

*На правах рукописи*

**ПОЗДНЯК ВАЛЕРИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ**

**ПОРАЖЕНИЕ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА  
У ДЕТЕЙ С COVID-19**

3.1.22. Инфекционные болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Казань – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент **Халиуллина Светлана Викторовна**

**Официальные оппоненты:**

**Усенко Денис Валериевич** - доктор медицинских наук, доцент, заведующий образовательным центром, ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

**Павелкина Вера Федоровна** - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсами эпидемиологии, фтизиатрии, дерматовенерологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва»

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 года в \_\_\_ часов на заседании объединенного диссертационного совета 99.2.061.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (420012, Казань, ул. Бутлерова, 49Б) и на сайте организации (<https://kazangmu.ru>).

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 года

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук,  
доцент

Тaufеева Елена Анатольевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность и степень разработанности темы исследования.** SARS-CoV-2 стал седьмым из семейства коронавирусов, вызывающим острое инфекционное заболевание у человека (CDC COVID-19 Response Team, 2020). Инфицирование любым из описанных ранее сезонных коронавирусов формирует болезненное состояние с катаральным и респираторным синдромами, нередко, в сочетании с поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). При COVID-19 частота регистрации кишечного синдрома варьирует от 2% до 80% в зависимости от возраста пациентов, особенностей циркулирующих штаммов, возможностей лабораторного обследования, доступности медицинской помощи и т.д. (Горелов А.В. и др., 2022). В настоящее время доказано, что кишечный синдром может регистрироваться у пациентов с COVID-19 даже в отсутствие клиники поражения респираторного тракта (Calitri C. et al., 2021).

Устойчивость вируса во внешней среде позволяет ему реализовывать контактно-бытовой путь передачи, что значительно повышает вероятность непосредственного инфицирования ЖКТ. Экспрессия ангиотензинпревращающего фермента типа 2 клетками слизистой оболочки пищеварительного тракта, идентификация генетического материала SARS-CoV-2 в эпителии желудка, тонкого и толстого отделов кишечника, выделение рибонуклеиновой кислоты (РНК) вируса с фекалиями у заболевших подтверждают факт активного вовлечения ЖКТ в патологический процесс (Westerhoff M. et al., 2021; Zhang C. et al., 2020).

Доля детей в эпидемическом процессе COVID-19 претерпевала изменения с течением времени и возрасала с 9% в начале пандемии до 18% к концу 2023 года. Несмотря на активное изучение SARS-CoV-2-инфекции, описаний гастроинтестинальных вариантов течения COVID-19 у детей немного, а представленные данные нередко носят разнонаправленный характер (Poeta M. et al., 2022; Tagarro A. et al., 2022). В такой ситуации особую значимость приобретает изучение патогенетических, клинико-эпидемиологических и лабораторных особенностей SARS-CoV-2-ассоциированных поражений ЖКТ, проведение дифференциальной диагностики с классическими острыми кишечными инфекциями (ОКИ), тем более что последние не теряют своей актуальности в настоящее время. В структуре возбудителей ОКИ традиционно преобладают рота- и норовирусы, среди бактериальных патогенов – сальмонеллы. Клиническая симптоматика этих заболеваний в целом очень схожа и между собой, и с гастроинтестинальными проявлениями COVID-19 (Горелов А. В. и др., 2021).

Очевидно, что в сложившихся условиях определение основных отличительных признаков, позволяющих с высокой степенью вероятности предполагать природу инфекционной диареи, становится необходимым для ранней диагностики, эффективного лечения и, что не менее важно, правильной маршрутизации пациентов.

**Цель исследования:** оптимизировать диагностику и подходы к лечению детей, больных COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями.

**Задачи исследования:**

1. Оценить распространенность синдрома диареи при COVID-19 у детей, госпитализированных в инфекционный стационар. Проанализировать клинические особенности течения COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями у таких пациентов.

2. Выявить возможные отличия диарей при COVID-19 у детей от классических острых кишечных инфекций вирусной и бактериальной этиологии.

3. Изучить механизмы развития диареи при COVID-19 на основе клинико-лабораторных показателей.

4. Оптимизировать тактику ведения детей, больных COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями.

5. Определить частоту и продолжительность выделения РНК SARS-CoV-2 в стуле. Оценить эпидемиологическое и клиническое значение этого явления.

**Научная новизна.** Впервые дано подробное описание типичной клинической симптоматики гастроинтестинальных вариантов COVID-19 с определением топика поражения и исходов на примере детей со среднетяжелыми формами заболевания.

Выделены основные диагностические признаки COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями, позволяющие с высокой точностью дифференцировать этот вариант заболевания с классическими вирусными и бактериальными кишечными инфекциями.

Впервые, на основании комплексной клинико-лабораторной оценки, показаны ведущие механизмы формирования диарейного синдрома при инфицировании SARS-CoV-2.

Установлено, что нарушения кишечного микробиоценоза у детей с гастроинтестинальными проявлениями COVID-19 развиваются у 100% заболевших и всегда проявляются дефицитом индигенной флоры, а у большей части (87,5%) - избыточным ростом условно-патогенных микроорганизмов.

Показано, что при среднетяжелых формах COVID-19, протекающего с клиникой поражения ЖКТ, РНК SARS-CoV-2 выделяется с фекалиями у 60% детей. Этот феномен непродолжителен и не имеет эпидемиологического значения, поскольку ни одного случая внутрисемейного заражения в исследовании зарегистрировано не было.

Впервые продемонстрировано, что в детском возрасте симптомы пост-острого периода COVID-19, протекающего с гастроинтестинальными проявлениями, отличаются полиморфностью, а их продолжительность не превышает в среднем одного месяца.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** В период высокой заболеваемости COVID-19 острая инфекционная диарея может быть связана с инфицированием SARS-CoV-2, особенно, если клиника поражения ЖКТ сопровождается проявлениями катарального и респираторного синдромов.

Кишечная симптоматика при среднетяжелых формах COVID-19 у детей связана, в первую очередь, с развитием осмотической диареи.

