> , IgKYO/г	6,89±0,21 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,05	8,73±0,31 p<0,05 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,001	6,94±0,23 p<0,001	7,28±0,37 p<0,001 p <sub>3</sub> >0,05	9,72±0,24
<i>Lactobacterium spp.</i> , IgKYO/г	4,55±0,19 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,05	6,92±0,21 p<0,01 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001	4,76±0,18 p<0,001	5,32±0,24 p<0,001 p <sub>3</sub> >0,05	7,89±0,14
<i>E. coli Lac+</i> , IgKYO/г	6,01±0,39 p<0,01 p <sub>1</sub> >0,05	8,43±0,20 p>0,05 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001	6,48±0,42 p<0,001	6,22±0,52 p<0,01 p <sub>3</sub> >0,05	7,88±0,16
<i>E. coli Lac±</i> , IgKYO/г	5,42±0,33 p>0,05 p <sub>1</sub> >0,05	3,10±0,32 p<0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001	5,11±0,31 p>0,05	4,58±0,10 p>0,05 p <sub>3</sub> >0,05	5,10±0,28
<i>E. coli Lac-</i> , IgKYO/г	5,15±0,21 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,05	3,87±0,19 p>0,05 p <sub>2</sub> <0,01 p <sub>3</sub> <0,001	5,21±0,24 p<0,01	4,84±0,26 p>0,05 p <sub>3</sub> >0,05	4,36±0,23

1	2	3	4	5	6
<i>E. coli</i> Hly+, IgKYO/г	3,42±0,21 p <sub>1</sub> >0,05	2,82±0,32 p <sub>2</sub> <0,01 p <sub>3</sub> >0,05	3,37±0,19	4,12±0,15 p <sub>3</sub> <0,01	–
<i>Candida spp.</i> , IgKYO/г	4,18±0,19 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,05	3,11±0,24 p<0,01 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,01	4,24±0,21 p<0,001	4,96±0,12 p<0,001 p <sub>3</sub> <0,05	2,24±0,12
<i>S. aureus</i> , IgKYO/г	3,89±0,23 p <sub>1</sub> >0,05	2,10±0,22 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001	4,05±0,24	5,62±0,23 p <sub>3</sub> <0,001	–
Умовно-патогенні ентеробактерії, IgKYO/г	5,98±0,18 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,05	3,24±0,14 p>0,05 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001	6,04±0,21 p<0,001	6,42±0,25 p<0,001 p <sub>3</sub> >0,05	3,16±0,22

Примітка: p – різниця із контролем; p<sub>1</sub> – різниця між групами до лікування; p<sub>2</sub> – різниця між групами після лікування; p<sub>3</sub> – різниця в межах однієї групи в динаміці; p<sub>3</sub> – зміни відбулися в зворотному напрямці (в бік погіршення).



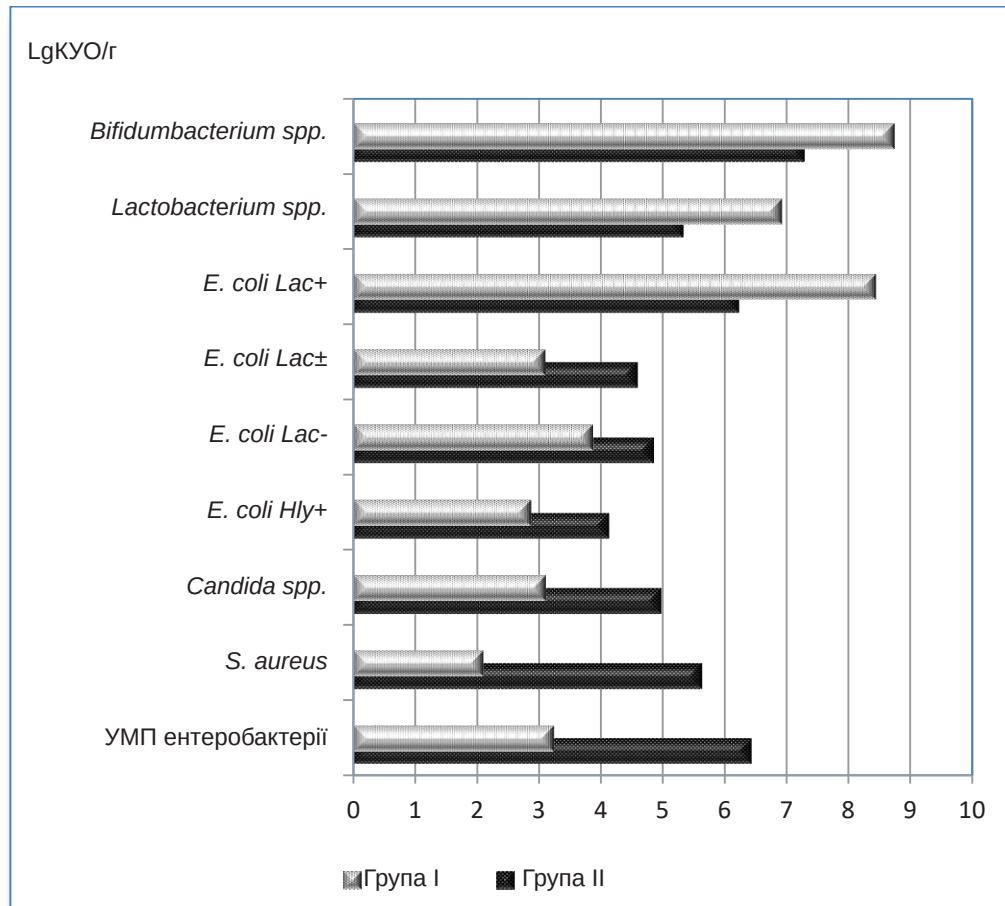
Мал. 3. Вміст інтерлейкінів у сироватці крові хворих на COVID-19 із проявами ураження ТК після лікування.

