

УДК 616-074:616-053:616.9

DOI 10.24412/2312-2935-2022-5-165-186

МИКРОБИОЦЕНОЗ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА: В АСПЕКТЕ COVID-19

Ю.В. Евневич^{1,2}, Е.П. Давыдова^{1,2}, О.Н. Титова³, С.А. Рукавишников^{1,2,3}, А.С. Пушкин^{1,2,3}, Т.А. Ахмедов^{1,2,3}, У.Р. Сагинбаев^{1,2,3}, Л.В. Титарева⁴, Н.А. Рукавишников⁵

¹АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», г. Санкт-Петербург

²СПб ГБУЗ «ГМПБ №2», г. Санкт-Петербург

³ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, г. Санкт-Петербург

⁴ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, г. Курск

⁵НИУ «Высшая школа экономики», г. Москва

Введение. Микробиоценоз слизистых оболочек дыхательных путей представляет собой мощный естественный противоинфекционный барьер при COVID-19. Коронавирусная инфекция угнетает факторы естественного иммунитета, что вызывает нарушение ассоциативных связей в микробиоте. Изучение данной проблемы особенно важно в аспекте старшей возрастной категории.

Цель работы - изучить возрастные особенности микробиоценоза нижних дыхательных путей, коррелирующие с исходами COVID-19.

Материалы и методы: Для оценки возрастных изменений, в исследование был включён 812 человек и выделены три группы в зависимости от возраста. Всего было исследовано 1394 микроорганизма.

Результаты исследования: Микробный пейзаж респираторного тракта при исследовании у лиц с коронавирусной инфекцией до начала лечения представлен следующими микроорганизмами: Streptococcus, Neisseria, Staphylococcus, Corynebacterium non diphtheriae, Enterococcus, Moraxella, Haemophilus, Pseudomonas, Acinetobacter, Escherichia, Proteus, Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Stenotrophomonas, Morganella, Candida, Penicillium, Mucor. При сравнении частоты обнаружения микроорганизмов у лиц, находившихся в стационаре менее 14 дней с пациентами, срок госпитализации которых превышал 15 дней, было получено, что статистически значимо, у первых, реже встречались Candida albicans и Corynebacterium spp при $p=0,015$, а Enterococcus faecalis чаще.

Обсуждение: Состав микробиоты у двух групп был общим, за исключением отсутствия таких родов, как Proteus, Pseudomonas, Moraxella, Haemophilus в группе лиц, нахождение в стационаре которых было более 15 дней и Morganella, которая не была обнаружена в группе лиц, срок госпитализации, составляющий менее 14 дней.

Заключение: Длительность пребывания в стационаре и неблагоприятный исход при коронавирусной инфекции характеризуется выявлением колонизации более агрессивной микрофлорой при поступлении, а также уменьшением обнаружения полезных представителей комменсальной микробиоты, что особо выражено среди лиц старше 60 лет.

Ключевые слова: пожилой возраст, COVID-19, микробный пейзаж, патофизиология.

FEATURES OF LOWER AIRWAY MICROBIOCENOSIS CORRELATING WITH COVID-19 OUTCOMES IN OLDER AND OLDER ADULTS

Ju.V. Evnevich^{1,2}, E.P. Davydova^{1,2}, O.N. Titova³, S.A. Rukavishnikova^{1,2,3}, A.S. Pushkin^{1,2,3}, T.A. Ahmedov^{1,2,3}, U.R. Saginbaev^{1,2,3}, L.V. Titareva⁴, N.A. Rukavishnikov⁵

¹*St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, St. Petersburg*

²*St. Petersburg City Multidisciplinary Hospital No. 2, St. Petersburg*

³*I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg*

⁴*Kursk State Medical University (KSMU)*

⁵*HSE University, Moscow*

Introduction. Microbiocenosis of the mucous membranes of the respiratory tract is a powerful natural anti-infectious barrier in COVID-19. Coronavirus infection depresses the factors of natural immunity, which causes a violation of association in the microbiota. The study of this problem is especially important in the aspect of the older age category.

The purpose of the work is to study the age-related features of lower respiratory microbiocenosis correlating with COVID-19 outcomes.

Materials and methods: To assess age-related changes, 812 people were included in the study and three groups were identified depending on age. A total of 1,394 microorganisms were studied.

Results: The microbial landscape of the respiratory tract during the study in persons with coronavirus infection before the start of treatment is represented by the following microorganisms: Streptococcus, Neisseria, Staphylococcus, Corynebacterium non diphtheriae, Enterococcus, Moraxella, Haemophilus, Pseudomonas, Acinetobacter, Escherichia, Proteus, Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Stenotrophomonas, Morganella, Candida, Penicillium, Mucor. When comparing the frequency of detection of microorganisms in hospital less than 14 days with patients whose hospitalization period exceeded 15 days, it was obtained that statistically significant, in the first, Candida albicans and Corynebacterium spp were less common at $p = 0.015$, and Enterococcus faecalis was more common.

Discussion: The composition of the microbite in the two groups was common, except for the absence of genera such as Proteus, Pseudomonas, Moraxella, Haemophilus in the group of persons whose hospital stay was more than 15 days and Morganella, which was not detected in the group of persons, the hospitalization period of less than 14 days.

Conclusion: The length of hospital stay and the unfavorable outcome in coronavirus infection is characterized by the detection of colonization with more aggressive microflora upon admission, as well as a decrease in the detection of useful representatives of the commensal microbiota, which is especially pronounced among people over 60 years of age.

Keywords: old age, COVID-19, microbial landscape, pathophysiology.

Нормальная микрофлора человека играет важную роль в поддержании его здоровья. Важнейшая ее функция - участие в создании колонизационной резистентности (сопротивляемость к заселению посторонней микрофлорой) [1,2,3].

Входными воротами для патогенов является ротовая полость. Видовой состав и количество нормальной микрофлоры стабильны, за счет сложных механизмов симбиоза с

макроорганизмом. Индивидуальные колебания качественного и количественного состава зависят от возраста индивидуума, общего состояния его здоровья, гормонального фона, диеты, гигиенических навыков и наличия патологических процессов в зубах и деснах [4,5,6].

Микробиоценоз слизистых оболочек дыхательных путей представляет собой мощный естественный противои инфекционный барьер при COVID-19. Коронавирусная инфекция угнетает факторы естественного иммунитета, что вызывает нарушение ассоциативных связей в микробиоте. Увеличивается количество симбионтов, начинается конкуренция между ними и, как следствие, уменьшение или исчезновение некоторых из них. Формирование новых сообществ изменяет среду обитания комменсалов, которые начинают быстро размножаться и переселяться в отдельные биотопы, что способствует появлению в них нетипичных представителей. Все это в конечном итоге ведет к развитию аутоинфекции отдельных локусов, что напрямую может влиять на течение болезни [7,8].

В исследовании Doyle V.W. и др. был изучен микробиом 69 пациентов с тяжелой и умеренной формой COVID-19 и показано, что по составу микрофлоры кишечника и полости рта можно предсказать смертельно опасную форму COVID-19 с точностью 92% и 84%, соответственно. Если же эти данные объединить с клиническими параметрами, то точность прогноза повысится до 96,36% [9].