Показано, что у 40% детей, инфицированных SARS-CoV-2, диарея может носить инвазивный характер. Выявленные нарушения кишечного микробиоценоза,

проявляющиеся дефицитом индигенной флоры у всех обследованных, являются одной из основных причин клиники дистальных колитов при COVID-19.

Выявлено, что при проведении дифференциальной диагностики COVID-19 и ОКИ, вызванных классическими возбудителями, ведущее значение в клинической симптоматике имеют выраженность лихорадки, респираторных проявлений, частота и продолжительность эпизодов жидкого стула и рвоты, наличие и выраженность обезвоживания, лимфопения в общеклиническом анализе крови. Разработаны две прогностические модели оценки вероятности диареи, ассоциированной с SARS-CoV-2.

Доказано, что включение в схему лечения пациентов с COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями низкоуглеводной диеты и пробиотиков позволяет сократить частоту эпизодов жидкого стула, долю детей с избыточным газообразованием и сроки госпитализации.

Установлено, что выделение РНК SARS-CoV-2 из фекалий детей в постострый период COVID-19 при ближайшем прогнозе не оказывает значимого влияния на здоровье переболевших детей и не представляет угрозы для окружающих.

Основные положения, выводы и практические рекомендации данного исследования применяются в работе ГАУЗ «РКИБ им. проф. А.Ф. Агафонова» МЗ РТ, приемно-диагностического отделения ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» МЗ РТ, детской поликлиники №3 «Азино» ГАУЗ «ДРКБ» МЗ РТ, включены в образовательный процесс кафедр детских инфекций, пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

**Методология и методы исследования.** Методология исследования определена поставленными целью и задачами и основана на современных рекомендациях по проведению научных медицинских исследований. При выполнении работы использовались клинико-лабораторный, иммуноферментный, молекулярно-генетический, аналитический и статистический методы исследований.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Поражение ЖКТ у детей с COVID-19 является распространенным явлением. Клиника таких вариантов заболевания имеет общие черты как с классическими вирусными, так и с бактериальными кишечными инфекциями, однако отличается от них выраженностью и продолжительностью лихорадки, диареи, рвоты и обезвоживания. Для COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями нехарактерно развитие тяжелой дегидратации.

2. У детей с COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями преобладает осмотический механизм развития диареи, однако у части больных диарея носит инвазивный характер.

3. РНК SARS-CoV-2 у детей с COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями может выделяться с калом, продолжительность выделения не превышает 3-х недель и не представляет значимой эпидемиологической угрозы для окружающих.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Исследование выполнено на современном уровне благодаря правильно спланированному дизайну, достаточной выборке пациентов, четко сформулированной цели и поставленным задачам.

Материалы исследования были доложены на XIX Российском конгрессе с международным участием «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе» (Казань, 2022 г.), Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Современные аспекты диагностики и лечения инфекционных болезней» (Казань, 2023 г.), XV Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского (Москва, 2023 г.), IX и X Международном молодежном научном медицинском форуме «Белые цветы» (Казань, 2022 г., 2023 г.), XIV Всероссийском ежегодном конгрессе «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 2023 г.).

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из них: 5 - в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, в том числе 2 - в научных изданиях, входящих в базы данных SCOPUS, RSCI. Получены свидетельства государственной регистрации 2-х программ для ЭВМ, 1-й базы данных.

**Личный вклад автора.** Автор непосредственно принимал участие на всех этапах планирования и проведения диссертационного исследования: научно-информационный поиск, клиническое обследование больных, заполнение первичной документации, оценка клинических и лабораторных показателей, статистический анализ полученных данных. Самостоятельно проведено научное обобщение результатов, сформулированы научная концепция, положения, выводы, практические рекомендации, подготовлены материалы к публикациям.

**Объем и структура диссертации.** Диссертационная работа изложена на 175 страницах, состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования, главы собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 279 источников, из них – 231 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 22 таблицами, 15 рисунками.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В **первой главе** приведены современные данные об эпидемиологии, патогенезе, клинической картине COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями, а также особенностях результатов лабораторного обследования и динамики экскреции РНК вируса в образцах стула у пациентов с SARS-CoV-2-инфекцией.

Во **второй главе** представлены материалы и методы, дизайн исследования. Диссертационная работа выполнена на кафедре детских инфекций ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. С декабря 2021 года по июнь 2023 года в РКИБ г. Казани было госпитализировано 1770 детей с диагнозом COVID-19, из них 45,5% (805/1770) имели признаки инфекционной диареи. Из этого количества пациентов методом случайной выборки было отобрано 224 ребенка, поступивших в стационар

с лабораторно подтвержденным диагнозом «COVID-19» и клиникой поражения ЖКТ. Проведенные лабораторные исследования позволили установить, что у 123 (54,9%) детей COVID-19 протекал в виде моноинфекции (Таблица 1).

Таблица 1 – Характеристика выбранных групп и дизайна проведенных исследований

Раздел исследования. Время проведения	Дизайн исследования	Объект наблюдения	Число участников
Оценка распространенности синдрома диареи при COVID-19 у детей, госпитализированных в инфекционный стационар (декабрь 2021-июнь 2023 гг.)	Ретроспективное дескриптивное исследование	Все пациенты детского возраста с COVID-19 (генеральная совокупность)	1770
Анализ клинических особенностей течения COVID-19 с диарейным синдромом у детей (декабрь 2021-июнь 2023 гг.)		Дети с COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями	224 из 853
Исследование клинико-лабораторных отличий диареи при COVID-19 от классических вирусных и бактериальных кишечных инфекций у детей (2019 г. – для традиционных возбудителей ОКИ, 2022-2023 гг. – для COVID-19)	Поперечное аналитическое исследование с попарным отбором пациентов в контрольную группу	Дети с моноинфекцией COVID-19 и рота-/норовирусной инфекцией (Р/НВИ)	120 из 224 120 из 753
		Дети с колитами, ассоциированными с SARS-CoV-2 и бактериальными возбудителями	48 из 120 48 из 753
Изучение механизмов развития диареи при COVID-19 (специальные методы лабораторного исследования) (2022-2023 гг.)	Поперечное исследование	Дети с моноинфекцией COVID-19 и Р/НВИ	40/40
Оценка эффективности низкоуглеводной диеты в сочетании с пробиотической терапией при COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями	Ретроспективное сравнительное исследование	Дети с моноинфекцией COVID-19, получавшие разные схемы лечения	20/20

