

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КАЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ПОЗДНЯК

Валерий Александрович

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

3.1.22. Инфекционные болезни

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Халиуллина Светлана Викторовна

Казань – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	4
Глава 1. Поражение желудочно-кишечного тракта у детей с COVID-19. Состояние проблемы (обзор литературы).....	15
1.1. Эпидемиология и патогенез COVID-19, протекающего с поражением желудочно-кишечного тракта.....	15
1.1.1. Распространенность COVID-19, протекающего с поражением желудочно-кишечного тракта.....	15
1.1.2. Патогенетическая характеристика различных вариантов диарей при острых кишечных инфекциях.....	19
1.1.3. Характеристика SARS-CoV-2. Патогенез формирования кишечного синдрома при COVID-19.....	22
1.2. Клинические проявления поражения желудочно-кишечного тракта у пациентов с COVID-19.....	33
1.3. Особенности результатов лабораторного обследования пациентов с гастроинтестинальными формами COVID-19.....	43
1.4. Динамика экскреции РНК SARS-CoV-2 в образцах стула у пациентов с COVID-19.....	44
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	47
2.1. Дизайн исследования. Характеристика пациентов.....	47
2.2. Методы исследования и обработки результатов.....	53
2.2.1. Лабораторные и инструментальные методы исследования.....	54
2.2.2. Методы статистической обработки данных.....	57
Глава 3. Результаты собственных исследований.....	62
3.1. Основные характеристики поражения желудочно-кишечного тракта при COVID-19 у детей.....	62
3.2. Дифференциальная диагностика COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями и рота-/норовирусными инфекциями.....	77

3.3. Дифференциальная диагностика между COVID-19 и бактериальными острыми кишечными инфекциями, протекающих с поражением нижних отделов желудочно-кишечного тракта	91
3.4. Механизмы формирования диарейного синдрома при COVID-19	99
3.5. Оценка эффективности включения низкоуглеводной диеты и пробиотических препаратов в схему лечения больных COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями.....	104
3.6. Частота и продолжительность выделения РНК SARS-CoV-2 в стуле детей, больных COVID-19. Эпидемиологическое и клиническое значение.	106
Заключение	113
Выводы	134
Практические рекомендации.....	135
Перспективы дальнейшей разработки темы.....	136
Список сокращений	137
Список литературы	139
Список иллюстративного материала.....	169
Приложение 1. Калькулятор вероятности обнаружения COVID-19 у детей с клиническими проявлениями гастроэнтерита.....	173
Приложение 2. Калькулятор вероятности обнаружения COVID-19 у детей с клиническими проявлениями энтероколита.....	173
Приложение 3. Анкета на базе опросника ISARIC.....	174

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

SARS-CoV-2 стал седьмым из семейства коронавирусов, вызывающим острое инфекционное заболевание у человека [84]. Инфицирование любым из описанных ранее сезонных коронавирусов формирует болезненное состояние с катаральным и респираторным синдромами, нередко, в сочетании с поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Диарею наблюдали и при сезонных вариантах коронавирусной инфекции, и при инфицировании MERS-CoV и SARS-CoV [279]. При COVID-19, как показывает накопленный мировой опыт, эта цифра варьирует от 2% до 80% и более в зависимости от возраста пациентов, особенностей циркулирующих штаммов, возможностей лабораторного обследования, доступности медицинской помощи и т.д. [9, 19, 21, 33]. В настоящее время доказано, что кишечный синдром может регистрироваться у пациентов с COVID-19 даже в отсутствие клиники поражения респираторного тракта [130]. Однако в отношении распространенности подобных вариантов SARS-CoV-2-инфекции единого мнения нет.

Устойчивость вируса во внешней среде позволяет ему реализовывать контактно-бытовой путь передачи, что значительно повышает вероятность непосредственного инфицирования ЖКТ. Экспрессия ангиотензинпревращающего фермента типа 2 (АПФ2) клетками слизистой оболочки пищеварительного тракта, идентификация генетического материала SARS-CoV-2 в эпителии желудка, тонкого и толстого отделов кишечника, выделение РНК вируса с фекалиями у заболевших, подтверждают факт активного вовлечения желудочно-кишечного тракта в патологический процесс [136, 278]. Предполагают наличие нескольких вероятных причин поражения ЖКТ при COVID-19: прямое цитопатическое действие вируса, нарушение целостности слизистой оболочки кишечника за счет целого ряда факторов, включая избыточную экспрессию цитокинов, воспалительный иммунный ответ, нарушение кишечного микробиоценоза и пр. Кроме того, в формировании кишечного синдрома могут принимать участие вторично развившиеся нарушения всасывания и

переваривания, метаболические и электролитные нарушения, активация нервных структур кишечника, приводящие к развитию осмотической, секреторной и гипермоторной диареи [129, 130, 131, 183, 263].

Доля детей в эпидемическом процессе COVID-19 претерпевала изменения с течением времени. Показатель инцидентности вырос с 9% в начале пандемии до 18% к концу 2023 года. Но, несмотря на активное всестороннее изучение SARS-CoV-2-инфекции медицинским сообществом, описаний гастроинтестинальных вариантов течения COVID-19 в педиатрической популяции немного, а представленные данные, нередко, носят разнонаправленный характер [100, 123]. Недостаточно информации, касающейся описания клинических проявлений заболевания, сопутствующих состояний, не описаны подходы к диагностике и лечению таких пациентов, нет четкого представления о возможных исходах и отдаленных последствиях. В такой ситуации, особую необходимость приобретает изучение патогенетических, клинико-эпидемиологических и лабораторных особенностей SARS-CoV-2-ассоциированных поражений ЖКТ, дифференциального диагноза с классическими острыми кишечными инфекциями. Тем более, что последние не теряют своей актуальности в настоящее время. Так, по данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека за 2022 год, заболеваемость острыми кишечными инфекциями (ОКИ) «сохранила тенденцию к восстановлению показателей, характерных для периода, предшествовавшего пандемии COVID-19, и составила 403,38 случаев на 100 тыс. населения». В структуре возбудителей острых кишечных инфекций традиционно преобладают рота- и норовирусы, среди бактериальных патогенов – сальмонеллы [28]. Клиническая симптоматика этих заболеваний в целом очень схожа и между собой и с гастроинтестинальными проявлениями COVID-19 [21, 46].

Очевидно, что в сложившихся условиях, определение основных отличительных «базовых» 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.

Степень разработанности темы исследования

COVID-19 сохраняет лидирующие позиции в исследованиях, проводимых практически во всех областях медицины. Это связано с высоким эпидемиологическим потенциалом, сложным патогенезом, полиморфной клинической симптоматикой, серьезным прогнозом и, что является достаточно новым и необычным, возможностью формирования так называемых постковидных состояний, отличающихся большим разнообразием. Среди возможных проявлений COVID-19 выделен клинический вариант с поражением ЖКТ, при котором кишечный синдром становится одним из ведущих в синдромокомплексе заболевания. На сегодняшний день выполнен ряд работ, касающихся изучения причин формирования диарейного синдрома при инфицировании SARS-CoV-2, которые позволили описать патогенез поражения ЖКТ, но все они касаются только определенного направления: цитотоксического действия самого вируса, нарушения обмена триптофана с уменьшением количества дефензинов в кишечнике, влияния серотонина на перистальтику, изменения кишечного биоценоза и т.д. Нет единого понимания изменений, происходящих в ЖКТ при SARS-CoV-2-инфекции.

Отсутствуют систематизированные данные об особенностях клиники COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями, а если они описаны, то, в большинстве случаев, речь идет только о взрослой популяции, работ, посвященных детям с такой патологией, практически нет.

Кроме того, нет публикаций результатов исследований, касающихся дифференциальной диагностики диарейного синдрома при инфицировании SARS-CoV-2 и классическими возбудителями острых кишечных инфекций.

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 топики поражения и исходов на примере детей со среднетяжелыми формами заболевания. На основе полученных данных выделены варианты течения COVID-19 с поражением ЖКТ – «изолированный гастроинтестинальный вариант» (11,4%), при котором ведущим становится кишечный синдром в отсутствие катаральных, респираторных проявлений; «смешанный вариант», сопровождающийся сочетанием диарейного и катарально-респираторного синдромов (88,6%).

Впервые выделены основные диагностические признаки COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями, позволяющие с высокой степенью вероятности дифференцировать этот вариант заболевания с классическими вирусными и бактериальными кишечными инфекциями. Для COVID-19 с клинической картиной поражения верхних отделов ЖКТ к этим признакам относятся: форма тяжести заболевания, наличие респираторного синдрома, частота эпизодов жидкого стула и

рвоты, наличие метеоризма, выраженность обезвоживания, изменения в общем анализе крови (ОАК) - лимфопения и ускоренная скорость оседания эритроцитов (СОЭ). При наличии признаков дистального колита, в рамках проведения дифференциальной диагностики SARS-CoV-2-инфекции с бактериальными диареями, следует учитывать присутствие крови в стуле (гемоколит), частоту дефекаций за сутки, наличие обезвоживания и сопутствующей патологии, включающей аллергические заболевания, анемии, функциональные нарушения ЖКТ.

Впервые, на основании комплексной клинико-лабораторной оценки, показаны возможные механизмы формирования диарейного синдрома при инфицировании SARS-CoV-2. Продемонстрировано, что диарея при среднетяжелых формах COVID-19 носит, в большинстве случаев, осмотический характер (у 85%), но более чем у трети пациентов (37,5%) имеются клинико-лабораторные проявления эксудативной (инвазивной) диареи.

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 проведенном исследовании зарегистрировано не было.

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

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные данные позволили доказать, что в период высокой заболеваемости COVID-19 острая инфекционная диарея может быть связана с инфицированием SARS-CoV-2, особенно, если клиника поражения ЖКТ сопровождается выраженными проявлениями катарального и респираторного синдромов (в 65% случаев против 12,5% при вирусных диареях, $p < 0,001$).

На основании клинико-лабораторного обследования пациентов установлено, что кишечная симптоматика при среднетяжелых формах COVID-19 у детей связана, в первую очередь, с развитием осмотической диареи. Это определяет необходимость изменения пищевого рациона таких пациентов и назначения диеты с ограничением углеводов.

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, по-видимому, являются одной из основных причин клиники дистальных колитов при COVID-19. Необходимость коррекции этого состояния требует включения пробиотиков в состав комплексной терапии COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями.

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. На основе метода вероятностно-статистического моделирования разработаны две прогностические модели оценки вероятности диареи, ассоциированной с SARS-CoV-2.

Показано, что включение в схему лечения пациентов с COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями низкоуглеводной диеты и пробиотиков позволило сократить частоту эпизодов жидкого стула и сроки пребывания больных в стационаре.

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.

Методология и методы исследования

Методология исследования определена поставленными целью и задачами и основана на современных рекомендациях по проведению научных медицинских исследований. В ходе проведения работы использован системный подход с применением эпидемиологических, клинических, лабораторных (общеклинических, микробиологических, молекулярно-биологических, серологических и пр.) и статистических методов.

Клинико-лабораторная база: ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница им. проф. А.Ф. Агафонова» МЗ РТ (РКИБ), ООО «Научно-методический центр клинической лабораторной диагностики Ситилаб».

Объект клинико-эпидемиологического исследования: 1097 пациентов, госпитализированных в РКИБ г. Казани: 224 с диагнозом «COVID-19» и гастроинтестинальными проявлениями (из них 123 с моноинфекцией COVID-19), 753 с диагнозом «ОКИ» вирусной или бактериальной этиологии, 120 – экзаменационная выборка (дети с острой инфекционной диареей) для оценки точности разработанных алгоритмов дифференциальной диагностики.

Объект специализированного лабораторного исследования: 80 детей с диарейным синдромом, из них – 40, ассоциированным с SARS-CoV-2, 40 – с традиционными возбудителями ОКИ.

Методы клинического обследования: клиническое наблюдение и/или копирование данных из Медицинских карт стационарного больного (форма 003/у), анкета на базе опросника, разработанного на платформе International Severe Acute Respiratory and emerging Infection Consortium (ISARIC) [164, 165].

Методы лабораторного и инструментального исследования:
- ОАК, общий анализ мочи (ОАМ), копроцитограмма;

- биохимический анализ крови (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатамино-трансфераза (АСТ), глюкоза, мочевины, креатинин, С-реактивный белок), определение кислотно-основного состояния (КОС) и электролитов в крови, коагулограмма;
- определение антигенов и РНК SARS-CoV-2 в смывах из носоглотки методами иммунохроматографического анализа (ИХА) и полимеразной цепной реакции (ПЦР);
- определение антигенов рота-, норовирусов, кампилобактеров методом ИХА, РНК/ДНК возбудителей ОКИ, РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР в стуле;
- микробиологическое исследование фекалий (индигенная, условно-патогенная и патогенная флора);
- дополнительные методы исследования: определение остаточной осмолярности, рН, углеводов, фекального кальпротектина в стуле;
- рентгенография и компьютерная томограмма (КТ) легких, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, эхокардиография (ЭХО-КГ) – по показаниям.

Методы статистической обработки данных: определение средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ), медианы (Me) и межквартильный размах (МКР, значения 25 и 75-го перцентилей); применение критериев Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова, Стьюдента, U-критерия Манна-Уитни, и Пирсона χ^2 с поправкой Фишера; коэффициента ранговой корреляции Спирмена, методов линейной регрессии и анализа ROC-кривых, метод логистической регрессии и коэффициент R^2 Найджелкерка. Величина статистической значимости – $p < 0,05$.

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.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные положения, выводы и практические рекомендации данного исследования применяются в работе ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница им. проф. А.Ф. Агафонова» МЗ РТ, приемно-диагностического отделения ГАУЗ «Детской республиканской клинической больницы» 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.

Степень достоверности результатов исследования

Данное исследование выполнено на современном уровне благодаря правильно спланированному дизайну, достаточной выборке пациентов, четко сформулированной цели и поставленным задачам. Применение современных методов обследования, анализа и статистической обработки полученных данных обеспечило высокую степень достоверности полученных результатов исследования. Изложенные в исследовании положения, выводы и рекомендации неоднократно были представлены на российских международных конгрессах и конференциях. Полученные

результаты сопоставимы с данными научных исследований, проведенных в когортах детей и взрослых с гастроинтестинальной формой COVID-19.

Апробация материалов исследования

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.).

Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 5 - в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни, в том числе 2 - в научных изданиях, входящих в базы данных SCOPUS, RSCI. По результатам проведенного исследования получены свидетельства государственной регистрации 2 программ для ЭВМ: №2024617093 «Калькулятор оценки вероятности COVID-19 у детей с клиническими проявлениями острого энтероколита», №2024617894 «Калькулятор оценки вероятности COVID-19 у детей с клиническими проявлениями острого гастроэнтерита» и 1 базы данных №2022622767 «Клинико-лабораторные характеристики пациентов с COVID-19 и диарейным синдромом».

Личное участие автора в проведении исследования

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. Доля личного участия в работах, опубликованных в соавторстве, составляет 75%.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 175 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования, главы собственных исследований, включающей 6 подглав; заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 279 источника, из них – 231 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 22 таблицами, 15 рисунками.

Глава 1. ПОРАЖЕНИЕ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ С COVID-19. СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Эпидемиология и патогенез COVID-19, протекающего с поражением желудочно-кишечного тракта

1.1.1. Распространенность COVID-19, протекающего с поражением желудочно-кишечного тракта

Коронавирусная инфекция COVID-19, имея большую эпидемиологическую и социально-экономическую значимость, остается одной из самых актуальных проблем здравоохранения [243]. Несмотря на официально объявленное ВОЗ «завершение пандемии COVID-19», очевидно, что SARS-CoV-2 продолжит свою циркуляцию в человеческой популяции, наряду с другими коронавирусами [251]. Вместе с тем сравнивать сезонные коронавирусные инфекции и COVID-19 было бы неправильным, поскольку новый вариант коронавирусов вызывает заболевания с более тяжелым течением, внелегочными проявлениями, частым развитием синдромов, угрожающих жизни и с возможным летальным исходом у больных с преморбидным фоном.

Первые сообщения о случаях заболевания, сопровождающихся тяжелой пневмонией с выраженной дыхательной недостаточностью, появились в декабре 2019 года в Китае (г. Ухань). Вспышка COVID-19, продолжая распространяться по всему миру, вызвала серьезную озабоченность экспертов ВОЗ и с начала 2020 года была объявлена пандемией. К февралю 2024 года, согласно официальной статистике, в мире зафиксировано 782 689 159 случаев заражения COVID-19, с летальным исходом в 7 026 465 случаев. В Российской Федерации к началу 2024 года, по данным Роспотребнадзора, диагноз «COVID-19, вирус идентифицирован» (код U 07.1) был выставлен у 23 901 489 человек. Доля детей и подростков с лабораторно подтвержденным заболеванием составляет 16-20% [20, 68, 83].

За последние три года вирус претерпел значительные изменения, начиная с «вариантов, вызывающих беспокойство (озабоченность)» (variants of concern, VOCs), которые представляли повышенный риск для населения во всем мире - к ним были отнесены геноварианты Альфа (идентифицирован в сентябре 2020 года), Дельта (октябрь 2020 года) и Гамма (ноябрь 2020 года). Наибольшее распространение в 2020-2021 годах получил геновариант Альфа, затем, в 2021-2022 годах распространился вариант Дельта. Инфицирование этими вариантами SARS-CoV-2 часто вызывало развитие тяжелых форм заболевания с осложнениями и, нередко, летальным исходом. В 2022-2023 годах доминирующим вариантом SARS-CoV-2 стал Омикрон, который впоследствии был внесен, согласно классификации ВОЗ, к группе «вариантов, представляющих интерес» (variants of interest, VOIs), в связи с преобладанием легких форм заболевания с благоприятным исходом [272]. Трансформация шиповидного белка SARS-CoV-2 привела к изменению механизма проникновения вируса в клетку. По некоторым данным, репликация варианта «Омикрон» стала менее зависимой от присутствия трансмембранной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2), что может обуславливать преимущественное поражение верхних отделов респираторного тракта и нередко других систем, в том числе желудочно-кишечного тракта [245]. Кроме того, благодаря изменению способа проникновения вируса в клетку, значительно облегчилась его передача от больного человека или носителя здоровому, а базовое репродуктивное число (индекс трансмиссивности) увеличилось с 2-4 при Дельта-штамме до 12-18 при варианте «Омикрон». В 2022-2023 SARS-CoV-2 продолжил стремительное распространение, заболеваемость COVID-19 во всем мире увеличивалась многократно, одновременно клиническая картина заболевания претерпевала изменения [145, 167, 224].

К концу 2023 года наиболее актуальными геновариантами COVID-19 во всем мире и, в частности, в европейском регионе стали несколько линий Omicron: ХВВ.1.16, ХВВ.1.5 и EG.5 [269]. Согласно данным официальной статистики, с февраля 2022 года на территории РФ 96,1-99,7% случаев COVID-19 были обусловлены различными сублиниями геноварианта Омикрон [22, 28].

Первоначально считалось, что патологический процесс при COVID-19 исчерпывается поражением клеток респираторного тракта и эндотелиоцитов, в некоторой степени повторяя своих предшественников (SARS-CoV-1, MERS-CoV) [147]. Однако, выявление экспрессии АПФ2 на поверхности эпителия кишечника, а также гепатоцитах и холангиоцитах делает возможным специфическое поражение этих клеток вирусом SARS-CoV-2 [136, 278]. К «внереспираторным» проявлениям относят варианты поражения ЖКТ (диарея, рвота и обезвоживание), которым более подвержены дети [118]. По разным оценкам, в Российской Федерации COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями, как в изолированном варианте, так и в сочетании с респираторным и катаральным синдромами встречается у 10,6-24,6% заболевших детей [19, 30, 39].

В настоящее время установлено, что кишечный синдром может регистрироваться у пациентов с COVID-19 даже в отсутствие клиники поражения респираторного тракта [124, 235]. Однако в отношении распространенности подобных вариантов SARS-CoV-2-инфекции единого мнения нет. Так, в систематическом обзоре, опубликованном Assa A. с соавт. в 2021 году приводятся данные о наличии только симптомов поражения ЖКТ у 13,9–62% пациентов [138]. По другим данным, частота выявления гастроинтестинальных жалоб у больных COVID-19 составила 2-79,1% [85, 88]. Подобные расхождения в оценке частоты регистрации диарейного синдрома у больных COVID-19, вероятно, связаны с целым рядом факторов: возрастом и местом проживания заболевших, их социальным статусом, генетическими и этническими особенностями и т.д. Кроме того, на различия в клинической симптоматике могут влиять особенности самого вируса, которые обусловлены появлением новых штаммов и подвариантов. Это в некоторой степени объясняет увеличение количества пациентов с жалобами со стороны ЖКТ в более поздний период пандемии COVID-19 [140, 214].

Отдельную проблему составляет исследование особенностей поражения ЖКТ у пациентов с COVID-19, поскольку это напрямую связано с выбором тактики лечения таких пациентов. Большинство работ, посвященных гастроинтестинальным проявлениям коронавирусной инфекции, проведено на взрослой популяции

[134, 136, 143, 225]. Несмотря на высокую частоту регистрации таких форм COVID-19 среди пациентов детского возраста, публикаций на эту тему немного, а представленные в них данные, нередко, носят разнонаправленный характер [132, 235]. Так, Tagarro A. с соавт. сообщают, что в период распространения геноварианта Омикрон в 2022 году, признаки поражения ЖКТ демонстрировали 21,1% пациентов детского возраста, по сравнению с 13,7-16,7% в предыдущие волны [123]. В то же время исследование Poeta M. с соавт. показало отсутствие статистически значимых различий в распространенности кишечного синдрома в различные волны COVID-19 между взрослыми и детьми, частота выявления поражения ЖКТ у них колебалась в диапазоне 15-24% в различные периоды пандемии. Частота регистрации кишечного синдрома у детей зависела от возраста и колебалась в диапазоне от 18% у грудных детей до 23,8% у пациентов 5-11 лет [100].

В условиях широкой распространенности гастроинтестинальных вариантов COVID-19, особую актуальность приобретают вопросы дифференциальной диагностики, в первую очередь, с ОКИ иной этиологии. Тем более, что последние не теряют своей актуальности в настоящее время.

Так, по данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека за 2022 год заболеваемость острыми кишечными инфекциями продолжает сохранять тенденцию к возвращению на допандемийный уровень, и составляет 403,38 случая на 100 тыс. населения. В структуре возбудителей ОКИ традиционно преобладают рота- и норовирусы, среди бактериальных патогенов – сальмонеллы. Клиническая симптоматика этих заболеваний в целом очень схожа как между собой, так и в сравнении с гастроинтестинальными проявлениями при COVID-19. В связи с этим становится очевидным, что выделение отличительных признаков диарейного синдрома при COVID-19, является необходимым условием ранней диагностики заболевания и, что особенно важно, осуществления правильной и своевременной маршрутизации пациентов [28].

1.1.2. Патогенетическая характеристика различных вариантов диарей при острых кишечных инфекциях

Согласно определению ВОЗ, под термином «диарея» понимают учащенное (обычно более 2–3 раз в сутки) опорожнение кишечника с выделением жидких или кашицеобразных испражнений [12, 36]. С точки зрения инфекционной патологии это полиэтиологичная группа заболеваний, имеющих в качестве этиологического фактора микроорганизм, тропный к клеткам желудочно-кишечного тракта (чаще это вирусы и бактерии), и проявляющихся нарушением процессов всасывания (секреции) в кишечнике с развитием диареи, рвоты, интоксикации, а в ряде случаев и обезвоживания. Вирусные поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в структуре ОКИ установленной этиологии, составляют более 60% и являются самым частым вариантом инфекционных диарей на сегодняшний день [48]. По данным Всемирной организации гастроэнтерологов (WGO), диарея остается второй по значимости причиной заболеваемости и смертности детей младше 5 лет (8%) после пневмонии (16%) [144]. В Российской Федерации острые кишечные инфекции также являются одной из ведущих медицинских проблем, особенно это касается детской популяции. Наибольшие показатели заболеваемости в России регистрируют в группах детей до года (593,48 на 100 тыс.) и 1–2 лет (890,49 на 100 тыс. населения) [27].

Известно, что частота стула в норме для детей старше 1 года составляет 1–2 раза в сутки, при этом его объем не должен превышать 5–10 г/кг массы тела в сутки для детей первого года жизни и 100–200 г в сутки для детей старше года. Консистенция стула определяется по Бристольской шкале формы кала. Согласно этой градации диареей считаются типы 5, 6, 7 (используются для идентификации поноса) [10].

В настоящее время, существует патогенетическая классификация механизмов образования диареи, которая предполагает выделение 4 вариантов: осмотическая, секреторная, экссудативная (инвазивная) и гиперкинетическая [10, 12, 25, 42].

Чаще всего диареи у детей связаны с развитием дисахаридазной недостаточности вследствие инфицирования энтеропатогенными вирусами. Такая диарея носит характер осмотической, а механизм ее образования связан с увеличением в просвете кишки нерасщепленных дисахаридов, за счет функциональной недостаточности энтероцитов, связанной с цитопатическим действием вирусов. Для этого типа диареи характерно повышение содержания углеводов в стуле, снижение рН, в копроцитограмме – признаки мальабсорбции [17]. Увеличение осмоляльности содержимого кишечника приводит к пассивному поступлению воды и электролитов в просвет кишки, увеличению объема кишечного содержимого и ускорению кишечного транзита. Клинически это проявляется жидким «брызжущим» стулом с кислым запахом, вздутием живота, метеоризмом, абдоминальным синдромом и рвотой [38, 200, 202]. С учетом того, что возбудитель COVID-19 - вирус, можно предположить, что диарея при этом заболевании будет носить характер осмотической.

В свою очередь, поражение кишечника при ряде бактериальных инфекций (холера, сальмонеллез, кампилобактериоз, некоторые эшерихиозы) развивается по типу секреторной диареи. Этот механизм характеризуется увеличением активной секреции воды и электролитов в просвет кишки под воздействием бактериальных токсинов. При данном типе диареи осмоляльность кишечного содержимого как правило нормальная или снижена, рН стула соответствует норме. Клинически секреторная диарея характеризуется большими потерями жидкости за счет обильного водянистого стула, упорной рвоты, что, как правило, сопровождается развитием выраженного обезвоживания [26, 41]. Кроме бактериальных инфекций по такому механизму могут протекать диареи при тяжелых формах ротавирусных гастроэнтеритов (за счет активности неструктурного NSP4-белка, по действию схожего с холерогеном) [161, 200, 232]. Не исключено, что поражение энтероцитов при COVID-19 также может сопровождаться нарушением трансмембранного транспорта ионов Na^+ и Cl^- с развитием клиники секреторной диареи.

Инвазивная (экссудативная) диарея обусловлена выделением экссудата, слизи, нейтрофилов и сывороточных белков в просвет толстой кишки за счет развития классического воспаления. Данный вид характерен, в первую очередь, для

бактериальных инфекций: шигеллеза, кампилобактериоза, некоторых эшерихиозов и сальмонеллеза. Клиника таких диарей характеризуется симптомами дистального колита: разжиженный скудный стул с примесью слизи и крови, тенезмы, ложные позывы к дефекации. При лабораторном обследовании выявляют повышение или нормальные значения рН стула, повышенные значения осмоляльности, отсутствие углеводов, в копроцитограмме – обнаруживается большое количество лейкоцитов, эритроциты, слизь [12, 16, 18]. Следует отметить, что экссудативный характер диарея может носить и при неспецифическом характере воспаления – в случае развития язвенного колита или болезни Крона. Известно, что в патогенезе последних значимую роль играет аутоагрессия иммунной системы. В ходе иммунных реакций высвобождается большое количество медиаторов воспаления, в том числе провоспалительных цитокинов. Схожая ситуация наблюдается и при инфицировании SARS-CoV-2: неконтролируемый выброс цитокинов лежит в основе формирования тяжелых форм COVID-19. В связи с этим, учитывая, что в ряде исследований демонстрируется корреляция между частотой регистрации гастроинтестинальных вариантов COVID-19 и тяжелых форм заболевания, нельзя исключать формирование воспалительного процесса в кишечнике, обусловленное избыточной экспрессией цитокинов [89, 116, 130, 135]. Таким образом, у части больных, при инфицировании SARS-CoV-2, диарея может носить инвазивный характер.

Гиперкинетическая (гипермоторная) диарея, связана с усилением перистальтики кишечника, которая обусловлена различными стимулами без увеличения объема кишечного содержимого. При этом осмоляльность стула обычно соответствует нормальным значениям, а улучшения при ограничении питания, как правило, не наблюдается. Данный вариант диареи характерен для функциональных нарушений моторики кишечника [10, 12].

Важно отметить, что все представленные механизмы тесно связаны между собой. При любом заболевании, сопровождающемся синдромом диареи, можно найти все четыре варианта, при доминировании одного из них. Таким образом, генез инфекционной диареи, как правило, смешанный, но с определенным ведущим механизмом [5].

Необходимо учитывать, что диарея нередко сопровождается потерей жидкости и электролитов, возникновением обезвоживания, нарушением всасывания макро- и микронутриентов и развитием соответствующих системных нарушений, что в краткосрочной перспективе может приводить к жизнеугрожающим состояниям, особенно у детей [34, 35, 41].

Таким образом, частота встречаемости и характер поражения ЖКТ при COVID-19 позволяет предположить, что патогенетические механизмы возникновения кишечного синдрома при коронавирусной инфекции, обусловленной SARS-CoV-2 и «классических» инфекционных диареях, могут быть во многом схожи.

1.1.3. Характеристика SARS-CoV-2. Патогенез формирования кишечного синдрома при COVID-19

Коронавирусы относятся к подроду Sarbecovirus, роду Betacoronavirus подсемейства Orthocoronavirinae, семейству Coronaviridae. Подсемейство Orthocoronavirinae разделяют на четыре рода: альфа- (α -CoV), бета- (β -CoV), гамма- (γ -CoV) и дельта- коронавирусы (δ -CoV) [192]. SARS-CoV-2 — это β -коронавирус, также как и SARS-CoV и MERS. SARS-CoV-2 – РНК вирус сферической формы, с расположенными на поверхности нуклеокапсида шипами. Геном SARS-CoV-2 кодирует четыре структурных белка, необходимых для сборки вируса и его проникновения в клетку: шиповидный поверхностный гликопротеин (S-белок), оболочечный белок (E-белок), мембранный белок (M-белок) и нуклеокапсидный белок (N-белок) [186, 256, 264]. S-гликопротеин играет ключевую роль в прикреплении вируса к клеткам-хозяевам. Он расщепляется посредством кислотозависимого протеолиза трансмембранной сериновой протеазой 2 (TMPRSS2) на две субъединицы, N-концевую S1 и мембраносвязанную C-концевую S2 [67]. S1 субъединица определяет клеточный тропизм при помощи рецептор-связывающего домена (RBD), субъединица S2 участвует в процессе слияния вируса с клеточной мембраной. Попадая в организм человека, SARS-CoV-2 проникает в клетки, связываясь спайк-белком (S-белок), экспрессируемым в вирусной оболочке, с мембраносвязанным АПФ2 [66, 156, 173,

222]. Проникновение вируса в клетку происходит посредством эндоцитоза комплекса SARS-CoV-2 и АПФ2 [252, 271]. Согласно данным Zhao H. с соавт., репликация Омикрона (циркулирующего в последнее время варианта SARS-CoV-2) менее зависима от присутствия TMPRSS2 [245]. Однако дальнейшие исследования на моделях мышей с отсутствием экспрессии TMPRSS2, показали, что для устойчивой репликации вируса присутствие трансмембранной сериновой протеазы 2 необходимо [114, 268].

В организме человека рецепторы АПФ2 экспрессируются на клетках разных органов и систем: в респираторном тракте (преимущественно альвеолоциты II типа), в ЖКТ (энтеро- и колоноциты, гепатоциты, холангиоциты), в почечной ткани (тубулярные клетки), в головном мозге (нейрональные и глиальные клетки), в сердечно-сосудистой системе (эндотелиальные клетки стенок сосудов, кардиомиоциты) [122, 155, 262, 275]. В целом, экспрессия АПФ2 обнаружена у более чем 150 различных типов клеток (соответствующих всем основным человеческим тканям и органам) [15, 265]. Более того, по некоторым данным, уровень экспрессии рецепторов АПФ2 как в верхних, так и в нижних отделах желудочно-кишечного тракта может многократно превышать таковой в дыхательных путях [102]. Одна из ключевых функций АПФ2 заключается в расщеплении ангиотензина I до ангиотензина II - пептида, участвующего в поддержании вазомоторного тонуса и регуляции артериального давления [54, 56, 171, 188]. Как упоминалось ранее, для проникновения SARS-CoV-2 в клетку, необходима TMPRSS2. Высокий уровень коэкспрессии рецепторов АПФ2 и TMPRSS2 обнаруживается в энтероцитах, колоноцитах, эпителии пищевода [237]. В ходе секвенирования специфической одноклеточной РНК в желудочно-кишечном тракте установлено, что совместная экспрессия транскриптов АПФ2 и TMPRSS2 выявляется у 20% энтероцитов и у 5% колоноцитов [223].