Международным консорциумом по клинической характеристике для лечения тяжелых острых респираторных и новых инфекций (ISARIC) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (CCP-UK) (проведенное Консорциумом по клинической характеристике коронавируса ISARIC—ISARIC-4C) в 260 больницах Англии, Шотландии и Уэльса, опубликованным в 2020 году, оцениваются такие показатели, как возраст, пол, сопутствующие заболевания, частота дыхания, уровень сатурации кислорода, мочевины и С-реактивного белка, а также степень ясности сознания. Эти данные позволяют определить риски с точностью 79% [10].

Также стоит отметить, что одним из главных факторов риска неблагоприятного исхода и тяжести течения заболевания COVID-19, является возраст. Так, средний возраст умершего человека, от коронавирусной инфекции, в мире составляет 60 лет, около 80% смертей во всех странах приходится на пожилых [11,12,13].

Цель работы - изучить возрастные особенности микробиоценоза нижних дыхательных путей, коррелирующие с исходами COVID-19.

Материал и методы исследования. В исследование было включено 812 человек, с подтвержденным диагнозом U07.1 «Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус идентифицирован» и U07.2 «Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус не идентифицирован», проходивших лечение в периоды перепрофилирования СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2» в инфекционный стационар. Из них 462 (57%) - женщины и 350 (43%) - мужчин. Для оценки возрастных особенностей микробиоценоза были выделены 3 возрастные группы: 18-59 лет (342 человека (42%)), 60-74 года (293 человека (36%)) и 75 и старше (177 человек (22%)).

Биоматериалом для микробиологического исследования являлись мокрота, бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), смыв с бронхов, глубокий мазок из зева при затрудненном отхождении мокроты или её отсутствии, а также трахеальный аспират, взятый у пациентов не позднее 48 часов после поступления в стационар.

Доставка проб в лабораторию, посев и исследование материала проводились в соответствии с действующими нормативными документами. Бактериологическое исследование осуществляли классическим количественным методом с разведением мокроты до титра 10^{-7} и высевом на питательные среды, обеспечивающие рост микроорганизмов, в том числе прихотливых. Идентификацию проводили с помощью времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF MS) с использованием системы Microflex LT (Bruker Daltonics, Германия).

Критерием исключения из исследования было отсутствие роста микроорганизмов при посеве и несоответствие критериям качественной мокроты при бактериоскопии. Диагностический критерий качественной мокроты – наличие более 25 сегментоядерных лейкоцитов и не более 10 эпителиальных клеток в поле зрения при просмотре, как минимум, 20 полей зрения (под увеличением X100).

Микробиологический мониторинг проводился при помощи аналитической компьютерной программы «WHONET 2019», рекомендованной ВОЗ, и лабораторной информационной системой «Ариадна».

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программного обеспечения SPSS Statistics 19 (США) и Microsoft Excel, Office 365 (США). Сравнительный анализ номинальных данных проводили при помощи критерия χ^2 Пирсона и критерия Фишера при частоте встречаемого признака ниже 5. Номинальные данные описывали с

указанием абсолютных значений и процентных долей (n, %). Отличия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$ при сравнении двух групп.

Результаты исследования. Для решения поставленных задач мы сравнили микробиоценоз в зависимости от продолжительности пребывания в стационаре (лица, находившиеся в стационаре менее 14 дней - 537 человек и более 15 дней – 275 человека) и в зависимости от исхода (благоприятного (736 человек) и неблагоприятного исхода (76 человек)) в общем и в возрастных группах.

Всего было исследовано 1394 микроорганизма из 812 образцов биоматериала. Микробный пейзаж респираторного тракта при исследовании у лиц с коронавирусной инфекцией до начала лечения в стационаре был представлен 19 родами микроорганизмов – *Streptococcus*, *Neisseria*, *Staphylococcus* (*Staphylococcus aureus* и коагулазонегативные стафилококки (КНС)), *Corynebacterium non diphtheriae*, *Enterococcus*, *Moraxella*, *Haemophilus*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Escherichia*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Stenotrophomonas*, *Morganella*, *Candida*, *Penicillium*, *Mucor* (*Penicillium*, *Mucor* объединены в группу микромицеты, род *Candida* был выделен отдельно).

При сравнении частоты обнаружения микроорганизмов у лиц, находившихся в стационаре менее 14 дней с пациентами, срок госпитализации которых превышал 15 дней, было получено, что статистически значимо, у первых, реже встречались *Candida albicans* (22,3% и 30,2%) и *Corynebacterium spp* (1,1% и 3,6%) при $p=0,015$, а *Enterococcus faecalis* чаще (2,4% и 0,4% при $p=0,043$) (таблица 1). Состав микробиты у двух групп был общим, за исключением отсутствия таких родов, как *Proteus* (0,0%), *Pseudomonas* (кроме *Ps. aeruginosa*) (0,0%), *Moraxella* (0,0%), *Haemophilus* (0,0%) в группе лиц, находящихся в стационаре которых было более 15 дней и *Morganella* (0,0%), которая не была обнаружена в группе лиц, срок госпитализации, составляющий менее 14 дней.

Достоверных различий, в группах 18-59, 60-74 и старше 75 лет, между лицами, находившимися в стационаре менее 14 и более 15 дней, по количеству видов микроорганизмов, не было.

Таблица 1

Частота выделения микроорганизмов в зависимости от продолжительности
 пребывания в стационаре (в абс.числах, %)

<i>Микроорганизмы</i>	<i><14 дней</i>	<i>> 15 дней</i>	<i>Уровень значимости</i>
Acinetobacter baumannii	14 (2,6%)	4 (1,5%)	0,450
Acinetobacter spp	6 (1,1%)	2 (0,7%)	0,723
Candida albicans	120 (22,3%)	83 (30,2%)	0,015
Candida non albicans	10 (1,9%)	4 (1,5%)	0,782
Corynebacterium spp	6 (1,1%)	10 (3,6%)	0,015
Стрептококк группы Viridans	464 (86,4%)	235 (85,5%)	0,711
Proteus spp	3 (0,6%)	0 (0,0%)	0,555
Pseudomonas aeruginosa	6 (1,1%)	2 (0,7%)	0,723
Pseudomonas spp	4 (0,7%)	0 (0,0%)	0,306
Staphylococcus aureus	50 (9,3%)	24 (8,7%)	0,784
КНС	46 (8,6%)	28 (10,2%)	0,449
Enterococcus faecalis	13 (2,4%)	1 (0,4%)	0,043
Enterococcus faecium	2 (0,4%)	1 (0,4%)	1,000
Escherichia coli	12 (2,2%)	7 (2,5%)	0,782
Klebsiella pneumoniae	31 (5,8%)	15 (5,5%)	0,853
Moraxella catarrhalis	2 (0,4%)	0 (0,0%)	0,552
Enterobacter spp	14 (2,6%)	5 (1,8%)	0,482
Stenotrophomonas maltophilia	2 (0,4%)	1 (0,4%)	1,000
Neisseria subflava biovar perflava	105 (19,6%)	48 (17,5%)	0,469
Haemophilus influenzae	1 (0,2%)	0 (0,0%)	1,000
Микромицеты	2 (0,4%)	2 (0,7%)	0,607
Klebsiella spp	1 (0,2%)	1 (0,4%)	1,000
Citrobacter spp	5 (0,9%)	1 (0,4%)	0,670
Morganella morganii	0 (0,0%)	1 (0,4%)	0,339