Продолжение Таблицы 1

Раздел исследования. Время проведения	Дизайн исследования	Объект наблюдения	Число участни- ков
Определение частоты и продолжительности выделения РНК SARS-CoV-2 в стуле методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Оценка эпидемиологических и клинических последствий (2022-2023 гг.)	Проспективное дескриптивное исследование	Дети с COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями	60
Разработка прогностической модели для определения вероятности диареи, ассоциированной с SARS-CoV-2 (2019 г. – для традиционных возбудителей ОКИ, 2022-2023 гг. – для COVID-19)	Ретроспективное аналитическое исследование	Дети с поражением верхних отделов ЖКТ, вызванным SARS-CoV-2 и рота-/норовирусами	72
		Дети с поражением нижних отделов ЖКТ, вызванным SARS-CoV-2 и бактериальными возбудителями	48
			48
Экзамнационная выборка для проверки работоспособности статистической модели для прогноза COVID-19 у пациентов с поражением ЖКТ (2023-2024 гг.)	Поперечное исследование	Дети с клинической картиной ОКИ	120

Пациенты обследованы с использованием методов, включенных в стандарт диагностики COVID-19 и ОКИ у детей. Диагноз «COVID-19» выставлялся на основании выделения антигена/РНК вируса из носоглотки. Детям с COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями, с целью подтверждения факта моноинфекции, дополнительно выполнялось ПЦР-исследование стула для определения дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК)/РНК рота-, норо-, адено- и астровирусов, шигелл, сальмонелл, кампилобактеров.

Для решения задачи дифференциальной диагностики диарей, ассоциированных с SARS-CoV-2 и вызванных классическими возбудителями ОКИ (вирусными и бактериальными), проанализировано 753 истории болезни детей, госпитализированных в РКИБ, с верифицированным этиологическим диагнозом.



Один раздел работы касался выявления клинико-лабораторных отличий острой диареи при COVID-19 и Р/НВИ, второй – при бактериальных колитах. В рамках первого раздела отобрали 120 человек с моноинфекцией SARS-CoV-2, группу сравнения составили дети с Р/НВИ (120 пациентов). Раздел, касающийся дифференциального диагноза колитов, включал оценку клинико-лабораторных показателей 48 пациентов с признаками поражения дистальных отделов толстой кишки при COVID-19 (моноинфекция) и 48 пациентов с колитами бактериальной природы (сальмонеллез, кампилобактериоз).

Для выявления ведущего патогенетического механизма диареи было отобрано 40 пациентов с моноинфекцией COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями, группу сравнения составили 40 детей с Р/НВИ. Всем участникам определяли остаточную осмолярность стула, углеводы в кале по методу Бенедикта, рН стула, кальпротектин; изучались изменения в копроцитограмме, состояние кишечного микробиоценоза культуральным методом. Эффективность включения низкоуглеводной диеты и пробиотических препаратов в терапию COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями оценивалась ретроспективно по данным из историй болезни (форма 003/у) на выборке из 40 пациентов, 20 из которых получали вышеуказанную схему лечения и 20 - только стандартное лечение, рекомендованное актуальными на тот момент регламентирующими документами.

Продолжительность выделения РНК SARS-CoV-2 в стуле оценивалась методом ПЦР у 60 пациентов 3-хкратно - на 1-й день госпитализации, через 5 дней и через 2 недели после выписки из стационара. Длительность наблюдения в стационаре составила  $5 \pm 2$  суток. У пациентов с положительным результатом определения РНК SARS-CoV-2 в стуле был проанализирован эпидемиологический и клинический катамнез в течение последующих 28 дней после выписки из стационара с применением разработанной нами анкеты на основе валидированного опросника ISARIC.

Статистический анализ проводился с использованием программ STATISTICA 8.0, Microsoft Excel 2007, StatTech v.3.1.10. Нормальное распределение констатировалось при  $p > 0,05$  (тест Колмогорова-Смирнова). Данные представлялись в виде среднего значения (M) и 95% доверительного интервала ( $\pm 1,96$  SD), медианы (Me), межквартильного размаха (МКР, значения 25 и 75-го перцентилей). Для определения значимости различий между группами использовались критерии Стьюдента, Манна-Уитни,  $\chi^2$  Пирсона, Фишера. Отношение шансов (ОШ) рассчитывалось с использованием четырехпольных таблиц. Взаимосвязь между признаками определялась при помощи коэффициента ранговой корреляции ( $\rho$ ) Спирмена. Для построения прогностической модели вероятности определенного исхода (COVID-19 или ОКИ иной этиологии) использовалась логистическая регрессия. Оценка диагностической значимости выбранных клинических тестов проводилась с помощью ROC-анализа.

**В третьей главе** представлены результаты анализа клинико-лабораторных особенностей COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями у детей.

## Основные характеристики поражения ЖКТ при COVID-19 у детей

Для описания клинической картины COVID-19, протекающего с поражением ЖКТ, были отобраны пациенты с моноинфекцией SARS-CoV-2 (54,9%, 123/224), Ме возраста составила 4,5 года (МКР 2-10). Наибольшей была доля детей раннего возраста 70,7%, 87/123,  $p < 0,001$ . Среднетяжелую форму COVID-19 наблюдали в 69,1% (85/123), преимущественно у пациентов раннего возраста (77%, 67/87) (Таблица 2).