Рецепторы АПФ2 не только играют роль «проводника внутрь клетки» для SARS-CoV-2, но и оказывают значительное влияние на состав кишечной микробиоты [55]. Показано, что у мышей с «выключенным» геном экспрессии рецепторов АПФ2 снижена выработка антимикробных пептидов (дефензинов) и существенно изменен микробиом кишечника, который восстанавливается экзогенным

введением триптофана [57]. К настоящему времени известно, что существует тесная связь транспорта триптофана с функциональной активностью АПФ2. Таким образом, нарушение функционирования АПФ2 непосредственно влияет на состав кишечной микробиоты при COVID-19 [258]. Кроме того, исследования показали, что ренин-ангиотензиновая система, в которую входят и рецепторы АПФ2, принимает участие в формировании системного воспаления [276]. Таким образом, роль обсуждаемого рецептора выходит далеко за пределы регуляции сосудистого тонуса: АПФ2 принимают участие в модуляции различных процессов в организме человека, в том числе в инициации системного воспаления и формировании кишечной микробиоты.

Патогенез поражения ЖКТ при новой коронавирусной инфекции по-прежнему остается предметом дискуссии [92]. Первоначально считалось, что патологический процесс при COVID-19 исчерпывается поражением альвеоцитов и эндотелиоцитов. Однако, выявление экспрессии АПФ2 на поверхности эпителия кишечника, а также гепатоцитах и холангиоцитах делает весьма вероятным специфическое поражение этих клеток SARS-CoV-2, что объясняет формирование кишечного синдрома при COVID-19. Это подтверждают и результаты гистологических исследований: в эпителии пищеварительного тракта обнаруживается плазмоцитарная и лимфоцитарная инфильтрация с интерстициальным отеком, преимущественно в пищеводе, желудке, двенадцатиперстной и прямой кишках [116, 261, 278].

В 2020 году, Lamers M. с соавт. продемонстрировали способность SARS-CoV-2 поражать дифференцированные энтероциты на экспериментальной модели тонкого кишечника человека, при этом внутриклеточно с помощью конфокальной и электронной микроскопии наблюдали значительное число вирусных частиц. Исследователи показали, что инфицирование энтероцитов SARS-CoV-2, вызывает выработку интерферонов I и III типов [101, 134, 246].

Секвенирование и гибридизация *in situ* биоптатов кишечника пациентов с COVID-19 позволили обнаружить вирусные частицы непосредственно в тканях толстого кишечника и терминального отдела подвздошной кишки [137]. Таким образом, на сегодняшний день доказано, что SARS-CoV-2 может поражать ЖКТ на

всем протяжении, начиная от пищевода и заканчивая дистальными отделами толстого кишечника.

Среди возможных механизмов поражения ЖКТ при COVID-19 выделяют: прямое цитопатическое действие SARS-CoV-2 на клетки кишечника, повышение проницаемости барьеров слизистых оболочек, изменение метаболизма серотонина, развитие синдрома высвобождения цитокинов, снижение выработки антимикробных пептидов (дефензинов), метаморфоз кишечного микробиоценоза и пр.

Известные на сегодняшний день патогенетические механизмы поражения ЖКТ при COVID-19 представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Патогенетические механизмы формирования диарейного синдрома при COVID-19

Механизм поражения	Патогенез	Клинический эффект	Ссылки
Цитопатическое действие SARS-CoV-2 на клетки кишечника	<p>Рецепторы АПФ2 экспрессируется на поверхности железистых клеток эпителия желудка, энтероцитах, колоноцитах. При этом коэкспрессия АПФ2 с протеазами TMPRSS2/4 в подвздошной части тонкого и толстом кишечнике наблюдается в ЖКТ даже чаще, чем в тканях легких.</p> <p>Было показано, что SARS-CoV-2 индуцирует выработку IFN-α, IFN-β, IFN-λ1, IFN-λ2 и IFN-λ3 в тканях кишечника человека <i>ex vivo</i> даже в большем масштабе, чем в тканях легких, что подтверждает поражение энтероцитов. Кроме того, методом трансмиссионной электронной микроскопии, удается обнаружить достоверные свидетельства активной репликации вируса SARS-CoV-2.</p> <p>Секвенирование мРНК позволило установить активацию генов экспрессии интерферонов I и III типов при инфицировании энтероцитов вирусом.</p> <p>При помощи next-generation секвенирования обнаружены частицы SARS-CoV-2 в образцах биопсии терминального отдела подвздошной кишки у пациентов с язвенным колитом.</p>	<p>В результате повреждения клеток и заметного уменьшения всасывающей поверхности кишечника реализуется осмотический механизм диареи.</p> <p>Разрушение клеток через каскад воспалительных реакций (в т.ч. активацию цитокинов) может приводить к развитию инвазивной (экссудативной) диареи.</p>	<p>[67, 79, 85, 94, 98, 101, 102, 104, 116, 121, 122, 129, 130, 134, 137, 163, 185, 223, 227, 235, 236, 237, 240, 246, 248, 256, 262, 265, 267, 277]</p>

Продолжение таблицы 1

Механизм поражения	Патогенез	Клинический эффект	Ссылки
<p>Цитотопатическое действие SARS-CoV-2 на клетки кишечника</p>	<p>Следовательно, очевидно, что в результате инфекции SARS-CoV-2 происходит специфическое вирусиндуцированное поражение клеток ЖКТ.</p> <p>Несколько исследований показали активность SARS-CoV-2 в эпителиальных клетках как тонкого, так и толстого кишечника, о чем свидетельствуют результаты биопсии кишечника. Кроме того, транскрипция субгеномной мРНК SARS-CoV-2 (sgmRNA) указывает на активную репликацию вируса в кишечнике, поскольку sgmRNA транскрибируется только в инфицированных клетках и не упаковывается в вирионы.</p> <p>SARS-CoV-2 взаимодействует с клетками-мишенями через гликопротеин оболочки, который связывает АПФ2. Средство связывания с человеческим рецептором АПФ2 у SARS-CoV-2 в 10–20 раз сильнее, чем у его предшественника SARS-CoV-1. После связывания рецепторов АПФ2 TMPRSS2 модулирует расщепление спайкового гликопротеина, регулируя включение вируса в клетки-мишени. Две субъединицы, S1 и S2, способствуют связыванию вируса с клеткой и слиянию.</p> <p>Однако для активации SARS-CoV-2 необходимы два события. Первое - расщепление доменов S1 и S2, которое опосредуется различными протеазами, включая TMPRSS2 и фурином. Второе - расщепление внутри домена S2, что обеспечивает слияние мембран. Второе расщепление может осуществляться либо с помощью TMPRSS2 на поверхности клетки-хозяина, либо с помощью лизосомальных протеаз, таких как катепсин L, в эндолизосомах. После проникновения в клетку вирус не имеет оболочки и реплицируется с использованием системы репликации хозяина.</p>		

Продолжение таблицы 1

Механизм поражения	Патогенез	Клинический эффект	Ссылки
Цитотопатическое действие SARS-CoV-2 на клетки кишечника	<p>Исследования <i>in vitro</i> показали, что SARS-CoV-2, теряет инфекционность после 10-минутной инкубации в желудочном соке. Тем не менее, этот путь передачи возможен, поскольку другие вирусы, такие как вирус гриппа, несмотря на свою уязвимость к пищеварительным ферментам, сохраняют инфекционность при защите высоковязкой слизью.</p> <p>В ЖКТ совместная экспрессия АПФ2 и TMPRSS2 оказалась самой высокой в тонком кишечнике и прямой кишке. Было обнаружено, что более 20% эпителиальных клеток кишечника и ~5% клеток толстой кишки совместно экспрессируют АПФ2 и TMPRSS2.</p>		
Нарушение метаболизма триптофана	<p>АПФ2 регулирует кишечный метаболизм триптофана, который стимулирует высвобождение антимикробных пептидов (дефензинов), необходимых для поддержания оптимального состава кишечной микробиоты. К настоящему времени известно, что подавление АПФ2 снижает абсорбцию триптофана в кишечнике, что приводит к снижению секреции антимикробных пептидов. Связывание SARS-CoV-2 с рецепторами АПФ2 в кишечнике может уменьшить количество свободных рецепторов и препятствовать всасыванию триптофана.</p> <p>Дети могут экспрессировать меньше рецепторов АПФ2 по сравнению с пациентами старшего возраста, следовательно, они более уязвимы к подавлению АПФ2 ассоциированной абсорбции триптофана, что приводит к учащению случаев диареи. Гастроинтестинальные проявления у детей обычно связаны с первичным ответом на инфекцию SARS-CoV-2 из-за меньшей экспрессии АПФ2</p>	<p>Нарушение микробиоценоза кишечника приводит к появлению симптомов дисфункции ЖКТ, которые могут затрагивать все отделы кишечника. Клинически это будет соответствовать поражению преимущественно, толстого (дистальный колит, в т.ч. гемоколит) и, возможно, тонкого кишечника (энтерит).</p> <p>Диарея у детей, инфицированных SARS-CoV-2 регистрируется чаще, чем у взрослых</p>	[57, 146, 180, 247, 276]

Продолжение таблицы 1

Механизм поражения	Патогенез	Клинический эффект	Ссылки
<p>Нарушение транспорта ионов хлора. Механизмы секреции</p>	<p>SARS-CoV-2 индуцирует кальций-зависимую секрецию хлоридов и окислительный стресс, не повреждая эпителиальную структуру кишечника. Это событие индуцируется шиповидным S-белком.</p> <p>Осмотическая диарея возникает в результате повреждения клеток и заметного уменьшения пищеварительно-всасывающей поверхности. Секреторный механизм, индуцирован активной секрецией ионов в ответ на энтеротоксическое воздействие.</p> <p>Активная секреция хлоридов, индуцированная NSP4, наблюдается на ранней стадии ротавирусной инфекции, за которой следует обширное повреждение эпителия; это хорошо согласуется с клиническим течением у детей.</p> <p>S-белок, который необходим для связывания и интернализации SARS-CoV-2, демонстрирует характеристики энтеротоксина, аналогичные свойствам NSP4 в моделях диареи, вызванной ротавирусом.</p> <p>Дисфункция рецепторов АПФ2, приводит к дисбалансу мембранных ионных каналов (т.е. дисфункции Na^+-зависимого транспортера глюкозы и Na^+/H^+-обменника и переносчика нейтральных аминокислот и в Ca^{2+}-активируемых Cl^- каналах [CaCC]. SARS-CoV-2 индуцирует выработку активных форм кислорода, что указывает на патогенетический механизм, потенциально включающий изменение внутриклеточного окислительно-восстановительного состояния и стимулирование секреции хлоридов в энтероцитах, как это наблюдается при ротавирусной инфекции.</p>	<p>Клинические проявления осмотической и/или секреторной диареи при COVID-19.</p> <p>При ротавирусной инфекции реализуется сочетание осмотического и секреторного механизмов диареи.</p>	<p>[104, 236]</p>

Продолжение таблицы 1

Механизм поражения	Патогенез	Клинический эффект	Ссылки
Развитие синдрома высвобождения цитокинов	<p>Тяжелая форма COVID-19 сопровождается повышением уровня провоспалительных цитокинов в плазме крови, включая интерлейкин IL-1β, IL-6, фактор некроза опухоли α (TNF-α), хемокин C-X-C10, макрофагальный воспалительный белок 1α и хемокин C-C2. Данному процессу сопутствует низкий уровень интерферона I (IFN-I) в дебюте и повышенный уровень IFN-I на поздних стадиях инфекционного процесса. Изменения этих провоспалительных цитокинов обнаружены у пациентов с клиникой колита при COVID-19. Данные процессы сопровождаются повышением проницаемости кишечника и появлением диареи.</p> <p>SARS-CoV-2 взаимодействует с Toll-like рецепторами (TLR) на мембране клетки-хозяина, способствуя развитию каскада воспалительных реакций, что, в свою очередь, увеличивает проницаемость кишечника.</p>	Экссудативный характер диареи. Клиника дистального колита.	[64, 82, 108, 160, 184, 190, 207, 220]
Изменение метаболизма серотонина	Изменение метаболизма серотонина было обнаружено у пациентов с COVID-19. Активация кишечных рецепторов серотонина может привести к диарее за счет модуляции кишечной нервной системы и, соответственно, перистальтики кишечника	Диарея, связанная с COVID-19, коррелирует с повышенным уровнем серотонина (гиперкинетический механизм).	[72, 221, 233, 266]
Трансформация микробиома	<p>Повышение проницаемости слизистой оболочки кишечника и прямое воздействие SARS-CoV-2 могут усугублять дисбактериоз и обуславливать появление диарейного синдрома.</p> <p>У пациентов с COVID-19 наблюдаются изменения в кишечных микробных сообществах, включая снижение количества <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> и снижение способности кишечной микробиоты вырабатывать короткоцепочечные жирные кислоты (SCFAs).</p>	Дисрегуляция иммунологических и функциональных свойств кишечника, транслокация микроорганизмов, выраженность воспалительной активности коррелируют с тяжестью заболевания COVID-19 и способствуют возникновению диарейного синдрома.	[62, 130, 149, 151, 154, 159, 183, 196, 199, 208, 217, 226, 254]

Продолжение таблицы 1

Механизм поражения	Патогенез	Клинический эффект	Ссылки
Трансформация микробиома	Долгосрочное воздействие SARS-CoV-2 на микробиом и метаболом кишечника выражается в том числе в снижении уровня короткоцепочечных жирных кислот, таких как бутират и изолейцин, даже после полного выздоровления пациента, что вызывает продолжительную дисрегуляцию иммунологических и функциональных свойств кишечника. Вызванная дисбиозом дисфункция кишечного барьера, транслокация микроорганизмов, выраженность воспалительной активности коррелируют с тяжестью заболевания COVID-19 и способствуют возникновению диарейного синдрома у этих пациентов.		

Причины, по которым симптомы поражения ЖКТ возникают только у части пациентов с COVID-19, в настоящее время до конца неизвестны. Очевидно, что развитие диареи при инфицировании SARS-CoV-2 является многофакторным процессом, в котором участвуют биохимические, генетические, иммунологические, микробиологические и прочие факторы.

Особый интерес, в связи с возможностью эффективной коррекции, представляет феномен трансформации кишечного микробиома, являющийся одним из факторов формирования гастроинтестинального синдрома у пациентов с COVID-19 [87, 187].

Современные возможности молекулярной генетики позволили выявить значительное снижение комменсальной и избыточный рост условно-патогенной флоры у больных COVID-19 [62]. Метагеномный анализ кишечного микробиома выявил значимое снижение представительства бактерий *Lachnospiraceae*, *Roseburia*, *Eubacterium* и *Faecalibacterium prausnitzii*, обладающих противовоспалительными свойствами. Кроме того, у пациентов с COVID-19 в образцах стула наблюдали избыточный рост условно-патогенных микроорганизмов (*Clostridium hathewayi*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus*, *Actinomyces viscosus* и *Bacteroides*

nordii), которые могут стать причиной бактериемии. Другие исследования показали, что у пациентов с тяжелой формой COVID-19, напротив, увеличивается доля *Bifidobacterium longum*, *Blautia* sp., *Bacteroides nordii* и *Burkholderia contaminans* [151]. Следует отметить, что нарушения микробиоценоза кишечника нередко сохранялись даже после клинического выздоровления.

SARS-CoV-2 способствует увеличению доли условно-патогенных грибковых микроорганизмов в кишечнике больных. Было показано увеличение количества *Candida albicans*, *Candida auris* и *Aspergillus flavus* в образцах стула пациентов с COVID-19 [61]. Известно, что вышеупомянутые грибковые микроорганизмы могут обуславливать пневмонию и иные инфекции дыхательных путей [150, 170, 189]. Следовательно, избыточный рост грибковых патогенов в кишечнике может способствовать вторичной грибковой инфекции у пациентов с COVID-19 [71, 76, 90, 95, 216].

Вирусные сообщества кишечника могут оказывать влияние на состояние его кишечной микробиоты [195]. С помощью метагеномного секвенирования Zuo T. с соавт. проанализировали динамику кишечного виroma у 98 пациентов с COVID-19. Исследователи пришли к выводу, что инфицирование SARS-CoV-2 связано со снижением разнообразия виroma и представительства бактериофагов в кишечнике, причем, чем тяжелее протекает COVID-19, тем эти изменения более выражены [257].

Известно, что дисбактериоз ассоциируется с нарушением барьерной функции и повышением проницаемости кишечника [199]. Однако, неясно как именно изменения в бактериальном микробиоценозе приводят к снижению состоятельности кишечного барьера. По-видимому, чрезмерный рост бактерий и массивное высвобождение липополисахаридов (ЛПС) стимулирует иммунный ответ и способствуют развитию системного воспаления [254]. Установлено, что циркулирующий в крови ЛПС и повышение уровня провоспалительных цитокинов в периферической крови коррелируют с нарушением целостности кишечного барьера [159]. Во многих исследованиях эндотоксинемия, наблюдаемая у пациентов с COVID-19, используется в качестве косвенного показателя повышенной проницаемости кишечника [196].

Дисбиоз также влияет на гомеостатический баланс метаболитов в просвете кишки. У пациентов с COVID-19 наблюдали снижение способности кишечной микробиоты вырабатывать короткоцепочечные жирные кислоты (SCFAs) [217]. Известно, что SCFAs, продуцируемые кишечной микробиотой, оказывают противовоспалительное и иммуномодулирующее действие на организм хозяина [226]. Неудивительно, что долгосрочное воздействие SARS-CoV-2 на микробиом и метаболом кишечника связывают с дисрегуляцией его иммунологических и функциональных свойств [217]. Это может привести к пролонгированной воспалительной активности, дисфункции кишечного барьера, транслокации микроорганизмов во внутреннюю среду с развитием тяжелых бактериальных осложнений. Доказано, что выраженность этих изменений коррелирует с тяжестью COVID-19 и частотой развития диарейного синдрома у таких пациентов [151].

Наконец, массивная транслокация бактерий из кишечника в системный кровоток потенцирует воспалительный ответ, итогом которого становится высвобождение цитокинов, запускающих каскад реакций, получивших название «цитокиновый шторм» и имеющих особое значение в формировании тяжелых форм заболевания [151, 208].

Подводя итог, можно констатировать, что состав микробиоты кишечника у пациентов с COVID-19 претерпевает существенные изменения: снижается доля комменсальных бактерий и увеличивается - условно-патогенных, расширяется их разнообразие [31]. Известно, что иммунная система и микробиота кишечника находятся в постоянном взаимодействии: присутствие комменсальных микроорганизмов формирует иммунитет хозяина, а изменения в составе микробиоты могут приводить к различным патологическим состояниям, включая инфекционные заболевания, метаболические и аутоиммунные нарушения. Таким образом, измененная микробиота, наблюдаемая у пациентов с COVID-19, может быть дополнительным фактором, способствующим развитию диареи за счет изменения колонизационной резистентности, снижения продукции полезных бактериальных метаболитов и дисфункции мукозального иммунитета (GALT, gut-associated lymphoid tissue) [162].

Однако, несмотря на серьезные успехи в изучении состава микробиоценоза кишечника и его трансформации у пациентов с COVID-19, ряд вопросов остаются нерешенными. Варианты нарушения микробиоценоза недостаточно подробно освещены у пациентов детского возраста, большая часть выводов получена на популяции взрослых пациентов. Недостаточно освещена проблема взаимосвязи изменений микробиоценоза с тяжестью течения COVID-19 и выраженностью кишечного синдрома.

1.2. Клинические проявления поражения желудочно-кишечного тракта у пациентов с COVID-19

К настоящему времени клиническая картина COVID-19 с поражением ЖКТ достаточно подробно описана. Ранее упоминалось, что гастроинтестинальные проявления при COVID-19 встречаются примерно у 30-50% больных. Известные на сегодняшний день данные приведены в Таблице 2.

Таблица 2 – Клинические особенности COVID-19, протекающего с поражением ЖКТ

Год	Особенности клиники	Примечания	Ссылка на источник
11.2019-04.2020	<p>Желудочно-кишечные симптомы наблюдаются у 20% пациентов с инфекцией COVID-19.</p> <p>Распространенность диареи была выше в подгруппе за пределами Китая (25,3% против 9,2%).</p> <p>Распространенность рвоты была выше в 12 исследованиях в Китае (17,4%), чем в 30 исследованиях за пределами Китая (6,4%).</p> <p>Потеря аппетита - у 21,4-27,3% пациентов.</p> <p>Боль в животе у 3,5-12%.</p> <p>Распространенность диареи и тошноты/рвоты были выше в подгруппе исследований, проведенных за пределами Китая, по сравнению с исследованиями в Китае, вероятно, из-за повышения осведомленности и сообщениях о желудочно-кишечных проявлениях по мере развития пандемии.</p>	<p>Взрослые, метанализ 78 исследований. Период исследования: 11 декабря 2019 г. - 16 апреля 2020.</p> <p>53 исследования были проведены в Китае, 21 исследование — за пределами Китая.</p>	[214]

Продолжение таблицы 2

Год	Особенности клиники	Примечания	Ссылка на источник
	Смертность пациентов с симптомами желудочно-кишечного тракта аналогична общей смертности.		
01.2020-11.2020	Рвота была преобладающим желудочно-кишечным симптомом и наблюдалась у 13,2% пациентов. Боль в животе и диарея отмечались у 10,1% и 11% соответственно.	Дети. В исследовании приняли участие 6639 пациентов из 212 центров США с 20 января по 5 ноября 2020 года. Средний возраст наблюдаемых составлял 14,79 лет.	[93]
2020 г.	Симптомы поражения ЖКТ могут наблюдаться у 3-79% детей, подростков и взрослых с COVID-19 и чаще встречаются в тяжелых случаях. Проявления включают: - диарею (от 2% до 50%), - снижение аппетита (от 40% до 50%), - рвоту (от 4% до 67%), - тошноту (от 1% до 30%), - боль в животе (от 2% до 6%) и - желудочно-кишечные кровотечения (от 4% до 14%). Рвота чаще встречается у детей, тогда как диарея является наиболее распространенным симптомом как у детей, так и у взрослых. При отсутствии респираторных проявлений диарея может быть первым симптомом до постановки диагноза в 22% случаев. Описана водянистая диарея с частотой стула от трех до девяти раз в день и средней продолжительностью 4 дня. В копрограмме обычно выявляют низкое количество лейкоцитов и отсутствие крови, что подтверждает вирусную инфекцию.	Дети. Метаанализ 11509 исследований. 2020 г. Проанализированы исследования, изучавшие различные аспекты поражения ЖКТ при COVID-19 (196). Большинство работ носили описательный характер.	[132]
01.2020-08.2020	Наиболее распространенными желудочно-кишечными симптомами у детей с COVID-19 были рвота и диарея с общей частотой 17,7%. Однако распространенность желудочно-кишечных симптомов в других странах (21,1%) была выше, чем в Китае (12,9%). В Ухане совокупная распространенность была намного выше (41,3%) по сравнению с другими районами в КНР (7,1%).	Дети. Систематический обзор и метаанализ. 1 января 2020 г. по 10 августа 2020 г. Ретроспективно проанализированы исследования, включавшие пациентов детского возраста с COVID-19 и поражением ЖКТ, в том числе клинические исследования и описания случаев.	[140]

Продолжение таблицы 2

Год	Особенности клиники	Примечания	Ссылка на источник
2020 г.	Распространенность диареи при COVID-19 у взрослых варьирует от 2% до 50% случаев, а общий процент диареи оценивается в 10,4%. Доступные данные, касающиеся детей, скудны; однако желудочно-кишечные симптомы, включая тошноту, рвоту, диарею и боль в животе, в детской популяции возникают часто. Диарея и рвота наблюдались примерно в 8-9% случаев, а в некоторых исследованиях их частота достигала более 20%. Хотя COVID-19 у детей протекает легче, чем у взрослых, и респираторные симптомы регистрируются реже, частота желудочно-кишечных симптомов аналогична той, которая наблюдается у взрослых.	Дети. Систематический обзор, 18 исследований, включающих 1065 пациентов с COVID-19.	[130]
01.2020	На 2-й день болезни жалобы на боли в животе, жидкий стул в течение 3 дней. Обнаружена РНК SARS-CoV-2 в стуле.	Первый взрослый пациент с COVID-19 в США январь 2020 г. Описание случая.	[124]
12.2019-02.2020	Снижение аппетита наиболее частый симптом со стороны органов пищеварения у взрослых (39,9%-50,2%), диарея - частый симптом как у взрослых, так и у детей (2%-49,5%). Рвоту у детей регистрировали чаще – у 6,5-66,7%, у взрослых - у 3,6%-15,9%.	Дети и взрослые. Систематический обзор 15 исследований в Китае с конца декабря 2019 года по конец февраля 2020 года.	[225]
01.2020-02.2020	103 пациента (50,5%) сообщили о симптомах со стороны пищеварительной системы, включая: - отсутствие аппетита - 78,6%, - диарею - 34%, - рвоту - 3,9% и - боль в животе 1,9% случаев.	Взрослые (средний возраст 52,9 года). С 18 января 2020 г. по 28 февраля 2020 г. Китай. Описательное перекрестное многоцентровое исследование, 204 пациента с подтвержденным диагнозом COVID-19	[75]
12.2019-02.2020	Основные симптомы: - снижение аппетита - 26,8%, - тошнота/рвота - 10,2%, - диарея - 12,5%, - боли/дискомфорт в животе - 9,2%. Значительная гетерогенность исследований наблюдалась в отношении таких симптомов как потеря аппетита, тошнота/рвота и диарея, менее всего различия наблюдались в отношении боли/дискомфорта в животе.	Взрослые. Метаанализ (60 исследований), 4243 пациента с COVID-19 с признаками поражения ЖКТ. Декабрь 2019-февраль 2020 г. Китай, Южная Корея, Сингапур, Вьетнам, США, Великобритания.	[136]

Продолжение таблицы 2

Год	Особенности клиники	Примечания	Ссылка на источник
2020 г.	У части больных COVID-19 наблюдали желудочно-кишечные симптомы в виде диареи (3,8%) и рвоты (5,0%).	Взрослые. 1099 лабораторно подтвержденных случая COVID-19. 2020 год. Китай.	[264]
01.2020-02.2020	Симптомы поражения ЖКТ (тошнота, рвота или диарея) выявлены у 11,4% больных COVID-19: - только диарея - 71,6%, - только рвота - 14,8%, - только тошнота - 13,5%. У 4% пациентов наблюдали все желудочно-кишечные симптомы: диарея, рвота и тошнота. Диарея была наиболее частым желудочно-кишечным симптомом и составила 8,14% от общего числа пациентов, включенных в исследование. Медиана продолжительности кишечного синдрома составила 4 дня (IQR: 3–6 дней), при этом наименьшая продолжительность составила 1 день, а наибольшая — 9 дней. В большинстве случаев диарея проходила самостоятельно.	Взрослые. Обсервационное исследование. 651 пациент. С 17 января 2020 года по 8 февраля 2020 года. Китай.	[112]
12.2019-12.2020	Наиболее частыми проявлениями COVID-19 были: - диарея - 16,5%, - тошнота - 9,7%, - повышение уровня ферментов печени - 5,6%. Диарея может предшествовать респираторным симптомам и, в редких случаях, может быть единственным проявлением COVID-19.	Взрослые. Систематический обзор и метаанализ 158 исследований. С 1 декабря 2019 г. по 15 декабря 2020 г.	[127]
2020 г.	Наиболее частыми проявлениями COVID-19 были: - диарея - 47%, - снижение аппетита - 19%, - рвота - 29%, - боль в животе - 3%. У 28,38% пациентов отсутствовали респираторные симптомы и в качестве основной жалобы были только симптомы поражения ЖКТ.	Возраст не указан. Метаанализ 16 исследований. Включено 3646 пациентов.	[213]
08.2020-10.2020	Изолированный кишечный синдром наблюдали у 9,9% пациентов. У 57,6% были как респираторные, так и различные сочетания симптомов поражения ЖКТ. У 28,2% в дебюте наблюдали признаки кишечного синдрома, за которым следовали респираторные проявления.	244 пациента, старше 13 лет, госпитализированные с клиникой COVID-19. Обсервационное исследование. Август-октябрь 2020 года. Индия.	[211]

Продолжение таблицы 2

Год	Особенности клиники	Примечания	Ссылка на источник
	<p>У 64,1% начало заболевания сопровождалось появлением респираторного синдрома, за которыми следовали желудочно-кишечные симптомы, а у 7,7% при поступлении были как респираторные, так и желудочно-кишечные симптомы.</p> <p>Поражение ЖКТ отмечались в 67,5% случаев. У 40,9% был один симптом со стороны ЖКТ, у 59,1% - более одного. Наблюдали:</p> <ul style="list-style-type: none"> - диарею - 30,0%, - дисгевзию - 28,6%, - аносмию - 27,6%, - снижение аппетита - 27,6%, - тошноту - 14,3%, - рвоту - 8,4% случаев. <p>Средняя продолжительность диареи составила 4,0 (диапазон 1–15) дня с частотой стула 3–8 раз в день. Средняя продолжительность рвоты составила 2,0 (IQR 1,0) дня.</p> <p>У пациентов с диареей смертность составила 0%, (против 7,7% у пациентов без диареи; $p = 0,036$), эти пациенты не нуждались в искусственной вентиляции легких (0% против 10,6%; $p = 0,006$).</p> <p>Диарея является предвестником благоприятного исхода и более низкой смертности среди пациентов с COVID-19.</p>		
04.2020-12.2020 07.2021-03.2022	<p>У детей до 1 года преобладала клиническая картина поражения ЖКТ (38-47,7% в зависимости от периода наблюдения) в виде отсутствия аппетита, диареи, остро развившегося синдрома дегидратации, сопровождавшегося лихорадкой, что отмечалось практически у всех больных.</p> <p>Среди детей старше года в первую волну диарея регистрировалась у 23,8% детей, в 2021-2022 г. - у 14,8%.</p> <p>У детей редко наблюдались проявления системного типа (экзантема, артралгии, головная боль, агенезия и аносмия), специфичные для взрослых пациентов с COVID-19.</p>	<p>230 детей до 18 лет на момент поступления в стационар.</p> <p>Апрель – декабрь 2020 г. (первый период наблюдения) и июль 2021 г. – март 2022 г. (второй период). Румыния.</p>	[70]
2020 г.	<p>Среди симптомов поражения ЖКТ при COVID-19 наблюдали:</p> <ul style="list-style-type: none"> - диарею - у 33,9%, - тошноту - 12,5%, - рвоту - 11,5%. 	<p>Метаанализ, 1577 пациентов, 2020 г.</p>	[128]

Продолжение таблицы 2

Год	Особенности клиники	Примечания	Ссылка на источник
	Наличие желудочно-кишечных симптомов не было связано с тяжестью COVID-19 (ОШ 1,16; 95% ДИ 0,89–1,52), за исключением боли в животе, которую чаще регистрировали при тяжелых формах заболевания (ОШ 2,83; 95% ДИ 1,34–6,01).		
02.2020-08.2021	<p>Среди симптомов поражения ЖКТ при COVID-19 у детей наблюдали:</p> <ul style="list-style-type: none"> - диарею - 25%, - рвоту - 13%. <p>Изолированная диарея наблюдалась у 4%. Сочетание лихорадки, респираторных симптомов и диареи наблюдалось у 12%.</p> <p>У детей раннего возраста чаще наблюдали лихорадку (ОШ 0,93; 95% ДИ 0,87–0,95).</p> <p>Среди симптомов поражения ЖКТ при COVID-19 у взрослых наблюдали:</p> <ul style="list-style-type: none"> - диарею – 9,2%, - рвоту – 4,4%, - тошноту - 1,6%. <p>Только у одного пациента на момент постановки диагноза были выявлены изолированные желудочно-кишечные симптомы.</p>	<p>137 детей и подростков, 673 взрослых, госпитализированных с инфекцией SARS-CoV-2.</p> <p>С февраля 2020 по август 2021 года.</p> <p>Италия.</p>	[174]
10.2021-12.2021	<p>Дети, инфицированные вариантом Омикрон.</p> <p>Наиболее распространенные симптомы:</p> <ul style="list-style-type: none"> - лихорадка - 61%, - кашель - 57%, - рвота - 26%, - одышка - 31%, - судороги - 31%, - диарея - 25%. <p>Продолжительность госпитализации в среднем составила 3,2 дня, средний возраст госпитализированных детей - 4,2 года, причем грудные дети (35%) были наиболее преобладающей возрастной группой.</p> <p>Уровень смертности составил 2,2%, что ниже, чем в период до Омикрона (3,6%), при этом ни один ребенок не умер непосредственно из-за COVID-19.</p> <p>Наиболее частыми клиническими диагнозами, связанными с госпитализацией, были судороги (20%) и острый гастроэнтерит (20%), реже инфекции дыхательных путей (верхних - 14%, нижних - 15%).</p>	<p>6287 детей и подростков. Многоцентровое наблюдательное исследование.</p> <p>С 31 октября по 11 декабря 2021 года.</p> <p>ЮАР.</p>	[203]

Продолжение таблицы 2

Год	Особенности клиники	Примечания	Ссылка на источник
05.2021-03.2022	Диарею наблюдали у 52,7% пациентов с COVID-19.	Дети от 29 дней до 18 лет. Обсервационное проспективное исследование включало два периода: с марта по май 2021 года и с января по март 2022 года. Венесуэла.	[244]
04.2020-05.2022	Пациенты с диареей не различались по возрасту, полу, расе, вакцинальному анамнезу или наличию сопутствующих заболеваний по сравнению с пациентами без диареи. Частота регистрации: - диареи - от 15,7% (первая волна) до 23,6% (вторая волна), - рвоты - 13,5%, - боли в животе - 9,1%. Основным клиническим проявлением у детей (68,2 и 74% соответственно, $p>0,05$). Рвота, боль в животе, снижение аппетита чаще наблюдались у детей с диареей, чем без нее. В двух группах не было выявлено различий по продолжительности пребывания в стационаре и тяжести заболевания ($p>0,05$).	Дети в возрасте 0–17 лет, госпитализированные с COVID-19. Ретроспективное когортное исследование. С апреля 2020 года по май 2022 года. Италия.	[100]
2020-2022	Наиболее частые симптомы поражения ЖКТ: - диарея - 16,5%, - тошнота - 9,7%, - боль в животе - 4,5%, - потеря аппетита - 1,6%, - рвота - 1,5% и - дисгевзия - 1,3%. Нередко наблюдается повышение активности печеночных ферментов – у 5,6%. В педиатрической популяции частота желудочно-кишечных симптомов выше, чем у взрослых. Наличие желудочно-кишечных симптомов не связано с повышенным уровнем смертности (ОШ 0,88; 95% ДИ 0,71–1,09). Аналогичные данные были получены и в отношении отдельных симптомов, таких как диарея ($p=0,96$), тошнота/рвота ($p=0,46$) и боль в животе ($p=0,3$).	Дети и взрослые. Систематический обзор. Начало пандемии - январь 2022 г.	[127, 133]

Продолжение таблицы 2

Год	Особенности клиники	Примечания	Ссылка на источник
12.2019-05.2021	Наличие желудочно-кишечных симптомов не было связано со смертностью пациентов с COVID-19 (ОШ=0,88; 95% ДИ 0,71–1,09). Что касается отдельных симптомов, то диарея (ОШ=1,01; 95% ДИ 0,72-1,41), тошнота/рвота (ОШ=1,16; 95% ДИ 0,78-1,71) и боль в животе (ОШ=1,55; 95% ДИ 0,68–3,54) также не показали никакой связи со смертью пациентов с COVID-19.	Взрослые. Метаанализ 53 исследований, включавших 55245 пациентов с COVID-19. С 1 декабря 2019 г. по 1 мая 2021 г.	[63]
02.2021-04.2021	Диарею наблюдали у 40%. У большинства больных (62%) диарея сохранялась в течение 3-7 дней с частотой дефекации - 3-5 раз в сутки. По Бристольской шкале стула, у 47% наблюдался стул 6-го типа, у 43% - 7-го типа и у 10% - 5-го типа. У половины пациентов с диареей (35%) была диагностирована тяжелая пневмония (без диареи – у 65%, $p=0,007$). У пациентов с диареей чаще наблюдается благоприятный исход.	166 взрослых пациента, госпитализированных в стационар с COVID-19. Проспективное обсервационное исследование. С февраля 2021 по апрель 2021 года. Бангладеш.	[215]
12.2021-01.2022	Поражение ЖКТ при Омикроне характеризовалось: - диареей - у 21,1% пациентов, - рвотой - у 21,1%, В предыдущие волны: - диарея - у 13,7%, - рвота - у 16,7% В волну Омикрон диарея статистически значимо чаще наблюдалась у пациентов детского возраста ($p<0,049$).	Дети. Ретроспективное обсервационное исследование, включавшее 109 пациентов с COVID-19, обусловленного геновариантом Омикрон и 546 пациентов с предыдущими вариантами SARS-CoV-2. С 20 декабря 2021 г. по 2 января 2022 г. Испания.	[123]
2020-01.2023	Клинические проявления поражения ЖКТ при COVID-19: - тошнота - 1-12,5% и/или рвота - 1-27,5%, - диарея – 2-50%, - анорексия – до 40%, - боль в животе – 6%.	Дети и взрослые. Систематический обзор 113 исследований. 2020-2023 гг.	[96]
2020-2023	Диарея наблюдалась при COVID-19, вызванном: - Уханьским штаммом у 18,3%, - Gamma/P.1 – у 20,16%, - Omicron – у 13,42%, - BA.4/BA.5 - у 10,82%. Рвота развивалась у 10,78-11,88% (от первой до последней волны).	633820 взрослых пациентов с COVID-19. Периоды наблюдения были определены следующим образом: волна 1 (с 31 мая по 12 сентября 2020 г.),	[229]

Продолжение таблицы 2

Год	Особенности клиники	Примечания	Ссылка на источник
		волна 2 (с 31 января по 15 мая 2021 г.), волна 3 (с 5 декабря 2021 г. по 19 марта 2022 г.) и волна 4 (с 22 мая по 3 сентября 2022 г.). Бразилия.	