Далее исследовали различия микробиоценоза у лиц, находившихся в стационаре менее 14 дней (таблица 2). При сравнении лиц в возрасте от 18 до 59 лет, статистически значимо, реже, высевались *Candida albicans* (16,5% и 28,4% при $p=0,003$), *Candida non albicans* (0,4% и 3,4% при $p=0,022$), *Klebsiella pneumoniae* (3,2% и 9,1% при $p=0,010$), чем у группы от 60 до 74 лет, но чаще встречались такие микроорганизмы как Стрептококк группы Viridans (92,8% и 83,5% при $p=0,000$). У лиц молодого и среднего возраста, в отличие от пациентов старше 75 лет, *Candida albicans* (16,5% и 25,9% при $p=0,036$) и *Pseudomonas*

aeruginosa (0,0% и 2,7% при $p=0,029$) встречались статистически значимо реже, а Стрептококк группы Viridans, чаще (93,0% и 83,1% при $p=0,008$). При сравнении лиц пожилого и старческого возраста статистически значимых различий выявлено не было. Стоит отметить, что ни у одного пациента, молодого и среднего возраста, не была обнаружена Pseudomonas aeruginosa (0,0%), в отличие от лиц, пожилого и старческого возраста, а также наблюдалась тенденция увеличения ее обнаружения с возрастом (0,0%, 1,7% и 2,7%). Также с возрастом, наблюдалась тенденция постепенного снижения Стрептококка группы Viridans (92,8%, 83,5% и 76,8%), Corynebacterium spp 1,2%, 1,1% и 0,9%) и увеличения Acinetobacter baumannii (2,0%, 2,8% и 3,6%), Escherichia coli (0,6%, 2,3% и 3,6%), Enterobacter spp (2,0%, 2,3% и 4,5%) и Микромицетов (0,0%, 0,6% и 0,9%).

Таблица 2

Частота выделения микроорганизмов у лиц разных возрастных групп, находившихся в стационаре менее 14 дней (в абс.числах, %)

<i>Микроорганизмы</i>	<i>18-59 лет (группа 1)</i>	<i>60-74 года (группа 2)</i>	<i>Старше 75 лет (группа 3)</i>	<i>Уровень значимости</i>
Acinetobacter baumannii	5 (2,0%)	5 (2,8%)	4 (3,6%)	гр.1 гр.2=0,577 гр.2 гр.3=0,739 гр.1 гр.3=0,467
Acinetobacter spp	2 (0,8%)	1 (0,6%)	3 (2,7%)	гр.1 гр.2=1,000 гр.2 гр.3=0,303 гр.1 гр.3=0,175
Candida albicans	41 (16,5%)	50 (28,4%)	29 (25,9%)	гр.1 гр.2= 0,003 гр.2 гр.3=0,641 гр.1 гр.3= 0,036
Candida non albicans	1 (0,4%)	6 (3,4%)	3 (2,7%)	гр.1 гр.2= 0,022 гр.2 гр.3=1,000 гр.1 гр.3=0,090
Corynebacterium spp	3 (1,2%)	2 (1,1%)	1 (0,9%)	гр.1 гр.2=1,000 гр.2 гр.3=1,000 гр.1 гр.3=1,000
Стрептококк группы Viridans	231 (92,8%)	147 (83,5%)	86 (76,8%)	гр.1 гр.2= 0,003 гр.2 гр.3=0,151 гр.1 гр.3= 0,000
Proteus spp	0 (0,0%)	3 (1,7%)	0 (0,0%)	гр.1 гр.2=0,070 гр.2 гр.3=0,285
Pseudomonas aeruginosa	0 (0,0%)	3 (1,7%)	3 (2,7%)	гр.1 гр.2=0,070 гр.2 гр.3=0,681 гр.1 гр.3= 0,029
Pseudomonas spp	2 (0,8%)	1 (0,6%)	1 (0,9%)	гр.1 гр.2=1,000 гр.2 гр.3=1,000

				grp.1 гр.3=1,000
<i>Staphylococcus aureus</i>	23 (9,2%)	14 (8,0%)	13 (11,6%)	grp.1 гр.2=0,644 grp.2 гр.3=0,300 grp.1 гр.3=0,487
КНС	21 (8,4%)	12 (6,8%)	13 (11,6%)	grp.1 гр.2=0,540 grp.2 гр.3=0,159 grp.1 гр.3=0,340
<i>Enterococcus faecalis</i>	5 (2,0%)	5 (2,8%)	3 (2,7%)	grp.1 гр.2=0,577 grp.2 гр.3=1,000 grp.1 гр.3=0,070
<i>Enterococcus faecium</i>	0 (0,0%)	2 (1,1%)	0 (0,0%)	grp.1 гр.2=0,171 grp.2 гр.3=0,523
<i>Escherichia coli</i>	4 (1,6%)	4 (2,3%)	4 (3,6%)	grp.1 гр.2=0,723 grp.2 гр.3=0,715 grp.1 гр.3=0,260
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8 (3,2%)	16 (9,1%)	7 (6,3%)	grp.1 гр.2=0,010 grp.2 гр.3=0,386 grp.1 гр.3=0,181
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1 (0,4%)	1 (0,6%)	0 (0,0%)	grp.1 гр.2=1,000 grp.2 гр.3=1,000 grp.1 гр.3=1,000
<i>Enterobacter spp</i>	5 (2,0%)	4 (2,3%)	5 (4,5%)	grp.1 гр.2=1,000 grp.2 гр.3=0,317 grp.1 гр.3=0,188
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1 (0,9%)	grp.1 гр.2=1,000 grp.2 гр.3=0,389 grp.1 гр.3=0,525
<i>Neisseria subflava biovar perflava</i>	50 (20,1%)	37 (21,0%)	18 (16,1%)	grp.1 гр.2=0,813 grp.2 гр.3=0,297 grp.1 гр.3=0,368
<i>Haemophilus influenzae</i>	1 (0,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	grp.1 гр.2=1,000 grp.1 гр.3=1,000
Микромицеты	0 (0,0%)	1 (0,6%)	1 (0,9%)	grp.1 гр.2=0,414 grp.2 гр.3=1,000 grp.1 гр.3=0,310
<i>Klebsiella spp</i>	0 (0,0%)	1 (0,6%)	0 (0,0%)	grp.1 гр.2=0,414 grp.2 гр.3=1,000
<i>Citrobacter spp</i>	3 (1,2%)	2 (1,1%)	0 (0,0%)	grp.1 гр.2=1,000 grp.2 гр.3=0,523 grp.1 гр.3=0,555
<i>Morganella morganii</i>	0	0	0	-

Таблица 3

Частота выделения микроорганизмов у лиц разных возрастных групп, находившихся в стационаре более 15 дней