Таблица 2 – Симптомы поражения ЖКТ у больных COVID-19 в разных возрастных группах, N=123

Признак	Всего	до года n=55	1-2 года n=32	3-6 лет n=19	$\geq 7$ лет n=17
		1	2	3	4
Уровень поражения ЖКТ:	26 / 21,1 <sup>1</sup>	2 / 3,6	5 / 15,6	12 / 63,2	7 / 41,2
- Гастрит	$p_{1-2}=0,048, p_{1-3}<0,001, p_{1-4}<0,001, p_{2-3}<0,001, p_{2-4}=0,048^2$				
- Энтерит	25 / 20,2	15 / 27,3	8 / 25	-	2 / 11,8
- Гастроэнтерит	23 / 18,7	8 / 14,5	11 / 34,4	3 / 15,8	1 / 5,9
	$p_{1-2}=0,048, p_{2-4}=0,028$				
- Энтероколит	19 / 15,4	15 / 27,3	2 / 6,3	1 / 5,3	1 / 5,9
	$p_{1-2}=0,018, p_{1-3,4}=0,010$				
- Гастроэнтероколит	29 / 23,6	14 / 25,5	6 / 18,8	3 / 15,8	6 / 35,3
- в т.ч. гемоколит	4 / 3,3	2 / 3,6	2 / 6,3	-	-
Обезвоживание 1 ст.	82 / 66,7	28 / 50,9	19 / 59,4	18 / 94,7	17 / 100
	$p_{1-2}<0,001, p_{1-3}<0,001, p_{2-3}=0,007, p_{2-4}=0,003$				
Обезвоживание 2 ст.	4 / 3,3	-	4 / 12,5	-	-
Кетоацидоз	45 / 36,6	5 / 9,1	15 / 46,9	16 / 84,2	9 / 52,9
	$p_{1-2}<0,001, p_{1-3}<0,001, p_{1-4}<0,001, p_{2-3}=0,009$				
Частота стула (раз за сут), Ме; МКР	3; 1-5	4; 3-5	3,5; 1-5	1; 0-3	2; 1-5
	$p_{1-3}<0,001$				
Длительность диареи, дн., Ме; МКР	4; 2-6	4; 3-5	3; 1-6	0; 0-3	1; 0-5
	$p_{1-3}<0,001, p_{2-3}=0,009$				
Частота рвоты (раз за сут.), Ме; МКР	3; 0-7	0; 0-3	3; 0-5	3; 2-10	6; 2-10
	$p_{1-2}<0,001, p_{1-3}<0,001, p_{1-4}<0,001, p_{2-4}=0,036$				
Длительность рвоты, Ме; МКР	2; 0-3	0; 0-1	1; 0-2	2; 1-3	2; 1-4
	$p_{1-3}<0,001, p_{1-4}<0,001, p_{2-3}=0,001, p_{2-4}=0,003$				
Метеоризм	37 / 30,1	22 / 40	10 / 31,3	3 / 15,8	2 / 11,8
	$p_{1-4}=0,031$				

<sup>1</sup> – абс. значение / доля в %;

<sup>2</sup> – представлены только статистически значимые различия

Для COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями характерен подъем температуры тела до высоких цифр: у 71,6%, 88/123 обследованных регистрировали пиретическую и фебрильную лихорадку.

У детей старше 7 лет COVID-19 почти в половине случаев (47,1%, 8/17) манифестировал с кишечного синдрома, у детей до года - лишь у 14,5% (8/55),  $p=0,005$ . Полное отсутствие жалоб со стороны респираторного тракта наблюдали у 11,4% пациентов (14/123).

Статистически значимых различий по уровню поражения ЖКТ при COVID-19 с катарально-респираторным синдромом и «изолированным гастроинтестинальным» варианте не наблюдалось, в то же время обезвоживание и кетоацидоз чаще развивались у детей без катарально-респираторного синдрома,  $p<0,05$ .

### **Дифференциальная диагностика между COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями и рота-/норовирусными инфекциями**

Респираторный (72,5%, 87/120) и катаральный синдромы (65%, 78/120) статистически значимо чаще наблюдались у пациентов с COVID-19, среди них у 15% регистрировались признаки дыхательной недостаточности. Более половины детей с COVID-19 переносили заболевание с пиретической лихорадкой (52,5%, 63/120), что чаще, чем при диареях, обусловленных рота-/норовирусами (17,5%, 21/120),  $p<0,001$ .

Доля детей со рвотой и обезвоживанием, а также средняя частота эпизодов рвоты и жидкого стула были больше при Р/НВИ ( $p<0,05$ ), причем, если у детей с COVID-19 регистрировалась дегидратация только 1 степени, то у пациентов с Р/НВИ обезвоживание было более выраженным: 65,5%, 57/87 имели 1 степень, 34,5%, 30/87 – вторую.

Поражение нижних отделов ЖКТ (гастроэнтероколит и энтероколит) при COVID-19 диагностировалось чаще, чем при Р/НВИ (40%, 48/120 против 22,5%, 27/120),  $p=0,004$  (Таблица 3).

Таблица 3 – Клинические характеристики пациентов с COVID-19 и рота-/норовирусными инфекциями

Признак	Этиология диареи				p <sup>1</sup>
	SARS-CoV-2, n=120		РВ/НВ <sup>2</sup> , n=120 (111/9)		
	абс. ч.	доля, %	абс. ч.	доля, %	
Катаральный синдром	78	65	15	12,5	<0,001
	ОШ 13, ДИ 6,7-25,1				
Респираторный синдром	87	72,5	9	7,5	<0,001
	ОШ 32,5, ДИ 14,8-71,6				
Число детей с T>39 °C	63	52,5	21	17,5	<0,001
	ОШ 5,2, ДИ 2,8-9,4				

Продолжение Таблицы 3

Признак	Этиология диареи				p
	SARS-CoV-2, n=120		РВ/НВ <sup>2</sup> , n=120 (111/9)		
	абс. ч.	доля, %	абс. ч.	доля, %	
Частота стула, Ме, МКР	3	1-5	5	3-8	<0,001
Число детей со рвотой	39	32,5	96	80	<0,001
	ОШ 0,4, ДИ 0,2-0,7				
Частота рвоты, Ме, МКР	2	1-3	5	3-7	0,015
Число детей с синдромом избыточного газообразования	35	29,2	68	56,6	<0,001
	ОШ 0,3, ДИ 0,2-0,5				
Число детей с абдоминальным синдромом	54	45	72	60	0,020
	ОШ 0,5, ДИ 0,3-0,9				
Обезвоживание	48	40	87	72,5	<0,001
	ОШ 0,3, ДИ 0,1-0,4				
Число детей с кетоацидозом	12	10	39	32,5	<0,001
	ОШ 0,2, ДИ 0,1-0,5				

<sup>1</sup> – p – уровень статистической значимости различий. Представлены только статистически значимые различия;

<sup>2</sup> – РВ/НВ – рота-/норовирусы

Используя метод бинарной логистической регрессии, была разработана прогностическая модель для определения вероятности диареи, ассоциированной с SARS-CoV-2 (Рисунок 1).