Суммируя данные, представленные в таблице, можно сделать вывод, что COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями наблюдается чаще у детей, чем у взрослых, и протекает преимущественно с клиникой диареи и рвоты, при этом заболевание протекает легче [63, 128, 130, 211]. Следует отметить, что у некоторого числа пациентов имеют место исключительно симптомы поражения ЖКТ без сопутствующего респираторного синдрома [75, 124, 130, 132, 235].

В литературе описаны единичные случаи крайне тяжелого течения COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями [157, 181, 238]. Вместе с тем, поражение желудочно-кишечного тракта также характерно для тяжелых ассоциированных с COVID-19 состояний («пост-COVID»), таких как мультисистемный воспалительный синдром у детей (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children – MIS-C). Данные метаанализа, проведенного на основе данных 2275 пациентов, показали, что решающими клиническими критериями для диагностики MIS-C явились лихорадка (100%) и симптомы поражения ЖКТ (82%). Сыпь (50–76%) и симптомы кардиальной дисфункции (68%) по частоте встречаемости преобладали над респираторными (39%) и неврологическими (28%) симптомами, при этом уступая частоте манифестации поражения ЖКТ [191]. Наиболее частыми симптомами поражения ЖКТ при MIS-C являются рвота (58–63%), диарея (49–87%), боль в животе (50–75%) [182]. Наличие диареи было в значительной степени связано с развитием тяжелых форм MIS-C, а боль в животе и тошнота/рвота не были ассоциированы с тяжестью заболевания [135]. Таким образом, важно учитывать вероятность MIS-C у пациентов с COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями, особенно, если

эти симптомы сопровождаются тяжелым общим состоянием и вовлеченностью в патологический процесс других органов и систем.

В последнее время, варианты поражения ЖКТ при COVID-19 по пусковому фактору разделяют на непосредственно связанные с вирусом, связанные с развитием системного воспалительного процесса, с иммунной дисрегуляцией, побочным действием лекарств, используемых для лечения пациентов и т.д. Описаны случаи развития острых геморрагических и ишемических колитов, желудочно-кишечных кровотечений, связанных с нарушением системы гемостаза при COVID-19 [132, 225, 238]. Упоминаются варианты терминального илеита, потребовавшие дифференциальной диагностики с острой хирургической патологией, кишечной непроходимости, мезаденита и пр. [157, 181]. Представлен случай COVID-19 с развитием некротизирующего энтероколита на 7-й день жизни у новорожденного [194]. Опубликованы наблюдения за пациентами с дебютами язвенного колита и болезни Крона на фоне текущей или перенесенной SARS-CoV-2-инфекции [148]. Накапливаются данные, касающиеся повышения заболеваемости классическими ОКИ вирусной, бактериальной и грибковой этиологии на фоне инфицирования SARS-CoV-2, описываются случаи развития псевдомембранозных колитов, обусловленных *Clostridioides difficile* в исходе COVID-19 [3, 4, 8, 29, 40].

Таким образом, клинические проявления поражения ЖКТ SARS-CoV-2 часто носят неспецифический характер, что значительно затрудняет проведение дифференциального диагноза и усложняет противоэпидемические мероприятия, в том числе касающихся маршрутизации пациентов. В литературе к настоящему времени недостаточно данных, описывающих особенности клинической картины COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями в сравнении с традиционными кишечными инфекциями. Важно отметить, что течение COVID-19 с преимущественным поражением ЖКТ требует достаточного уровня осведомленности клиницистов, поскольку пациент в такой ситуации нередко госпитализируется в «непрофильное» отделение, что может представлять потенциальную опасность распространения инфекции [136, 278].

1.3. Особенности результатов лабораторного обследования пациентов с гастроинтестинальными формами COVID-19

При оценке результатов лабораторного обследования детей с COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями, значимых отклонений от референсных значений в общем анализе крови, как правило, не наблюдают. Возможны лейкопения с нейтропенией и лимфоцитозом или лимфопенией, такие изменения могут коррелировать с тяжестью заболевания. У значительной части детей в общем анализе крови фиксируется ускорение СОЭ, в сыворотке крови обнаруживается повышения уровней ИЛ-10 и ИЛ-6. С-реактивный белок и прокальцитонин, как правило, остаются в пределах нормы. Повышение уровня ПКТ $> 0,5$ нг/мл чаще свидетельствует о бактериальной ко- или суперинфекции или о развитии детского мультисистемного воспалительного синдрома, MIS-C [111, 152].

Умеренное повышение активности печеночных ферментов регистрировали у 13-50% детей, больных COVID-19. Повышение уровня аспартатаминотрансферазы (> 50 МЕ/л; 20,4–50% случаев) наблюдали чаще, чем аланинаминотрансферазы (> 45 МЕ/л; 9–35% случаев). Указанные изменения нередко сопровождаются высокими показателями креатининкиназы и лактатдегидрогеназы, что свидетельствует о возможности развития вирусного миозита [205, 278]. Тяжелые поражения печени с выраженным синдромом цитолиза не характерны для COVID-19, хотя такие случаи в литературе описаны [86, 130]. Подробное описание изменений копрограммы, КОС, электролитов при COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями в настоящее время в литературе практически отсутствует.

Нередко у больных COVID-19 в стуле выявляют повышенный уровень фекального кальпротектина (ФКП) [119]. ФКП представляет собой кальцийсодержащий белок, выявляемый при активации нейтрофилов и макрофагов. Он является надежным маркером наличия воспалительного процесса в кишечнике [43, 81]. Экскреция кальпротектина с калом повышается у пациентов с признаками инвазивной диареи [51]. Следовательно, повышение уровня ФКП у больных COVID-19 можно рассматривать как маркер дистального колита [1, 120].

1.4. Динамика экскреции РНК SARS-CoV-2 в образцах стула у пациентов с COVID-19

В исследованиях показано, что наличие симптомов поражения ЖКТ коррелирует с частотой выявления в стуле вирусной РНК, а также с большей вирусной нагрузкой SARS-CoV-2 [136]. При этом присутствие вирусной РНК в кале больных COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями обнаруживается достаточно часто (40-85%), причем у детей этот феномен регистрируется еще чаще (до 90%) [107, 136, 140]. Выделение РНК вируса включает период от последних дней инкубационного периода и до 70 дней после появления первых симптомов заболевания. Важно отметить, что генетический материал SARS-CoV-2 может обнаруживаться в стуле даже после исчезновения РНК вируса в смывах из носоглотки [136, 140, 212]. В группе пациентов без признаков ОКИ обнаружение РНК SARS-CoV-2 в образцах стула регистрировали в среднем у 9% обследованных [136].

Выделение РНК SARS-CoV-2 с фекалиями в настоящее время хорошо изучено у больных со среднетяжелыми и тяжелыми формами заболевания и гораздо в меньшей степени - у пациентов с легкими формами, несмотря на то, что они составляют около 81% от числа заболевших COVID-19 [201].

В настоящее время, эксперты предлагают использовать образцы стула для идентификации SARS-CoV-2, поскольку информативность методики соизмерима с обнаружением РНК вируса в назофарингеальных мазках [107]. Более того, в последнее время оценка распространенности/заболеваемости COVID-19 на популяционном уровне в ряде стран проводится по идентификации РНК SARS-CoV-2 в сточных канализационных водах [52, 115, 125, 239].

С учетом имеющихся данных о жизнеспособности вируса в кишечнике и продолжительности его выделения, не исключается фекально-оральный механизм передачи COVID-19. Такая возможность была продемонстрирована в исследованиях, проведенных в Китае, где была зафиксирована вспышка COVID-19, связанная с аварией на канализационных очистных сооружениях [177]. С другой стороны, в се-

мейных очагах, где находились переболевшие с длительным выделением РНК вируса с фекалиями, случаи заражения контактных лиц не были описаны. Предполагают, что выделение РНК не эквивалентно выделению жизнеспособного вируса, который мог бы представлять эпидемиологическую опасность для окружающих [209]. В ряде исследований сообщалось о выделении патогенного SARS-CoV-2 из образцов стула, взятых у участников с тяжелой формой заболевания [117, 274], но также имеются работы, которые исключают такую возможность [172, 277].

Крупнейшая на сегодняшний день серия патологоанатомических исследований пациентов с COVID-19 продемонстрировала убедительные доказательства поражения тонкой кишки SARS-CoV-2, поскольку при анализе биоптатов кишечника был идентифицирован жизнеспособный вирус [241]. Кроме того, было выявлено наличие признаков активации иммунного ответа в кишечнике (высокий уровень IL-6, IL-8 и IL-1 β в кале), повышение уровня маркеров воспаления, таких как фекальный кальпротектин [120, 153, 175], что также подтверждает предположение о непосредственном поражении желудочно-кишечного тракта при COVID-19. Наконец, исследования *in vitro* демонстрируют, что SARS-CoV-2 способен успешно реплицироваться в смоделированных линиях энтероцитов [246].

В целом, факт возможного поражения ЖКТ SARS-CoV-2 не вызывает удивления, поскольку ряд коронавирусов, относящиеся к тому же роду что и возбудитель COVID-19 (β -коронавирусы), например, коронавирус крупного рогатого скота (BCoV), кишечный коронавирус человека (HCCoV-4408), способны поражать как респираторный эпителий, так и энтероциты [234].

Таким образом, очевидно, что желудочно-кишечный тракт может являться одним из ключевых мест репликации SARS-CoV-2. Более того, длительно персистируя в ЖКТ, вирус может оказывать влияние на развитие пост-острых последствий SARS-CoV-2-инфекции (PASC) или «Лонг-COVID», когда у пациентов наблюдаются разнообразные сочетания симптомов даже после исчезновения респираторного синдрома и видимого выздоровления после COVID-19 [139, 234].

Известно, что у детей с пост-COVID среди различных симптомов чаще наблюдали аносмию, дисгевзию, тревожность и слабость по сравнению с группой

сравнения. В число прочих неспецифичных симптомов входили тошнота, диарея, боли в животе, длительно сохраняющийся синдром цитолиза. Такие жалобы, как правило, влияют на повседневную активность, являются причиной изменения поведения, привычек питания, появления быстрой утомляемости, снижения успеваемости. Симптомы могут появиться в первые дни от момента выздоровления и длительно персистировать после перенесенного COVID-19, при этом жалобы с течением времени могут исчезать или появляться вновь [176, 178, 250].

Подводя итог, можно констатировать, что при COVID-19 ЖКТ и, в частности, кишечник, нередко и активно вовлекаются в инфекционный процесс. Несмотря на ряд существующих в настоящее время гипотез поражения желудочно-кишечного тракта при данном заболевании, до сих пор остается до конца не ясным превалирующий механизм такого поражения. Недостаточно данных о причинах развития кишечного синдрома только у части пациентов с COVID-19. Требуется установить, существуют ли принципиальные отличия между клинической картиной поражения ЖКТ, связанного с инфицированием SARS-CoV-2 и клинической картиной кишечных инфекций, обусловленной традиционными вирусными и бактериальными возбудителями, а также влияют ли нарушения кишечного микробиоценоза на течение и исход COVID-19 и наоборот, как воздействует инфицирование SARS-CoV-2 на микробиоту кишечника. И, наконец, имеет ли эпидемиологическое значение выделение РНК SARS-CoV-2 со стулом от больных и реконвалесцентов COVID-19.

Этим вопросам и будут посвящены следующие главы диссертационного исследования.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационное исследование проведено на кафедре детских инфекций Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с декабря 2021 по январь 2024 гг. на базе ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница имени профессора А.Ф. Агафонова» г. Казани (РКИБ). Лабораторные исследования выполнены на базе лабораторного комплекса РКИБ и лаборатории ООО «Сити-лаб».

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (протокол №3 от 21.03.2023).

2.1. Дизайн исследования. Характеристика пациентов

В ходе исследования был проведен анализ медицинской документации пациентов от 0 до 18 лет, госпитализированных с диагнозом «COVID-19» в период с декабря 2021 года по июнь 2023 года в стационар ГАУЗ «РКИБ им. проф. А.Ф. Агафонова» МЗ РТ г. Казани. Поиск осуществлен в локальной информационной системе медицинской организации среди пациентов детского возраста по кодам МКБ-10: «U07.1 Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован (подтвержден лабораторным тестированием независимо от тяжести клинических признаков или симптомов)» и «U07.2 Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус не идентифицирован (COVID-19 диагностируется клинически или эпидемиологически, но лабораторные исследования неубедительны или недоступны)».

По результатам проведенного поиска, найдено 1770 историй болезни, среди которых было отобрано 805 медицинских карт детей (45,5%) с COVID-19, в клинической картине которого присутствовали симптомы поражения ЖКТ. У всех паци-

ентов диагноз «COVID-19» был выставлен согласно «определению случая», регламентированного действующими, на тот момент, методическими рекомендациями «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного Новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей, версия 2 (03.07.2020)».

Для выявления клинических особенностей поражения ЖКТ, ассоциированных с SARS-CoV-2, из 805 пациентов (генеральная совокупность) методом случайной выборки было отобрано 224 ребенка. Расчет выборки проводился по формуле (1) [7], с разъяснением в Таблице 3:

$$n = \frac{I \times q \times t^2 \times N}{(N \times \lambda^2) + (I \times q \times t^2)}, \quad (1)$$

n - искомая численность выборки

Таблица 3 – Пояснения к расчету выборки пациентов, необходимой для выявления клинических особенностей поражения ЖКТ, ассоциированных с SARS-CoV-2 у детей, госпитализированных в инфекционный стационар

коэффициент	расшифровка показателя	данные
N	численность популяции	1770
t	критерий достоверности	2
I	предполагаемая частота заболеваний	45,5%
q	(R - I), где R - используемая размерность показателя I	(100 - 45,5)%
λ	выбранная предельно допустимая ошибка показателя	$((20\% \times 45,5) / 100)^2 = 82,8\%$

$$n = \frac{(45,5 \times (100 - 45,5) \times 4 \times 1770)}{(1770 \times 82,8) + (45,5 \times (100 - 45,5) \times 4)} = 112 \text{ (пациентов)}$$

Согласно полученным результатам, объем выборки необходимой для решения поставленной задачи, составил 112 респондентов. Однако, учитывая динамику изменения циркулирующих вариантов SARS-CoV-2, сопровождающихся характерной для каждого штамма клинической симптоматикой, для минимизации случайной и систематических ошибок, количество участников исследования решено было удвоить, таким образом, число пациентов с гастроинтестинальными проявлениями

COVID-19 в исследовании составило 224. Необходимо уточнить, что среди отобранных случаев регистрировали как моноинфекцию SARS-CoV-2, так и ее сочетание с другими возбудителями. Как показали проведенные далее исследования, детей, инфицированных только SARS-CoV-2, в этой группе было 123.

Для решения задач, касающихся дифференциальной диагностики диарей, ассоциированных с SARS-CoV-2 и классическими возбудителями ОКИ (вирусными и бактериальными), были проанализированы 753 истории болезни пациентов детского возраста, находившихся на стационарном лечении в РКИБ, с верифицированным этиологическим диагнозом. Данные выкопировывались из Медицинских карт стационарных больных (форма 003\у), наблюдавшихся в 2019 году, накануне пандемии. Особенности клинической симптоматики, связанной с различиями в уровне поражения ЖКТ при бактериальных и вирусных диареях, обозначили необходимость разделения этого этапа исследования на две части. Один раздел касался выявления клинико-лабораторных отличий острой диареи при COVID-19 и рота-, норовирусных инфекциях, второй – при бактериальных колитах.

С этой целью из числа пациентов с COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями (n=224) в основную группу было отобрано 120 человек с моноинфекцией. Группа сравнения формировалась из числа детей с подтвержденной рота-/норовирусной инфекцией. В связи с тем, что среди госпитализированных пациентов с диагнозом «COVID-19» преобладали дети первых двух лет жизни, для сопоставимости сравниваемых групп, пациенты в группу сравнения (с вирусными диареями) отбирались с использованием методологии дизайна «случай-контроль»: каждому пациенту основной группы подбиралась пара, соответствующего возраста и пола. Таким образом, в группу сравнения было отобрано 120 пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом «рота- или норовирусная инфекция».

Критериями включения для основной группы явились: обнаружение РНК/АГ SARS-COV-2 методом МАНК/ИХА в смыве из носоглотки, отрицательные результаты исследований по определению рота-, норо-, адено- и астровирусов, шигелл, сальмонелл, кампилобактеров, диареегенных эшерихий.

Критериями включения пациентов в группу сравнения служили отсутствие данных за инфицирование SARS-CoV-2 (отрицательные ПЦР/ИХА на РНК/АГ вируса), лабораторно подтвержденная рота- или норовирусная инфекция.

К критериям невключения относили наличие тяжелой сопутствующей патологии, необходимость проведения интенсивной терапии.

Раздел исследования, касающийся дифференциальной диагностики между колитами, ассоциированными с SARS-CoV-2 и классическими бактериальными возбудителями, 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. Критерии включения в основную группу были те же, что и в предыдущем разделе. Далее, в пару каждому участнику основной группы был подобран ребенок соответствующего пола и возраста с лабораторно подтвержденным диагнозом бактериальной диареи и клиникой поражения толстой кишки. Критериями включения в группу сравнения являлись: отсутствие данных за инфицирование SARS-CoV-2, наличие лабораторно подтвержденной бактериальной инфекции, вызвавшей клинику дистального колита. В исследование также не включались дети с тяжелой сопутствующей патологией и нуждающиеся в интенсивной терапии. Дополнительно к критериям невключения в обе группы в данном разделе было отнесено наличие аллергии к белкам коровьего молока в анамнезе.

Далее, на основании полученных данных, в ретроспективном сравнительном исследовании с использованием многофакторного регрессионного анализа был выявлен «набор» основных симптомов, наличие которых с высокой степенью вероятности указывает на SARS-CoV-2 - как причину поражения ЖКТ.

Это позволило разработать два on-line калькулятора для проведения дифференциальной диагностики COVID-19 с вирусными и бактериальными диареями у пациентов в первые дни от начала заболевания (Приложения 1 и 2). Дизайн проведенных исследований представлен в Таблице 4.

Таблица 4 – Характеристика выбранных групп и дизайна проведенных исследований

Раздел исследования. Время проведения	Дизайн исследования	Объект наблюдения	Количество наблюдений
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 в детской популяции (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, госпитализированных в инфекционный стационар (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	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 рота-/норовирусной инфекцией	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
Определение частоты и продолжительности выделения РНК SARS-CoV-2 в стуле методом ПЦР. Оценка эпидемиологических и клинических последствий этого феномена (2022-2023 гг.)	Проспективное дескриптивное исследование	Дети с COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями	60

Продолжение таблицы 4

Раздел исследования. Время проведения	Дизайн исследования	Объект наблюдения	Количество наблюдений
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 ротавирусами Дети с поражением нижних отделов ЖКТ, вызванным SARS-CoV-2 и традиционными бактериальными возбудителями	72 600 48 48
Экзаменационная выборка для проверки работоспособности предложенной статистической модели, позволяющей прогнозировать COVID-19 у пациентов с гастроэнтеритом/энтероколитом (2023-2024 гг.)	Поперечное исследование	Дети с клинической картиной острой кишечной инфекции	120

Следующий этап исследования был направлен на выявление ведущего патогенетического механизма диареи. Для решения этой задачи были отобраны 40 пациентов с моноинфекцией COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями, группу сравнения составили 40 пациентов с ротавирусной (n=37) и норовирусной (n=3) инфекцией. Всем пациентам проводилось исследование остаточной осмолярности стула, углеводов в кале, оценивались рН стула, наличие кальпротектина и изменений в копроцитограмме. Кроме того, выполнялось исследование состояния кишечного микробиоценоза культуральным методом.

Для решения задачи, касающейся оптимизации тактики ведения детей, больных COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями, было проведено ретроспективное сравнительное исследование, которое включало оценку эффективности

назначения низкоуглеводной диеты в комбинации с пробиотическими препаратами в добавление к стандартной схеме терапии, предусмотренной действующими на тот момент Временными методическими рекомендациями. Для этого, из числа госпитализированных с моноинфекцией SARS-CoV-2 и признаками поражения ЖКТ, было отобрано 40 пациентов, преимущественно раннего возраста, лечение которых включало (20 детей) или не включало (20 детей) низкоуглеводную диету в сочетании с пробиотиками. Источником данных служили Медицинские карты стационарного больного. Эффективность терапии оценивалась на момент выписки из стационара.

Продолжительность выделения РНК SARS-CoV-2 в стуле оценивалась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) у 60 пациентов 3-хкратно - на 1-й день госпитализации, через 5 дней и через 2 недели после выписки из стационара. Длительность наблюдения каждого пациента в стационаре составила 5 ± 2 суток (средняя продолжительность пребывания больного в стационаре). У пациентов с положительным результатом определения SARS-CoV-2 в стуле в период госпитализации, были детально проанализированы эпидемиологические «последствия» и клиническая симптоматика в течение последующих 28 дней после выписки из стационара. Сбор информации проводили с использованием анкеты, разработанной с учетом возраста пациентов на основе валидированного опросника на платформе ISARIC. Анкета включала 11 вопросов (Приложение 3).

2.2. Методы исследования и обработки результатов

Анализ историй болезни проводился по специально разработанной индивидуальной регистрационной карте с учетом предъявляемых жалоб пациента, анамнеза жизни и истории настоящего заболевания, особенностей вскармливания, сопутствующей патологии, данных объективного осмотра.

Клиническое обследование пациентов, вошедших в исследование, включало описание:

- характера начала заболевания, сроков госпитализации, длительности пребывания в стационаре;
- тяжести заболевания;
- уровня поражения ЖКТ;
- выраженности и продолжительности диарейного, лихорадочного синдромов, рвоты, болей в животе, метеоризма. Регистрировалось наличие и варианты проявления респираторного, катарального синдромов, наличие или отсутствие дыхательной недостаточности.

В регистрационной карте отмечались физикальные данные пациента, включающие оценку уровня сознания, состояния кожных покровов, видимых слизистых, области зева, аускультативных данных, а также объективных физикальных параметров, характеризующих состояние органов пищеварения (вздутие, наличие болезненности и её локализация, поверхностная и глубокая пальпация живота и т.д.). Каждому пациенту проводилась оценка степени дегидратации по CDS, выполнялась пульсоксиметрия.

2.2.1. Лабораторные и инструментальные методы исследования

У всех пациентов, включенных в исследование, в первые сутки пребывания в стационаре определялась этиология ОКИ. Для этого, в соответствии с методическими указаниями, проводились следующие исследования:

- бактериологическое исследование кала на патогенные энтеробактерии (*Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, диареегенные *E.coli*) и условно-патогенную флору (у детей до года);
- определение ДНК *Campylobacter spp.* методом ПЦР (тест-система «Ампли Сенс® ОКИ-скрин» ООО ИнтерЛабСервис, Москва), либо антигенов кампилобактеров в фекалиях иммунохроматографическим методом (тест-система «*RIDA®QUICK Campylobacter*», *r-biopharm*, Германия) всем детям с клиникой гемоколита;

- определение антигенов ротавирусов в фекалиях, с использованием иммунохроматографического метода (тест-система «*RIDA®QUICK Rotavirus*», *r-biopharm*, Германия).

Дополнительно, детям с COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями, для подтверждения факта моноинфекции COVID-19, выполняли ПЦР исследование стула на ДНК/РНК рота-, норо-, адено- и астровирусов, шигелл, сальмонелл, кампилобактеров.

Обследование пациентов обязательно включало общеклинические методы исследования:

- общий анализ крови;
- общий анализ мочи; дополнительно (по показаниям) проводился анализ мочи по Нечипоренко, определение ацетона в моче с помощью тест-полосок;
- биохимические показатели крови: функциональные пробы печени (АЛТ, АСТ), билирубин, глюкозу, мочевины, креатинин, С-реактивный белок; лактатдегидрогеназа (ЛДГ), ферритин, лактат и прокальцитонин (по показаниям);
- копроцитологию; микроскопическое исследование кала на яйца гельминтов и цист простейших.

Дополнительно, у части пациентов в зависимости от клинического диагноза и тяжести состояния определялись:

- кислотно-основное состояние крови с определением уровня электролитов (натрия, калия);
- коагулограмму с определением активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового времени, тромбинового времени, протромбинового индекса (ПТИ), международного нормализованного отношения (МНО), фибриногена, Д-димера.

В зависимости от клинических показаний применялись инструментальные методы исследования: ультразвуковое исследование органов брюшной полости,

рентгенография органов грудной клетки, электро- и эхокардиографическое исследование.

Для выявления механизма диареи использовались специальные методы диагностики, позволяющие определить:

- суммарное количество углеводов в кале методом Бенедикта. Метод отражает общую способность усвоения углеводов. В основе теста лежит реакция, позволяющая выявлять присутствие сахаров (глюкоза, галактоза, лактоза, фруктоза, мальтоза), обладающих редуцирующей активностью (способностью восстанавливать медь из состояния Cu^{2+} в Cu^+). Сахароза методом Бенедикта не определяется (не восстанавливает медь). У детей старше года результат теста является положительным при любом количестве обнаруженного сахара (т.е. в норме – 0%). У детей первого года жизни учитывали следующие отклонения от нормы: незначительные – 0,3-0,5%; средние – 0,6-1,0%; существенные – более 1% (условно тест считается положительным при результате $> 0,25\%$);
- pH фекалий с помощью тест-полосок (производитель «Биосенсор АН ООО»). Определение pH стула производилось с помощью индикаторной полоски (лакмусовая бумага). Применялась универсальная индикаторная полоска для определения pH от 1 до 10;
- определение остаточной осмолярности стула проводилось спектрофотометрическим измерением концентрации ионов Na^+ и K^+ с последующим расчетом ионного дефицита в стуле по формуле $290 \text{ мОсмоль/кг} - 2 (\text{Na}^+ + \text{K}^+)$. Оценка результатов: выявление натрия в стуле в низкой концентрации ($< 50 \text{ мэкв/л}$) и увеличение осмотического разрыва до 125-160 мосм/л ($> 30 \text{ мэкв/кг}$) свидетельствует об осмотическом характере диареи. Высокая концентрация натрия в стуле ($> 90 \text{ мэкв/л}$) и незначительный осмотический разрыв (20-50 мосм/л) говорит о секреторной диарее;
- качественное определение содержания фекального кальпротектина проводилось с использованием иммунохроматографического теста (производитель «РЭД, Россия»);

- исследование микробиоценоза кишечника проводилось культуральным методом. Осуществлялся забор средней порции кала после естественной дефекации в стерильные флаконы ёмкостью 10 мл в количестве не менее 2 г., доставка в лабораторию осуществлялась не позднее 2 часов после дефекации [6].

Дополнительно, часть пациентов были обследованы в динамике на наличие РНК SARS-CoV-2 в стуле методом ПЦР (АО «Вектор-Бест»). Для исследования использовались образцы нативного кала.

2.2.2. Методы статистической обработки данных

Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием статистической программы *STATISTICA 8.0, Microsoft Excel 2007, StatTech v. 3.1.10* (разработчик - ООО "Статтех", Россия). Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения проводился с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Нормальное распределение констатировалось при $p > 0,05$. В ином случае использовались непараметрические методы статистического анализа. Данные, подчиняющиеся закону нормального распределения, представлялись в виде среднего значения (M) и 95% доверительного интервала ($\pm 1,96 SD$). При распределении признака, отличного от нормального, из мер центральной тенденции использовалась медиана (Me), из мер рассеяния — межквартильный размах (МКР, значения 25 и 75-го перцентилей). Для определения значимости различий между сравниваемыми группами, в зависимости от типа распределения признаков и количества наблюдений, использовались критерий Стьюдента, Манна-Уитни (для порядковых переменных) и критерий χ^2 Пирсона (для номинальных данных), точный критерий Фишера (для малых групп). Отношение шансов (ОШ) рассчитывалось с использованием четырехпольных таблиц. Взаимосвязь между изучаемыми показателями и причиной, вызвавшей заболевание, определялась при помощи коэффициента ранговой корреляции (ρ) Спирмена.

Построение прогностической модели вероятности определенного исхода (COVID-19 или ОКИ иной этиологии) выполнялось с использованием метода логистической регрессии, позволяющего прогнозировать значение зависимой бинарной переменной (т.е. когда переменная принимает два значения) от набора качественных и количественных предикторов. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая объясняется с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Эта задача решается уравнением (2):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\% , (2)$$

где: p – зависимая бинарная переменная

e - экспоненциальная функция, равная $\approx 2,7182818284$;

z — стандартное уравнение регрессии.