<i>Микроорганизмы</i>	<i>18-59 лет (группа 1)</i>	<i>60-74 года (группа 2)</i>	<i>Старше 75 лет (группа 3)</i>	<i>Уровень значимости</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2 (2,2%)	1 (0,9%)	1 (1,5%)	гр.1 гр.2=0,585 гр.2 гр.3=1,000 гр.1 гр.3=1,000
<i>Acinetobacter spp</i>	1 (1,1%)	0 (0,0%)	1 (1,5%)	гр.1 гр.2=0,443 гр.2 гр.3=0,357 гр.1 гр.3=1,000
<i>Candida albicans</i>	24 (25,8%)	42 (35,9%)	17 (26,2%)	гр.1 гр.2=0,118 гр.2 гр.3=0,178 гр.1 гр.3=1,000
<i>Candida non albicans</i>	0 (0,0%)	1 (0,9%)	3 (4,6%)	гр.1 гр.2=1,000 гр.2 гр.3=0,131 гр.1 гр.3=0,068
<i>Corynebacterium spp</i>	2 (2,2%)	5 (4,3%)	3 (4,6%)	гр.1 гр.2=0,467 гр.2 гр.3=1,000 гр.1 гр.3=0,403
Стрептококк группы Viridans	85 (91,4%)	102 (87,2%)	48 (73,8%)	гр.1 гр.2=0,331 гр.2 гр.3= 0,024 гр.1 гр.3= 0,003
<i>Proteus spp</i>	0	0	0	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (1,1%)	0 (0,0%)	1 (1,5%)	гр.1 гр.2=0,443 гр.2 гр.3=0,357 гр.1 гр.3=1,000
<i>Staphylococcus aureus</i>	7 (7,5%)	7 (6,0%)	10 (15,4%)	гр.1 гр.2=0,656 гр.2 гр.3= 0,037 гр.1 гр.3=0,117
КНС	10 (10,8%)	11 (9,4%)	7 (10,8%)	гр.1 гр.2=0,746 гр.2 гр.3=0,767 гр.1 гр.3=1,000
<i>Enterococcus faecalis</i>	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,5%)	гр.2 гр.3=0,357 гр.1 гр.3=0,411
<i>Enterococcus faecium</i>	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,5%)	гр.2 гр.3=0,357 гр.1 гр.3=0,411
<i>Escherichia coli</i>	3 (3,2%)	3 (2,6%)	1 (1,5%)	гр.1 гр.2=1,000 гр.2 гр.3=1,000 гр.1 гр.3=0,644
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4 (4,3%)	7 (6,0%)	4 (6,2%)	гр.1 гр.2=0,758 гр.2 гр.3=1,000 гр.1 гр.3=0,718
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0	0	0	-
<i>Enterobacter spp</i>	1 (1,1%)	3 (2,6%)	1 (1,5%)	гр.1 гр.2=0,631 гр.2 гр.3=1,000

				ггp.1 ггp.3=1,000
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0 (0,0%)	1 (0,9%)	0 (0,0%)	ггp.1 ггp.2=1,000 ггp.2 ггp.3=1,000
<i>Neisseria subflava biovar perflava</i>	19 (20,4%)	18 (15,4%)	11 (16,9%)	ггp.1 ггp.2=0,340 ггp.2 ггp.3=0,768 ггp.1 ггp.3=0,580
<i>Haemophilus influenzae</i>	0	0	0	-
Микромицеты	0 (0,0%)	2 (1,7%)	0 (0,0%)	ггp.1 ггp.2=0,504 ггp.2 ггp.3=0,538
<i>Klebsiella spp</i>	1 (1,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	ггp.1 ггp.2=0,443 ггp.1 ггp.3=1,000
<i>Citrobacter spp</i>	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,5%)	ггp.2 ггp.3=0,357 ггp.1 ггp.3=0,411
<i>Morganella morganii</i>	0 (0,0%)	1 (0,9%)	0 (0,0%)	ггp.1 ггp.2=1,000 ггp.2 ггp.3=1,000

В результате исследования различия микробиоценоза у лиц разных возрастных групп, находившихся в стационаре более 15 дней, были получены следующие данные (таблица 3). При сравнении лиц в возрасте 18-59 лет и 60-74 года статистически значимых различий обнаружено не было. У лиц молодого и среднего возраста, чаще встречался Стрептококк группы Viridans, в сравнении с группой старческого возраста (91,4% и 73,8% при $p=0,003$). В возрастной группе 60-74 года реже высевался *Staphylococcus aureus*, чем в группе старше 75 лет (6,0% и 15,4% при $p=0,037$) и чаще Стрептококк группы Viridans (87,2% и 73,8% при $p=0,024$). Стоит отметить, что с возрастом наблюдалась тенденция увеличения *Candida non albicans* (0,0%, 0,9% и 4,6%), *Corynebacterium spp* (2,2%, 4,3% и 4,6%), *Klebsiella pneumoniae* (4,3%, 6,0% и 6,2%) и снижения Стрептококк группы Viridans (91,4%, 87,2% и 73,8%), *Escherichia coli* (3,2%, 2,6% и 1,5%). Так же было обнаружено, что род *Enterococcus* ни разу не встречался в группах молодого, среднего и пожилого возраста, в отличие от старческого (0,0%, 0,0% и 1,5%).

При сравнении частоты обнаружения микроорганизмов у лиц с благоприятным и неблагоприятным исходом было получено, что статистически значимо у первых, чаще высевался Стрептококк группы Viridans (87,9% и 68,4% при $p=0,000$), а *Pseudomonas aeruginosa* (0,7% и 3,9% при $p=0,031$), *Enterococcus faecium* (0,1% и 2,6% при $p=0,024$), *Klebsiella pneumoniae* (5,0% и 11,8% при $p=0,014$) и Микромицеты (0,1% и 3,9% при $p=0,003$) реже (таблица 4). В составе микробиты у лиц с неблагоприятным исходом не встречались микроорганизмы родов *Acinetobacter* (кроме *Acinetobacter baumannii*), *Proteus* *Moraxella*, *Haemophilus*, *Klebsiella* (кроме *Klebsiella pneumoniae*), *Citrobacter*, *Morganella* в отличие от

пациентов с благоприятным исходом. Стоит отметить, что наблюдалась тенденция увеличения высеваемости *Candida albicans* (24,5% и 30,3%), *Pseudomonas aeruginosa* (0,7% и 3,9%), *Staphylococcus aureus* (8,6% и 14,5%), КНС (8,6% и 14,5%), *Enterococcus faecalis* (1,5% и 3,9%) и снижения *Neisseria subflava biovar perflava* (19,4% и 13,2%).

Таблица 4

Частота выделения микроорганизмов в зависимости от исхода (в абс.числах, %)

<i>Микроорганизмы</i>	<i>Благоприятный исход</i>	<i>Неблагоприятный исход</i>	<i>Уровень значимости</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>	15 (2,0%)	3 (3,9%)	0,233
<i>Acinetobacter spp</i>	8 (1,1%)	0 (0,0%)	1,000
<i>Candida albicans</i>	180 (24,5%)	23 (30,3%)	0,266
<i>Candida non albicans</i>	12 (1,6%)	2 (2,6%)	0,383
<i>Corynebacterium spp</i>	15 (2,0%)	1 (1,3%)	1,000
Стрептококк группы Viridans	647 (87,9%)	52 (68,4%)	0,000
<i>Proteus spp</i>	3 (0,4%)	0 (0,0%)	1,000
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5 (0,7%)	3 (3,9%)	0,031
<i>Pseudomonas spp</i>	3 (0,4%)	1 (1,3%)	0,326
<i>Staphylococcus aureus</i>	63 (8,6%)	11 (14,5%)	0,088
КНС	63 (8,6%)	11 (14,5%)	0,088
<i>Enterococcus faecalis</i>	11 (1,5%)	3 (3,9%)	0,135
<i>Enterococcus faecium</i>	1 (0,1%)	2 (2,6%)	0,024
<i>Escherichia coli</i>	17 (2,3%)	2 (2,36%)	0,696
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	37 (5,0%)	9 (11,8%)	0,014
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2 (0,3%)	0 (0,0%)	1,000
<i>Enterobacter spp</i>	16 (2,2%)	3 (3,9%)	0,410
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3 (0,4%)	0 (0,0%)	1,000
<i>Neisseria subflava biovar perflava</i>	143 (19,4%)	10 (13,2%)	0,183
<i>Haemophilus influenzae</i>	1 (0,1%)	0 (0,0%)	1,000
Микромицеты	1 (0,1%)	3 (3,9%)	0,003
<i>Klebsiella spp</i>	2 (0,3%)	0 (0,0%)	1,000
<i>Citrobacter spp</i>	6 (0,8%)	0 (0,0%)	1,000
<i>Morganella morganii</i>	1 (0,1%)	0 (0,0%)	1,000