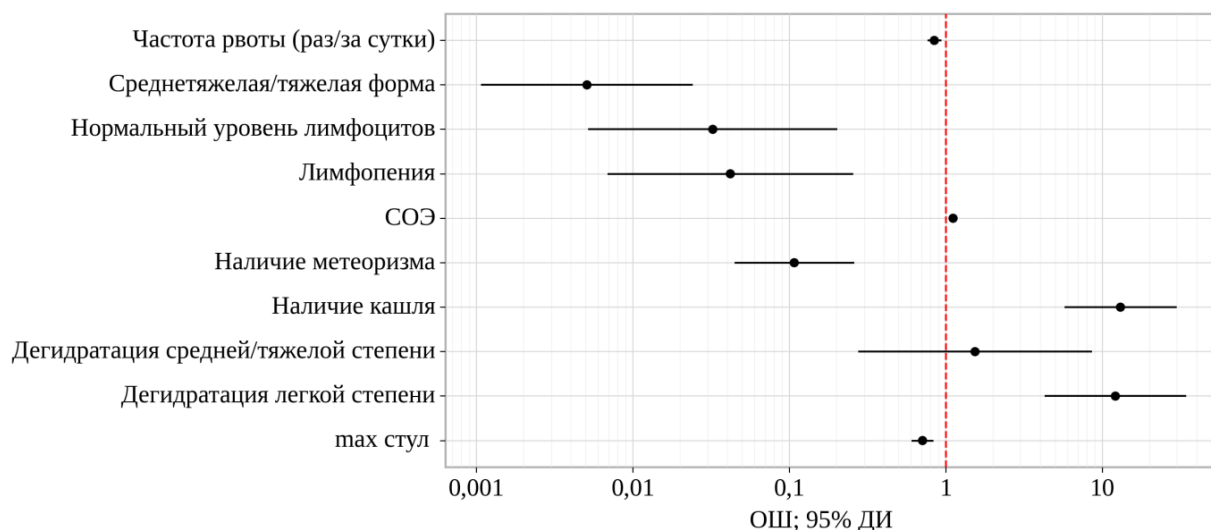


Рисунок 1 – Оценки отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых предикторов показателя «Диагноз (COVID-19 (справа от единицы) и не-COVID-19 гастроэнтерит (слева от единицы))»

«Калькулятор оценки вероятности COVID-19 у детей с клиническими проявлениями острого гастроэнтерита» возможно использовать онлайн.

### **Дифференциальная диагностика между COVID-19 и бактериальными ОКИ, протекающих с поражением нижних отделов ЖКТ**

В связи с частым выявлением клиники дистального колита при COVID-19, было принято решение проанализировать различия данного варианта с бактериальными кишечными инфекциями. В группу «бактериальных диарей» были включены сальмонеллезы (79,2%, 38/48) и кампилобактериозы (20,8%, 10/48).

У 41,7%, 20/48 детей с COVID-19 с клиникой дистального колита заболевание начиналось не с респираторного, а с кишечного синдрома, при этом 14,6%, 7/48 не имели каких-либо катарально-респираторных проявлений.

Катаральный и респираторный синдромы чаще регистрировались у пациентов с COVID-19,  $p < 0,001$ . Наличие симптомов поражения верхних дыхательных путей у больных с колитом увеличивало шансы диагностировать COVID-19 в 34,3 раза (ОШ 34,3, ДИ 11,04-106,58).

Пиретическая лихорадка преобладала у детей с бактериальными ОКИ (54,2%, 26/48 против 31,3%, 15/48 при COVID-19), в этой же группе был более выраженным и продолжительным синдром диареи. У детей с COVID-19 чаще регистрировалась рвота (47,9%, 23/48) и обезвоживание (32/48, 66,7%) (Таблица 4).

Таблица 4 – Сравнительная клиническая характеристика пациентов с колитами, обусловленными SARS-CoV-2 и бактериальными возбудителями

Признак	COVID-19 (n=48)		Бактериальные ОКИ (n=48)		p
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	
Среднетяжелая форма	33	68,7	46	95,8	<0,001
	ОШ 0,09, ДИ 0,02-0,447				
Катарально-респираторный синдром	41	85,4	7	14,6	<0,001
	ОШ 34,3, ДИ 11,04-106,58				
Число детей с t тела 38-38,9 °С	22	45,8	9	18,8	0,004
	ОШ 3,67, ДИ 1,4-9,2				
Число детей с t тела 39 °С и выше	15	31,3	26	54,2	0,023
	ОШ 0,39, ДИ 0,17-0,89				
Гастроэнтероколит	28	58,3	16	33,3	0,014
	ОШ 2,8, ДИ 1,22-6,42				
Энтероколит	20	41,7	32	66,7	
	ОШ 0,35, ДИ 0,15-0,81				
Наличие крови в стуле	4	8,3	31	64,6	<0,001
	ОШ 0,05, ДИ 0,01-0,16				

Продолжение Таблицы 4

Признак	COVID-19 (n=48)		Бактериальные ОКИ (n=48)		p
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	
Мах частота стула, Ме, МКР	4	3-5	7	5-10	<0,001
ОШ 0,53, ДИ 0,14-1,95					
Длительность стула, дн., Ме, МКР	4	3-6	7	5-10	<0,001
Число детей с синдромом рвоты	23	47,9	13	27,1	0,035
ОШ 2,47, ДИ 1,05-5,8					
Мах частота рвоты, Ме, МКР	1	0-3	0	0-1,5	0,014
Длительность рвоты, дн., Ме, МКР	1	0-2	0	0-1	0,044
Обезвоживание	32	66,7	14	29,2	<0,001
ОШ 4,85, ДИ 2,04-11,53					

Полученные данные позволили разработать прогностическую модель для определения вероятности COVID-19 у детей с клинической картиной дистального колита (Рисунок 2).