Крім того, на тлі терапії пробіотиком, який містить спори *B. clausii* UBVC-07, спостерігалися пригнічення росту золотистого стафілокока (p<0,001), грибів роду *Candida* (p<0,01), зменшення кількості кишкової палич-

ки зі зниженою ферментативною активністю (p<0,001), ентерококів (p<0,001), тенденція до зменшення кількості кишкової палички з гемолітичною активністю (p>0,05).

Таким чином, після лікування вміст біфідобактерій ( $p < 0,05$ ), лактобактерій ( $p < 0,001$ ), лактозопозитивної кишкової палички ( $p < 0,001$ ) був достовірно вищим, а ешерихій зі зниженою ферментативною активністю ( $p < 0,01$ ), гемолітичних ешерихій ( $p < 0,01$ ), грибів роду

*Candida* ( $p < 0,001$ ), золотистого стафілокока ( $p < 0,001$ ), умовно-патогенних ентеробактерій ( $p < 0,001$ ) – достовірно нижчим у пацієнтів, які приймали «Лактіале Жерміна Форте», ніж у групі порівняння (мал. 4).



Мал. 4. Стан мікрофлори товстої кишки у хворих на COVID-19 із проявами ураження ТК після лікування.

### Висновки

1. Виникнення розладів з боку ТК є типовими для COVID-19. Вони спостерігаються в більшості пацієнтів (69,4 %) із середньотяжким і тяжким ступенем хвороби. Найчастіше реєструють зниження або відсутність апетиту (100 %), діарею (88,1 %), гіркоту в роті (88,1 %), нудоту (84,8 %). Гастроінтестинальні симптоми виникають на тлі значно зміненого в бік підвищення профілю прозапальних інтерлейкінів (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ІЛ-8) у сироватці крові та глибоких дисбіотичних змін у вигляді дефіциту біфідо- та лактобактерій, зниження вмісту лактозо-

позитивних і підвищення вмісту лактозонегативних ешерихій, підвищеного зростання грибової флори, наявності гемолітичних ешерихій і золотистих стафілококів.

2. Застосування в комплексній терапії хворих на COVID-19 «Лактіале Жерміна Форте» сприяє регресії клінічних проявів гастроінтестинального синдрому, нормалізації або наближенню до норми вмісту прозапальних інтерлейкінів у сироватці крові, стану кишкової мікрофлори, порівняно зі стандартною терапією.