Таблица 5

Отличия частоты встречаемости микроорганизмов в разных возрастных группах в зависимости от исхода

Микроорганизмы	18-59 лет			60-74 года			Старше 75 лет		
	Благоприятный исход	Неблагоприятный исход	Уровень значимости	Благоприятный исход	Неблагоприятный исход	Уровень значимости	Благоприятный исход	Неблагоприятный исход	Уровень значимости
Acinetobacter baumannii	6 (1,8%)	1 (8,3%)	0,223	5 (1,9%)	1 (3,6%)	0,456	4 (2,8%)	1 (2,8%)	1,000
Acinetobacter spp	3 (0,9%)	0 (0,0%)	1,000	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1,000	4 (2,8%)	0 (0,0%)	0,583
Candida albicans	64 (19,4%)	1 (8,3%)	0,475	83 (31,3%)	9 (32,1%)	1,000	33 (23,4%)	13 (36,1%)	0,121
Candida non albicans	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1,000	6 (2,3%)	1 (3,6%)	0,509	5 (3,5%)	1 (2,8%)	1,000
Corynebacterium spp	5 (1,5%)	0 (0,0%)	1,000	6 (2,3%)	1 (3,6%)	0,509	4 (2,8%)	0 (0,0%)	0,583
Стрептококк группы Viridans	305 (92,4%)	11 (91,7%)	0,923	232 (87,5%)	17 (60,7%)	0,000	110 (78,0%)	24 (66,7%)	0,156
Proteus spp	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	3 (1,1%)	0 (0,0%)	1,000	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Pseudomonas aeruginosa	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1,000	2 (0,8%)	1 (3,6%)	0,261	2 (1,4%)	2 (5,6%)	0,184
Pseudomonas spp	2 (0,6%)	0 (0,0%)	1,000	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1,000	0 (0,0%)	1 (2,8%)	0,203
Staphylococcus aureus	29 (8,8%)	1 (8,3%)	1,000	17 (6,4%)	4 (14,3%)	0,127	17 (12,1%)	6 (16,7%)	0,463
КНС	30 (9,1%)	1 (8,3%)	1,000	20 (7,5%)	3 (10,7%)	0,470	13 (9,2%)	7 (19,4%)	0,084
Enterococcus faecalis	5 (1,5%)	0 (0,0%)	1,000	3 (1,1%)	2 (7,1%)	0,074	3 (2,1%)	1 (2,8%)	1,000
Enterococcus faecium	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	0 (0,0%)	2 (7,1%)	0,009	1 (0,7%)	0 (0,0%)	1,000
Escherichia coli	7 (2,1%)	0 (0,0%)	1,000	7 (2,6%)	0 (0,0%)	1,000	3 (2,1%)	2 (5,6%)	0,269
Klebsiella pneumoniae	9 (2,7%)	3 (25,0%)	0,006	19 (7,2%)	4 (14,3%)	0,255	9 (6,4%)	2 (5,6%)	1,000
Moraxella catarrhalis	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1,000	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1,000	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Enterobacter spp	6 (1,8%)	0 (0,0%)	1,000	7 (2,6%)	0 (0,0%)	1,000	3 (2,1%)	3 (8,3%)	0,100
Stenotrophomonas maltophilia	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1,000	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1,000	1 (0,7%)	0 (0,0%)	1,000
Neisseria subflava biovar perflava	67 (20,3%)	2 (16,7%)	1,000	49 (18,5%)	6 (21,4%)	0,705	27 (19,1%)	2 (5,6%)	0,074
Haemophilus influenzae	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1,000	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Микромицеты	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	1 (0,4%)	2 (7,1%)	0,025	0 (0,0%)	1 (2,8%)	0,203
Klebsiella spp	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1,000	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1,000	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Citrobacter spp	3 (0,9%)	0 (0,0%)	1,000	2 (0,8%)	0 (0,0%)	1,000	1 (0,7%)	0 (0,0%)	1,000
Morganella morganii	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1,000	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-

Таблица 6

Частота встречаемости микроорганизмов у лиц с благоприятным исходом

<i>Микроорганизмы</i>	<i>Возрастные группы</i>		
	<i>18-59 лет</i>	<i>60-74 года</i>	<i>Старше 75</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>	6 (1,8%)	5 (1,9%)	4 (2,8%)
<i>Acinetobacter spp</i>	3 (0,9%)	1 (0,4%)	4 (2,8%)
<i>Candida albicans</i>	64 (19,4%)*	83 (31,3%)	33 (23,4%)
<i>Candida non albicans</i>	1 (0,3%)* **	6 (2,3%)	5 (3,5%)
<i>Corynebacterium spp</i>	5 (1,5%)	6 (2,3%)	4 (2,8%)
Стрептококк группы <i>Viridans</i>	305 (92,4%)* **	232 (87,5%)**	110 (78,0%)
<i>Proteus spp</i>	0 (0,0%)	3 (1,1%)	0 (0,0%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (0,3%)	2 (0,8%)	2 (1,4%)
<i>Pseudomonas spp</i>	2 (0,6%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	29 (8,8%)	17 (6,4%)	17 (12,1%)
КНС	30 (9,1%)	20 (7,5%)	13 (9,2%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	5 (1,5%)	3 (1,1%)	3 (2,1%)
<i>Enterococcus faecium</i>	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,7%)
<i>Escherichia coli</i>	7 (2,1%)	7 (2,6%)	3 (2,1%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	9 (2,7%)*	19 (7,2%)	9 (6,4%)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1 (0,3%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
<i>Enterobacter spp</i>	6 (1,8%)	7 (2,6%)	3 (2,1%)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (0,3%)	1 (0,4%)	1 (0,7%)
<i>Neisseria subflava biovar perflava</i>	67 (20,3%)	49 (18,5%)	27 (19,1%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	1 (0,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Микромицеты	0 (0,0%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
<i>Klebsiella spp</i>	1 (0,3%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
<i>Citrobacter spp</i>	3 (0,9%)	2 (0,8%)	1 (0,7%)
<i>Morganella morganii</i>	0 (0,0%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)

Примечание. *- статистически значимые отличия по сравнению с лицами в возрасте 60-74 года, $p < 0,05$; ** - старше 75 лет, $p < 0,05$.