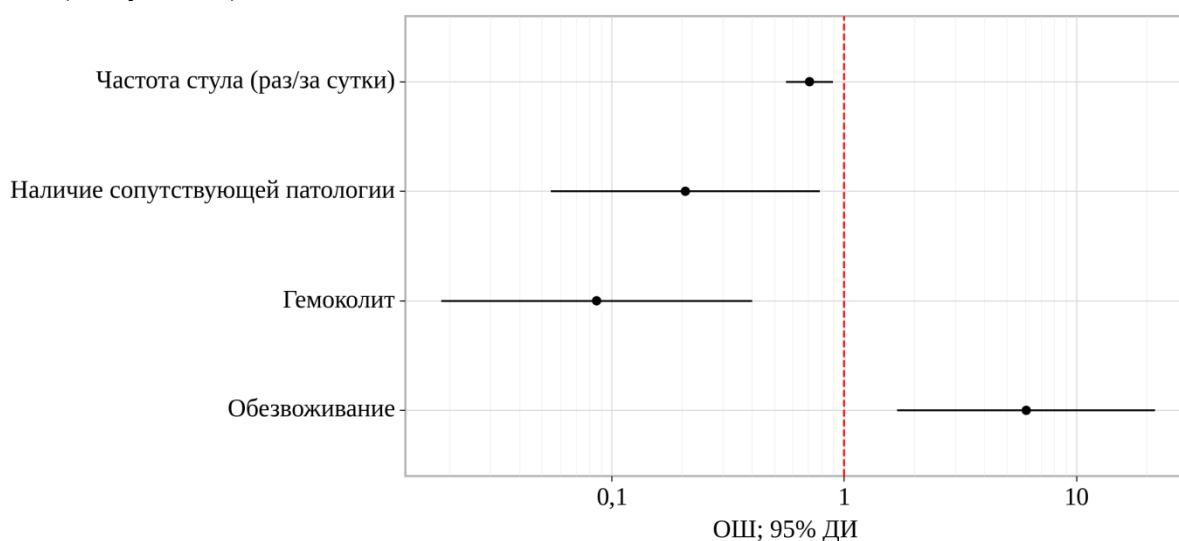


Рисунок 2 – Оценки отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых предикторов показателя «Диагноз (COVID-19 (справа от единицы) и не-COVID-19 энтероколит (слева от единицы))»

«Калькулятор вероятности обнаружения COVID-19 у детей с клиническими проявлениями энтероколита» возможно использовать онлайн.

### Механизмы формирования диарейного синдрома при COVID-19

Для определения ведущего механизма диареи было отобрано 40 пациентов с моноинфекцией SARS-CoV-2 с симптомами поражения ЖКТ. Группу сравнения составили 40 детей с Р/НВИ.

У пациентов обеих групп наблюдали высокие показатели остаточной осмолярности стула (80-85%) и сопоставимое число положительных проб на обнаружение углеводов в кале,  $p > 0,05$ . Это позволяет утверждать о ведущем осмотическом механизме диареи при COVID-19 и диктует необходимость назначения безуглеводной диеты таким пациентам.

Значимые различия между основной и группой сравнения были получены только при исследовании фекального кальпротектина, что свидетельствует о роли инвазивного компонента в патогенезе формирования диареи при COVID-19 (Таблица 5).

Таблица 5 – Результаты дополнительных лабораторных исследований фекалий у пациентов с COVID-19 и рота-/норовирусными инфекциями

Признак	Возбудитель ОКИ				p <sup>1</sup>
	SARS-CoV-2 n=40		РВ/НВ (37/3) n=40		
	абс. ч.	доля, %	абс. ч.	доля, %	
Остаточная осмолярность стула >100 мОсм/кг	34	85	32	80	
Остаточная осмолярность стула <50 мОсм/кг	-	-	3	7,5	
«Углеводы в кале» положительный	22	55	26	65	
pH кала ≤5,5	-	-	3	7,5	
pH кала ≥ 8	1	2,5	-	-	
«Кальпротектин» положительный	15	37,5	7	17,5	0,046
Наличие лейкоцитов в кале ≥ 8	14	35	9	22,5	
Наличие эритроцитов в кале	2	5	3	7,5	
Стеаторея (нейтральный жир)	28	70	31	77,5	
Амилорея (крахмал)	16	40	20	50	

<sup>1</sup> – p – уровень статистической значимости различий

Нарушение кишечного биоценоза было более характерным для пациентов, инфицированных SARS-CoV-2: в этой группе «нормобиоценоза» не было выявлено ни у одного пациента. Дефицит индигенной микрофлоры был связан со снижением количества лактобактерий у 75%, 30/40, бифидобактерий у 40%, 16/40, молочнокислых стрептококков у 32,5%, 13/40 и кишечных палочек с нормальной ферментативной активностью – у 35%, 14/40. У подавляющего числа детей основной группы - 87,5% (35/40) на фоне снижения количества индигенных бактерий выявляли избыточный рост условно-патогенной флоры. Данные наблюдения определяют необходимость включения в комплексную терапию пробиотических препаратов.

В рамках исследования проведена оценка клинической эффективности включения пробиотических препаратов в сочетании с низкоуглеводной диетой в стандартную схему лечения детей с гастроинтестинальными проявлениями COVID-19 (Таблица 6).

Таблица 6 – Частота регистрации и продолжительность основных симптомов поражения ЖКТ у детей с COVID-19, получавших разные схемы терапии (n=40)

Признак	ИГ <sup>1</sup> , n=20	КГ, n=20	p <sup>2</sup>
	доля в %, абс. ч.		
Частота стула, Ме; МКР	1,5; 1-3	3; 2-6	0,043
Продолжительность жидкого стула, дни от начала болезни до выписки из стационара, Ме; МКР	5; 3-7	6; 3-8	
Доля детей с нормализацией стула	80%, 16	65%, 13	
Доля детей с абдоминальным синдромом	10%, 2	10%, 2	
Доля детей с избыточным газообразованием	5%, 1	30%, 6	0,030
Длительность пребывания в стационаре, в часах, Ме; МКР	108; 96-144	120; 96-158	

<sup>1</sup> – ИГ – исследуемая группа (пациенты, получавшие низкоуглеводную диету и пробиотики), КГ – группа контроля.