Условия применения метода:

- зависимый признак (p) – качественный бинарный признак,
- независимые признаки в уравнении регрессии (предикторы) – любые качественные и/количественные,
- независимые признаки должны быть независимы друг от друга, т.е. не должны быть коррелированы или ассоциированы между собой (предварительно необходимо провести соответствующий анализ),
- в уравнение регрессии включаются предикторы при $p < 0,05$.

Кроме предсказываемого значения p , важными показателями являются регрессионные коэффициенты в уравнении. Чем больше модуль такого коэффициента, тем сильнее его влияние на зависимую переменную. Другим важным показателем качества уравнения (регрессионной модели) является процент верности. Этот показатель равен доле наблюдений, правильно переклассифицированных в отдельные подгруппы зависимого показателя с помощью уравнения логистической

регрессии. Чем ближе этот показатель к 100%, тем выше качество данной модели (условно, минимально допустимое значение коэффициента – 70%).

При создании уравнения логистической регрессии для предположения вероятной этиологии (COVID-19 или иной инфекционный агент) острой кишечной инфекции анализировались следующие факторы: возраст; пол; дефицит массы тела; тяжесть заболевания; сопутствующая патология; наличие пневмонии; дыхательной недостаточности; сатурация, аускультативные изменения, наличие одышки, катарального и респираторного синдрома; сыпь на кожных покровах; топика поражения ЖКТ; наличие и степень обезвоживания; кетоацидоз; частота стула, частота рвоты, температура тела; наличие метеоризма, болей в животе; показатели копроцитограммы; в общеклиническом анализе крови количество: лейкоцитов, нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов, лимфоцитов, цветного показателя, эритроцитов, СОЭ, гемоглобина, тромбоцитов, гематокрит.

Для выявления независимых факторов проведен корреляционный анализ, при выявлении сильных взаимосвязей в модель включался только один фактор из корреляционной пары.

Проведенный лог-регрессионный анализ позволил выявить наиболее значимые для диагностики клинические симптомы, характеризующие принадлежность конкретного случая острого заболевания с поражением ЖКТ к COVID-19 или кишечной инфекции иной этиологии.

Оценка диагностической значимости выбранных клинических тестов проводилась с помощью Receiver Operating Characteristic (ROC)-анализа с расчетом площади под кривой (AUROC - Area Under Receiver Operating Characteristic), чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов. Критерием выбора порога отсечения (cut-off value) было требование максимальной суммарной чувствительности и специфичности модели.

Для оценки показателя "Диагноз (COVID-19 и не-COVID-19 гастроэнтерит)" с помощью сравнительного анализа было отобрано 10 пунктов: "Кашель", "Частота рвоты (раз/за сутки)", "Метеоризм (вздутие живота)", "Максимальное число дефе-

каций за сутки", "СОЭ", "Дегидратация", "Количество лимфоцитов", "Форма тяжести". Число наблюдений составило 672: 72 пациента с клиникой поражения верхних отделов ЖКТ, связанных с инфицированием SARS-CoV-2, остальные 600 – с классическими (преимущественно вирусными) гастроэнтеритами. Данные пациентов группы сравнения («не-COVID-19») отбирались по Медицинским картам стационарного больного (ретроспективное исследование) с учетом возраста больных.

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением (3):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = 5,807 + 2,571X_{\text{Наличие кашля}} - 0,169X_{\text{Частота рвоты (раз/за сутки)}} - 2,230X_{\text{Наличие метеоризма}} - 0,342X_{\text{max стул (раз/за сутки)}} + 0,107X_{\text{СОЭ (мм/час)}} + 2,496X_{\text{Дегидратация легкой степени}} + 0,431X_{\text{Дегидратация средней/тяжелой степени}} - 3,171X_{\text{Лимфопения}} - 3,429X_{\text{Нормальный уровень лимфоцитов}} - 5,280X_{\text{Среднетяжелая/тяжелая форма}} \quad (3)$$

где P – вероятность показателя 2, $X_{\text{Наличие кашля}}$ – Кашель (0 – отсутствие, 1 – Наличие кашля), $X_{\text{Частота рвоты (раз/за сутки)}}$ – Частота рвоты (раз/за сутки), $X_{\text{Наличие метеоризма}}$ – Метеоризм (вздутие живота): 1 - есть, 0 - нет (0 – отсутствие, 1 – Наличие метеоризма), $X_{\text{max стул (раз/за сутки)}}$ – Максимальное число дефекаций (раз/за сутки), $X_{\text{СОЭ (мм/час)}}$ – показатель СОЭ (мм/час), $X_{\text{Дегидратация легкой степени}}$ – Дегидратация (0 – отсутствие, 1 – Дегидратация легкой степени), $X_{\text{Дегидратация средней/тяжелой степени}}$ – Дегидратация (0 – отсутствие, 1 – Дегидратация средней/тяжелой степени), $X_{\text{Лимфопения}}$ – Уровень лимфоцитов (0 – Лимфоцитоз, 1 – Лимфопения), $X_{\text{Нормальный уровень лимфоцитов}}$ – Уровень лимфоцитов (0 – Лимфоцитоз, 1 – Нормальный уровень лимфоцитов), $X_{\text{Среднетяжелая/тяжелая форма}}$ – Форма тяжести (0 – легкая, 1 – среднетяжелая/тяжелая форма).

В рамках прогностической модели "Диагноз (COVID-19 и не-COVID-19 энтероколит)" были отобраны признаки: "Сопутствующая патология", "Дегидратация", "Кровь в стуле", "Частота стула (раз/за сутки)". Число наблюдений составило 96 (48 – с поражением толстой кишки, связанной с инфицированием SARS-CoV-2 и 48 – энтероколиты другой этиологии (преимущественно сальмонеллезной). Сравнительный анализ проводился с использованием метода бинарной логистической регрессии.

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением (4):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = 2,809 - 1,574X_{\text{Наличие сопутствующей патологии}} + 1,803X_{\text{Обезвоживание}} - 2,453X_{\text{Гемоколит}} - 0,344X_{\text{Частота стула (раз/за сутки)}} \quad (4)$$

где P – вероятность БД, $X_{\text{Наличие сопутствующей патологии}}$ – Сопутствующая патология (0 – нет, 1 – Наличие сопутствующей патологии), $X_{\text{Обезвоживание}}$ – Дегидратация (0 – нет, 1 – Обезвоживание), $X_{\text{Гемоколит}}$ – Кровь в стуле (0 – нет, 1 – Гемоколит), $X_{\text{Частота стула (раз/за сутки)}}$ – Частота стула (раз/за сутки)

На основе предложенных моделей, были созданы два on-line калькулятора для ранней диагностики острых инфекционных диарей в период высокого подъема заболеваемости COVID-19 (Приложение 1 и 2), которые размещены по ссылкам: <https://fluctio.ru/calc/calc-covid-gastro.html>, <https://fluctio.ru/calc/calc-covid-kolit.html>.

Работоспособность предложенных моделей оценивалась «в режиме реального времени» на независимой тестовой выборке, в которую вошли 120 испытуемых. Все включенные в исследование были детьми в возрасте от 0 до 18 лет, госпитализированными в профильное отделение стационара с клиникой ОКИ в период с октября 2023 по январь 2024 гг.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Основные характеристики поражения желудочно-кишечного тракта при COVID-19 у детей

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, с учетом критериев включения и невключения, методом случайной выборки было отобрано 224 ребенка, которые поступили в стационар с лабораторно подтвержденным диагнозом «COVID-19» и клиникой поражения ЖКТ.

Проведенные лабораторные исследования по выявлению этиологической причины заболевания позволили установить, что 123 ребенка (54,9%) имели моноинфекцию, остальные (45,5%) переносили COVID-19 в сочетании с другими кишечными инфекциями (Рисунок 1).

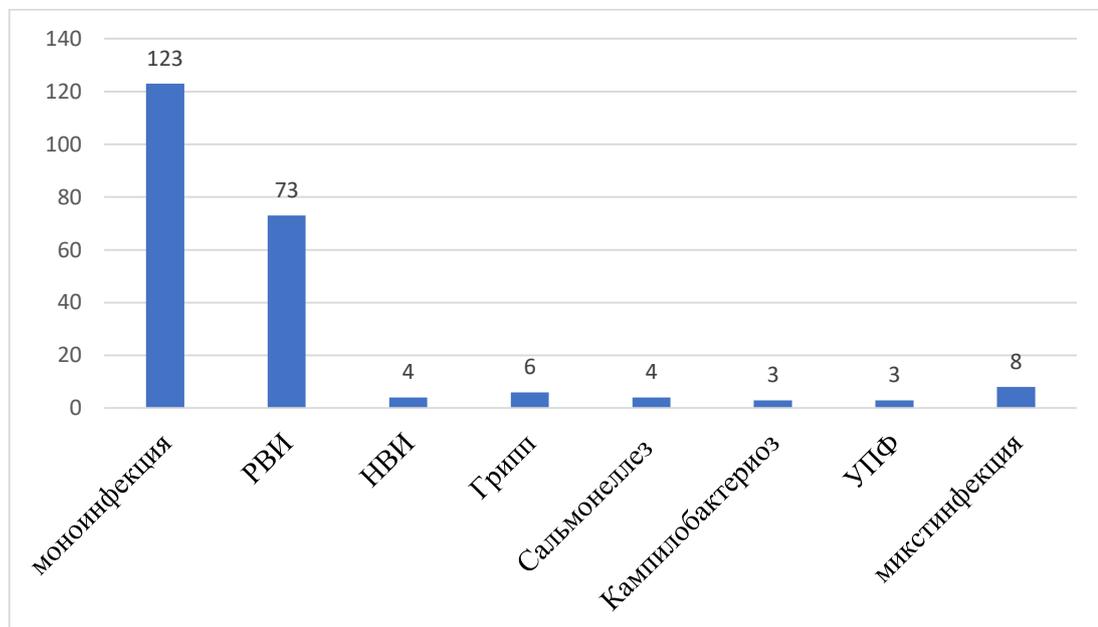


Рисунок 1 – Этиология диарейного синдрома у детей, госпитализированных с диагнозом «COVID-19», N=224 (данные приведены в абсолютных значениях)

Примечание: РВИ - ротавирусная инфекция, НВИ – норовирусная инфекция, УПФ – условнопатогенная флора (преимущественно K.pneumoniae), микстинфекции – сочетание SARS-CoV-2 с двумя возбудителями (вирусно-вирусный или вирусно-бактериальный варианты).

Таким образом, жалобы и клинические симптомы, связанные с поражением ЖКТ, были обусловлены инфицированием только SARS-CoV-2 (моноинфекция) у 54,9% (123/224) госпитализированных детей, остальные случаи были связаны с микстинфекцией. С учетом сроков госпитализации (конец 2021 года – 4 ребенка, 2022 год – 97 детей, 2023 год – 22 ребенка) были проанализированы клинические проявления различных вариантов SARS-CoV-2, начиная от бета-, гамма- и дельта-штаммов и заканчивая различными подлиниями омикрона.

Проведенный сравнительный анализ сочетанного варианта инфицирования ЖКТ SARS-CoV-2 с другими «традиционными» возбудителями ОКИ показал, что симптомы поражения ЖКТ у больных COVID-19 могут быть связаны как с самой инфекцией COVID-19, так и с проявлением ОКИ, вызванной другими классическими возбудителями при одновременном инфицировании. Следует отметить, что выявить специфические симптомы, которые бы позволили однозначно указать на наличие моноинфекции COVID-19 не представлялось возможным. Кишечный синдром при моноинфекции SARS-CoV-2 мало чем отличался от клиники сочетанной инфекции, вызванной другими энтеропатогенными возбудителями [11]. В связи с этим, принято решение, что целесообразнее описать клинические проявления кишечного синдрома при моноварианте инфицирования SARS-CoV-2 и сравнить их с гастроэнтеритами и колитами другой этиологии.

Таким образом, задачей проводимого исследования явилось детальное описание клинической картины вариантов моноинфекции SARS-CoV-2, протекающей с клиникой поражения ЖКТ. Всего таких пациентов оказалось 123 (54,9%). Медиана возраста детей в этой группе составила 4,5 года (МКР 2-10). Доля детей до трех лет была самой большой – 70,7% (87/123), детей более старшего возраста госпитализировали существенно реже (29,3%, 36/123), $p < 0,001$. Самому младшему пациенту было 12 дней, самому старшему – 13 лет (Таблица 5).

Таблица 5 – Возрастной состав пациентов, госпитализированных в стационар с клиникой ОКИ, обусловленной инфицированием SARS-CoV-2, N=123

Возраст госпитализированных	до года	1-2 года	3-6 лет	7 лет и старше
	1	2	3	4
Абсол.значение / доля в %	55 / 44,7%	32 / 26%	19 / 15,4%	17 / 13,9%
p – уровень статистической мощности различий ¹	$p_{1-2}=0,003, p_{1-3}<0,001, p_{1-4}<0,001, p_{2-3}=0,041, p_{2-4}=0,017$			

¹ – p - представлены только статистически значимые различия

Среди всех детей, поступивших в стационар в рамках проводимого исследования, доля девочек составила 46,3% (57/123), мальчиков, соответственно, 53,7% (66/123), $p=0,252$.

На контакт с инфекционным больным до начала заболевания указывали 53,7% (66/123) госпитализированных, причем чаще это были близкие родственники, больные ОРВИ. Следует отметить, что контакт с больным респираторной инфекцией чаще имел место у детей раннего возраста, а дети старше трех лет чаще контактировали с больным ОКИ. Основные характеристики эпидемиологического анамнеза и анамнеза жизни представлены в Таблице 6.

Таблица 6 – Основные характеристики эпидемиологического анамнеза и анамнеза жизни обследованных в зависимости от возраста, N=123

Признак	Всего	до года n=55	1-2 года n=32	3-6 лет n=19	7 лет и старше n=17	p ¹
		1	2	3	4	
	абс.значение / доля в %					
положительный эпиданамнез по COVID-19	19 / 15,4	9 / 16,4 ¹	5 / 15,5	2 / 10,5	3 / 17,6	
положительный эпиданамнез по ОРВИ	33 / 26,8	22 / 40	6 / 18,8	2 / 10,5	3 / 17,6	$p_{1-2}=0,041$ $p_{1-3}=0,012$
положительный эпиданамнез по ОКИ	14 / 11,4	4 / 7,3	2 / 6,3	4 / 21,1	4 / 23,5	
недоношенность	8 / 6,5	6 / 10,9	1 / 3,1	1 / 5,3	-	
задержка внутриутробного развития (ЗВУР)	16 / 13	7 / 12,7	4 / 12,5	2 / 10,5	3 / 17,6	
искусственное вскармливание с рождения	14 / 11,4	7 / 12,7	4 / 12,5	1 / 5,3	2 / 11,8	
мед.отвод, отказ родителей от вакцинации	20 / 16,3	8 / 14,5	7 / 21,9	2 / 10,5	3 / 17,6	
белково-энергетическая недостаточность (БЭН) 1 ст.	14 / 11,4	-	6 / 18,8	4 / 21,1	4 / 23,5	

Продолжение таблицы 6

Признак	Всего	до года n=55	1-2 года n=32	3-6 лет n=19	7 лет и старше n=17	p
		1	2	3	4	
	абс.значение / доля в %					
БЭН 2 ст.	4 / 3,3	-	2 / 6,3	1 / 5,3	1 / 5,9	
паратрофия	9 / 7,3	3 / 5,5	4 / 12,5	-	2 / 11,8	

¹ – p - уровень статистической значимости различий. Показаны только статистически значимые различия

Анамнез жизни пациентов разных возрастных групп практически не имел различий, и в целом не отличался от такового в детской популяции: 16,3% (20/123) детей имели нарушенный график иммунизации, 14,6% (18/123) дефицит массы тела.

Медиана сроков госпитализации от начала болезни варьировала в зависимости от возраста заболевших, но статистически значимых различий между группами по этому признаку выявлено не было. В целом, дети поступали в стационар примерно на 3 сутки от начала заболевания, минимальным этот срок был у детей старше 7 лет (Me 2, МКР 2-4 сут.). Средняя продолжительность госпитализации составила 6 дней МКР 4-7 суток (Таблица 7).

Таблица 7 – Клинические проявления моно- и сочетанных вариантов инфекции (симптомы поражения ЖКТ рассматриваются отдельно), N=123

Признак	Всего	до года n=55	1-2 года n=32	3-6 лет n=19	7 лет и старше n=17	p ¹
		1	2	3	4	
	абс.значение / доля в %					
день болезни на момент госпитализации, Me; МКР ²	3; 2-4	2,5; 2-4	3; 2-5	2,5; 2-3	2; 2-4	
длительность госпитализации, Me; МКР	6; 4-7	5; 4-7	6; 4-7	5; 3-7,5	5; 4-6	
направлен: - скорая медицинская помощь (СМП)	68 / 55,3	31 / 56,4	20 / 62,5	6 / 31,6	11 / 64,7	p ₂₋₃ =0,033, p ₃₋₄ =0,047
- другим стационаром	37 / 30,1	16 / 29,1	8 / 25	8 / 42,1	5 / 29,4	

Продолжение таблицы 7

Признак	Всего	до года n=55	1-2 года n=32	3-6 лет n=19	7 лет и старше n=17	p
		1	2	3	4	
	абс.значение / доля в %					
- обратились самостоятельно	18 / 14,6	8 / 14,5	4 / 12,5	5 / 26,3	1 / 5,9	
направительный диагноз: - COVID-19	29 / 23,6	19 / 34,5	5 / 15,6	3 / 15,8	2 / 11,8	
- ОРВИ	37 / 30,1	19 / 34,5	10 / 31,3	4 / 21,1	4 / 23,5	
- ОКИ	30 / 24,4	8 / 14,5	9 / 28,1	5 / 26,3	8 / 47,1	p ₁₋₄ =0,005
форма тяжести: - легкая	36 / 29,3	8 / 14,5	10 / 31,3	10 / 52,6	8 / 47,1	p ₁₋₃ <0,001, p ₁₋₄ =0,005
- среднетяжелая	85 / 69,1	45 / 81,8	22 / 68,8	9 / 47,4	9 / 52,9	p ₁₋₃ =0,004, p ₁₋₄ =0,017
- тяжелая	2 / 1,6	2 / 3,6	-	-	-	
Sp < 96%	5 / 4,1	3 / 5,5	1 / 3,1	1 / 5,3	-	
одышка	18 / 14,6	14 / 25,5	1 / 3,1	2 / 10,6	1 / 5,9	p ₁₋₂ =0,008
- экссудативный фарингит	10 / 8,1	2 / 3,6	2 / 6,2	4 / 21,1	2 / 11,8	p ₁₋₃ =0,017
- мононуклеозоподобный синдром	3 / 2,4	-	-	2 / 10,6	1 / 5,9	
- стеноз гортани	4 / 3,3	4 / 7,3	-	-	-	
- обструктивный бронхит	7 / 5,7	3 / 5,5	2 / 6,2	2 / 10,6	-	
- бронхиолит	1 / 0,8	1 / 1,8	-	-	-	
- гепатит (в т.ч. синдром цитолиза)	56 / 45,5	25 / 45,5	25 / 78,1	3 / 15,8	3 / 17,6	p ₁₋₂ =0,003, p ₁₋₃ =0,022, p ₁₋₄ =0,040, p ₂₋₃ <0,001, p ₂₋₄ <0,001
- пневмония	9 / 7,3	5 / 9,1	2 / 6,2	2 / 10,6	-	
- кашель	64 / 52	42 / 76,4	12 / 37,5	6 / 31,6	4 / 23,5	p ₁₋₂ <0,001, p ₁₋₃ <0,001, p ₁₋₄ <0,001
- конъюнктивит	4 / 3,3	3 / 5,5	-	-	1 / 5,9	
- сыпь	16 / 13	13 / 23,6	2 / 6,2	1 / 5,3	-	p ₁₋₂ =0,039
сопутствующие заболевания: - анемия	6 / 4,9	2 / 3,6	2 / 6,2	2 / 10,6	-	
- тимомегалия	6 / 4,9	6 / 10,9	-	-	-	
- атопический дерматит	9 / 7,3	8 / 14,5	1 / 3,1	-	-	
- инфекция мочевой системы	5 / 4,1	3 / 5,5	-	2 / 10,6	-	

Продолжение таблицы 7

Признак	Всего	до года n=55	1-2 года n=32	3-6 лет n=19	7 лет и старше n=17	p
		1	2	3	4	
	абс.значение / доля в %					
- патология нервной системы (в т.ч. перинатальное поражение центральной нервной системы (ПП ЦНС))	7 / 5,7	4 / 7,3	1 / 3,1	1 / 5,3	1 / 5,9	
- патология ЖКТ (в т.ч. дискинезия желчевыводящих путей (ДЖВП))	7 / 5,7	-	2 / 6,2	2 / 10,6	3 / 17,6	

¹ - p – уровень статистической значимости различий. Показаны только статистически значимые различия.

² - Me; МКР – медиана, межквартильный размах (25%-75%).

Госпитализированные дети 1-2 лет статистически значимо чаще доставлялись бригадой скорой медицинской помощи в сравнении со старшими возрастными группами, $p < 0,05$. Направительный диагноз «COVID-19» был у каждого пятого ребенка (23,6%, 29/123). Диагноз «ОРВИ» чаще был поводом для госпитализации пациентов раннего возраста, а детей старше 3-х лет направляли в стационар преимущественно с клиникой ОКИ. Причем, если у детей до года начало заболевания регистрировалось с манифестации симптомов инфекционной диареи лишь в 14,5% (8/55), то у детей старше 7 лет – в 47,1% (8/17) случаев, $p = 0,005$.

Дети старших возрастных групп переносили COVID-19 легче, чем дети до года, где легкую форму регистрировали лишь у 14,5% (8/55). Только у 2 пациентов в группе детей до года заболевание протекало в тяжелой форме.

Проявления дыхательной недостаточности «отягощали» течение COVID-19 у 14,6% (18/123) госпитализированных, и $\frac{3}{4}$ пациентов от этого количества приходилось на детей первого года жизни (14/55). В респираторной поддержке, в связи с клинически значимым снижением сатурации, нуждались 4,1% (5/123) пациентов. У 35,8% (44/123) клиника коронавирусной инфекции, обусловленной SARS-CoV-2 характеризовалась преимущественным поражением верхних дыхательных путей (тонзилло-, назофарингит), у 9,8% (12/123) – ларинготрахеитом. Стеноз гортани

наблюдался у 3,3% (4/123) обследованных, все они были из группы детей до года. 15,4%, 19/123 пациентов имели признаки вирусного (диффузного) поражения нижних отделов респираторного тракта, причем у 5,7%, 7/123 бронхит носил характер обструктивного, а у 1 ребенка до года был диагностирован бронхиолит. Рентгенологически подтвержденную пневмонию выявили у 7,3%, 9/123. Жалобы на кашель активно предъявляли 52% (64/123) госпитализированных, причем статистически значимо чаще это были дети до года, $p < 0,05$.

Полное отсутствие жалоб со стороны респираторного тракта наблюдалось у 11,4% пациентов (14/123). Среди них детей до года было двое (3,6% (2/55)), 1-2 года – трое (9,4% (3/32)), 3-6 лет – четверо (21,1% (4/19)), остальные – старше 7 лет (29,4% (5/17)). Этим пациентам госпитализировали в стационар с направительным диагнозом «острая кишечная инфекция?», «ротавирусный гастроэнтерит?» или «синдром ацетонемической рвоты?».

Поражение печени, характеризующееся синдромом цитолиза, диагностировалось почти у половины участников исследования (45,5% (56/123)), статистически значимо чаще это были дети раннего возраста – 57,5% (50/87) против 16,7% (6/36) пациентов старше 3-х лет, $p < 0,001$.

Наличие сопутствующих заболеваний регистрировалось у 4-7% больных. В структуре сопутствующей патологии чаще наблюдались нетяжелые аллергические (атопический дерматит), неврологические (перинатальное поражение ЦНС, фебрильные судороги) заболевания, а также патология ЖКТ (дискинезия желчевыводящих путей).

Выраженность и длительность лихорадки (в пределах срока госпитализации) практически не отличались в сравниваемых группах. Детей с фебрильной и пиретической лихорадкой госпитализировали статистически значимо чаще, чем с субфебрильной, $p = 0,003$. Медиана самого высокого значения подъема температуры составила 38,5 °С (МКР 37,8-39 °С) для всех детей и 38,8 °С (МКР 37,7-39,5 °С) для пациентов 1-2 лет. Статистически значимо большей была доля детей с фебрильной лихорадкой в возрастные периоды до года и старше 7 лет, $p < 0,05$. Важно отметить,

что у детей с COVID-19, проявляющимся только симптомами поражения ЖКТ высота и продолжительность лихорадки были значимо меньше (Таблица 8).

Таблица 8 – Выраженность лихорадки у больных, госпитализированных с COVID-19, сопровождавшимся диарейным синдромом, N=123

Признак	Всего	до года n=55	1-2 года n=32	3-6 лет n=19	7 лет и старше n=17	p ¹
		1	2	3	4	
	абс.значение / доля в %					
максимальный подъем температуры Me; МКР ²	38,5; 37,8-39	38,5; 38-39	38,8; 37,7-39,5	38,3; 37,5-39	38,3; 37,4-38,8	
длительность лихорадки, Me; МКР	3; 2-5	3; 3-4	3; 2-5	4; 2-4	3; 2-4	
доля детей с нормальной температурой	12 / 9,8	4 / 7,3	3 / 9,4	2 / 10,5	2 / 11,8	
доля детей с субфебрильной температурой (37,2-37,9 C)	23 / 18,6	8 / 14,5	9 / 28,1	4 / 21,1	2 / 11,8	
доля детей с фебрильной температурой (38-38,9 C)	44 / 35,8	23 / 41,8	6 / 18,8	6 / 31,6	9 / 52,9	p ₁₋₂ =0,028, p ₂₋₄ =0,014
доля детей с пиретической температурой (39-40,9 C)	44 / 35,8	20 / 36,4	14 / 43,7	7 / 36,8	4 / 23,5	
Клинические различия между вариантами COVID-19 с поражением респираторного тракта и ЖКТ и только с поражением ЖКТ, без катарально-респираторного синдрома («смешанный» и «изолированный гастроинтестинальный» варианты COVID-19)						
Признак	COVID-19 «изолированный гастроинтестинальный» вариант ³ , n=14		COVID-19 «смешанный» вариант ³ , n=109		p ¹	
	абс.значение / доля в %					
среднее значение «максимального подъема» температуры, Me; МКР ²	37,8; 37-38,3		38,6; 38-39		p=0,003	
средняя продолжительность лихорадки, Me; МКР	2; 1-3		3; 2-5			

¹ - p – уровень статистической значимости различий. Показаны только статистически значимые различия.

² - Me; МКР – медиана, межквартильный размах (25%-75%).

³ – «изолированный гастроинтестинальный» вариант COVID-19 - сопровождается исключительно симптомами поражения ЖКТ (без катарально-респираторного синдрома); «смешанный» вариант COVID-19 - с респираторными симптомами и поражением ЖКТ.

Динамика подъема температуры (медианы) в группах пациентов с различными вариантами течения COVID-19 («смешанный» вариант – катарально-респираторный синдром в сочетании с симптомами поражения ЖКТ и «изолированный гастроинтестинальный» вариант - только с симптомами поражения ЖКТ) представлена на Рисунке 2.

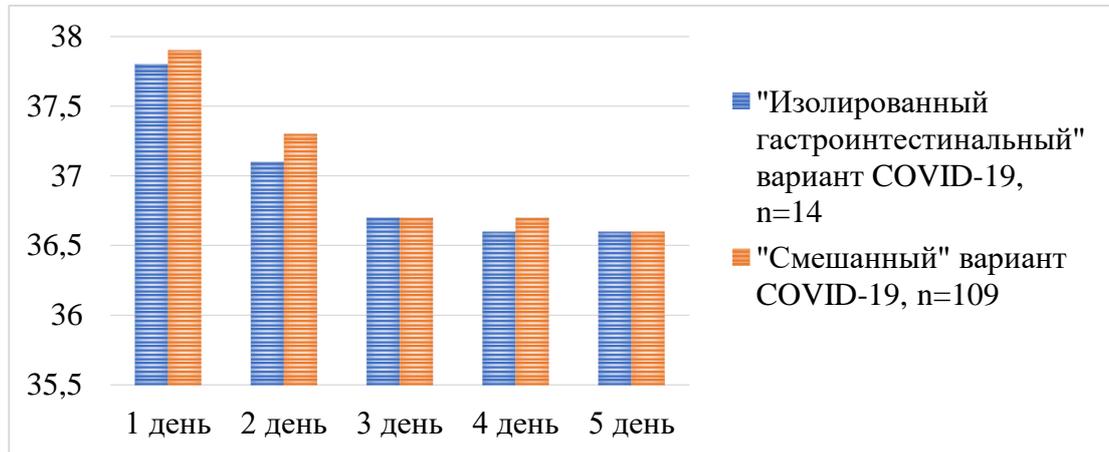


Рисунок 2 – Средние значения подъема температуры тела (представлена медиана) у пациентов с различными клиническими вариантами COVID-19 за первые 5 дней госпитализации

Полученные результаты указывают на непродолжительный в целом период лихорадки у детей с COVID-19, причем наивысшие значения подъема температуры регистрировались амбулаторно, до момента госпитализации, поскольку медиана максимального подъема температуры для всех пациентов была 38,5 °С, МКР 37,8-39 °С, в то время как данные за период наблюдения в стационаре, стратифицированные по дням демонстрируют значения в среднем ниже 38 °С (Рисунок 2).

Гастритический вариант поражения ЖКТ преобладал у детей старших возрастных групп, $p < 0,05$ (Таблица 9). У них же статистически значимо чаще регистрировался кетоацидоз. Вероятно, у части детей именно метаболические нарушения лежали в основе развития синдрома рвоты, не имеющей, в целом, прямого отношения к поражению ЖКТ. Тем не менее, не учитывать этот факт у больных COVID-19 нельзя. Тем более, что именно у детей с кетоацидозом и т.н. «гастритическим вариантом» ОКИ в два раза чаще наблюдалось обезвоживание, $p < 0,05$, что определяло необходимость изменения тактики лечения.

Синдром гастроэнтерита преобладал у детей 1-2 лет, а энтероколит чаще всего диагностировали в группе детей до года, $p < 0,05$. Гемоколит также наблюдался только у детей раннего возраста. В совокупности, клиническую картину инвазивной диареи демонстрировали 39,0% (48/123) пациентов с моноинфекцией COVID-19. Выявление случаев дистальных колитов, с преобладанием у детей именно раннего возраста, косвенно подтверждает одну из теорий поражения ЖКТ при инфицировании SARS-CoV-2, связанную с нарушением микробиоценоза кишечника на фоне снижения абсорбции триптофана и, соответственно, снижения секреции антимикробных пептидов, приводящих к избыточному росту условно-патогенной микрофлоры [180]. Хорошо известно, что изменения микробиоценоза кишечника имеют клиническое значение именно в этой возрастной группе [6, 44].

Таблица 9 – 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	7 лет и старше n=17	p ¹
		1	2	3	4	
	абс.значение / доля в %					
уровень поражения ЖКТ: - гастрит	26 / 21,1	2 / 3,6	5 / 15,6	12 / 63,2	7 / 41,2	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
- 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	-	-	
кетацидоз	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 ²	3; 1-5	4; 3-5	3,5; 1-5	1; 0-3	2; 1-5	p ₁₋₃ <0,001

Продолжение таблицы 9

Признак	Всего	до года n=55	1-2 года n=32	3-6 лет n=19	7 лет и старше n=17	p
		1	2	3	4	
	абс.значение / доля в %					
длительность диареи, дней, 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
абдоминальный синдром	49 / 39,8	18 / 32,7	12 / 37,5	10 / 52,6	9 / 52,9	

Клинические различия между вариантами COVID-19 с поражением ЖКТ

Признак	COVID-19 «изолированный гастроинтестинальный» вариант ³ , n=14	COVID-19 «смешанный» вариант ³ , n=109	p ¹
	абс.значение / доля в %		
поражение верхних отделов ЖКТ (Г ⁴ , ГЭ ⁵ , Э ⁶)	11 / 78,6	64 / 58,7	
поражение ЖКТ с вовлечением нижних отделов (ЭК, ГЭК)	3 / 21,4	45 / 41,3	
обезвоживание	13 / 92,9	70 / 64,2	0,006
кетацидоз	9 / 64,3	36 / 33	0,026
максимальная частота стула более 3 раз/сут	3 / 21,4	62 / 56,9	0,011
наличие рвоты	12 / 85,7	63 / 57,8	
метеоризм	3 / 21,4	34 / 31,1	
абдоминальный синдром	6 / 42,8	44 / 40,4	

¹ – p - уровень статистической значимости различий. Показаны только статистически значимые результаты.

² – Ме; МКР - медиана, межквартильный размах (25%-75%).

³ – «изолированный гастроинтестинальный» вариант COVID-19 - сопровождается исключительно симптомами поражения ЖКТ (без катарально-респираторного синдрома); «смешанный» вариант COVID-19 - с респираторными симптомами и поражением ЖКТ.