Сравнение микробиоценоза молодого и среднего возраста в зависимости от исхода показало, что у лиц с благоприятным исходом, статистически значимо реже, чем у лиц с летальным исходом, выделялась *Klebsiella pneumoniae* (2,7% и 25,0% при $p=0,006$). Так же наблюдалась тенденция увеличения выявления *Acinetobacter baumannii* и уменьшения *Candida albicans* и *Neisseria subflava biovar perflava*. В группе пожилого возраста Стрептококк группы *Viridans* (87,5% и 60,7% при $p=0,000$) обнаруживался чаще, а *Enterococcus faecium* (0,0% и 7,1% при $p=0,009$) и Микромицеты (0,4% и 7,1% при $p=0,025$) реже у лиц с благоприятным исходом в отличии от лиц с неблагоприятным исходом. Стоит отметить, что наблюдалась тенденция увеличения выявления *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas*

aeruginosa, Staphylococcus aureus, КНС Enterococcus faecalis Klebsiella pneumoniae. У лиц старше 75 лет достоверных различий по частоте высеваемости микроорганизмов не было, но отмечалась тенденция увеличения Candida albicans, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, КНС и уменьшения Neisseria subflava biovar perflava (Таблица 5).

Таблица 7

Частота встречаемости микроорганизмов у лиц с неблагоприятным исходом

Микроорганизмы	Возрастные группы		
	18-59 лет	60-74 года	Старше 75
Acinetobacter baumannii	1 (8,3%)	1 (3,6%)	1 (2,8%)
Acinetobacter spp	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Candida albicans	1 (8,3%)	9 (32,1%)	13 (36,1%)
Candida non albicans	0 (0,0%)	1 (3,6%)	1 (2,8%)
Corynebacterium spp	0 (0,0%)	1 (3,6%)	0 (0,0%)
Стрептококк группы Viridans	11 (91,7%)	17 (60,7%)	24 (66,7%)
Proteus spp	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Pseudomonas aeruginosa	0 (0,0%)	1 (3,6%)	2 (5,6%)
Pseudomonas spp	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,8%)
Staphylococcus aureus	1 (8,3%)	4 (14,3%)	6 (16,7%)
КНС	1 (8,3%)	3 (10,7%)	7 (19,4%)
Enterococcus faecalis	0 (0,0%)	2 (7,1%)	1 (2,8%)
Enterococcus faecium	0 (0,0%)	2 (7,1%)	0 (0,0%)
Escherichia coli	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (5,6%)
Klebsiella pneumoniae	3 (25,0%)	4 (14,3%)	2 (5,6%)
Moraxella catarrhalis	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Enterobacter spp	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (8,3%)
Stenotrophomonas maltophilia	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Neisseria subflava biovar perflava	2 (16,7%)	6 (21,4%)	2 (5,6%)
Haemophilus influenzae	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Микромицеты	0 (0,0%)	2 (7,1%)	1 (2,8%)
Klebsiella spp	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Citrobacter spp	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Morganella morganii	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-

Примечание. *- статистически значимые отличия по сравнению с лицами в возрасте 60-74 года, $p < 0,05$; **- старше 75 лет, $p < 0,05$.

При исследовании микробиоценоза у разных возрастных групп при благоприятном исходе в группе 18-59 лет, статистически значимо реже, чем у лиц 60-74 года, встречались Candida albicans (19,4% и 31,3% при $p=0,001$), Candida non albicans (0,3% и 2,3% при $p=0,049$), Klebsiella pneumoniae (2,7% и 7,2% при $p=0,011$), а Стрептококк группы Viridans (92,4% и 87,5% при $p=0,046$) чаще. У лиц пожилого возраста чаще обнаруживался

Стрептококк группы Viridans (87,5% и 78,0% при $p=0,012$), чем у пациентов старческого возраста. В группе старше 75 лет чаще высевался *Candida non albicans* (3,5% и 0,3% при $p=0,010$) в сравнении лицами в возрасте 18-59 лет, а Стрептококк группы Viridans (78,0% и 92,4% при $p=0,000$) реже. Отмечалась тенденция увеличения выделения *Acinetobacter baumannii*, *Corynebacterium spp* и *Pseudomonas aeruginosa* с возрастом (таблица 6).

В результате исследования микробиоценоза у разных возрастных групп при неблагоприятном исходе статистически значимых различий не было. Прослеживалась тенденция снижения *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* и увеличения *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и КНС с возрастом (таблица 7).

Обсуждение. В результате нашего исследования мы получили статистически значимое повышение частоты обнаружения *Candida albicans* и *Corynebacterium spp*. у лиц с коронавирусной инфекцией, находившихся в стационаре более двух недель, в отличие от людей, находившихся на лечении менее 14 дней. Это может быть обусловлено применением антибактериальных препаратов и быть фактором увеличения продолжительности пребывания в стационаре при коронавирусной инфекции. Так же было обнаружено снижение частоты выявления *Enterococcus faecalis* (представитель группы условно-патогенных бактерий, способных вызывать аутоинфекцию), что вероятно указывает на колонизацию данным микроорганизмом.

При сравнении возрастных групп, длительность пребывания в стационаре которых не превышало 14 дней, у лиц 60-74 года, статистически значимо, чаще встречались *Klebsiella pneumoniae* в отличии от группы 18-59 лет, а у лиц старческого возраста - *Pseudomonas aeruginosa*. Стоит отметить, что наблюдалась тенденция увеличения обнаружения *Candida albicans* и снижения Стрептококка группы Viridans с возрастом. Статистических различий между лицами пожилого и старческого возраста выявлено не было. Из выше сказанного следует, что у лиц молодого и среднего возраста, реже обнаруживалась аллохтонная условно-патогенная (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*) и грибковая микрофлора (*Candida albicans*, *Candida non albicans*), которая может вызвать эндогенную оппортунистическую инфекцию, и чаще индигенная (Стрептококк группы Viridans - играет защитную роль), чем у пациентов пожилого и старческого возраста. Такие данные могут говорить о более легком течении COVID-19 в молодом и среднем возрасте, в сравнении с пожилым и старческим, в первые две недели пребывания в стационаре.

У лиц, находившихся в стационаре более 15 дней, в возрасте 60-74 года и 18-59 лет, статистически значимых различий обнаружено не было. У лиц пожилого возраста, в сравнении со старческим, достоверно реже высевался *Staphylococcus aureus*. В группе старше 75 лет, статистически значимо, реже обнаруживался Стрептококк группы Viridans в отличии от лиц 60-74 года и 18-59 лет. Мы можем предположить, что *Staphylococcus aureus* является фактором удлинения срока пребывания в стационаре у лиц старческого возраста с коронавирусной инфекцией.

При сравнении микробиоценоза в зависимости от исхода, у группы с благоприятным исходом, статистически значимо чаще, в отличии от группы с летальным исходом, высевалась резидентная микрофлора (Стрептококк группы Viridans) и реже патогенная и условно-патогенная (*Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae* и Микробицеты). В составе микробиты у лиц с неблагоприятным исходом не встречались микроорганизмы родов *Acinetobacter* (кроме *Acinetobacter baumannii*), *Proteus*, *Moraxella*, *Haemophilus*, *Klebsiella* (кроме *Klebsiella pneumoniae*), *Citrobacter*, *Morganella*, в отличии от пациентов с благоприятным исходом. Из этого мы можем предположить, что такие микроорганизмы как *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae* и Микробицеты играют важную роль в летальном исходе при коронавирусной инфекции.