<sup>2</sup> – представлены только статистически значимые различия

Оказалось, что коррекция диеты и добавление препаратов, содержащих лакто- и бифидобактерии (в т.ч. штаммы *L.casei*, *L.rhamnosus*, *L.acidophilus*, *B.breve*, *B.infantis*, *B.longum*), снижают кратность эпизодов стула к моменту выписки (p=0,043), уменьшают долю детей с избыточным газообразованием (p=0,030) и сокращают сроки пребывания больных в стационаре в среднем на 12 часов.

#### **Частота и продолжительность выделения РНК SARS-CoV-2 в стуле детей, больных COVID-19. Эпидемиологическое и клиническое значение**

При госпитализации РНК вируса в кале была выявлена у 60% (36/60) пациентов. На момент выписки 13,3% (8/60) обследованных продолжали выделять РНК вируса с фекалиями, а через 2 недели положительных результатов выявлено не было.

В рамках исследования не обнаружено данных о выявлении семейных случаев заболевания COVID-19 в течение месяца после выписки ребенка из стационара.



Симптомы после перенесенного COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями отличались полиморфностью, однако важно отметить, что их продолжительность не превышала 1 месяца (Рисунок 3).

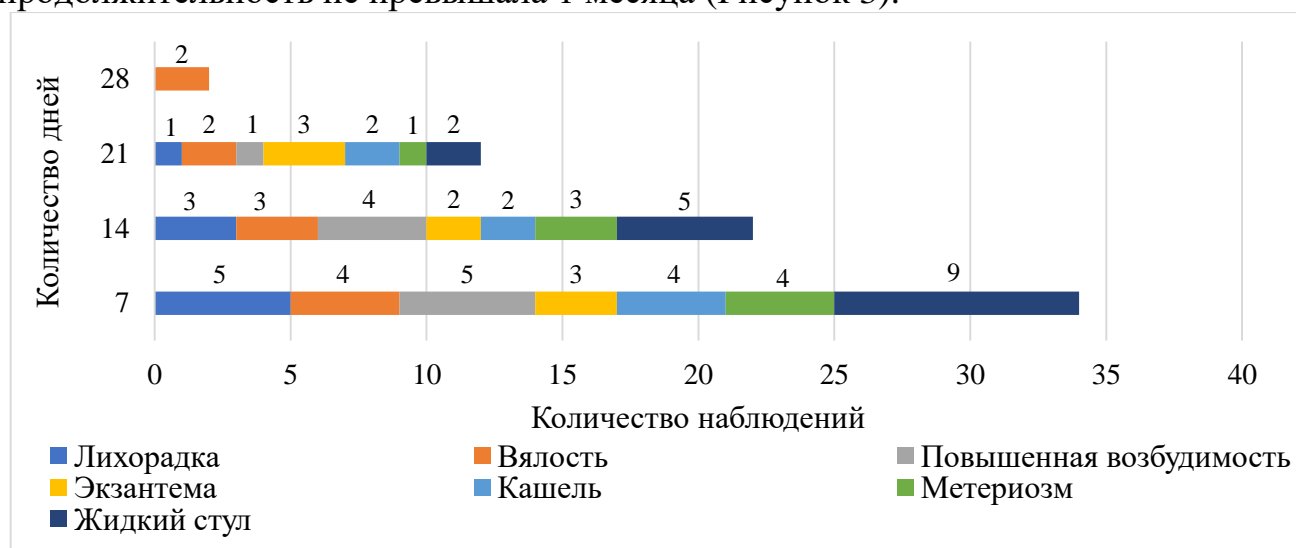


Рисунок 3 – Симптомы после перенесенного COVID-19 в период наблюдения (до 28 дней) после выписки из стационара (N=36). Данные представлены в абсолютных значениях

## ВЫВОДЫ

1. Симптомы поражения ЖКТ при COVID-19 у детей, госпитализированных в стационар, регистрируют в 45,5% случаев, в 11,4% - без катарально-респираторного синдрома. Заболевание характеризуется преобладанием среднетяжелых форм (69%), фебрильной/пиретической (72%) лихорадкой, умеренно выраженным диарейным синдромом (медианы частоты дефекаций 4 раза за сутки, продолжительности диареи 4 дня) и рвотой в начале заболевания у 32,5%. У 40% в процесс вовлекается толстый кишечник.

2. От вирусных диарей COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями у детей отличает ( $p < 0,05$ ): выраженный катарально-респираторный синдром и фебрильная/пиретическая лихорадка, при этом синдромокомплекс поражения ЖКТ, в том числе кратность диареи (Me 3 против Me 5,  $p < 0,001$ ), рвоты (Me 2 против Me 5,  $p = 0,015$ ), избыточное газообразование (29,2% против 56,6%,  $p < 0,001$ ), боль в животе (45% против 60%,  $p = 0,020$ ), обезвоживание (40% против 72,5%,  $p < 0,001$ ), кетоацидоз (10% против 32,5%,  $p < 0,001$ ) выражен меньше.

3. В отличие от бактериальных диарей, COVID-19 чаще протекает с катарально-респираторным синдромом (85,4% против 14,6%,  $p < 0,001$ ), менее выраженными лихорадкой (31,3% против 54,2%,  $p = 0,023$ ) и диареей (медианы частоты и продолжительности жидкого стула 4 против 7,  $p < 0,001$ ), но чаще со рвотой (медианы кратности и продолжительности эпизодов 1 против 0,5,  $p = 0,014$  и  $p = 0,044$  соответственно) и обезвоживанием (66,7% против 29,2%,  $p < 0,001$ ).

4. Диарея при COVID-19 носит смешанный характер. Доминирует осмотический вариант (85%), но более чем у трети пациентов (39%) есть клинико-лабораторные признаки экссудативной (инвазивной) диареи, которую

регистрировали у детей с дефицитом индигенных бактерий (100%) и избыточным ростом условно-патогенной микрофлоры (87,5%).

5. Включение низкоуглеводной диеты в сочетании с пробиотическими препаратами в схему лечения детей с COVID-19 позволяет уменьшить частоту эпизодов жидкого стула (Me 1,5 против Me 3,  $p=0,043$ ), долю пациентов с избыточным газообразованием (5% против 30%,  $p=0,030$ ) и сократить сроки госпитализации в среднем на 12 часов в сравнении со стандартной терапией.