## Література

1. Kumar, A., Arora, A., Sharma, P., Anikhindi, S. A., Bansal, N., Singla, V., Khare, S., & Srivastava, A. (2020). Gastrointestinal and hepatic manifestations of Corona Virus Disease-19 and their relationship to severe clinical course: A systematic review and meta-analysis. *Indian Journal Gastroenterology*, 39(3), 268-284. DOI: 10.1007/s12664-020-01058-3.
2. Mao, R., Qiu, Y., He, J. S., Tan, J. Y., Li, X. H., Liang, J., ... & Chen, M. H. (2020). Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 5(7), 667-678. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30126-6.
3. Elshazli, R. M., Kline, A., Elgamla, A., Aboutaleb, M. H., Salim, M. M., Omar, M., ... & Kandil, E. (2021). Gastroenterology manifestations and COVID-19 outcomes: A meta-analysis of 25,252 cohorts among the first and second waves. *J. Med. Virol.*, 93 (5), 2740-2768. DOI: 10.1002/jmv.26836.
4. Yong, S. J. (2021). Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*, 53(10), 737-754. DOI: 10.1080/23744235.2021.1924397.
5. Lopez-Leon, S., Wegman-Ostrosky, T., Perelman, C., Sepulveda, R., Rebolledo, P. A., Cuapio, A., & Villapol S. (2021). More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *MedRxiv*. <https://www.medrxiv.org>. DOI: 10.1101/2021.01.27.21250617.
6. Salabei, J. K., Fishman, T. J., Asnake, Z. T., Ali, A., & Iyer, U. G. (2021). COVID-19 Coagulopathy: Current knowledge and guidelines on anticoagulation. *Heart Lung*, 50 (2), 357-360. DOI: 10.1016/j.hrtng.2021.01.011.
7. Deidda, S., Tora, L., Firinu, D., Giacco, S. D., Campagna, M., Meloni, F., ... & Restivo, A. (2021). Gastrointestinal coronavirus disease 2019: epidemiology, clinical features, pathogenesis, prevention, and management. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 15 (1), 41-50. DOI: 10.1080/17474124.2020.1821653.
8. Choi, B., Choudhary, M. C., Regan, J., Sparks, J. A., Padera, R. F., Qiu, X., ... & Li, J. Z. (2020). Persistence and Evolution of SARS-CoV-2 in an Immunocompromised Host. *New England Journal of Medicine*, 383 (23), 2291-2293. DOI: 10.1056/NEJMc2031364.
9. Hu, F., Chen, F., Ou, Z., Fan, Q., Tan, X., Wang, Y., ... & Li, F. (2020). A compromised specific humoral immune response against the SARS-CoV-2 receptor-binding domain is related to viral persistence and periodic shedding in the gastrointestinal tract. *Cell. & Mol. Immunol.*, 17, 1119-1125. DOI: 10.1038/s41423-020-00550-2.
10. Kumar, V. (2021). How could we forget immunometabolism in SARS-CoV2 infection or COVID-19? *Int. Rev. Immunol.*, 4 0(1-2), 72-107. DOI: 10.1080/08830185.2020.1840567.
11. de Castro, J. A., Guno, M. J. V., & Perez, M. O. (2019). *Bacillus clausii* as adjunctive treatment for acute community-acquired diarrhea among Filipino children: a large-scale, multicenter, open-label study (CODDLE). *Trop. Dis. Travel Med. Vaccines*, 23, 5-14. DOI: 10.1186/s40794-019-0089-5. PMID: 31367461; PMCID: PMC6651909.
12. Lahiri, K. R., Singh, R., Apte, M., Patil, M., Taksande, A., Varona, R., ... & Perez, M. I. (2022). Efficacy and safety of *Bacillus clausii* (O/C, N/R, SIN, T) probiotic combined with oral rehydration therapy (ORT) and zinc in acute diarrhea in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in India. *Trop. Dis. Travel Med. Vaccines*, 8 (9). DOI: 10.1186/s40794-022-00166-6.
13. Sudha, M. R., Jayanthi, N., Pandey, D. C., & Verma, A. K. (2019). *Bacillus clausii* UBBC-07 reduces severity of diarrhoea in children under 5 years of age: a double blind placebo controlled study. *Benef. Microbes*, 10 (2), 149-154. DOI: 10.3920/BM2018.0094.
14. Madempudi, R. S., Neelamraju, J., Ahire, J. J., Muthukumar, M., Rudrappa, S., Gopal, G., & Nagendra, K. (2022). *Bacillus clausii* UBBC-07 in the symptom management of upper respiratory tract infections in children: a double blind, placebo-controlled randomised study. *Benef. Microbes*, 13(4), 331-339. DOI: 10.3920/BM2021.0187.
15. Rea, K., Colom, J., Simon, E. A., Khokhlova, E., Mazhar, S., Barrena, M., ... & Deaton, J. (2023). Evaluation of *Bacillus clausii* CSI08, *Bacillus megaterium* MIT411 and a *Bacillus* cocktail on gastrointestinal health: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Benef. Microbes*, 14(2), 165-182. DOI: 10.3920/BM2022.0117.
16. Vázquez-Frias, R., Consuelo-Sánchez, A., Acosta-Rodríguez-Bueno, C. P., Blanco-Montero, A., Robles, D. C., Cohen, V., Márquez, D., & Perez, M. 3rd. (2023). Efficacy and Safety of the Adjuvant Use of Probiotic *Bacillus clausii* Strains in Pediatric Irritable Bowel Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Paediatr. Drugs*, 25(1), 115-126. DOI: 10.1007/s40272-022-00536-9.