В группе 60-74 года микробицеты, *Enterococcus faecalis* обнаруживались чаще при неблагоприятном исходе, в сравнении с благоприятным, а Стрептококк группы Viridans реже. У лиц в возрасте 18-59 лет, *Klebsiella pneumoniae* чаще встречалась при летальном исходе, в сравнении с выжившими пациентами. В группе старше 75 лет статистических различий не было.

В группе с благоприятным исходом, у лиц пожилого и старческого возраста, *Candida non albicans* обнаруживалась чаще, в отличии от пациентов молодого и среднего возраста. У лиц в возрасте 60-74 года, чаще встречались такие микроорганизмы как *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans*, в сравнении с лицами 18-59 лет. Так же наблюдалось достоверное снижение Стрептококка группы Viridans с возрастом.

При сравнении возрастных групп с неблагоприятным исходом статистически значимых различий обнаружено не было. Прослеживалась тенденция снижения *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* и увеличения *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и КНС с возрастом.

Заключение. Длительность пребывания в стационаре и неблагоприятный исход при коронавирусной инфекции характеризуется выявлением колонизации более агрессивной микрофлорой при поступлении, а также уменьшением обнаружения полезных представителей комменсальной микробиоты. Лица пожилого и старческого возраста характеризуются более тяжелым течением и неблагоприятным исходом заболевания COVID-19 по сравнению с людьми молодого и среднего возраста.

Риск летального исхода возрастает у старшей возрастной группы с колонизацией дыхательных путей, такими микроорганизмами как, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecium* и Микросциетами, в сравнении с людьми, биоценоз которых представлен индигенной микрофлорой. Исследование микробиоценоза у лиц старшей возрастной группы, поддержание нормальной микрофлоры, респираторного тракта, до начала заболевания, и восстановление, при непосредственном заражении, предположительно поможет в снижении степени тяжести и уменьшении длительности стационарного лечения.

Список литературы

1. Khan I., Bai Y., Zha L. et al. Mechanism of the Gut Microbiota Colonization Resistance and Enteric Pathogen Infection. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021; 11: 716299. Doi: 10.3389/fcimb.2021.716299.
2. Абдугаффаров С.О., Рахимжонов С.С., Бобокулов А.У. и др. Роль микрофлоры в жизнедеятельности человека. *Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования*. 2020; 4: 54–57.
3. Ward D. V., Bhattarai S.K., Rojas-Correa M. et al. The Intestinal and Oral Microbiomes Are Robust Predictors of Covid-19 Severity the Main Predictor of Covid-19-Related Fatality. 2021; 20249061. Doi: 10.1101/2021.01.05.20249061.
4. Адамбеков Д. А., Хамзаев Б. Д., Адамбекова А. Д. О микробиоте локуса ротовой полости. *Вестник Кыргызской Государственной Медицинской Академии*. 2021; 3: 10-19.
5. Hufnagl K., Pali-Scholl I., Roth-Walter F. et al. Dysbiosis of the gut and lung microbiome has a role in asthma. *Seminars in Immunopathology*. 2020; 1 (42): 75–93. Doi: 10.1007/s00281-019-00775-y.
6. Vana B., Cabreiro F. The Microbiome and Aging. *Annual Review of Genetics*. 2019; 53: 239–261. Doi: 10.1146/annurev-genet-112618-043650.

7. Amorim S.J., Normando A.G., Rainier L.C. et al. Oral mucosal lesions in a COVID-19 patient: New signs or secondary manifestations? *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases.* 2020;97: 326–328. Doi: 10.1016/j.ijid.2020.06.012.
8. Shi S., Qin M., Shen B. et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020; 5: 802. Doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
9. Soltani S., Zakeri A., Zandi M. et al. The Role of Bacterial and Fungal Human Respiratory Microbiota in COVID-19 Patients. *BioMed Research International.* 2021; 6670798. Doi: 10.1155/2021/6670798.
10. Knight S.R., Ho A., Pius R. et al. Risk stratification of patients admitted to hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score. *BMJ.* 2020; 370: 3339. Doi: 10.1136/bmj.m3339.
11. Wieers G., Belkhir L., Enaud R. et al. How Probiotics Affect the Microbiota. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.* 2019;9: 454. Doi: 10.3389/fcimb.2019.00454.
12. Gao Y.D., Ding M., Dong X. et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy.* 2021; 2 (76): 428–455. Doi: 10.1111/all.14657.
13. Martimbianco A. L., Pacheko R.L., Bagattini A.M. et al. Frequency, signs and symptoms, and criteria adopted for long COVID-19: A systematic review. *International Journal of Clinical Practice.* 2021; 10 (75): 14357. Doi: 10.1111/ijcp.14357.
14. Calcaterra G., Bassareo P., Barilla F. et al. The Deadly Quartet (Covid-19, Old Age, Lung Disease, and Heart Failure) Explains Why Coronavirus-Related Mortality in Northern Italy Was So High. *Current Cardiology Reviews.* 2021; 1 (17): 74–77. Doi: 10.2174/1573403X16666200731162614.

References

1. Khan I., Bai Y., Zha L. et al. Mechanism of the Gut Microbiota Colonization Resistance and Enteric Pathogen Infection. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.* 2021; 11: 716299. Doi: 10.3389/fcimb.2021.716299.
2. Abdugaffarov S.O., Rahimzhonov S.S., Bobokulov A.U. i dr. Rol' mikroflory v zhiznedejatel'nosti cheloveka [Role of microflora in human life]. *Medicina. Sociologija. Filosofija. Prikladnye issledovanija [Medicine. Sociology. Philosophy. Applied research.].* 2020; 4: 54–57.

3. Ward D. V., Bhattarai S.K., Rojas-Correa M. et al. The Intestinal and Oral Microbiomes Are Robust Predictors of Covid-19 Severity the Main Predictor of Covid-19-Related Fatality. 2021; 20249061. Doi: 10.1101/2021.01.05.20249061.
4. Adambekov D. A., Hamzaev B. D., Adambekova A. D. О микробиоте локуса ротовој полости [About Oral Locus Microbiota]. Vestnik Кыргызской Gosudarstvennoj Medicinskoj Akademii [Bulletin of the Kyrgyz State Medical Academy]. 2021; 3: 10-19.
5. Hufnagl K., Pali-Scholl I., Roth-Walter F. et al. Dysbiosis of the gut and lung microbiome has a role in asthma. Seminars in Immunopathology. 2020; 1 (42): 75–93. Doi: 10.1007/s00281-019-00775-y.
6. Bana B., Cabreiro F. The Microbiome and Aging. Annual Review of Genetics. 2019; 53: 239–261. Doi: 10.1146/annurev-genet-112618-043650.
7. Amorim S.J., Normando A.G., Rainier L.C. et al. Oral mucosal lesions in a COVID-19 patient: New signs or secondary manifestations? International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases. 2020;97: 326–328. Doi: 10.1016/j.ijid.2020.06.012.
8. Shi S., Qin M., Shen B. et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Cardiol. 2020; 5: 802. Doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
9. Soltani S., Zakeri A., Zandi M. et al. The Role of Bacterial and Fungal Human Respiratory Microbiota in COVID-19 Patients. BioMed Research International. 2021; 6670798. Doi: 10.1155/2021/6670798.
10. Knight S.R., Ho A., Pius R. et al. Risk stratification of patients admitted to hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score. BMJ. 2020; 370: 3339. Doi: 10.1136/bmj.m3339.
11. Wieers G., Belkhir L., Enaud R. et al. How Probiotics Affect the Microbiota. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2019;9: 454. Doi: 10.3389/fcimb.2019.00454.
12. Gao Y.D., Ding M., Dong X. et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. Allergy. 2021; 2 (76): 428–455. Doi: 10.1111/all.14657.
13. Martimbianco A. L., Pacheko R.L., Bagattini A.M. et al. Frequency, signs and symptoms, and criteria adopted for long COVID-19: A systematic review. International Journal of Clinical Practice. 2021; 10 (75): 14357. Doi: 10.1111/ijcp.14357.