⁴ – Г – гастритический вариант

⁵ – ГЭ – гастроэнтерит

⁶ – Э – энтерит

Статистически значимых различий по уровню поражения ЖКТ при «смешанном» и «изолированном гастроинтестинальном» вариантах COVID-19 не наблюдалось, в то же время обезвоживание и кетоацидоз чаще развивались у детей без катарально-респираторного синдрома, $p < 0,05$. Очевидно, именно эта симптоматика определяла тяжесть заболевания и являлась поводом для госпитализации детей. Обращает внимание, что кратность эпизодов стула была выше у детей со «смешанным» вариантом заболевания (с сочетанием диареи и респираторно-катарального синдрома).

Изменение выраженности клинических симптомов по дням госпитализации представлены на Рисунке 3.

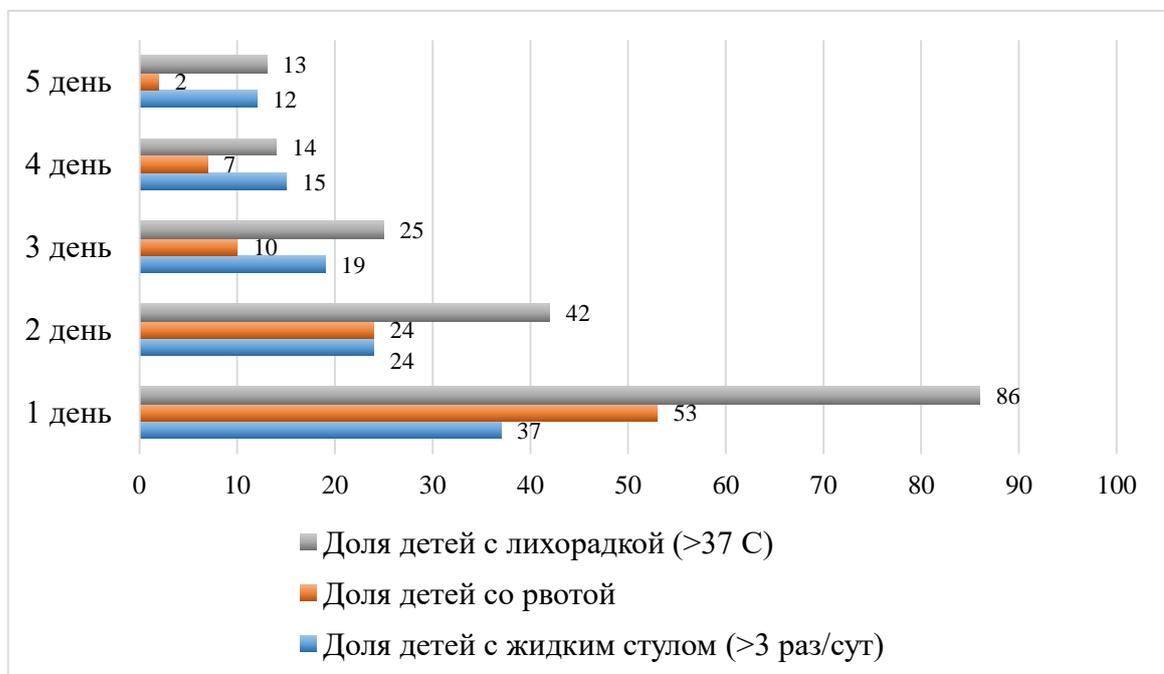


Рисунок 3 – Клиническая характеристика COVID-19 у детей в динамике.

Представлены данные (в %) за средний срок госпитализации, N=123

Таким образом, обезвоживание легкой степени диагностировалось у 66,7%, 82/123 обследованных, причем чаще у детей старше трех лет, $p < 0,05$. Дегидратацию 2 степени наблюдалась в единичных случаях – только у четырех детей (12,5%) в возрасте 1-2 лет. Отсутствие тяжелых вариантов обезвоживания косвенно может служить доказательством того, что SARS-CoV-2, по-видимому, нечасто вызывает секреторные варианты диареи.

Медиана частоты эпизодов стула за сутки была выше у детей раннего возраста и продолжительность диареи была у них статистически значимо больше, $p < 0,05$.

Рвота, напротив, чаще регистрировалась у детей более старшего возраста, $p < 0,05$. Наибольшее количество эпизодов наблюдалось у детей старше 7 лет (Ме 6, МКР 2-10). В этой же возрастной группе она была максимальной по продолжительности, $p < 0,05$.

Избыточное газообразование чаще сопровождало нарушение стула у детей раннего возраста, а боли в животе – у детей старше 3-7 лет.

Согласно данным литературы, к наиболее характерным изменениям в общеклиническом анализе крови при COVID-19 можно отнести лимфопению, нейтрофилез, анемию и ускоренную СОЭ. Предполагают, что изменения в лейкоцитарном ростке крови связаны, в первую очередь, с инфильтрацией тканей легких лимфоцитами при развитии пневмонии; с функциональным истощением цитотоксических лимфоцитов; возможно, с недостаточным иммунологическим ответом на инфицирование SARS-CoV-2 [13, 14, 91, 204]. Количество нейтрофилов в крови больных COVID-19 увеличивается при гипервоспалении, что приводит к значительной секреции провоспалительных цитокинов активированными клетками и развитию «цитокинового шторма». В последующем, по мере прогрессирования заболевания нейтрофилез возрастает, что соответствует нарастанию тяжести состояния и вероятности неблагоприятного исхода [204]. Снижение уровня эритроцитов у больных COVID-19 объясняют непосредственным повреждением вирусом клеток эритроидного ростка костного мозга. В свою очередь, ускорение СОЭ связывают с повышением уровня острофазных белков, циркулирующих в периферической крови, которые способствуют оседанию эритроцитов [13, 91]. Описанные изменения коррелируют с возрастом больных, тяжестью заболевания и исходом.

В проводимом исследовании лейкоцитоз был зарегистрирован у 26,8% (33/123) госпитализированных, у 9,7% (12/123) отмечалась лейкопения. Кроме того, у детей с COVID-19 и диарейным синдромом, особенно в возрасте 1-7 лет, наблюдался нейтрофилез, часто с лимфопенией. Ускоренная СОЭ наблюдалась у

10-47% заболевших. Уровень тромбоцитов, как правило, оставался в пределах нормальных значений, а регистрируемые изменения находились в рамках референсных показателей (Таблица 10).

Таблица 10 – Лабораторные показатели пациентов, госпитализированных в стационар с диагнозом COVID-19, проявляющимся в т.ч. симптомами поражения ЖКТ (представлены только результаты с отклонениями от нормы), N=123

Признак	Всего	до года n=55	1-2 года n=32	3-6 лет n=19	7 лет и старше n=17	p ¹
		1	2	3	4	
	абс.значение / доля в %					
Показатели общеклинического анализа крови ²						
эритропения	8 / 6,5	7 / 12,7	-	1 / 5,2	-	
снижение уровня гемоглобина	19 / 15,4	13 / 23,6	4 / 12,5	1 / 5,2	1 / 5,8	
лейкоцитоз	33 / 26,8	12 / 21,8	9 / 28,1	6 / 31,5	6 / 35,2	
лейкопения	12 / 9,7	7 / 12,7	1 / 3,1	-	4 / 23,5	
нейтрофилез	68 / 55,2	19 / 34,5	23 / 71,8	18 / 94,7	8 / 47	p ₁₋₂ <0,001, p ₁₋₃ <0,001, p ₃₋₄ =0,005
нейтропения	7 / 5,6	3 / 5,5	2 / 6,3	-	2 / 11,7	
лимфоцитоз	8 / 6,5	4 / 7,2	3 / 9,3	-	1 / 5,8	
лимфопения	64 / 52	19 / 34,5	19 / 59,3	18 / 94,7	8 / 47	p ₁₋₃ <0,001, p ₂₋₃ =0,003, p ₃₋₄ =0,005
ускоренная СОЭ	35 / 28,4	6 / 10,9	15 / 46,9	9 / 47,4	5 / 29,4	p ₁₋₂ <0,001, p ₁₋₃ =0,002
тромбоцитоз	10 / 8,1	7 / 12,7	5 / 15,6	1 / 5,2	-	
тромбоцитопения	6 / 4,8	1 / 1,8	-	3 / 15,7	2 / 11,7	p ₁₋₃ =0,033
Показатели биохимического анализа крови						
СРБ - 5-20 мг/л	32 / 26	12 / 21,8	6 / 18,8	9 / 47,4	5 / 29,4	p ₁₋₃ =0,034 p ₂₋₃ =0,031
СРБ > 20 мг/л	46 / 37,4	11 / 20	16 / 50	8 / 42,1	11 / 64,7	p ₁₋₂ =0,004, p ₁₋₃ <0,001
АЛТ до 100 Ед/л	71 / 57,7	38 / 69	16 / 50	7 / 36,8	10 / 58,8	p ₁₋₃ =0,014
АСТ до 100 Ед/л	101 / 82,1	45 / 81,8	28 / 87,5	16 / 84,2	12 / 70,6	
АЛТ > 100 Ед/л	3 / 2,4	3 / 5,5	-	-	-	
АСТ > 100 Ед/л	4 / 3,3	4 / 7,3	-	-	-	
гипогликемия	32 / 26	6 / 10,9	14 / 43,8	8 / 42,1	4 / 23,5	p ₁₋₂ <0,001, p ₁₋₃ =0,003
гипергликемия	11 / 8,9	7 / 12,7	-	2 / 10,5	2 / 11,8	
Показатели коагулограммы						
Д-димер > 1000 Ед/л	27 / 22	20 / 36,7	2 / 6,3	2 / 10,5	3 / 17,6	p ₁₋₂ <0,001, p ₁₋₃ =0,023

Продолжение таблицы 10

Признак	Всего	до года n=55	1-2 года n=32	3-6 лет n=19	7 лет и старше n=17	p
		1	2	3	4	
	абс.значение / доля в %					
повышение уровня фибриногена	16 / 13	3 / 5,4	3 / 9,4	4 / 21,1	6 / 35,3	p ₁₋₄ =0,003, p ₂₋₄ =0,066
снижение уровня фибриногена	73 / 59,3	31 / 56,4	16 / 50	15 / 78,9	11 / 64,7	

¹ - p - уровень статистической значимости различий. Показаны только статистически значимые результаты.

² – отклонения от референсных значений рассчитывались в каждой группе с учетом возрастных особенностей, приводятся наиболее выраженные изменения признаков в первые дни госпитализации

Повышенный уровень СРБ был зарегистрирован у 63,4% (78/123) детей. При этом высокий уровень данного показателя (более 20 мг/л) был зафиксирован более чем у половины пациентов старше года (51,4%, 35/68).

Лабораторное подтверждение синдрома цитолиза является очень частой находкой у детей с COVID-19, протекающего с диарейным синдромом. Так, повышение уровня АЛТ наблюдалось у 60,2% (74/123) госпитализированных, а АСТ – у 85,4% (105/123). Однако, практически во всех случаях, повышение указанных параметров было умеренным.

В рамках изучения характеристик углеводного обмена, чаще диагностировалась гипогликемия, выявленная примерно у 42,5% детей от года до семи лет, p<0,05.

Повышение уровня Д-димера наблюдалось у каждого пятого ребенка в исследовании, чаще у детей до года, p<0,05. Гипофибриногенемия развивалась у 50-79% детей, независимо от возраста. Известно, что при COVID-19 снижение уровня фибриногена в плазме является предиктором неблагоприятного исхода у взрослых пациентов. В проводимом исследовании тяжелых форм заболевания практически не наблюдалось, также не регистрировались и летальные исходы. Очевидно, что этот феномен требует дальнейшего изучения.

Подводя итог, можно констатировать, что 11,4% детей с COVID-19 сопровождающимся диарейным синдромом, демонстрируют клиническую картину острой кишечной инфекции без катарально-респираторного синдрома - «изолированный

гастроинтестинальный» вариант COVID-19, при этом именно в этой группе статистически значимо чаще наблюдались признаки кетоацидоза и синдрома дегидратации. Для детей раннего возраста характерны более выраженные (по частоте регистрации и кратности эпизодов) проявления синдрома диареи и избыточного газообразования, в тоже время у 40-63% детей старших возрастных групп поражение ЖКТ при COVID-19 проявлялось исключительно рвотой на фоне кетоацидоза, которые явились причиной формирования нетяжелого обезвоживания. Важно отметить, что до 39,0% (48/123) детей с COVID-19 и гастроинтестинальными проявлениями демонстрируют признаки инвазивной диареи, из них большинство (75,0%, 36/48) – дети раннего возраста. К наиболее информативным лабораторным маркерам COVID-19, протекающего с симптомами поражения ЖКТ, следует отнести: нейтрофилез и лимфопению на фоне относительно нормальных значений общего количества лейкоцитов; повышение уровня СРБ (в т.ч. более 20 мг/л у 37,4% (46/123) обследованных); повышение уровня АЛТ и особенно АСТ (не более 3 норм); увеличение уровня Д-димера (у каждого пятого госпитализированного) и снижение уровня фибриногена (59,3%, 73/123).

3.2. Дифференциальная диагностика COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями и рота-/норовирусными инфекциями

Маршрутизация при COVID-19 предполагает строгие изоляционные мероприятия в отношении заболевших, что создает определенные трудности при первой встрече с пациентом в амбулаторных условиях и, особенно, в приемном отделении стационаров. Это обуславливает необходимость ранней дифференциальной диагностики SARS-CoV-2-диареи с классическими возбудителями ОКИ и, в первую очередь с рота- и норовирусными диарейями. Учитывая вирусную природу всех трех инфекций, логично предположить, что клиническая картина должна быть схожей. Вместе с тем, принимая во внимание, что SARS-CoV-2 изначально относили к группе возбудителей ОРВИ, не исключено, что имеются определенные различия,

которые позволят провести дифференциальную диагностику и определить правильный алгоритм действий медицинского персонала на этапе первичного обращения пациента за медицинской помощью.

Всего за период проведения исследования под наблюдением находились 123 пациента, проходивших стационарное лечение в инфекционном стационаре с диагнозом COVID-19 (моноинфекция), проявляющимся в т.ч. клиникой поражения ЖКТ.

С целью формирования адекватной выборки пациентов с COVID-19 первоначально было проведено пилотное исследование, направленное на ориентировочную оценку возрастной структуры госпитализированных детей с изучаемой патологией. Необходимость инициации данного исследования была продиктована тем, что по результатам полученных ранее собственных данных, а также данных литературы, было установлено, что возраст детей, госпитализированных с клиникой COVID-19, несколько отличался от возраста пациентов, поступающих в стационар с клиникой классических вирусных диарей [11, 37]. Действительно, при случайном способе отбора пациентов в соответствующие группы, последние были несопоставимы по возрасту. Так, дети, инфицированные SARS-CoV-2 были младше ($p < 0,001$), что исключало возможность адекватного сравнения групп между собой. В связи с этим было принято решение, что при отборе детей в группу сравнения (с лабораторно доказанным диагнозом рота- или норовирусной диареи) дополнительно необходимо учитывать возраст. Таким образом, группа сравнения формировалась с использованием методологии «случай-контроль»: каждому пациенту в основной группе подбиралась соответствующая по возрасту пара в в группе сравнения. Всего было отобрано 240 человек: 120 пациентов с подтвержденной лабораторно моноинфекцией «COVID-19» и кишечным синдромом были отнесены в основную группу и 120 пациентов с подтвержденной рота- или норовирусной инфекцией составили группу сравнения. Сведения о пациентах с вирусными диареями отбирались из историй болезни в «доковидный» период (2019 год) методом случайной выборки. Данные по клиническим характеристикам групп представлены в Таблице 11.

Таблица 11 – Клинические характеристики пациентов с COVID-19 и рота-/норо-вирусными инфекциями

Признак	Этиология диареи				p ¹
	SARS-CoV-2 n=120		РВ/НВ ⁵ n=120 (111/9)		
	абс.ч.	доля, %	абс.ч.	доля, %	
количество девочек	42	35	45	37,5	
средний возраст, Ме, МКР ² в месяцах	4,5	2-10	6,5	3-13	
число/доля детей до года	93	77,5	93	77,5	
число/доля детей 1-5 лет	18	15	18	15	
масса тела, Ме, МКР	8	5,8-10,1	8,1	6,8-10,5	
легкая БЭН (гипотрофия 1,2)	12	10	30	25	0,003
сопутствующие заболевания: со стороны сердечно-сосудистой системы	2	1,7	2	1,7	
мочевой системы	2	1,7	14	11,7	0,005
ЛОР-патология	10	8,3	1	0,8	
неврологическая патология	3	2,5	7	5,8	
аллергическая патология	5	4,2	10	8,3	
патология ЖКТ	12	10	15	12,5	
нет сопутствующей патологии	73	60,8	56	46,7	0,028
положительный эпиданамнез (контакт с больным ОКИ) отношение шансов, доверительный интервал, ОШ, ДИ ³	14	11,7	48	40	0,020
	0,19, ДИ 0,1-0,4				
день болезни на момент госпитализации, Ме, МКР	2	2-5	2	1-3	
продолжительность госпитализации, Ме, МКР	5	4,5-6	5	4-6	
форма тяжести: легкая	-	-	3	2,5	
среднетяжелая	111	92,5	114	95	
тяжелая	9	7,5	3	2,5	
катаральный синдром ОШ, ДИ	78	65	15	12,5	<0,001
	13 ДИ 6,7-25,1				
респираторный синдром (кашель) ОШ, ДИ	87	72,5	9	7,5	<0,001
	32,5, ДИ 14,8-71,6				
уровень поражения ЖКТ: гастрит, гастроэнтерит, энтерит	72	60	93	77,5	0,004
энтероколит, гастроэнтероколит ОШ, ДИ	48	40	27	22,5	
	2,3, ДИ 1,3-4				
в т.ч. гемоколит	12	10	3	2,5	0,014
высота лихорадки, М, 95%ДИ ⁴	38,9	37,5-40,2	38,3	37,8-39	
число детей с T>39 °С ОШ, ДИ	63	52,5	21	17,5	<0,001
	5,2, ДИ 2,8-9,4				
продолжительность лихорадки, Ме, МКР	3,5	3-4	3	2,5-4	
частота стула, Ме, МКР	3	1-5	5	3-8	<0,001

Продолжение таблицы 11

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

¹ - p – уровень статистической значимости различий. Представлены только статистически значимые различия.

² – Ме, МКР – медиана, межквартильный размах (25-75%)

³ - ОШ, ДИ – вероятность выявить вирусную (SARS-CoV-2) природу заболевания, выбраны только признаки, необходимые для ранней (долабораторной) диагностики

⁴ – М, 95% ДИ – средняя арифметическая, 95% доверительный интервал

⁵ – РВ/НВ – рота-/норовирусные инфекции

В группе детей с вирусными диареями норовирусная инфекция была диагностирована у 7,5% (9/120) пациентов, остальные случаи (92,5%, 111/120) приходились на инфицирование ротавирусами.

Сравниваемые группы по основным характеристикам (пол, возраст, масса тела) не имели статистически значимых различий. Среди детей с вирусными диареями чаще регистрировались БЭН (p=0,003) и сопутствующая патология (p=0,028), что, по-видимому, утяжеляло течение ОКИ и определяло необходимость госпитализации таких пациентов. Сопутствующая патология чаще была представлена аллергическими заболеваниями (атопический дерматит) и поражением ЖКТ/гепатобилиарной системы (функциональные расстройства, ДЖВП), p<0,05.

Эпиданамнез был положительным у 55% (66/120) детей с COVID-19, причем на контакт с больным с клинической картиной ОКИ указывали лишь 11,7% (14/120)

пациентов. В группе вирусных диарей контакт с больным со схожей клинической симптоматикой был выявлен у 40% (48/120) детей, различия по этому признаку были статистически значимыми ($p=0,020$).

Дети с проявлениями диареи любой этиологии госпитализировались достаточно рано, в среднем на 2-й день от начала болезни. Различий по этому признаку в рамках данного исследования не выявлено ($p=0,861$). Продолжительность пребывания пациентов в стационаре также статистически значимо не отличалась в сравниваемых группах (Me 5 дней, $p=0,842$).

Практически все дети (92,5%, 111/120 в основной группе и 95%, 114/120 в группе сравнения), вошедшие в исследование, переносили заболевание в среднетяжелой форме. Лишь у 7,5% (9/120) пациентов из основной группы и у 2,5% (3/120) из группы сравнения, заболевание протекало в тяжелой форме ($p=0,07$). Очевидно, что это было связано с особенностями выборки (наблюдение проводили только за госпитализированными пациентами), а также обозначенными критериями включения и невключения (больных, нуждающихся в реанимационном пособии, из исследования исключали).

Выраженный катаральный синдром регистрировался чаще в основной группе, чем в группе сравнения ($p<0,001$). Симптомы кашля также беспокоили преимущественно детей из основной группы ($p<0,001$). Признаки компенсированной дыхательной недостаточности (ДН) с нормальным уровнем сатурации крови кислородом регистрировались у 13 пациентов в группе COVID-19. В этой же группе дыхательная недостаточность с $SpO_2<96\%$ наблюдалась у 5 детей. Обструктивный бронхит был диагностирован у 7 детей, бронхиолит - у 1 ребенка, пневмонии – у 9 обследованных. В группе вирусных диарей пациентов с ДН зарегистрировано не было.

Температуру тела превышающую $39^{\circ}C$ эксперты рассматривают как «красный флаг» диареи бактериальной природы, лихорадка же при вирусных кишечных инфекциях нечасто достигает пиретических значений [24, 113]. В проводимом исследовании у детей с ОКИ рота-/норовирусной этиологии пиретическую лихорадку регистрировали у 17,5% (21/120), а в группе с COVID-19 – у 52,5% (63/120) детей

($p=0,001$). По продолжительности лихорадки статистически значимых различий между группами выявлено не было ($p=0,096$).

Средняя частота эпизодов жидкого стула статистически значимо различалась в сравниваемых группах и была выше при классических вирусных диареях ($p<0,001$). Продолжительность жидкого стула была сопоставимой и составляла – 4-5 дней до выписки из стационара. Различия по частоте эпизодов стула в разные дни от начала болезни в динамике представлены на Рисунке 4.

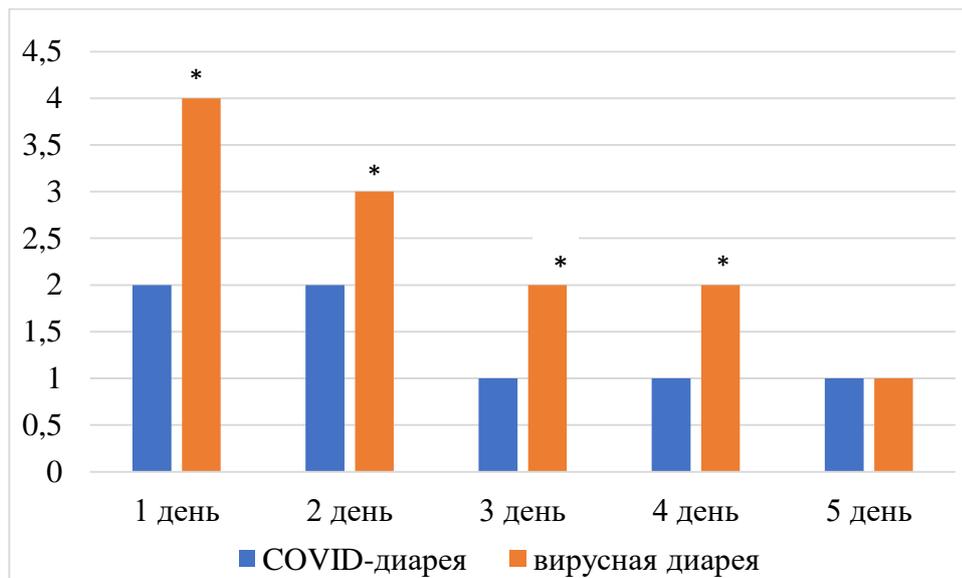


Рисунок 4 – Средняя частота эпизодов жидкого стула (Me) у пациентов в сравниваемых группах в зависимости от дня болезни (* отмечены статистически значимые различия)

Рвота чаще регистрировалась в группе пациентов с рота- и норовирусными инфекциями (80%, 96/120 $p<0,001$), число эпизодов при классических вирусных инфекциях ЖКТ также превышало таковые при COVID-19 ($p=0,015$). В среднем частота эпизодов в первый день в группе детей с COVID-19 составила Me 1, МКР 0-4, у пациентов с вирусными ОКИ – Me 4, МКР 2-8 ($p<0,001$). В последующем, начиная со второго дня болезни количество эпизодов рвоты за сутки у пациентов обеих групп было небольшим (1-3) и статистически значимо не различалось, $p>0,05$. В тоже время следует отметить, что рвота была более упорной у детей с вирусными диареями, однако статистически значимых различий по этому признаку между

сравнимаемыми группами нам выявить не удалось ($p=0,806$). Доля детей в клинической картине которых присутствовала рвота в разные дни от начала болезни представлена на Рисунке 5.

Как видно из рисунка, рвота чаще регистрировалась в группе пациентов с рота- и норовирусными инфекциями (80%, 96/120, $p<0,001$), число эпизодов которой при классических вирусных инфекциях ЖКТ также превышало таковые при COVID-19 ($p=0,015$). Так, в среднем частота эпизодов рвоты в первый день в группе детей с COVID-19 составила Ме 1, МКР 0-4, а у пациентов с вирусными ОКИ – Ме 4, МКР 2-8 ($p<0,001$). В последующем, начиная со второго дня болезни количество эпизодов рвоты за сутки у пациентов обеих групп было небольшим (1-3) и статистически значимо не различалось, $p>0,05$.

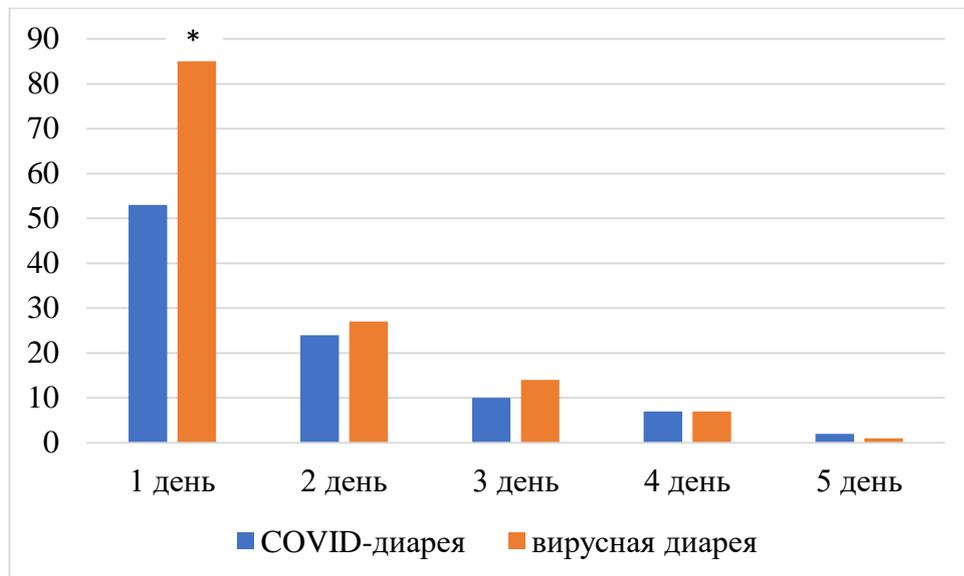


Рисунок 5 – Доля (в %) детей со рвотой в сравниваемых группах в зависимости от дня болезни (* отмечены статистически значимые различия)

Известно, что частота и продолжительность рвоты при кишечных инфекциях у детей коррелирует с выраженностью обезвоживания [31]. В проведенном исследовании обезвоживание ожидается чаще регистрировалось в группе пациентов с вирусными диареями (72,5%, 87/120, $p<0,001$). Причем, если у детей с COVID-19 регистрировалась дегидратация 1 степени, то у пациентов с рота-/норовирусными гастроэнтеритами обезвоживание было более выраженным: 65,5% (57/87) пациентов

имели 1 степень, 34,5% (30/87) – вторую. Кетоацидоз чаще наблюдался в группе детей с классическими вирусными диареями ($p < 0,001$) (см. Таблица 11).

Поражение верхних отделов ЖКТ у наблюдаемых пациентов чаще было связано с энтеропатогенными вирусами, тогда как SARS-CoV-2 статистически значимо чаще вызывал клинику дистального колита и гемоколита в т.ч. ($p < 0,001$). Данные, отражающие топику поражения ЖКТ у пациентов сравниваемых групп приведены на Рисунке 6.

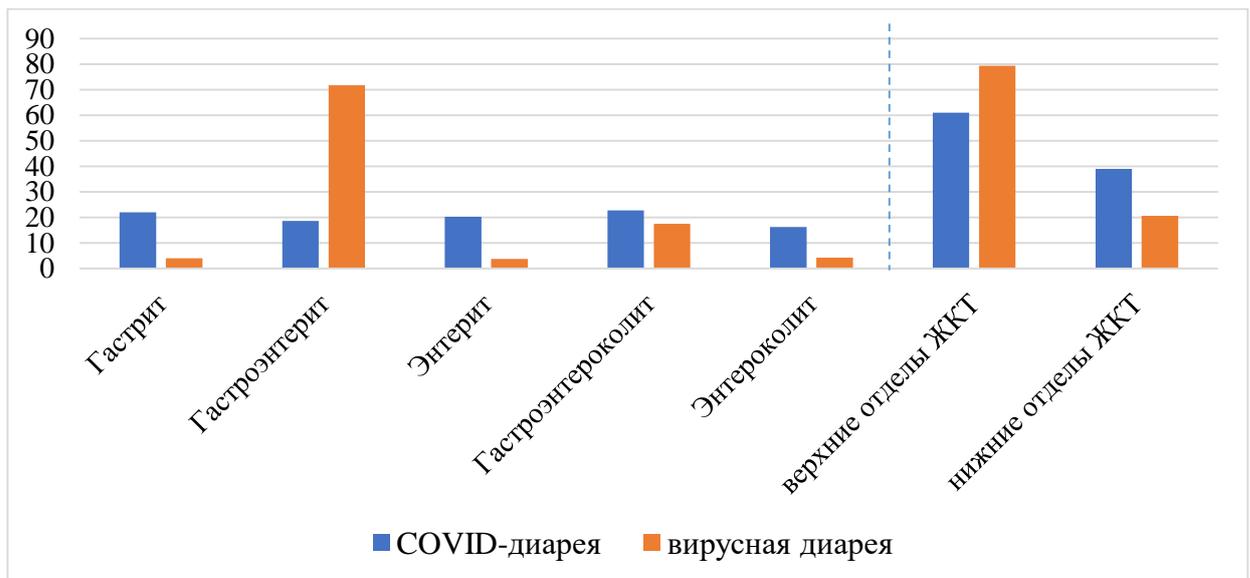


Рисунок 6 – Доля (в %) детей с различным уровнем поражения ЖКТ (топики) в сравниваемых группах. Статистически значимые различия выявили по всем признакам, за исключением «гастроэнтероколита»

Анализ данных лабораторных исследований показал, что результаты исследования ОАК не выявили существенных различий в сравниваемых группах, за исключением количества лимфоцитов и тромбоцитов. При COVID-19 лимфоцитоз регистрировался чаще ($p = 0,046$), чем при классических вирусных диареях, при этом доля таких пациентов в группах в целом была небольшой. Тромбоцитопения наблюдалась в единичных случаях в обеих группах, в тоже время общее количество тромбоцитов было статистически значимо выше у пациентов с рота-/норовирусными гастроэнтеритами. Данные результатов лабораторного исследования в сравниваемых группах представлены в Таблице 12.

Таблица 12 – Результаты рутинных лабораторных исследований пациентов с COVID-19 и рота-/норовирусными инфекциями

Признак	Возбудитель ОКИ				p ¹
	SARS-CoV-2 n=120		РВ/НВ n=120 (111/9)		
	абс.ч.	доля, %	абс.ч.	доля, %	
<i>общеклинический анализ крови²</i>					
эритропения	8	6,7	2	1,7	
снижение уровня гемоглобина	19	15,8	33	27,5	0,029
лейкоцитоз	33	27,5	25	20,8	
лейкопения	12	10	5	4,2	
нейтрофилез	68	56,7	70	58,3	
нейтропения	7	5,8	2	1,7	
лимфоцитоз	8	6,7	2	1,7	0,046
лимфопения	64	53,3	69	57,5	
тромбоцитопения (< 150000 в мкл)	3	2,5	3	2,5	
тромбоциты М, 95% ДИ ³	299	245-351,5	358,5	266-466,5	0,030
<i>биохимический анализ крови, КОС, электролиты</i>					
гипергликемия (> 6,1 ммоль/л)	11	9,2	1	0,8	0,002
АЛТ > 31 < 100 ед/л	69	57,5	53	44,2	0,039
АЛТ > 100 ед/л	3	2,5	2	1,7	
АСТ > 31 < 100 ед/л	99	82,5	101	84,2	
АСТ > 100 ед/л	3	2,5	10	8,3	0,041
СРБ – 5-20 мг/л	32	26,7	24	20	
СРБ > 20 мг/л	46	38,3	8	6,7	<0,001
лактат > 2,2 ммоль/л	24	20	39	32,5	0,028
ацидоз (рН < 7,35)	33	27,5	60	50	<0,001
гипонатриемия (<135 ммоль/л)	63	52,5	16	13,3	<0,001
гипокалиемия (<3,5 ммоль/л)	6	5	9	7,5	
<i>Копроцитограмма</i>					
наличие лейкоцитов в кале ≥ 8	42	35	27	22,5	0,049
наличие эритроцитов в кале	12	10	3	2,5	0,033
стеаторея (нейтральный жир)	84	70	93	77,5	
амилорея (крахмал)	48	40	60	50	

¹ - p – уровень статистической значимости различий. Представлены только статистически значимые различия.