6. 60% детей, госпитализированных с гастроинтестинальными проявлениями COVID-19, выделяли РНК SARS-CoV-2 со стулом, доля их сокращалась до 12,5% ко дню выписки из стационара (в среднем 7 день болезни) и до 0 – через 3 недели от начала заболевания. Ни в одном случае заражения контактных после выписки детей, выделявших РНК вируса, не произошло.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. В период высокого подъема заболеваемости COVID-19, все остро развившиеся диареи, включая случаи дистальных колитов, сопровождающиеся лихорадкой и катарально-респираторным синдромом, следует рассматривать как возможный дебют SARS-CoV-2-инфекции. Лабораторная диагностика в таких случаях должна включать определение антигена/РНК вируса в смывах из носоглотки.

2. Дифференциальную диагностику SARS-CoV-2-ассоциированных поражений ЖКТ с классическими вирусными ОКИ следует проводить с учетом формы тяжести заболевания, наличия кашля, частоты эпизодов жидкого стула и рвоты, выраженности метеоризма и обезвоживания, лимфопении и ускоренной СОЭ в ОАК; с бактериальными диареями – на основе присутствия крови в стуле (гемоколит), частоты дефекаций за сутки, наличия обезвоживания и сопутствующей патологии (функциональные нарушения ЖКТ, аллергические заболевания, анемия). Для этого разработаны два онлайн-калькулятора (находятся в открытом доступе по ссылкам <https://fluctio.ru/calc/calc-covid-gastro.html> и <https://fluctio.ru/calc/calc-covid-kolit.html>).

3. В схему лечения детей со среднетяжелыми формами COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями необходимо включать диету с ограничением углеводов и лакто- и бифидосодержащие пробиотические препараты.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Имеются перспективы дальнейшего изучения патогенеза формирования кишечного синдрома при COVID-19. Остается актуальным анализ клинико-лабораторных особенностей микст-инфекции COVID-19 с другими возбудителями ОКИ. Немаловажным видится дальнейшее исследование микробиоты кишечника при острой SARS-CoV-2-инфекции у детей и клинических последствий её трансформации, в особенности у пациентов с диарейным синдромом, а также

изучение возможных вариантов коррекции нарушений микробиоценоза при COVID-19 с оценкой влияния на прогноз заболевания.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Раимова Ю. А. Диарейный синдром у детей, инфицированных SARS-CoV-2 / Ю.А. Раимова, В.А. Поздняк // Белые цветы : Сборник тезисов 28-й Международной научно-практической конференции молодых ученых, Казань, 14–15 апреля 2022 года. – Казань: Казанский государственный медицинский университет, 2022. – С. 813-814.
2. Поздняк В. А. Поражение желудочно-кишечного тракта у детей с COVID-19: от патогенеза до клинических проявлений / В. А. Поздняк, С. В. Халиуллина, В. А. Анохин // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2022. – Т. 67, № 5. – С. 123-129.
3. Диарейный синдром у детей в период пандемии коронавирусной инфекции / С. В. Халиуллина, В. А. Анохин, В. А. Поздняк [и др.] // Практическая медицина. – 2022. – Т. 20, № 5. – С. 48-55.
4. Поздняк В. А. История изучения острых кишечных инфекций вирусной этиологии / В. А. Поздняк, С. В. Халиуллина, В. А. Анохин // Практическая медицина. – 2023. – Т. 21, № 2. – С. 26-32.
5. Поздняк В. А. История открытия и изучения роли вирусных инфекций при синдроме диареи / В. А. Поздняк // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы : Сборник трудов XV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского, Москва, 27–29 марта 2023 года. – Москва: ООО "Медицинское Маркетинговое Агентство", 2023. – С. 177.
6. Поздняк В. А. Клинические варианты COVID-19 у детей с поражением желудочно-кишечного тракта / В.А. Поздняк // Белые цветы : сборник тезисов 29-й Международной научно-практической конференции молодых ученых, Казань, 12–14 апреля 2023 года. – Казань : Казанский государственный медицинский университет, 2023. – С. 1019-1020.
7. Дифференциальный диагноз колитов при COVID-19 и бактериальных кишечных инфекциях у детей / С. В. Халиуллина, В. А. Анохин, С. Т. Аглиуллина [и др.] // Практическая медицина. – 2023. – Т. 21, № 6. – С. 54-61.
8. Клинико-патогенетические характеристики диарейного синдрома при COVID-19 у детей / С. В. Халиуллина, В. А. Поздняк, В. А. Анохин [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2023. – Т. 68, № 5. – С. 30-36.
9. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2022622767 Российская Федерация. База данных клинико-лабораторных характеристик пациентов с COVID-19 и диарейным синдромом : № 2022622760 : заявл. 01.11.2022 : опубл. 08.11.2022 / С. В. Халиуллина, В. А. Поздняк ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**10. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024617093 Российская Федерация. Калькулятор оценки вероятности COVID-19 у детей с клиническими проявлениями острого энтероколита : № 2024615183 : заявл. 15.03.2024 : опубл. 28.03.2024 / В.А. Поздняк, С.В. Халиуллина, В.А. Анохин : заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.**

**11. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024617894 Российская Федерация. Калькулятор оценки вероятности COVID-19 у детей с клиническими проявлениями острого гастроэнтерита : № 2024615212 : заявл. 15.03.2024 : опубл. 05.04.2024 / В.А. Поздняк, С.В. Халиуллина, В.А. Анохин : заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.**

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ОКИ – острая кишечная инфекция

ПЦР - полимеразная цепная реакция

РВ/НВ - рота-/норовирусы

Р/НВИ – рота-/норовирусная инфекция

РНК – рибонуклеиновая кислота

ISARIC - International Severe Acute Respiratory and emerging Infection Consortium

ROC-анализ (receiver operating characteristic) - метод наглядного сравнения и оценки качества моделей бинарных классификаторов с нахождением оптимального порога разделения для отнесения объектов к тому или иному классу путем построения ROC-кривых