## EFFICIENCY OF USING THE PROBIOTIC «LACTIALE GERMINA FORTE» IN THE COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH COVID-19

K. V. Yurko, H. O. Solomennyk, V. V. Kucheryavchenko  
Kharkiv National Medical University

**SUMMARY.** The purpose of the work is to analyze the frequency and spectrum of disorders of the digestive tract in patients with COVID-19 and to evaluate the effectiveness of the use of a probiotic containing *B. clausii* UBBC-07 spores.

**Materials and methods.** 85 patients with COVID-19 were examined, of which 59 (69.4 %) had gastrointestinal disorders. They were divided into two groups: group I included 30 (50.9 %) patients who, in addition to standard therapy, were prescribed the probiotic «Lactiale Germina Forte» 1 bottle 2 times a day for 7 days, group II – 29 (49.1 %) of patients who received standard etiotropic and pathogenetic therapy.

**Research results.** Gastrointestinal disorders in patients with COVID-19 were characterized by decreased or absent appetite, diarrhea, bitterness in the mouth, abdominal pain, nausea, vomiting. Symptoms of TC



damage on the 7th day from the start of treatment persisted in 5 (16.7 %) patients of group I and 20 (69.0 %) of patients from group II ( $p < 0.001$ ). In the representatives of group I, the content of interleukin-1 $\beta$ , interleukin-2, and interleukin-8 decreased dynamically compared to the initial level ( $p < 0.01$ ), and was lower than the similar indicator in the comparison group ( $p < 0.05$ ) after treatment. Also, in these patients, there was an increase in the content of bifidobacteria and lactobacilli relative to the significantly reduced initial level ( $p < 0.001$ ), inhibition of the growth of *Staphylococcus aureus* ( $p < 0.001$ ), fungi of the genus *Candida* ( $p < 0.01$ ), a decrease in the number of *Escherichia coli* with reduced enzymatic activity ( $p < 0.001$ ), enterococci ( $p < 0.001$ ), a tendency to decrease the number of *Escherichia coli* with hemolytic activity ( $p > 0.05$ ).

**Conclusions.** The emergence of digestive tract disorders is typical for COVID-19. The use of «Lactiale Germina Forte» in the complex therapy of patients contributes to the regression of clinical manifestations, normalization or approximation to normalization of the content of pro-inflammatory cytokines in the blood serum, restoration of the state of the intestinal microflora, compared to standard therapy.

**Key words:** COVID-19; intestinal microflora; pro-inflammatory cytokines; probiotic; *Bacillus clausii* UBBC-07.

#### Відомості про авторів:

Юрко Катерина Володимирівна – д. мед. наук, професорка, завідувачка кафедри інфекційних хвороб ХНМУ; e-mail: kateryna\_2008@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1226-5431>

Соломенник Ганна Олегівна – канд. мед. наук, доцентка кафедри інфекційних хвороб ХНМУ; e-mail: gosolomennyk@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4864-9947>

Кучерявченко Валерій Вікторович – д. мед. наук, доцент кафедри медицини невідкладних станів, анестезіології та інтенсивної терапії; e-mail: kateryna\_2008@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9360-8258>

#### Information about the authors:

Yurko K. V. – MD, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases of KhNMU; e-mail: kateryna\_2008@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1226-5431>

Solomennyk H. O. – PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases of KhNMU; e-mail: gosolomennyk@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4864-9947>

Kucheriavchenko V. V. – MD, Associate Professor of the Department of Critical Care Medicine, Anesthesiology and Intensive Care of KhNMU; e-mail: kateryna\_2008@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9360-8258>

Конфлікт інтересів: немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 1.05.2023 р.