² – отклонения от референсных значений рассчитывались в каждой группе с учетом возрастных особенностей, приводятся наиболее выраженные изменения признаков в первые дни госпитализации

³ - М, 95% ДИ – средняя арифметическая, 95% доверительный интервал

Следует отметить, что, у детей с COVID-19 статистически значимо чаще регистрировалась гипонатриемия и повышение уровня глюкозы крови (p<0,05). Повышенный уровень лактата и низкий уровень рН в крови были более характерны для пациентов с классическими вирусными ОКИ (p<0,05).

Результаты копроцитограммы отличались в сравниваемых группах только в случаях поражения дистальных отделов толстой кишки: увеличение количества лейкоцитов и эритроцитов чаще наблюдалось у детей с COVID-19, $p < 0,05$. Синдром мальабсорбции регистрировался с одинаковой частотой у пациентов с клиникой острой диареи, независимо от причины ее вызвавшей, в среднем у 70% обследованных.

Следующим этапом в рамках исследования явилась оценка корреляции возможного диагноза с изучаемыми клинико-лабораторными характеристиками. Полученные результаты представлены в Таблице 13.

Таблица 13 – Взаимосвязь между изучаемыми показателями и причиной, вызвавшей заболевание (представлена только статистически значимая корреляция)

«Диагноз» - признак	Коэффициент корреляции (ρ) Спирмена
Возраст	-0,11, $p < 0,001$
Масса тела	-0,09, $p = 0,008$
Длительность госпитализации	0,1, $p = 0,004$
Форма тяжести	-0,35, $p < 0,001$
Тошнота	0,11, $p < 0,001$
Кетоацидоз	-0,18, $p < 0,001$
Частота стула	-0,28, $p < 0,001$
Длительность стула	-0,2, $p < 0,001$
Частота рвоты	-0,23, $p < 0,001$
Длительность рвоты	-0,2, $p < 0,001$
Метеоризм	-0,22, $p < 0,001$
Повышение температуры (в т.ч. по каждому дню госпитализации)	0,09, $p = 0,01$
Частота стула (в т.ч. по каждому дню госпитализации)	-0,24, $p < 0,001$
Частота рвоты в 1 день	-0,27, $p < 0,001$
Лейкоцитоз-лейкопения	-0,09, $p = 0,015$
СОЭ	0,13, $p < 0,001$
ЦП	0,26, $p < 0,001$
Эритроциты	-0,19, $p < 0,001$
Тромбоциты	-0,19, $p < 0,001$
Гематокрит	0,37, $p < 0,001$

В последующем, с учетом выявленных статистически значимых различий, используя метод бинарной логистической регрессии, была разработана прогностическая модель для определения вероятности диареи, ассоциированной с SARS-CoV-2 у детей с клиническими проявлениями гастроэнтерита. Эта модель, уже на

этапе первичной встречи с пациентом, на основании данных анамнеза, результатов клинического осмотра и показателей общеклинического анализа крови с высокой степенью вероятности позволяет дифференцировать классические вирусные ОКИ и COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями у детей.

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 68,5% наблюдаемой дисперсии показателя "Диагноз (COVID-19 и не-COVID-19 гастроэнтерит)".

Показателю 1 соответствовал диагноз «рота-, норовирусная диарея», показателю 2 – COVID-диарея. При оценке показателя "Кашель" шансы показателя 2 увеличивались в 13,080 раза. При увеличении показателя "Частота рвоты (раз/за сутки)" на 1 шансы показателя 2 уменьшались в 1,184 раза. При оценке показателя "Метеоризм (вздутие живота): 1 - есть, 0 - нет" шансы показателя 2 уменьшались в 9,298 раза. При увеличении показателя "максимальная частота стула (раз/за сутки)" на 1- шансы показателя 2 уменьшались в 1,408 раза. При увеличении показателя "СОЭ" на 1 - шансы показателя 2 увеличивались в 1,113 раза. При оценке показателя "Дегидратация легкой степени" шансы показателя 2 увеличивались в 12,139 раза. При оценке показателя "Уровень лимфоцитов" шансы показателя 2 уменьшались в 23,822 раза. При оценке показателя "Форма тяжести" шансы показателя 2 уменьшались в 196,409 раза. Данные приведены в Таблице 14.

Таблица 14 – Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления показателя "Диагноз (COVID-19 и не-COVID-19 гастроэнтерит)"

Предикторы	Нескорректированные (Unadjusted)		Скорректированные (Adjusted)	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
Кашель: наличие кашля	7,078; 4,297 – 11,658	< 0,001*	13,080; 5,737 – 29,815	< 0,001*
Частота рвоты (раз/за сутки)	0,924; 0,870 – 0,981	0,010*	0,845; 0,763 – 0,935	0,001*
Метеоризм: 1 - есть, 0 - нет	0,179; 0,101 – 0,316	< 0,001*	0,108; 0,045 – 0,259	< 0,001*
максимальное количество дефекаций за сутки	0,718; 0,649 – 0,795	< 0,001*	0,710; 0,605 – 0,835	< 0,001*

Продолжение таблицы 14

Предикторы	Нескорректированные (Unadjusted)		Скорректированные (Adjusted)	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
СОЭ, мм/ч	1,074; 1,041 – 1,107	< 0,001*	1,113; 1,063 – 1,166	< 0,001*
Дегидратация легкой степени: 1 - есть, 0 - нет	2,684; 1,502 – 4,792	0,001*	12,139; 4,293 – 34,329	< 0,001*
Дегидратация средней/тяжелой степени: 1 - есть, 0 - нет	0,431; 0,141 – 1,322	0,141	1,538; 0,276 – 8,576	0,623
Лимфопения: 1 - есть, 0 - нет	0,159; 0,047 – 0,543	0,003*	0,042; 0,007 – 0,256	0,001*
Уровень лимфоцитов – нормальные значения: 1 - да, 0 - нет	0,155; 0,045 – 0,538	0,003*	0,032; 0,005 – 0,203	< 0,001*
Форма тяжести: 1 - среднетяжелая/тяжелая, 0 – легкая форма	0,012; 0,004 – 0,035	< 0,001*	0,005; 0,001 – 0,024	< 0,001*

* – влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$)

Графически полученные результаты сравнения представлены на Рисунке 7.

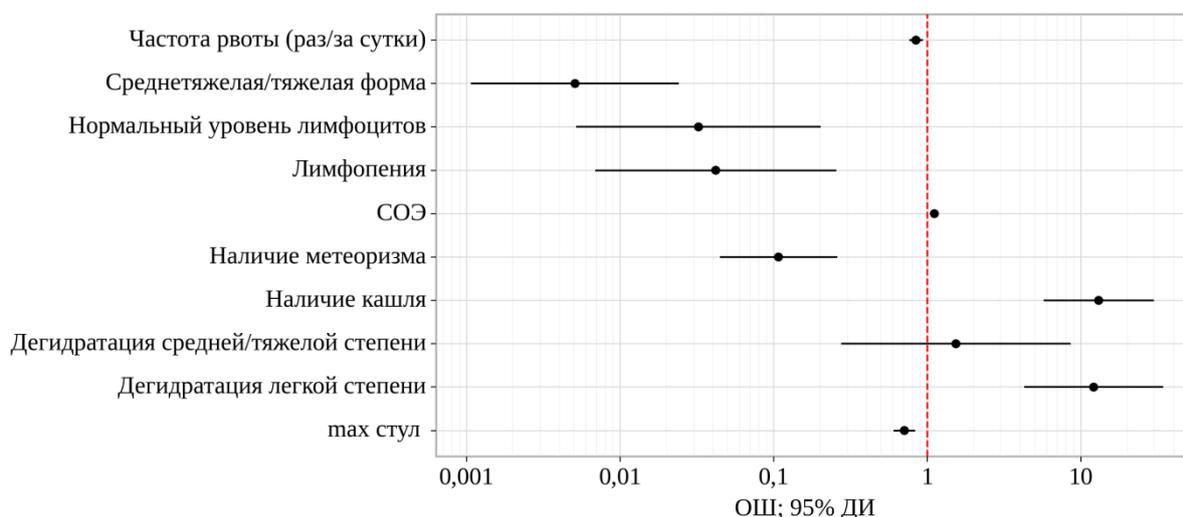


Рисунок 7 – Оценки отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых предикторов показателя "Диагноз (COVID-19 (справа от единицы) и не-COVID-19 гастроэнтерит (слева от единицы))"

При оценке зависимости вероятности диагноза от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (Рисунок 8).

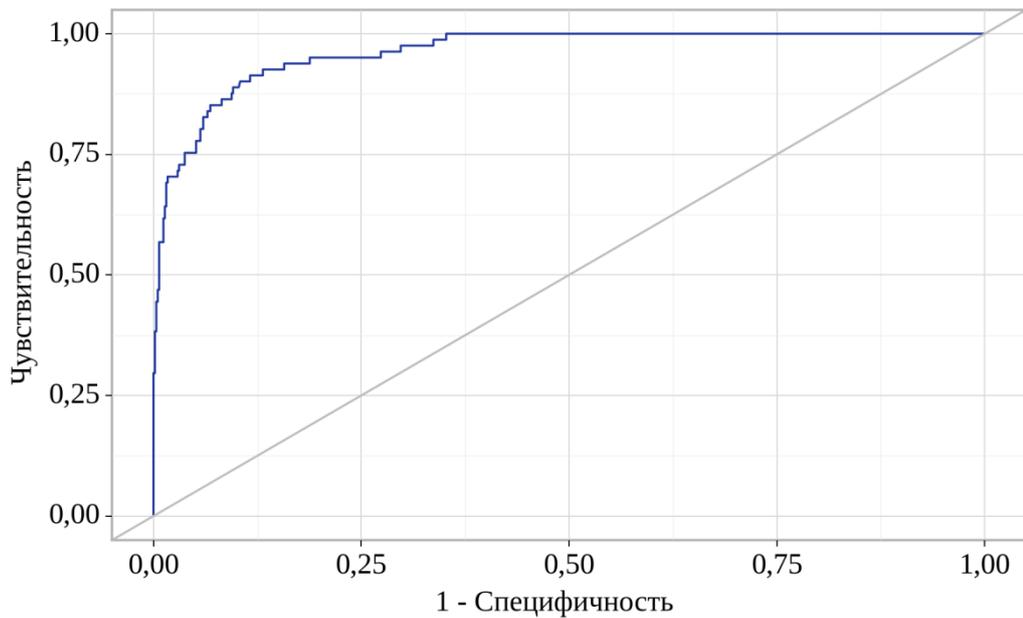


Рисунок 8 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности показателя "Диагноз (COVID-19 и не-COVID-19 гастроэнтерит)" от значения логистической функции P

Площадь под ROC-кривой составила $0,962 \pm 0,015$ с 95% ДИ: 0,933 – 0,991. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,124. COVID-19 прогнозировался при значении логистической функции P выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 91,4% и 88,4%, соответственно.

Далее, на основании полученных данных, для удобства использования в практическом здравоохранении, был разработан «Калькулятор оценки вероятности COVID-19 у детей с клиническими проявлениями острого гастроэнтерита» (приложение 1), использовать который можно, пройдя по ссылке <https://fluctio.ru/calc/calc-covid-gastro.html>:

Работоспособность предложенной модели было решено оценить на экзаменационной выборке, в рамках которой было отобрано 70 пациентов: 35 с диагнозом COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями и в пару каждому из них 35

детей с ОКИ вирусной этиологии (32 пациента с ротавирусной инфекцией, 3 с норовирусной), госпитализированных в ГАУЗ РКИБ в период с октября 2023 по январь 2024 года. Для сокрытия лабораторно подтвержденного диагноза было проведено «ослепление». Каждому пациенту на основе клинико-лабораторных данных, известных при поступлении, проводили диагностику по предложенному алгоритму. Согласно проведенному исследованию, в 90% случаев (63/70) калькулятор позволил верно оценить вероятность COVID-19, а в 7 из 70 представил ошибочный результат. Из них 4 случая ротавирусной инфекции были неверно расценены как COVID-19, в 3 случаях лабораторно подтвержденный COVID-19 был отнесен к проявлениям вирусной диареи.

Таким образом, для клинической картины COVID-19 в дебюте более характерна манифестация катарально-респираторного синдрома (у 65%, 78/120 детей), а также у более половины пациентов (52,5%, 63/120, $p < 0,001$) - выраженная лихорадочная реакция с температурой выше 39°C . Наличие этих синдромов в сочетании с гастроэнтеритом увеличивает шансы выявления SARS-CoV-2 в качестве этиологического фактора развития заболевания в 10-30 раз. При классических вирусных диареях, напротив, в дебюте заболевания преобладал синдром поражения ЖКТ: частота эпизодов жидкого стула и рвоты была выше, избыточное газообразование, боли в животе регистрировали значимо чаще ($p < 0,05$). Наличие этих симптомов уменьшает шансы выявить COVID-19 в 2-3 раза. Поражение верхних отделов ЖКТ чаще наблюдали при рота-, норовирусных ОКИ (77% против 60%, $p = 0,004$), вовлечение дистальных отделов ЖКТ - при SARS-CoV-2-инфекции (40% против 22,5%, $p < 0,001$). При рота-/норовирусных гастроэнтеритах чаще диагностировали обезвоживание и кетоацидоз ($p < 0,001$), наличие подобных нарушений при поражении верхних отделов ЖКТ, увеличивает шансы исключить COVID-19 в качестве причины развития заболевания в 3-5 раз.

3.3. Дифференциальная диагностика между COVID-19 и бактериальными острыми кишечными инфекциями, протекающих с поражением нижних отделов желудочно-кишечного тракта

С учетом того, что при инфицировании SARS-CoV-2 нередко развивается клиника поражения дистальных отделов ЖКТ, в период с января по декабрь 2022 года из детей, госпитализированных в ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница им. проф. А.Ф. Агафонова» МЗ РТ с лабораторно подтвержденным диагнозом «COVID-19», было отобрано 48 пациентов с клиникой дистального колита. Стандартное обследование пациентов, направленное на расшифровку этиологии ОКИ, включавшее бактериологическое обследование, ПЦР- и ИХА-диагностику, дало отрицательный результат. На основании этого, был сделан вывод, что развившаяся симптоматика была связана с инфицированием SARS-CoV-2 (моноинфекция). Далее в пару каждому пациенту основной группы был подобран ребенок соответствующего возраста и пола, с лабораторно подтвержденным диагнозом бактериальной диареи и клиникой поражения толстой кишки.

Медиана возраста пациентов в группе COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями составила 7 месяцев (МКР 0,35-2 года), в группе бактериальных диарей (БД) – 9 месяцев (МКР 0,7-2 года), $p=0,949$. Детей до года было 62,5% (30/48), от года до трех лет 16,7% (8/48), от трех до семи – 8,3% (4/48), старше семи – 12,5% (6/48), в обеих группах поровну в соответствии с критериями «попарного» отбора. Доля девочек в группах составила 39,6% (19/48).

В группе БД клиника поражения нижних отделов ЖКТ была связана с инфицированием патогенной кишечной флорой, что являлось условием отбора. Этиологическая структура возбудителей ОКИ у пациентов в группе сравнения была следующей: у 79,2% (38/48) заболевание было вызвано сальмонеллами, 20,8% (10/48) – кампилобактерами.

При бактериальных ОКИ дети поступали в стационар на более ранних сроках от начала заболевания (Me 2 дня, МКР 1-4), $p=0,691$, в тоже время продолжительность госпитализации была в этой группе статистически значимо большей, $p=0,035$ (Таблица 15).

С проявлений кишечного синдрома COVID-19 дебютировал у 41,7% (20/48) детей основной группы, у остальных пациентов (58,3%, 28/48) заболевание началось с симптомов острой респираторной инфекции. У 14,6% (7/48) детей этой же группы признаки поражения дыхательной системы отсутствовали, т.е. у них COVID-19 протекал исключительно с клиникой острой кишечной инфекции (Таблица 15).

Таблица 15 - Сравнительная клиническая характеристика пациентов с колитами, обусловленными SARS-CoV-2 и бактериальными возбудителями

Признак	COVID-19 (n=48)		Бактериальные ОКИ (n=48)		p ¹
	абс.знач.	%	абс.знач.	%	
Количество детей с БЭН	4	8,3	4	8,3	
Количество детей с паратрофией	4	8,3	-	-	
Наличие сопутствующей патологии	19	39,6	29	60,4	0,041
Отношение шансов, доверительный интервал ² (ОШ, ДИ)	0,43, ДИ 0,19-0,97				
День болезни на момент госпитализации, Me, МКР ³	3	2-5	2	4,5	
Длительность госпитализации, Me, МКР	5	4-6	7	5-9	0,035
Легкая форма заболевания	15	31,3	-	-	
Среднетяжелая форма	33	68,7	46	95,8	<0,001
ОШ, ДИ	0,09, ДИ 0,02-0,447				
Тяжелая форма	-	-	2	4,2	
Катарально-респираторный синдром	41	85,4	7	14,6	<0,001
ОШ, ДИ	34,3, ДИ 11,04-106,58				
Тахипноэ	9	18,8	-	-	
Дыхательная недостаточность (снижение Sp <95%)	2	4,2	-	-	
Количество детей с t тела до 37,2 °С	5	10,4	8	16,7	
Количество детей с t тела 37,2-37,9 °С	6	12,5	5	10,4	
Количество детей с t тела 38-38,9 °С	22	45,8	9	18,8	0,004
ОШ, ДИ	3,67, ДИ 1,4-9,2				
Количество детей с t тела 39 °С и выше	15	31,3	26	54,2	0,023
ОШ, ДИ	0,39, ДИ 0,17-0,89				
Продолжительность лихорадки	4	3-5	4,5	2-6	

Продолжение таблицы 15

Признак	COVID-19 (n=48)		Бактериальные ОКИ (n=48)		p
	абс.знач.	%	абс.знач.	%	
Гастроэнтероколит ОШ, ДИ	28	58,3	16	33,3	0,014
	2,8, ДИ 1,22-6,42				
Энтероколит ОШ, ДИ	20	41,7	32	66,7	
	0,35, ДИ 0,15-0,81				
Наличие крови в стуле ОШ, ДИ	4	8,3	31	64,6	<0,001
	0,05, ДИ 0,01-0,16				
Мах частота стула, Ме, МКР ОШ, ДИ	4	3-5	7	5-10	<0,001
	0,53, ДИ 0,14-1,95				
Длительность стула, дней, Ме, МКР	4	3-6	7	5-10	<0,001
Метеоризм	18	37,5	25	52,1	
Боли в животе	20	41,7	21	43,8	
Количество детей с синдромом рвоты ОШ, ДИ	23	47,9	13	27,1	0,035
	2,47, ДИ 1,05-5,8				
Мах частота рвоты, Ме, МКР	1	0-3	0	0-1,5	0,014
Длительность рвоты, дней, Ме, МКР	1	0-2	0	0-1	0,044
Обезвоживание ОШ, ДИ	32	66,7	14	29,2	<0,001
	4,85, ДИ 2,04-11,53				
Кетоацидоз	9	18,8	8	16,7	

¹ p – уровень статистической значимости различий. Представлены только статистически значимые различия.

² ОШ, ДИ – вероятность выявить вирусную (SARS-CoV-2) природу заболевания, выбраны только признаки, необходимые для ранней (долабораторной) диагностики

³ Ме, МКР – медиана/межквартильный размах

Количество пациентов с дефицитом массы тела было равным. Так, в основной группе у 3 детей была зафиксирована гипотрофия была 1 степени, у одного – второй, а в группе БД первую степень БЭН диагностировали у 1 ребенка, вторую – у 2 и третью – у 1 ребенка. Средние показатели массы тела между группами статистически значимо не различались, $p=0,737$. Сопутствующая патология чаще наблюдалась у детей в группе сравнения, $p=0,041$. Она была представлена преимущественно нарушением кишечного биоценоза, имевшего место до наступления настоящего заболевания, кроме того, отмечалось наличие атопического дерматита, анемии легкой степени, дисметаболической нефропатии, дискинезии желчевыводящих путей, неврологической патологии. На искусственном или смешанном вскармливании находились 30% (9/30) детей первого года жизни в основной группе и 66,7% (20/30) - в группе сравнения, $p=0,014$.

Катарально-респираторный синдром ожидаемо чаще регистрировался у пациентов с COVID-19, $p < 0,001$. У двух детей этой группы заболевание сопровождалось развитием выраженной дыхательной недостаточности со снижением сатурации крови кислородом ниже 94%. Наличие симптомов поражения верхних дыхательных путей у больных с колитом, увеличивало шансы диагностировать COVID-19 в 34 раза (ОШ 34,3, ДИ 11,04-106,58).

Бактериальные диареи в среднетяжелой форме протекали статистически значимо чаще, чем у детей с COVID-19, $p < 0,001$, у двух детей группы БД регистрировалась тяжелую форму заболевания.

Выраженность лихорадочной реакции также была большей у детей с бактериальными поражениями ЖКТ, у 54,2% (26/48) пациентов этой группы наблюдалась пиретическая температура, при COVID-19 количество таких детей не превышало 31,3% (15/48), $p = 0,023$. Повышение температуры тела в пределах 38-39 °C увеличивало шансы выявить SARS-CoV-2-ассоциированную диарею почти в 3,7 раз (ОШ 3,67, ДИ 1,4-9,2).

Изолированный колит не был зарегистрирован ни у одного пациента, причем независимо от этиологии заболевания. При COVID-19 чаще диагностировался гастроэнтероколит (у 58,3%, 28/48 против 33,3, 16/48), при бактериальных диареях – энтероколит (66,7%, 32/48 против 41,7%, 20/48), $p = 0,014$. Наличие признаков поражения ЖКТ на всем его протяжении увеличивало шансы выявить вирусную природу заболевания практически в 3 раза (ОШ 2,8, ДИ 1,22-6,42), наличие крови в стуле – снижало эту вероятность почти в 20 раз (0,05, ДИ 0,01-0,16).

Для бактериальных колитов была более характерна выраженность диарейного синдрома: частота дефекаций и продолжительность жидкого стула превышала таковую при COVID-19 ($p < 0,001$). В свою очередь, наличие рвоты (кратность и продолжительность), симптомы обезвоживания чаще наблюдались при диарее, ассоциированной с COVID-19, $p < 0,05$. Наличие синдрома рвоты увеличивало вероятность подтверждения SARS-CoV-2-инфекции почти в 5 раз (ОШ 4,85, ДИ 2,04-11,53).

Результаты лабораторных исследований представлены в Таблице 16.

Таблица 16 – Сравнительная характеристика результатов лабораторного обследования пациентов

Признак	COVID-19 (n=48)		Бактериальные ОКИ (n=48)		p ¹
	абс.знач.	%	абс.знач.	%	
Общеклинический анализ крови					
Лейкоцитоз	12	25	22	45,8	0,032
Отношение шансов, доверительный интервал, ОШ, ДИ ²	0,39, ДИ 0,16-0,93				
Лейкопения	7	14,6	2	4,2	
Нейтрофилез	22	45,8	24	50	
Нейтропения	2	4,2	-	-	
Лимфоцитоз	3	6,3	3	6,3	
Лимфопения	21	43,8	10	20,8	0,016
ОШ, ДИ	2,95, ДИ 1,2-7,27				
Снижение гемоглобина <110 г/л	13	27,1	9	18,8	
Число эритроцитов M, SD ³	4,3	0,5	4,8	0,5	<0,001
Общий анализ мочи					
Лейкоцитурия (>6 клеток)	6	12,5	11	22,9	
Протеинурия	5	10,4	21	43,8	<0,001
ОШ, ДИ	0,15, ДИ 0,05-0,44				
Копроцитограмма					
Наличие лейкоцитов > 5 в п/зр	48	100	48	100	
Наличие эритроцитов в п/зр	2	4,2	9	18,8	0,024
ОШ, ДИ	0,19, ДИ 0,03-0,92				
мальабсорбция	32	66,7	24	50	
Биохимический анализ крови <i>(показаны только статистически значимые различия)</i>					
СРБ - 5-20 мг/л	11	22,9	21	43,8	0,031
	0,38, ДИ 0,16-0,92				
СРБ > 20 мг/л	15	31,3	26	54,2	0,024
	0,38, ДИ 0,17-0,89				

¹ p – уровень статистической значимости различий

² ОШ, ДИ – вероятность выявить вирусную (SARS-CoV-2) природу заболевания, выбраны только признаки, необходимые для ранней (долабораторной) диагностики

³ M/SD – среднее арифметическое/стандартное отклонение

При диареях, связанных с инфицированием SARS-CoV-2, в сравнении с бактериальными ОКИ, реже регистрировался лейкоцитоз (p=0,032), чаще лимфопения (p=0,016). Результаты проведенных исследований показали, что наличие лимфопении увеличивает вероятность диагноза COVID-19 в 3 раза (ОШ 2,95, ДИ 1,2-7,27).

Повышение уровня СРБ, протеинурия и эритроциты в стуле статистически значимо чаще выявлялись у пациентов с бактериальными диареями.

Изменения кишечной микробиоты у пациентов с проявлениями дистального колита при COVID-19 сопровождались снижением роста индигенной микрофлоры

у 100% и избыточной пролиферацией условно-патогенных микроорганизмов у 87,5% (42/48) обследованных.

В рамках исследования проведена оценка возможной корреляции диагноза с изучаемыми клинико-лабораторными характеристиками. Полученные результаты представлены в Таблице 17.

Таблица 17 – Взаимосвязь между изучаемыми показателями и причиной, вызвавшей заболевание (представлена только статистически значимая корреляция)

«Диагноз» - признак	Коэффициент корреляции ρ Спирмена
Возраст	0,74, $p < 0,001$
Длительность госпитализации	0,24, $p = 0,015$
Форма тяжести	0,43, $p < 0,001$
Мах частота стула	0,52, $p < 0,001$
Продолжительность диареи	0,44, $p < 0,001$
Мах частота рвоты	- 0,26, $p = 0,009$
Продолжительность рвоты	- 0,24, $p = 0,015$
Тописка	0,59, $p < 0,001$
Обезвоживание	- 0,31, $p = 0,002$
Количество эозинофилов в ОАК	- 0,30, $p = 0,003$
Количество эритроцитов в ОАК	0,45, $p < 0,001$

С учетом выявленных статистически значимых различий, используя метод бинарной логистической регрессии, была разработана прогностическая модель для определения вероятности диареи, ассоциированной с SARS-CoV-2 у детей с клиническими проявлениями энтероколита. Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 64,9% наблюдаемой дисперсии показателя "Диагноз (COVID-19 и не-COVID-19 энтероколит)".

При оценке показателя "Сопутствующая патология" шансы диареи, вызванной SARS-CoV-2 (COVID-диарея, CD) уменьшались в 4,827 раза. При оценке показателя "Дегидратация" шансы CD увеличивались в 6,066 раза. При оценке показателя "Кровь в стуле" шансы CD уменьшались в 11,627 раза. При увеличении показателя "Частота стула (раз/за сутки)" на 1 шансы CD уменьшались в 1,411 раза. Данные приведены в Таблице 18.

Таблица 18 – Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления показателя "Диагноз (COVID-19 и не-COVID-19 энтероколит)"

Предикторы	Нескорректированные (Unadjusted)		Скорректированные (Adjusted)	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
Наличие сопутствующей патологии	0,325; 0,140 – 0,751	0,008*	0,207; 0,055 – 0,784	0,020*
Обезвоживание	4,400; 1,870 – 10,360	0,001*	6,066; 1,690 – 21,780	0,006*
Кровь в стуле (гемоколит)	0,050; 0,015 – 0,163	< 0,001*	0,086; 0,018 – 0,401	0,002*
Частота стула (раз/за сутки)	0,684; 0,571 – 0,820	< 0,001*	0,709; 0,560 – 0,896	0,004*

* – влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$)

Графически полученные результаты сравнения представлены на Рисунке 9.

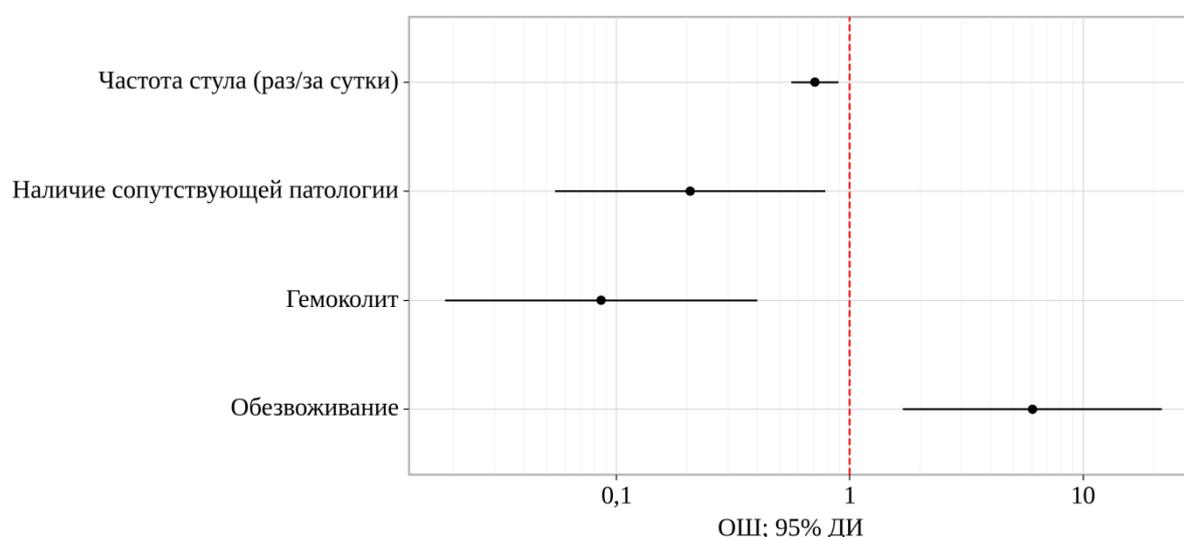


Рисунок 9 – Оценки отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых предикторов показателя "Диагноз (COVID-19 (справа от единицы) и не-COVID-19 энтероколит (слева от единицы))"

При оценке зависимости вероятности «не-COVID-19» энтероколита от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (Рисунок 10).

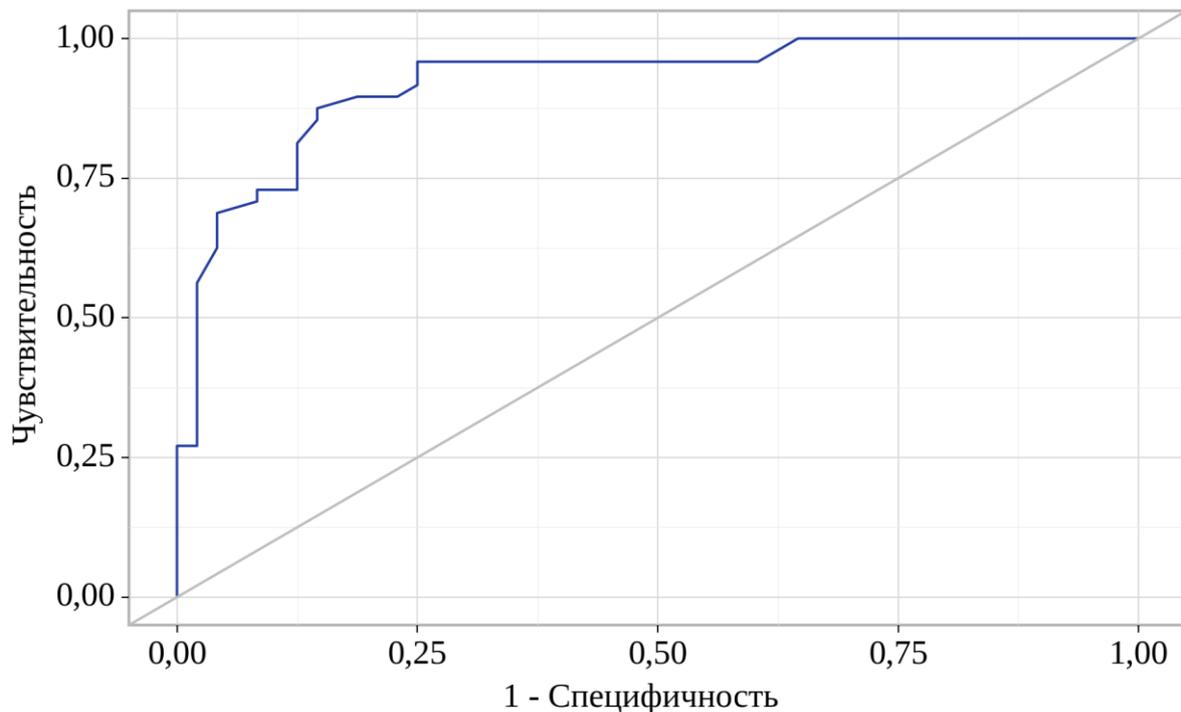


Рисунок 10 - ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности показателя "Диагноз (COVID-19 и не-COVID-19 энтероколит)" от значения логистической функции P

Площадь под ROC-кривой составила $0,922 \pm 0,029$ с 95% ДИ: 0,866 – 0,979. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,523. COVID-19 прогнозировали при значении логистической функции P выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 87,5% и 85,4%, соответственно.