14. Calcaterra G., Bassareo P., Barilla F. et al. The Deadly Quartet (Covid-19, Old Age, Lung Disease, and Heart Failure) Explains Why Coronavirus-Related Mortality in Northern Italy Was So High. *Current Cardiology Reviews*. 2021; 1 (17): 74–77. Doi: 10.2174/1573403X16666200731162614.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Acknowledgments. The study did not have sponsorship.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Сведения об авторах

Евневич Юлия Владимировна - научный сотрудник лаборатории возрастной клинической патологии АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; врач клинической лабораторной диагностики КДЛ СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2», 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., 5; e-mail: juijacha@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-1364-5831

Давыдова Елена Петровна - научный сотрудник лаборатории возрастной клинической патологии АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; врач клинической лабораторной диагностики КДЛ СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2», 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., 5; e-mail: kephala@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2702-9394

Титова Ольга Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, директор Научно-исследовательского института пульмонологии, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8, ORCID: 0000-0001-5464-4221

Рукавишникова Светлана Александровна – доктор биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории возрастной клинической патологии АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; заведующая КДЛ СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2», 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., 5; профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8, e-mail: kdlb2@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3105-4322; SPIN-код: 7572-3297

Пушкин Александр Сергеевич – доктор биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории возрастной клинической патологии АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; заведующий отделом экстренных исследований КДЛ СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2», 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., 5; профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8, e-mail: pushkindoc@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2875-9521; SPIN-код: 8934-2969

Ахмедов Тимур Артыкович – кандидат медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории возрастной клинической патологии АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; заведующий отделом иммунологических исследований КДЛ СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2», 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., 5; доцент кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8, e-mail: timaxm@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3105-4322; SPIN-код: 5333-0721

Сагинбаев Урал Ринатович – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории возрастной клинической патологии АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; врач клинической лабораторной диагностики КДЛ СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2», 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., 5; ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8, e-mail: starosta-mpf@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9709-1882; SPIN-код: 3818-2006

Титарева Людмила Викторовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 305004, Курская обл, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3, e-mail: kurskmed@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5727-8482; SPIN-код: 7132-3994

Рукавишников Николай Алексеевич – студент, Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», Россия, 101000, Москва, ул. Мясницкая, 20, e-mail: nickyrukav@gmail.com, ORCID: 0000-0001-7344-5738

Information about authors

Evnevich Yulia Vladimirovna - researcher at the Laboratory of Age Clinical Pathology, ANNO VO Research Center "St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology," 197110, St. Petersburg, pr. Dynamo, 3; Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics of the KDL St. Petersburg State Budgetary Institution "City Multidisciplinary Hospital No. 2," 194354, St. Petersburg, Educational per., 5; e-mail: juijacha@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-1364-5831

Davydova Elena Petrovna - Researcher, Laboratory of Age Clinical Pathology, ANNO VO Research Center "St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology," 197110, St. Petersburg, pr. Dynamo, 3; Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics of the KDL St. Petersburg State Budgetary Institution "City Multidisciplinary Hospital No. 2," 194354, St. Petersburg, Educational per., 5; e-mail: kephala@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2702-9394

Titova Olga Nikolaevna - Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of the Research Institute of Pulmonology, I.P. Pavlov First St.Petersburg State Medical University, 197022, St. Petersburg, st. Leo Tolstoy, 6-8, ORCID: 0000-0001-5464-4221;

Svetlana Aleksandrovna Rukavishnikova - Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Leading Researcher, Laboratory of Age Clinical Pathology, ANNO VO Research Center "St.

Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology," 197110, St. Petersburg, etc. Dynamo, 3; Head of the clinical and diagnostic laboratory St. Petersburg State Budgetary Institution "City Multidisciplinary Hospital No. 2," 194354, St. Petersburg, Uchebnyi av., 5; Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics with a course in molecular medicine, I.P. Pavlov First St.Petersburg State Medical University, 197022, St. Petersburg, st. Leo Tolstoy, 6-8, e-mail: kdlb2@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3105-4322; SPIN code: 7572-3297

Pushkin Alexander Sergeevich - Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Leading Researcher, Laboratory of Age Clinical Pathology, ANNO VO Research Center "St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology," 197110, St. Petersburg, etc. Dynamo, 3; Head of the Emergency Research Department of the clinical and diagnostic laboratory St. Petersburg State Budgetary Institution "City Multidisciplinary Hospital No. 2," 194354, St. Petersburg, Uchebnyi av., 5; Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics with a course in molecular medicine, I.P. Pavlov First St.Petersburg State Medical University, 197022, St. Petersburg, st. Leo Tolstoy, 6-8, e-mail: pushkindoc@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2875-9521; SPIN code: 8934-2969

Akhmedov Timur Artykovich – Ph.D., Associate Professor, Senior Researcher, Laboratory of Age Clinical Pathology, ANNO VO Research Center "St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology," 197110, St. Petersburg, etc. Dynamo, 3; Head of the Department of Immunological Research of the clinical and diagnostic laboratory St. Petersburg State Budgetary Institution "City Multidisciplinary Hospital No. 2," 194354, St. Petersburg, Uchebnyi av., 5; Associate Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics with a course in molecular medicine, I.P. Pavlov First St.Petersburg State Medical University, 197022, St. Petersburg, st. Leo Tolstoy, 6-8, e-mail: timaxm@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3105-4322; SPIN code: 5333-0721

Saginbaev Ural Rinatovich – Ph.D., Senior Researcher, Laboratory of Age Clinical Pathology, ANNO VO Research Center "St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology," 197110, St. Petersburg, pr. Dynamo, 3; Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics of the clinical and diagnostic laboratory St. Petersburg State Budgetary Institution "City Multidisciplinary Hospital No. 2," 194354, St. Petersburg, Uchebnyi av., 5; Assistant of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics with a course in molecular medicine, I.P. Pavlov First St.Petersburg State Medical University, 197022, St. Petersburg, st. Leo Tolstoy, 6-8, e-mail: starosta-mpf@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9709-1882; SPIN code: 3818-2006

Titareva Lyudmila Viktorovna – Phd (Medicine), associate Professor, Department of infectious diseases and epidemiology, Kursk State Medical University (KSMU), Russia, 305004, Kursk region, Kursk, Karl Marx street, 3, e-mail: kurskmed@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5727-8482; SPIN code: 7132-3994

Rukavishnikov Nikolai Alekseevich - student, National Research University "Higher School of Economics," Russia, 101000, Moscow, st. Myasnitskaya, 20, tel.: 7 (495) 771-32-32; e-mail: nickyrukav@gmail.com, ORCID: 0000-0001-7344-5738

Статья получена: 01.09.2022 г.
Принята к публикации: 29.12.2022 г.