На основании полученных данных, был разработан «Калькулятор оценки вероятности COVID-19 у детей с клиническими проявлениями острого энтероколита» (приложение 2), который можно использовать, пройдя по ссылке <https://fluctio.ru/calc/calc-covid-kolit.html>. Применение данного калькулятора позволяет оптимизировать работу приемно-диагностического отделения инфекционного стационара, а также врачей амбулаторного звена, оказывающих первичную медико-санитарную помощь.

Работоспособность предложенной модели было решено оценить на экзаменационной выборке, в рамках которой было отобрано 50 пациентов: 25 с диагнозом COVID-19, сопровождающимся дистальным колитом и в пару каждому из них 25 детей с бактериальной диареей (22 пациента с сальмонеллезом, 3 пациента с кампилобактериозом), госпитализированных в ГАУЗ РКИБ в период с октября 2023 по январь 2024 года. Для сокрытия лабораторно подтвержденного диагноза было проведено «ослепление». Каждому пациенту на основе клинико-лабораторных данных, известных при поступлении, проводилась диагностика по алгоритму. Согласно проведенному исследованию, в 86% (43/50) калькулятор позволил верно оценить вероятность COVID-19, а в 7 из 50 был получен ошибочный результат. Из них 4 случая сальмонеллеза были неверно расценены как COVID-19, в 3 случаях лабораторно подтвержденный COVID-19 был отнесен к проявлениям бактериальной диареи.

Подводя итог приведенным данным, можно констатировать, что клиническая симптоматика поражения нижних отделов ЖКТ при COVID-19 у детей характеризуется менее выраженными лихорадкой ($p=0,004$) и проявлениями диарейного синдрома (меньшая частота и продолжительность эпизодов жидкого стула, $p<0,001$) в сравнении с ОКИ бактериальной этиологии. Наличие катарально-респираторного синдрома, рвоты и симптомов обезвоживания, напротив, увеличивает шансы диагностировать COVID-19 у таких пациентов в 34; 2,5 и 5 раз соответственно. У 14% пациентов с COVID-19 и клинической картиной дистального колита не наблюдалось признаков респираторного синдрома, а в 41% заболевание дебютировало с проявлений кишечного синдрома. Признаки инвазивной диареи при COVID-19 чаще развиваются у детей до года (62,5%).

3.4. Механизмы формирования диарейного синдрома при COVID-19

Поражение ЖКТ при COVID-19, по-видимому, имеет достаточно сложный многокомпонентный генез. Поскольку, этиология COVID-19 имеет вирусную при-

роду, можно предположить, что диарея при этом заболевании должна носить осмотический характер. Следует отметить, что тяжелая дегидратация у пациентов с COVID-19 не наблюдалась, в то же время у 3,3% госпитализированных отмечались признаки дегидратации 2 степени, что может указывать на секреторный характер диареи. Одновременно, было показано, что частота манифестации колитического синдрома при COVID-19 фиксируется статистически значимо чаще, чем при классических вирусных ОКИ, следовательно, нельзя исключать инвазивный механизм формирования диарейного синдрома. Вместе с тем, выраженные дисбиотические изменения кишечной микробиоты, выявляемые у обследованных пациентов, также могут быть причиной развития инвазивной диареи, тем более что колитический синдром значимо чаще регистрировался у детей до года в сравнении с пациентами других возрастных групп.

В рамках проводимого исследования была предпринята попытка оценить ведущий патогенетический механизм развития диареи при COVID-19. Для решения поставленной задачи было отобрано 40 пациентов с моноинфекцией SARS-CoV-2, сопровождающейся симптомами поражения ЖКТ. Группу сравнения составили 40 детей: с ротавирусной инфекцией 37 человек и 3 ребенка с норовирусной инфекцией.

Наличие осмотического и секреторного компонентов диареи оценивались по остаточной осмолярности стула, наличию в нем углеводов и рН, а инвазивного варианта – по уровню кальпротектина, наличию лейкоцитов (≥ 8) и эритроцитов в копроцитограмме. Данные приведены в Таблице 19.

Таблица 19 – Результаты дополнительных лабораторных исследований фекалий и копроцитограммы у пациентов с COVID-19 и рота-/норовирусными инфекциями для определения механизма развития диареи

Признак	Возбудитель ОКИ				p*
	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	

Продолжение таблицы 19

Признак	Возбудитель ОКИ				p
	SARS-CoV-2 n=40		РВ/НВ (37/3) n=40		
	абс.ч.	доля, %	абс.ч.	доля, %	
остаточная осмолярность стула <50 мОсм/кг	-	-	3	7,5	
«углеводы в кале» положительный	22	55	26	65	
pH кала $\leq 5,5$	-	-	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	

*p – уровень статистической значимости различий

Полученные результаты свидетельствуют о том, что ведущим в патогенезе диареи, вызванной SARS-CoV-2, все же следует считать осмотический механизм, что подтверждается преобладающей частотой регистрации случаев высокой остаточной осмолярности стула (более 100 мОсм/кг). Подобные изменения в группе пациентов с COVID-19 наблюдались в 85% случаев (34/40), что было даже чаще, чем у пациентов с рота-/норовирусными инфекциями (80%, 32/40), однако статистически значимой разницы показателей выявить не удалось ($p > 0,05$). Тест на избыточное количество углеводов в кале (проба Бенедикта) показал меньшее количество положительных результатов в обеих группах. Возможно, это связано с меньшей, по сравнению с определением остаточной осмолярности стула, чувствительностью методики. Хотя, необходимо отметить, что и pH стула менее 5,5 наблюдалась всего у 3 пациентов с ротавирусным поражением ЖКТ.

Секреторная диарея, которой соответствует уровень остаточной осмолярности стула менее 50 мОсм/кг, в рамках проводимого исследования у пациентов с COVID-19 не наблюдалась. Важно отметить, что результаты лабораторного обследования при этом согласуются с данными клинических наблюдений. Известно, что именно секреторная диарея «ответственна» за развитие выраженной дегидратации и, соответственно, тяжелых форм заболевания [59, 255]. Подобные случаи в ходе

проводимого исследования были зарегистрированы только у больных с ротавирусными гастроэнтеритами. При диарее, связанной с инфицированием SARS-CoV-2, не было зафиксировано ни тяжелых форм заболевания (обусловленных кишечным синдромом), ни обезвоживания, соответствующего 7 и более баллам по шкале CDS, не было также выявлено и больных с остаточной осмолярностью стула менее 50 мОсм/кг. В свою очередь, в группе пациентов с классическими вирусными ОКИ 3 пациента имели лабораторные признаки секреторной диареи, что соответствовало количеству тяжелых форм заболевания в группе. Следует отметить, что и в литературе случаи тяжелого обезвоживания при острой SARS-CoV-2 инфекции к настоящему времени не описаны.

Лабораторные признаки синдрома мальабсорбции выявлялись у наблюдаемых пациентов одинаково часто, у 70% (28/40) и 77,5% (31/40) в основной и группе сравнения соответственно.

Статистически значимые различия между основной группой и группой сравнения были получены только при исследовании фекального кальпротектина. Количество положительных результатов среди больных COVID-19 было статистически значимо большим (37,5% против 17,5%, $p=0,046$). Это подтверждается и клиническими наблюдениями – детей с клиникой поражения нижних отделов ЖКТ, а соответственно, с экссудативной (инвазивной) диареей в группе, инфицированных SARS-CoV-2, было статистически значимо больше ($p=0,004$).

Предполагают, что причиной развития инвазивной диареи при COVID-19 может быть нарушение кишечного микробиоценоза, в связи с этим в рамках настоящего исследования была предпринята попытка оценить характер микробиологических нарушений у наблюдаемых пациентов.

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 выявлялся избыточный рост условно-патогенной флоры.

В свою очередь, в группе детей с рота-/норовирусными диареями у 27,5% (11/40) состояние кишечной микробиоты значимо не отличалось от нормы. Избыточный рост условно-патогенных бактерий в этой группе выявили только у 25% (10/40) обследованных, что статистически значимо меньше чем у детей с COVID-19, $p < 0,001$. Основные характеристики микрофлоры кишечника у пациентов обеих групп представлены на Рисунке 11.

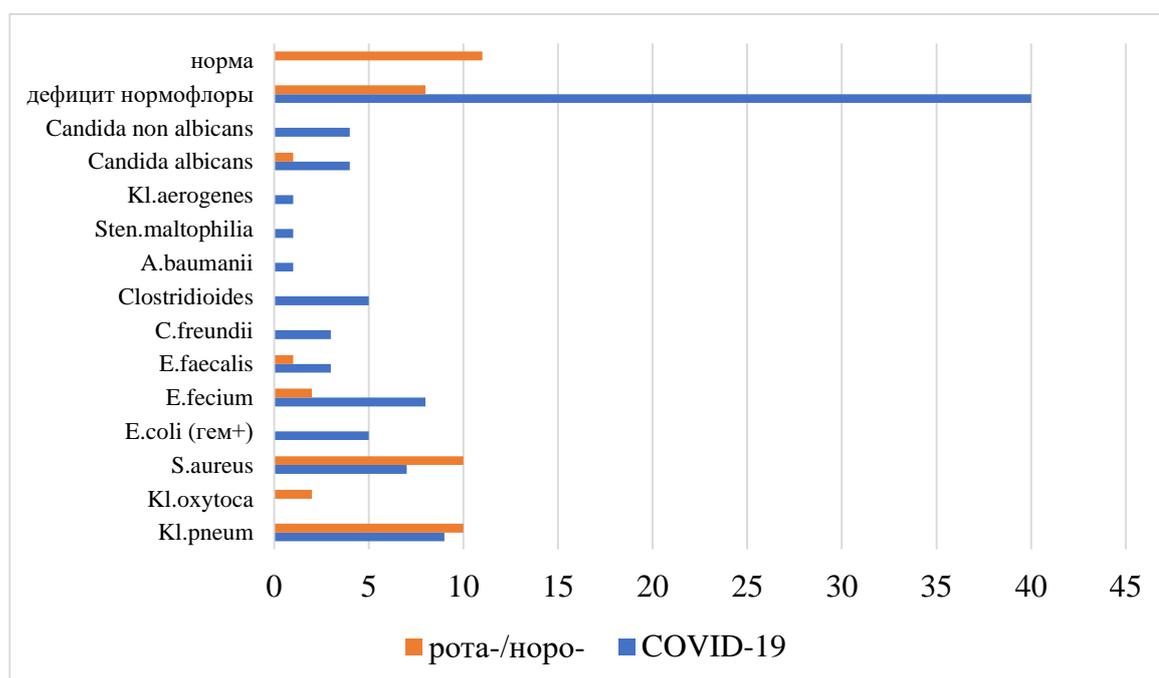


Рисунок 11 – Характеристика микробиоценоза кишечника у пациентов в зависимости от этиологии заболевания (в абсолютных значениях, в каждой группе N=40).

Выявленные различия при сравнении групп пациентов с COVID-19 и рота-, норовирусными диареями, вполне вероятно, являются одной из причин нередко встречающихся колитов у больных, инфицированных SARS-CoV-2. Это предположение подтверждается еще и тем, что преобладающий возраст детей с COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями – первый год жизни, а именно в этой возрастной группе дисбиотические изменения микробной флоры кишечника могут иметь выраженные клинические проявления [6, 44].

Таким образом, диарея при COVID-19 носит, в большинстве случаев (у 85%), характер осмотической, но более чем у трети пациентов (37,5%) имеются клинико-лабораторные проявления эксудативной (инвазивной) диареи. Одной из причин значимо более частой манифестации дистального колита в клинической картине COVID-19 можно считать избыточный рост УПФ на фоне дефицита нормофлоры.

3.5. Оценка эффективности включения низкоуглеводной диеты и пробиотических препаратов в схему лечения больных COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями

Традиционно, схемы терапии любых инфекционных заболеваний, наряду с этиотропным, включают патогенетическое и симптоматическое направления лечения. Основываясь на полученных результатах, касающихся изучения ведущих механизмов формирования диареи и нарушения микробиоты кишечника при инфицировании SARS-CoV-2, была предпринята попытка оценить эффективность включения в стандартный алгоритм лечения ребенка с COVID-19 низкоуглеводной диеты и пробиотических препаратов. Исследование проводилось ретроспективно на основе данных Медицинских карт стационарного больного. В основную группу, лечение которых включало диету с максимальным исключением углеводов и назначение пробиотических препаратов, содержащих лакто- и бифидобактерии (в т.ч. штаммы *L.casei*, *L.rhamnosus*, *L.acidophilus*, *B.breve*, *B.infantis*, *B.longum*), были включены 20 пациентов (исследуемая группа). Контрольную группу составили 20 детей, которых не переводили на безлактозные смеси (при условии искусственного вскармливания) и которые не получали с момента поступления в стационар плавно пробиотики. Срок наблюдения составил в среднем 120 часов (5 суток) – до момента выписки. В качестве «конечных точек» использовались кратность эпизодов стула и рвоты, наличие абдоминального синдрома и избыточного газообразования, длительность пребывания больного в стационаре. Все пациенты переносили заболевание в среднетяжелой форме, больные с гемоколитами в данный раздел исследования не включались.

Исходные данные пациентов, включенных в исследование представлены в Таблице 20.

Таблица 20 – Клиническая характеристика COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями у детей на момент включения в исследование (n=40)

Признак	ИГ, n=20	КГ ¹ , n=20	p ²
	абс.число наблюдений		
возраст: до года	10	12	
1-3 года	6	5	
старше 3 лет	4	3	
пол: мальчики	8	10	
гастроэнтерит	5	7	
гастроэнтероколит	10	4	0,047
энтерит, энтероколит	5	9	
частота стула, Ме; МКР	3,5; 1-5	4; 3-5	
частота рвоты, Ме; МКР	3; 0-6	3; 0-5	
число детей с абдоминальным синдромом	7	6	
число детей с избыточным газообразованием	11	9	
число детей с лихорадкой выше 38 ⁰ С	12	16	
число детей с обезвоживанием	13	10	

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

² - представлены только статистически значимые различия

Группы на момент включения в исследование были сопоставимы по полу, возрасту и основным клиническим характеристикам поражения ЖКТ. Статистически значимые различия наблюдались только по признаку «гастроэнтероколит». Такой вариант поражения ЖКТ чаще регистрировался в исследуемой группе. Эффективность лечения оценивалась по клинической картине на момент выписки больного из стационара. Полученные результаты представлены в Таблице 21.

Таблица 21 – Частота регистрации и продолжительность основных симптомов поражения ЖКТ у детей с COVID-19, получавших разные схемы терапии (n=40)

Продолжительность синдрома/симптома	ИГ ¹ , n=20	КГ, n=20	p ²
	доля в %, абс.число наблюдений на момент выписки из стационара		
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

Продолжение таблицы 21

Продолжительность синдрома/симптома	ИГ ¹ , n=20	КГ, n=20	p
	доля в %, абс.число наблюдений на момент выписки из стационара		
длительность пребывания больного в стационаре, в часах, Ме; МКР	108; 96-144	120; 96-158	

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

² - представлены только статистически значимые различия

Длительность диарейного синдрома в исследуемой группе была меньше, чем в группе контроля в среднем на 12 часов, но $p=0,076$. Вместе с тем, частота эпизодов жидкого стула статистически значимо снижалась при добавлении к стандартной схеме лечения низкоуглеводной диеты и пробиотических препаратов. Положительный эффект от предложенной схемы также наблюдали при оценке выраженности синдрома избыточного газообразования. Вероятно, отсутствие статистически значимых различий по длительности пребывания больного в стационаре и другим показателям связано с небольшим объемом выборки и ретроспективным дизайном исследования.

Таким образом, добавление к стандартной схеме лечения больных COVID-19 низкоуглеводной диеты в сочетании с пробиотическими препаратами показало свою эффективность в отношении купирования диарейного синдрома.

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

Проведенные ранее исследования показали возможность выделения РНК SARS-CoV-2 из образцов стула, анальных мазков и гистологических образцов желудочно-кишечного тракта у инфицированных пациентов [105, 116, 169, 270]. Это подтверждает факт того, что кишечник является вероятным местом репликации вируса. Косвенным подтверждением тому служит и высокая экспрессия АПФ2 на энтероцитах и колоноцитах. Очевидно, что прямое цитопатическое действие SARS-

CoV-2 может приводить к развитию диареи с поражением ЖКТ на всем протяжении, включая и дистальные его отделы.

В рамках данного исследования оценивалась частота выделения РНК SARS-CoV-2 из фекалий у 60 пациентов с COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями, из них лиц женского пола 45% (27/60), мужского - 55% (33/60). Лабораторные исследования (МАНК) проводили в динамике трехкратно: на момент поступления в стационар (острый период) – первый забор, через 5 дней - накануне выписки (второй забор) и через 2 недели после выписки из стационара (третий забор). Длительность клинического наблюдения составила 4 недели, что было обусловлено купированием клинической симптоматики к этому моменту у всех пациентов.

При поступлении в стационар, положительный результат исследования кала на наличие РНК SARS-CoV-2 был выявлен у 60% (36/60) пациентов. На момент выписки из стационара 13,3% (8/60) обследованных продолжали выделять РНК вируса с фекалиями. Необходимо отметить, что согласно действующим на момент проведения исследования Временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение Новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», выделение РНК вируса с фекалиями не предполагало ограничительных мероприятий в отношении выздоравливающих. Через 2 недели после выписки из стационара положительных результатов исследования фекалий на РНК SARS-CoV-2 выявлено не было. Полученные результаты представлены на Рисунке 12.

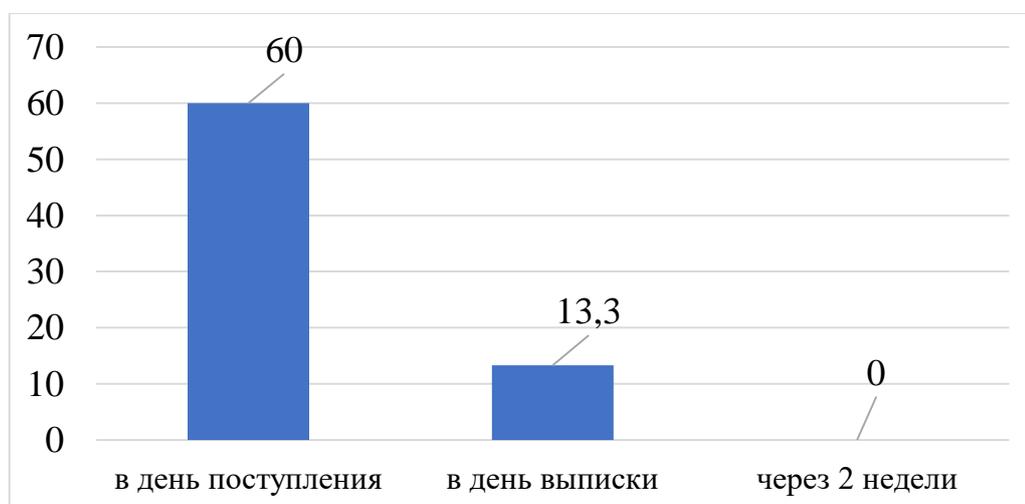


Рисунок 12 - Доля детей (в %) с положительным результатом обследования на выделение РНК SARS-CoV-2 со стулом (N=60).

У 20% (12/60) детей с выделением РНК SARS-CoV-2 из кала, заболевание протекало без поражения дыхательной системы, у них не было проявлений ни катарального, ни респираторного синдромов. Стоит отметить, что среди детей с отрицательным результатом исследования кала на РНК SARS-CoV-2 пациентов с изолированным кишечным синдромом не было. Поражение дистальных отделов кишечника регистрировали у 50% (18/36 и 12/24) детей, независимо от наличия или отсутствия РНК вируса в стуле.

В катамнезе проводилось наблюдение 36 пациентов, выделявшими со стулом РНК SARS-CoV-2 как минимум однократно. Из этой группы 75% (27/36) составляли дети первых двух лет жизни (Рисунок 13). Медиана продолжительности госпитализации составила 6 дней, МКР 3-9. Сопутствующие заболевания наблюдались у 36,1% (13/36) пациентов, среди них доля детей с атопическим дерматитом составила 11,1% (4/36), дисбактериозом кишечника 8,3% (3/36), неврологическими заболеваниями 8,3% (3/36), гипертрофией небных миндалин 2,8% (1/36), сердечно-сосудистыми заболеваниями - 5,5% (2/36).

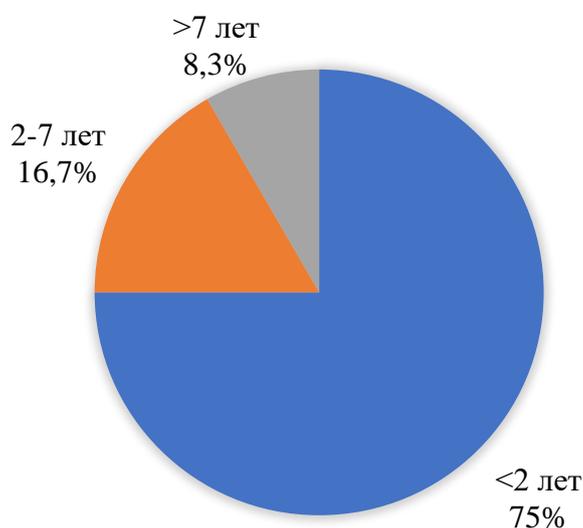


Рисунок 13 - Возрастная структура детей (в %), выделяющих РНК SARS-CoV-2 со стулом

В последующем у этой группы пациентов была детально проанализирована клиническая симптоматика в течение 28 дней после выписки из стационара с применением разработанной анкеты на основе валидированного опросника на платформе ISARIC с поправкой на детский возраст, которая включала 11 вопросов (Приложение 3).

Анализ полученных результатов показал, что подавляющее большинство пациентов, выделяющих РНК SARS-CoV-2 со стулом к 28 дню наблюдения оценивали самочувствие ребенка на 4 и 5 баллов. Только в 3 случаях состояние пациента оценивалось в 2 балла (Таблица 22).

Таблица 22 - Субъективная оценка состояния пациента по адаптированной анкете ISARIC (в баллах)

Субъективная оценка самочувствия пациента (от 0 до 5 баллов) ¹							
Баллы, б.	0 б.	1 б.	2 б.	3 б.	4 б.	5 б.	
Количество пациентов	0	0	4	0	13	19	
Субъективная оценка вялости пациентом (от 0 до 10 баллов) ²							
Баллы, б.	0 б.	1 б.	2 б.	3 б.	4 б.	5 б.	6 > б.
Количество пациентов	28	3	3	1	0	1	0

¹ – чем больше баллов, тем менее выражены симптомы постострого периода COVID-19

² – 0 баллов – отсутствие вялости, 10 баллов – выраженная вялость

Следует отметить, что значительное число пациентов (77,7%) по итогу наблюдения жалоб на вялость не предъявляли. Проявления незначительной вялости или слабости отмечали 19,4% пациентов (7/36), продолжительность данного состояния у большинства из них (71,5%) не превышала 14 дней. У 1 ребенка вялость оценивалась на 5 баллов в течение 3 недель, у него помимо слабости в течение 7 дней дополнительно наблюдали мелкопятнистую сыпь на кожных покровах туловища, конечностей и на протяжении 14 дней – ежедневно однократный жидкий стул с примесью слизи.

В ходе анализа клинической симптоматики в катамнезе, было установлено, что в течение всего месяца после выписки 52,7% (19/36) пациентов испытывали те

или иные симптомы вследствие перенесенной COVID-19 как минимум в одной из категорий (Рисунок 14). При этом о жалобах в 2-х категориях упоминали 19,4% (7/36), в 3-х и более 13,8% (5/36). Однако, следует отметить, что по итогу наблюдения ни один пациент не был госпитализирован повторно.



Рисунок 14 - Частота регистрации отдельных симптомов в период наблюдения после выписки из стационара (N=36, данные представлены в абсолютных значениях)

Таким образом, персистирующие или вновь появившиеся симптомы удалось сгруппировать в 7 основных категорий: лихорадка, вялость, повышенная возбудимость, экзантема, кашель, метеоризм, жидкий стул. Наибольшая частота и выраженность этих жалоб приходилась на первую неделю после выписки. В то же время у ряда пациентов (22,2%, 8/36) дебют указанной симптоматики происходил на 14-21 день после выписки. Продолжительность и сочетание приведенных симптомов широко варьировали за время наблюдения, и в целом по длительности не превышали 1 месяца. Важно отметить, что по итогу 28 дней наблюдения больные не отмечали жалоб, возникших впервые или длительно сохраняющихся после перенесенной инфекции, кроме 2 пациентов, у которых сохранялась вялость. Все пациенты спустя месяц с момента выписки из стационара считали себя полностью излечившимися после перенесенной COVID-19 (Рисунок 15).

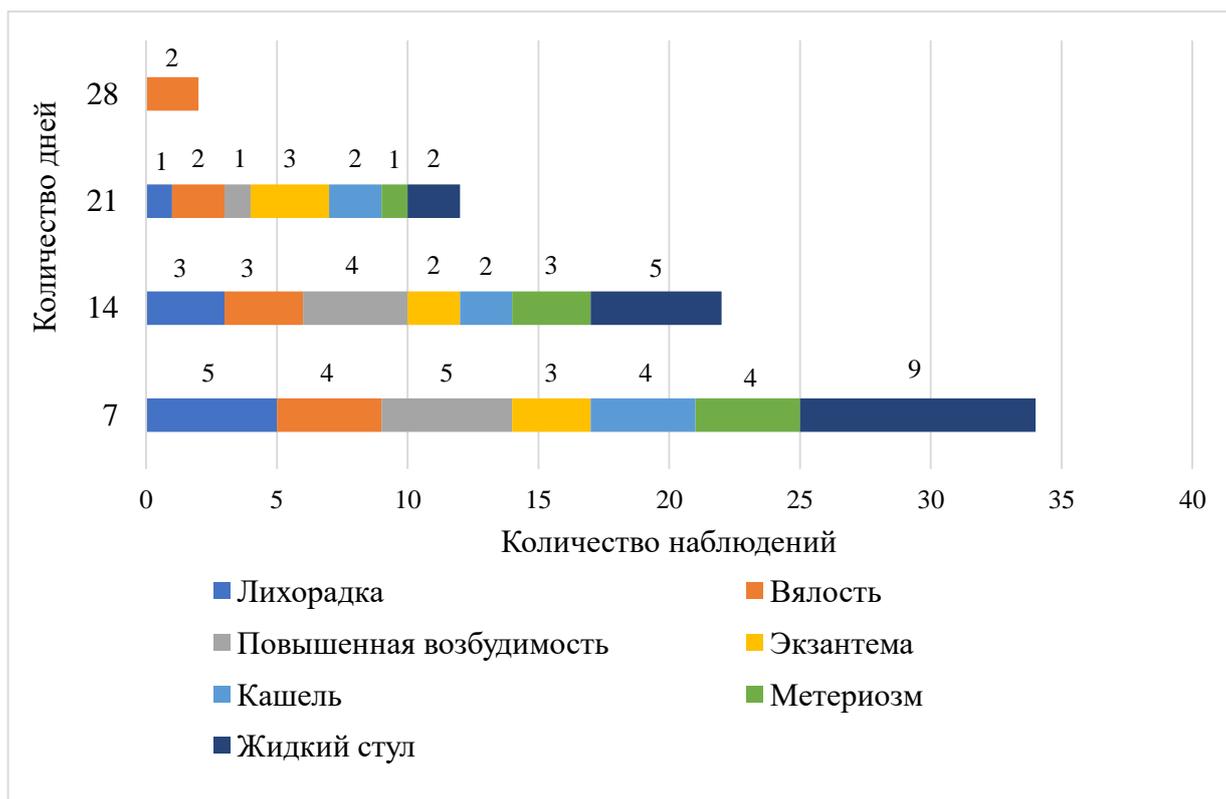


Рисунок 15 - Симптомы после перенесенного COVID-19 в период наблюдения (до 28 дней) после выписки из стационара (N=36, данные представлены в абсолютных значениях)

Несмотря на полиморфность клинической картины, у четверти пациентов (25%, 9/36) после выписки из стационара сохранялся диарейный синдром, который был наиболее выражен в первую неделю (рисунок 19). В среднем пациенты сообщали о 3-4 эпизодах жидкого стула за сутки. В последующем кратность жидкого стула снижалась, происходила нормализация консистенции и к концу периода наблюдения (28 дней) синдром диареи разрешился у всех детей полностью.

У 19,4% (7/36) пациентов регистрировались повторные эпизоды подъема температуры тела, у 3 из них – до фебрильных цифр (38,3-39,0°C). Длительность лихорадки не превышала 5 дней. У 2-х детей подобный эпизод наблюдался спустя 14 дней после перенесенной COVID-19, он наступил остро и сопровождался катаральным или кишечным синдромом. Таким образом, в данном случае нельзя исключить дебют иного инфекционного заболевания.

Повышенную возбудимость или капризность отмечали 22,2% (8/36) наблюдаемых пациентов, у 3 из них она сопровождалась беспокойным сном или бессонницей.

У 6 из 36 пациентов выявлялся синдром экзантемы, продолжительность которой составила от 5 до 14 дней. При этом у 2-х пациентов данная симптоматика была связана с обострением ранее выявленного атопического дерматита. Морфология сыпи варьировала в каждом отдельном случае, представляя собой пятнистую или пятнисто-папулезную сыпь.

Те или иные проявления сохраняющегося респираторного синдрома отмечали 19,4% (7/36) пациентов, его продолжительность варьировала от 2 до 14 дней. Из их числа только у 1 пациента отмечалась лихорадка до 38,3 °С продолжительностью 3 дня. Сочетание кишечного и респираторного синдромов в анамнезе не наблюдалось ни у одного ребенка.

Мы не выявили каких-либо значимых различий в продолжительности эпизодов жидкого стула, катарального синдрома, лихорадки и иных симптомов у пациентов выделявших РНК SARS-CoV-2 однократно и повторно.

Подводя итог, можно констатировать, что 60% детей с клиникой поражения ЖКТ на фоне COVID-19 выделяли РНК вируса из кишечника с фекалиями в первые дни заболевания. К концу первой недели от начала болезни, доля таких пациентов сократилась до 12,5%, через две недели – до нуля. Оценивая эпидемиологические последствия выделения РНК SARS-CoV-2 со стулом у пациентов в рамках проводимого исследования, был проанализирован анамнез в семьях выписанных детей. Сообщений о выявлении нового случая заболевания COVID-19 в течение месяца после выписки ребенка из стационара не было. Симптомы после перенесенного COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями отличались полиморфностью, однако важно отметить, что их продолжительность не превышала 1 месяца.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С декабря 2019 года внимание всего мирового сообщества было сосредоточено на сообщениях о случаях неизвестного ранее заболевания, протекающего с клинической картиной тяжелой пневмонии и выраженными признаками дыхательной недостаточности. В течение нескольких месяцев локальная вспышка в г. Ухань переросла в пандемию нового инфекционного заболевания, известного как COVID-19 (COronaVIrus Disease 2019). Параллельно с этими событиями, в феврале 2020 г. международный комитет по таксономии вирусов присвоил официальное название возбудителю – SARS-CoV-2. Этот возбудитель стал седьмым из семейства коронавирусов, вызывающим острое инфекционное заболевание у человека [112]. Инфицирование любым из описанных ранее сезонных коронавирусов формирует болезненное состояние с катаральным и респираторным синдромами нередко в сочетании с поражением ЖКТ. Первый опыт работы с больными COVID-19 не показал значимого распространения варианта заболевания с гастроинтестинальными проявлениями - начало пандемии характеризовалось массовой заболеваемостью с хорошо известной симптоматикой поражения нижних отделов респираторного тракта. Однако, с течением времени, стало понятно, что диарейный синдром при COVID-19 представляет собой распространенное явление.

В настоящее время установлено, что SARS-CoV-2 способен поражать ЖКТ. Частота регистрации диарейного синдрома среди пациентов, инфицированных вирусом, варьирует в зависимости от возраста, места жительства, времени заражения, штамма, вызвавшего заболевание и пр. [140, 214]. Так, по данным Оба J. с соавт. (2020) симптомы поражения ЖКТ имели 3-79% больных детей, подростков и взрослых в Китае [132]. В США и в Европе кишечный синдром у детей регистрировали в 21% случаев, в Юго-Восточной Азии (Гонконг) - у 18% заболевших [136, 140, 235].

Среди госпитализированных детей с диагнозом «COVID-19» в РКИБ г. Казани в период с декабря 2021 по июнь 2023 года частота поражения ЖКТ составила

45,4% (805/1770). Высокий процент пациентов с COVID-19, сопровождающегося диарейным синдромом в настоящем исследовании, вероятнее всего, был связан с особенностями выборки, поскольку учитывали только случаи, требовавшие стационарного лечения, в том числе и в связи с развитием диарейного синдрома. Кроме того, у части пациентов (45,1%, 101/224) в последующем были диагностированы микстинфекции – сочетание COVID-19 с классическими возбудителями ОКИ. Таким образом, если стандартизировать показатель «моноинфекция COVID-19», частота распространения «SARS-CoV-2-диареи» в проведенном исследовании составит около 20,5% (45,5% от 805/1770), что, в целом согласуется с данными других авторов. В тоже время, следует отметить, что существуют публикации, демонстрирующие высокую общую распространенность симптомов поражения ЖКТ на уровне 80-84% среди детей, инфицированных SARS-CoV-2 [235].

Микстинфекции среди наблюдаемых пациентов были представлены сочетанием COVID-19 и инфицированием ротавирусами (у 73 детей из 224 обследованных, 32,6%), норовирусами (1,8%, 4/224), сальмонеллами (1,8%, 4/224), кампилобактерами и условно-патогенной флорой (по 1,3%, 3/224 соответственно), гриппом (2,7%, 6/224) и несколькими (более 2-х) возбудителями (3,6%, 8/224). При сравнительном анализе особенностей клинической симптоматики моноинфекции и сочетанных поражений ЖКТ оказалось, что в подавляющем большинстве случаев преобладает клиника характерная для традиционных возбудителей ОКИ, SARS-CoV-2 «привносил» лишь более выраженный катарально-респираторный синдром.

В литературе описаны результаты единичных исследований, касающихся сочетанного течения SARS-CoV-2 и классических возбудителей инфекционных диарей. Чаще всего это работы, направленные на изучение распространенности и заболеваемости вирусными гастроэнтеритами, претерпевавшие изменения на фоне проводимых противоэпидемических мероприятий в период пандемии COVID-19 [106, 158, 210, 231, 260].

Исследований, касающихся анализа клинических особенностей течения COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями в сочетании с иными вирусными или бактериальными ОКИ крайне мало. В рамках обзора был осуществлен

поиск статей по базам данных PubMed, Scopus, eLibrary, используя ключевые слова «ко-инфекция», «SARS-CoV-2», «ротавирус», «норовирус», «сальмонеллез», «кампилобактериоз»; результаты показали, что количество таких статей очень ограничено. Только одна публикация указывала на отсутствие ко-инфекции SARS-CoV-2 и ротавирусов у 37 обследованных взрослых в Иране [198] и две – на сочетанное течение COVID-19 и сальмонеллеза (клиническое наблюдение) у взрослого и подростка в Пакистане [110, 273]. Таким образом, очевидно, что проблема изучения особенностей сочетанного течения COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями и других кишечных инфекций остается актуальной и требует дальнейшего исследования.

Следует отметить, что симптомы поражения ЖКТ при моноинфекции SARS-CoV-2 в целом описаны и включают наличие у пациентов жидкого стула, рвоты, болей в животе. В настоящее время имеются наблюдения, указывающие на появление кишечного синдрома предшествующего респираторной симптоматике, либо протекающего в её отсутствии, однако, практически во всех публикациях, клинические проявления дисфункции ЖКТ описываются без уточнения уровня поражения, характера диареи, выраженности и продолжительности отдельных симптомов [112, 127, 132, 211, 213]. В подавляющем большинстве случаев исследователи ограничиваются представлением данных о частоте регистрации того или иного симптома [206]. Так, The Peds COVID-19 Registry, исследование, проведенное в США, включавшее наблюдение более 6000 госпитализированных детей, показало, что рвота была характерна для 13% детей, больных COVID-19, боли в животе - для 10% и диарея - для 11% [93]. В нескольких обзорах и метаанализах сообщалось о наличии диареи у 2–33% пациентов, тошноте или рвоте у 5–35% и болей в животе у 4–35% [138, 206, 230]

По-видимому, поражение ЖКТ, ассоциированное с SARS-CoV-2, чаще имеет клинически выраженное значение у детей раннего возраста [77, 80]. Полученные данные совпадают с данными литературы. В проводимом исследовании доля пациентов первых 3-х лет жизни была самой большой (70,7%, 87/123), причем преиму-

щественно за счет детей первого года жизни (44,7%, 55/123), $p < 0,05$. Важно отметить, что чем старше становится ребенок, тем реже он предъявляет жалобы на симптомы со стороны ЖКТ при COVID-19. В тоже время, в литературе имеются и противоположные результаты [93]. Так, Swann O.V. с соавт. в Великобритании, наблюдая за 651 ребенком с гастроинтестинальными проявлениями COVID-19, показали, что тошнота, рвота и боли в животе чаще отмечались у детей старшего возраста [74].

Доля мальчиков и девочек в проводимом исследовании была практически одинаковой (53,7%, 66/123 и 46,3%, 57/123, $p = 0,252$), что совпадает с результатами других исследований [77].

Эпидемиологический анамнез был положительным у 53,6% пациентов (66/123) и чаще указывал на контакт с больным ОРВИ (26,8%, 33/123), реже на контакт с COVID-19 и ОКИ (15,4%, 19/123 и 11,4%, 14/123 соответственно). Полученные результаты незначительно отличаются от опубликованных данных других исследований, в которых эпиданамнез был положительным у 75,6% пациентов, и чаще содержал указания на контакт с больным COVID-19 родителем [77].

Анамнез жизни у наблюдаемых пациентов в целом не отличался от такового в общей популяции. Около 4-7% заболевших имели отягощенный преморбидный фон, который характеризовался наличием аллергических заболеваний (атопический дерматит), нетяжелой патологии нервной и пищеварительной систем. В литературе описаны аналогичные результаты, указывающие на наличие коморбидности у 26-42% пациентов [74, 77]. При этом чаще указываются в качестве сопутствующей патологии аллергические заболевания (20%) и недоношенность (4,3%) [77]. В настоящем исследовании доля детей с недоношенностью в анамнезе была чуть выше и составила 6,5% (8/123).

Медиана срока от начала болезни до момента госпитализации составила 3 дня (МКР 2-4), средняя продолжительность госпитализации – 6 дней (МКР 4-7). Эти показатели не зависели от возраста заболевших. Больше половины пациентов были госпитализированы с бригадой скорой помощи (55,3%, 68/123). В направительных документах значились диагнозы «COVID-19», «ОРВИ», «ОКИ» примерно

с одинаковой частотой (23,6%, 29/123, 30,1%, 37/123 и 24,4%, 30/123 соответственно, $p > 0,05$).

COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями статистически значимо чаще протекал у наблюдаемых пациентов в среднетяжелой форме, тяжелые формы регистрировали только у 1,6% (2/123) обследованных, оба ребенка были детьми первого года жизни. Тяжесть состояния этих пациентов была связана, преимущественно, с поражением респираторного тракта и развитием дыхательной недостаточности. В литературе данные о связи гастроинтестинальных проявлений COVID-19 с тяжестью заболевания и исходами противоречивы. Так, в начале пандемии в литературных источниках были четкие указания на наличие корреляции между частотой регистрации симптомов со стороны ЖКТ и тяжелыми формами COVID-19 [87, 112, 138, 235]. Последние данные подобных связей не демонстрируют [77, 230].

Поражение респираторного тракта проявлялось катаральным синдромом у 74,8% (92/123) пациентов. В схожих по дизайну исследованиях, проведенных ранее, симптомы со стороны респираторного тракта наблюдали у 35,6-58,3% больных [77, 93]. Дыхательная недостаточность в настоящем исследовании регистрировалась у 14,6% (18/123), причем снижение сатурации менее 96% наблюдалась только у 4,1% (5/123). В литературе описаны стенозы гортани у детей с COVID-19 [23], по данным исследователей они практически не отличались от стенозов, связанных с другими респираторными вирусными инфекциями. В проведенном исследовании клинику крупа демонстрировали лишь 3,3% (4/123) пациентов, все они были детьми до года, тяжелой дыхательной недостаточности при этом не развивалось. Обструктивный бронхит наблюдался у 5,7% (7/123) пациентов, бронхиолит – у 0,8% (1/123), пневмонии – у 7,3% (9/123). Аналогичные исследования показали, что при COVID-19 с поражением ЖКТ пневмонии встречались у 27% больных, причем тяжелые формы - у 14% пациентов [77].

В рамках проводимого исследования особый интерес представляли случаи COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями без проявлений катарально-респираторного синдрома, т.е. протекающих с клиникой классической кишечной инфекции. Таких пациентов было 11,4% (14/123). Ни один из них не демонстрировал

тяжелой формы заболевания, только у 6,5% (8/123) основными жалобами были лихорадка и рвота. Следует отметить, что вариант течения COVID-19 без поражения респираторного тракта описан в литературе и другими авторами, которые регистрировали его в среднем у 10-24% заболевших [138, 142, 235, 242]. На основании этого, эксперты указывают на необходимость включения SARS-CoV-2-инфекции в дифференциальный диагноз острой диареи и/или рвоты, по крайней мере, на период пандемии [242].

Для COVID-19, протекающего в т.ч. с поражением ЖКТ, характерна выраженная лихорадка. В рамках проводимого исследования, фебрильная температура была отмечена у 35,8% (44/123) госпитализированных. У аналогичного числа пациентов наблюдалась пиретическая лихорадка, причем самые высокие значения подъема температуры больные переживали дома, до момента госпитализации в самом начале заболевания. Статистически значимо большей была доля детей с фебрильной лихорадкой в возрастные периоды до года и старше 7 лет, $p < 0,05$. Следует отметить, что на наличие лихорадки – как ведущего симптома COVID-19, сопровождающегося гастроинтестинальными проявлениями эксперты указывают нередко. Так, Rabha A. с соавт регистрировали подъем температуры тела у 66,7% амбулаторных и 77,3% госпитализированных больных [77]. В целом аналогичные результаты были получены в крупном многоцентровом исследовании, проведенном в США, согласно результатам которого, подъем температуры регистрировали у 48% детей [93], а в наблюдении Ding Y. с соавт. лихорадку отмечали у 42% детей [103]. Xiong X.L. с соавт. сравнивали частоту регистрации и выраженность лихорадки между группами детей, инфицированных SARS-CoV-2 с гастроинтестинальными симптомами и без них и выявили статистически значимые различия (70,6% против 35,7% соответственно) [80]. В рамках настоящего исследования было проведено сравнение средних значений подъема температуры в группе с COVID-19 с сочетанным поражением респираторного и желудочно-кишечного трактов и «изолированным гастроинтестинальным» вариантом, оказалось, что степень выраженности лихорадки была выше в группе «смешанного» варианта COVID-19, $p = 0,003$,

продолжительность повышения температуры (в пределах срока госпитализации) при этом не отличалась.

Известно, что рвота нередко сопровождает развитие COVID-19 у детей. По данным литературы, ее относят к основным симптомам заболевания и регистрируют у 6-64% обследованных [69, 109, 138]. В проведенном исследовании рвота наблюдалась у 63% (78/123), как единственный гастроинтестинальный симптом – у 21,1% (26/123). Схожие результаты наблюдали Volia R. с соавт, которые показали, что рвота может быть моносимптомом поражения ЖКТ и нередко сочетается с респираторными проявлениями COVID-19 [65]. Гастритический вариант проявления SARS-CoV-2-инфекции в проведенном исследовании чаще регистрировался у детей старших возрастных групп, $p < 0,001$. Причем кратность эпизодов рвоты за сутки увеличивалась с возрастом пациентов. Продолжительность рвоты также была большей у детей старше 3-7 лет, $p < 0,001$. Следует отметить, что рвота чаще регистрировалась при «изолированном гастроинтестинальном» варианте COVID-19 (85,7%, 12/14), чем при «смешанном» варианте заболевания (57,8%, 63/109), но $p > 0,05$.

При инфицировании SARS-CoV-2, наряду с респираторными симптомами, у наблюдаемых пациентов наиболее характерным было развитие клиники гастроэнтероколита (23,6%, 29/123), гастрита (21,1%, 26/123) и энтерита (20,2%, 25/123). Поражение нижних отделов ЖКТ преобладало у детей раннего возраста. Не исключено, что это связано с вероятностью нарушения микробиоценоза кишечника на фоне снижения антимикробных пептидов «сдерживающих» рост условно-патогенной микрофлоры. Колиты, в этом случае, могут носить вирусно-бактериальный характер. А избыточный рост УПФ, как известно, имеет клиническое значение у детей первого года жизни [6, 44].

В целом, ожидаемо, что в проведенном исследовании преобладали варианты поражения верхних отделов ЖКТ, однако также более чем в трети случаев диагностировалось вовлечение в патологический процесс нижних отделов ЖКТ (39%, 48/123), при этом изолированных колитов зарегистрировано не было. Тем не менее, высокая частота случаев поражения дистальных отделов кишечника при вирусной этиологии заболевания заслуживает особого внимания. В литературе практически

отсутствуют данные по этой проблеме, за исключением описания отдельных наблюдений (case report) пациентов с геморрагическими либо ишемическими колитами. Подобных публикаций достаточно много, однако почти все они касаются взрослых пациентов, часто с тяжелой формой COVID-19, а проявления колита в этом случае авторы связывают с дебютом воспалительных заболеваний кишечника, с ишемическими поражениями толстой кишки по причинам гемодинамической нестабильности, развитием микротромбоза, гипоксических изменений тканей, а также применения достаточно агрессивной медикаментозной терапии [53, 78]. Кроме того, высказываются мнения и о возможной роли дисфункции вегетативной нервной системы, связанной с прямым повреждением вирусом нервных клеток, аутоиммунной агрессией и пр. [53].

Поскольку в целом гастриты и гастроэнтериты в проведенном исследовании регистрировались практически у двух третей детей, течение COVID-19 у этих пациентов нередко имело более тяжелое течение в связи с развитием нетяжелого обезвоживания, соответствующего 2-4 баллам по шкале CDS (70%, 86/123) и кетоацидоза (36,6%, 45/123). Оба этих синдрома чаще наблюдались у детей старших возрастных групп, $p < 0,001$. Следует отметить, что в литературе данные, описывающие синдром дегидратации у пациентов с SARS-CoV-2 инфекцией практически отсутствуют. Имеются описания лишь единичных клинических случаев, связанных с развитием гипонатриемии на фоне лихорадки, снижения потребления жидкости или гастроэнтерита, либо в связи с ятрогенной рестриктивной инфузионной терапией у взрослых больных в критическом состоянии, возникающем при остром респираторном дистресс-синдроме [97, 166]. В свою очередь, кетоацидоз, в основном, рассматривается как проявление критического состояния у больных с гипергликемией на фоне COVID-19, с повреждением β -клеток поджелудочной железы непосредственно самим вирусом или в результате выраженной воспалительной реакции, в ответ на гипервоспаление, с дебютом сахарного диабета и пр. [60, 99, 197]. В настоящем исследовании вторичный ацетонемический синдром (кетоацидоз) развивался у детей чаще при среднетяжелых формах заболевания на фоне легкого или умеренно выраженного обезвоживания. Очевидно, что это было проявлением

метаболических нарушений, связанных с голоданием (гипогликемия), рвотой и жидким стулом (электролитные сдвиги, нарушение кислотно-основного состояния и пр.) на фоне острого инфекционного заболевания. Данная ситуация отнюдь не редкость при инфекционной патологии в детской популяции и, в особенности, при острых инфекционных диареях [2].

Самым частым проявлением поражения ЖКТ у наблюдаемых пациентов был жидкий стул, который регистрировался у 78,9% (97/123) обследованных. Полученные данные несколько отличаются от данных, представленных в литературе, согласно которым диарею наблюдали в диапазоне 5-57% случаев [73, 141, 242]. При этом характер стула в отдельных исследованиях описывается преимущественно как водянистый [77, 242]. У большинства пациентов стул соответствовал характеру осмотической диареи (85%, 34/40), в 5-10% случаев характер диареи можно отнести к секреторному варианту, а у 3,3% (4/123) регистрировали гемоколит. Медиана частоты стула для всех пациентов в целом была равной 3-м эпизодам за сутки (МКР 1-5), самым высоким этот показатель был у детей первого года жизни (Ме 4, МКР 3-5 раз за сутки). Продолжительность диареи была самой длительной также в этой возрастной группе (Ме 4, МКР 3-5 суток), для всех остальных пациентов, срок нормализации стула составил в среднем 3-4 дня (МКР 2-6). Следует отметить, что полученные данные совпадают с данными литературы, где среднюю продолжительность эпизодов жидкого стула авторы описывают длительностью в 3,3-4 дня [77, 242].

К симптомам поражения ЖКТ при COVID-19 относят также абдоминальный синдром и избыточное газообразование, их регистрируют в среднем у 10-35% детей [230, 242]. В проведенном исследовании абдоминальный синдром наблюдался у 39,8%, 49/123 обследованных (чаще в старших возрастных группах), метеоризм – у 30,1%, 37/123 (чаще у детей раннего возраста, $p=0,031$).

Статистически значимых различий по уровню поражения ЖКТ при «смешанном» и «изолированном гастроинтестинальном» вариантах COVID-19 не наблюда-

лось, в тоже время обезвоживание и кетоацидоз чаще развивались у детей без катарально-респираторного синдрома, $p < 0,05$. Очевидно, что именно это и явилось основной причиной для госпитализации.

Результаты лабораторного обследования детей с COVID-19, протекающего с гастроинтестинальными проявлениями, нередко демонстрировали нейтрофилез и лимфопению на фоне относительно нормальных значений общего количества лейкоцитов. В биохимическом анализе крови отмечалось повышение уровня СРБ (в т.ч. более 20 мг/л у 37,4%, 46/123 обследованных); повышение уровня АЛТ и особенно АСТ (в пределах 3 норм) у 57,7%, 71/123 и 82,1%, 101/123 соответственно. Кроме того, фиксировалось увеличение уровня Д-димера (у каждого пятого госпитализированного) и снижение уровня фибриногена у 59,3% (73/123).

С учетом, в целом, неспецифической симптоматики поражения ЖКТ у детей с COVID-19, дальнейшее исследование было решено посвятить выявлению дифференциально-диагностических признаков COVID-19, сопровождающегося гастроинтестинальными проявлениями. Дифференциальная диагностика осуществлялась по двум направлениям: с ОКИ, обусловленными рота- и норовирусами, и колитами бактериальной этиологии (сальмонеллез и кампилобактериоз). Необходимо подчеркнуть, что с точки зрения противоэпидемических мероприятий, крайне важно уже на амбулаторном этапе или в рамках приемного отделения стационара своевременно выявить, маршрутизировать и изолировать пациента с COVID-19, а также провести специфическую лабораторную диагностику. В связи с этим становится актуальным, необходимость раннего выявления определенных анамнестических данных, симптомов, других клинических маркеров – т.н. «красных флагов», которые позволили бы быстро и с высокой точностью поставить правильный диагноз. Это и определило дальнейшее направление данной работы. Следует отметить, что, несмотря на очевидную актуальность подобных исследований, такие работы в литературе отсутствуют.

С целью изучения особенностей течения гастроинтестинальных вариантов COVID-19 и классических инфекционных диарей, было отобрано 120 пациентов с моноинфекцией SARS-CoV-2 (для сравнительного анализа с вирусными диареями)

и 48 с COVID-19 и клинической картиной дистального колита – (для сравнения с бактериальными инфекциями). В пару к каждому пациенту из указанных групп по Медицинским картам стационарного больного с учетом пола и возраста был подобран пациент с установленным диагнозом «рота-/норовирусная инфекция» и «бактериальная ОКИ» (сальмонеллез, кампилобактериоз), протекавших с клиникой дистального колита.

Первая часть сравнительного анализа касалась дифференциального диагноза COVID-19 и классических вирусных диарей. В группу сравнения были включены 111 пациентов с ротавирусной диареей и 9 детей с норовирусной инфекцией (всего 120, набранных из 758 пациентов, госпитализированных в инфекционный стационар в 2019 году с диагнозом «рота-/норовирусная инфекция»). Отбор пациентов в группы, как было указано выше, проводился с учетом возраста и пола, поэтому получившееся соотношение рота- и норовирусных инфекций было случайным, но, в целом соответствовало реально существующей ситуации [46, 47].

Основные характеристики (пол, возраст, масса тела) групп были сопоставимы и не имели статистически значимых различий, что было предусмотрено критериями отбора. Сопутствующие заболевания (со стороны мочевой системы ($p=0,005$), аллергические заболевания и поражение ЖКТ/гепатобилиарной системы ($p>0,05$)) регистрировались преимущественно у детей с вирусными диареями ($p=0,028$), у них же чаще наблюдали легкую и умеренно выраженную БЭН ($p=0,003$). Перечисленная патология, по-видимому, утяжеляла течение ОКИ и определяла необходимость госпитализации таких пациентов.

Данные эпидемиологического анамнеза давали мало информации в отношении дифференциальной диагностики COVID-19 и вирусных диарей, поскольку он был положительным менее, чем у половины больных с ВД (40%, 48/120), а при SARS-CoV-2-инфекции на контакт с больным COVID-19 указывали лишь 15,8%, 19/120 опрошенных.

Сроки поступления в стационар и продолжительность госпитализации были примерно равными. Чаще всего, детей госпитализировали на 2 день болезни, а выписывали с выздоровлением или улучшением - на 5-6 сутки пребывания в стационаре, $p > 0,05$.

У более чем 90% пациентов обеих групп заболевание протекало в среднетяжелой форме, однако реальную ситуацию в популяции этот показатель, вероятнее всего не отражает, что обусловлено критериями отбора: в исследование включали только госпитализированных пациентов, а больные, нуждающиеся в реанимационном пособии, из наблюдения исключались. Важным в данном случае, является именно отсутствие статистически значимых различий, поскольку критерии включения и невключения были одинаковыми для обеих групп. Необходимо уточнить, что госпитализация больных с COVID-19, нередко, определялась эпидемиологическими показаниями, а не только клинической картиной, что было связано с действующими на тот период времени регламентирующими документами, неопределенностью прогнозов и исходов совершенно новой инфекции, отсутствием эффективной терапии. Однако, в группе детей, инфицированных SARS-CoV-2 пациентов с тяжелыми формами заболевания было больше (7,5%, 9/120 против 2,5%, 3/120), хотя статистической значимости различий не выявлено ($p > 0,05$).

Доля детей с катаральным и респираторным синдромом, ожидаемо, была выше среди больных COVID-19, $p < 0,001$. У них же чаще наблюдали пиретическую лихорадку (52,5%, 63/120 против 17,5%, 21/120), $p < 0,001$. Важно отметить, что при наличии кашля, вероятность выявить SARS-CoV-2-инфекцию у ребенка с гастроинтестинальными симптомами возрастала в 32 раза (ОШ 32,5, ДИ 6,7-25,1).

При классических вирусных диареях, преобладал синдром поражения ЖКТ: частота эпизодов жидкого стула и рвоты была выше ($p < 0,05$), избыточное газообразование, боли в животе регистрировались чаще ($p < 0,05$). Таким образом, наличие данных симптомов уменьшает шансы выявить «COVID-ассоциированную диарею» в 2-3 раза.

Рота- и норовирусные инфекции характеризовались преимущественным поражением верхних отделов ЖКТ (77%, 93/120) с развитием клиники осмотической

диареи. Стул в этих случаях был обильным, водянистым, пенистым. Родители указывали на наличие кислого запаха. У 60%, 72/120 детей с SARS-CoV-2-диареей также регистрировали поражение верхних отделов ЖКТ, в тоже время у 40%, 48/120 обследованных наблюдали признаки колитического синдрома, а у каждого десятого – гемоколит (10%, 12/120). В изолированном варианте колиты не регистрировали, но результаты копроцитограммы, наличие слизи, прожилок крови в стуле, схваткообразные боли в левой подвздошной области указывали на «заинтересованность» дистальных отделов кишечника у детей с симптомами гастро- и/или энтероколита. В качестве причин, приводящим к поражению толстой кишки, в настоящее время называют прямое цитопатическое действие вируса на колоноциты, экспрессирующих АПФ2, снижение уровня кишечных дефензинов, гиперпродукцию цитокинов с развитием воспаления, дестабилизацию кишечного микробиоценоза, нарушение свертывающей системы крови, нарушение микроциркуляции с развитием ишемии стенки кишки и пр. Однозначного решения пока не найдено, исследования и дискуссии продолжаются [108, 146, 148, 180, 223, 237].

ВД от COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями отличали более частые случаи развития обезвоживания (72,5%, 87/120 против 40%, 48/120, $p < 0,001$), причем степень эксикоза, оцененная по шкале CDS, была у пациентов этой группы выше. Вторичный ацетонемический синдром (кетонацидоз) также чаще регистрировался у детей с ВД (32,5%, 39/120 против 20%, 12/120, $p < 0,001$).

Лабораторное обследование наблюдаемых пациентов позволило выявить следующие статистические значимые различия между сравниваемыми группами: анемия (снижение уровня гемоглобина) чаще регистрировалась у пациентов с ВД (27,5%, 33/120 против 15,8%, 19/120, $p = 0,029$), а лимфоцитоз – при COVID-19. Правда, повышение уровня лимфоцитов наблюдалось всего у 6,7%, 8/120 детей, инфицированных SARS-CoV-2, и у 1,7%, 2/120 – ротавирусами, однако эти различия оказались статистически значимыми ($p = 0,046$). Примечательно, что среднее значение тромбоцитов в ОАК было выше у детей с ВД, возможно это связано с

более частым сгущением крови на фоне дегидратации. Тромбоцитопения наблюдалась лишь в единичных случаях в обеих группах (у 2,5%, 3/120), и она не была критической.

Известно, что для COVID-19 характерно повышение уровня нейтрофилов в периферической крови [91, 204]. У наблюдаемых пациентов нейтрофилез диагностировался у 56,7%, 68/120 детей в группе с COVID-19, но и у 58,3%, 70/120 – с ВД, $p > 0,05$. Важно, что забор крови проводился в первый день госпитализации, т.е., практически, в начале заболевания.

В биохимическом анализе крови при COVID-19 чаще выявлялась гипергликемия (9,2%, 11/120 против 0,8%, 1/120, $p = 0,002$), умеренное (до 3-х норм) повышение АЛТ (57,5%, 69/120 против 44,2%, 53/120, $p = 0,039$), увеличение (больше 4-х норм) уровня СРБ (38,3%, 46/120 против 6,7%, 8/120, $p < 0,001$). Как при ВД, так и при COVID-19 повышение уровня АСТ до 3-х норм регистрировали у 82-84% обследованных, а больше 100 Ед/л – чаще при ротавирусных гастроэнтеритах (8,3%, 10/120 против 2,5%, 3/120), $p = 0,041$.

Уровень лактата выше 2,2 ммоль/л чаще наблюдался у детей с ВД (32,5%, 39/120 против 20%, 24/120, $p < 0,028$), возможно это связано с более частым развитием обезвоживания и, как следствие, нарушением периферической микроциркуляции. Частота случаев повышения лактата коррелировала с частотой выявления состояния ацидоза. $pH < 7,35$ чаще регистрировали у детей с ВД (50%, 60/120 против 27,5%, 33/120), $p < 0,001$. Оказалось, что электролитные нарушения больше характерны для COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями. В проведенном исследовании пациентов с гипонатриемией с SARS-CoV-2-инфекцией было 52,5%, 63/120, при рота- и норовирусных инфекциях - 13,3%, 16/120 ($p < 0,001$).

Лабораторные признаки колитического синдрома чаще выявлялись у больных с COVID-19, $p < 0,05$. Стеаторея и амилорея регистрировалась одинаково часто в обеих группах (70-77,5% и 40-50% соответственно).

С учетом выявленных различий, был разработан on-line калькулятор, который, на основании учета взаимосвязанных показателей, позволяет, ориентируясь на ба-

зовые клинические и лабораторные данные, «у постели больного» рассчитать вероятность SARS-CoV-2 ассоциированной диареи у пациента с острым гастроэнтеритом. Чувствительность и специфичность методики составили 91,4% и 88,4%, соответственно. Работоспособность предложенной модели оценена на экзаменационной выборке, включавшей 70 пациентов. Согласно проведенному исследованию, в 90% случаев (63/70) калькулятор позволил верно оценить вероятность COVID-19, а в 7 из 70 представил ошибочный результат.

Следующий этап исследования заключался в проведении сравнительной оценки клинико-лабораторных проявлений колитических вариантов диареи при COVID-19 и классических колитов при бактериальных кишечных инфекциях. С целью повышения практической значимости работы, представлялось важным оценить факт возможности поражения дистальных отделов толстой кишки при инфицировании SARS-CoV-2, что в целом нехарактерно для вирусных диарей.

Для этого было отобрано по 48 пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом «COVID-19» (100%, 48), и «Сальмонеллез» (79,2%, 38/48) или «Кампилобактериоз» (20,8%, 10/48). Пациенты с шигеллезом в период проведения исследования в стационар не поступали. Принцип отбора в группу сравнения был аналогичен предыдущему разделу исследований, пациентов с колитами отбирали «в пару» основной группе по возрасту и полу.

У 41,7%, 20/48 пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, заболевание дебютировало с клиники поражения ЖКТ, катарально-респираторные симптомы присоединялись позже, а у 14,6%, 7/48 пациентов они отсутствовали полностью. Чаще COVID-19 с поражением дистальных отделов ЖКТ диагностировался у детей до года (62,5%, 30/48). Медиана возраста пациентов в группе с COVID-19 сопровождающегося гастроинтестинальными проявлениями составила 7 месяцев (МКР 0,35-2 года), в группе с диареями бактериальной этиологии – 9 месяцев (МКР 0,7-2 года), $p=0,949$. Группы были сопоставимы по возрасту. Средний срок от момента заболевания до поступления в стационар для детей с COVID-19 был больше и составлял 3 дня, для детей с бактериальными диареями (БД) - 2 дня, однако статистически значимых различий выявлено не было ($p>0,05$). В тоже время продолжительность

госпитализации статистически значимо различалась и была более длительной при БД (7 дней против 5), $p < 0,035$. Среднетяжелые и тяжелые формы диарей также преобладали при бактериальных ОКИ (100% против 68,7%, 33/48), $p < 0,001$.

Катарально-респираторный синдром наблюдался, что важно, не только у 85,4%, 41/48 пациентов с COVID-19, но и у 14,6%, 7/48 пациентов с БД, ($p < 0,001$), у которых, как правило, он был проявлением сопутствующей респираторной вирусной инфекции. Признаки дыхательной недостаточности регистрировались в незначительном числе случаев (4,2%, 2/48) и только у детей, инфицированных SARS-CoV-2. Наличие жалоб со стороны респираторного тракта увеличивало шансы выставить диагноз «COVID-19» в 34,3 раза.

Пиретическую лихорадку традиционно относят к «красным флагам» БД при проведении дифференциальной диагностики с вирусными инфекциями [49, 58, 113, 126, 193]. В проведенном исследовании повышение температуры тела чаще регистрировалось у детей с БД (54,2%, 26/48 против 31,3%, 15/48), $p = 0,023$. При COVID-19 преобладали случаи фебрильной лихорадки (45,8%, 22/48 против 18,8%, 9/48), $p = 0,004$. Продолжительность лихорадки, в среднем составляла 4-4,5 дня и была чуть больше в группе с БД, однако статистически значимой разницы между сравниваемыми значениями выявлено не было ($p > 0,05$).

Инфицирование SARS-CoV-2 статистически значимо чаще приводило к поражению ЖКТ на всем его протяжении. Гастроэнтероколит при COVID-19 диагностировался у 58,3%, 28/48 пациентов, в то время как при БД – не более чем у 33,3%, 16/48 детей, $p = 0,014$.

Клиническая симптоматика поражения нижних отделов ЖКТ при COVID-19 у детей отличалась менее выраженными: лихорадкой ($p = 0,004$) и диарейным синдромом (частота и продолжительность эпизодов жидкого стула, $p < 0,001$) в сравнении с БД. Наличие крови в стуле увеличивало шансы на определение бактериальной природы ОКИ в 20 раз. Выраженность диарейного синдрома (частота дефекаций за сутки (7 против 4), продолжительность эпизодов жидкого стула (7 против 4)) преобладала при БД, $p < 0,001$. Метеоризм и абдоминальный синдром также

чаще наблюдался у пациентов с бактериальными диареями, однако значимых различий не выявлено ($p > 0,05$), в то же время рвота и эксикоз были более характерны для SARS-CoV-2-инфекции. Их наличие увеличивало шансы выставить диагноз «COVID-19» в 2,5 и 5 раз соответственно.

В группе пациентов с сальмонеллезами и кампилобактериозами чаще регистрировалось наличие сопутствующей патологии, $p = 0,041$. Она была представлена преимущественно нарушением кишечного биоценоза, имевшего место до наступления настоящего заболевания, наличием атопического дерматита, анемии легкой степени, дисметаболической нефропатии, а также дискинезии желчевыводящих путей и неврологической патологии.

Лейкоцитоз у больных с энтероколитическим синдромом, обусловленным SARS-CoV-2, наблюдался у 25%, 12/48, что было статистически значимо реже, чем при БД (45,8%, 22/48), $p = 0,032$. Наличие лимфопении в общеклиническом анализе крови увеличивало шансы на установление диагноза «COVID-19» в 3 раза.

Изменения в копроцитограмме были более выражены при БД, и статистически значимо отличались по количеству эритроцитов в стуле (18,8%, 9/48 против 4,2%, 2/48), $p = 0,024$. Этот показатель увеличивал шансы определить бактериальную природу диареи в 5 раз.

Уровень СРБ был выше при сальмонеллезах и кампилобактериозах, $p < 0,05$, а повышение его уровня увеличивало шансы определения этиологии БД примерно в 2,5 раза.

Таким образом, проведенное исследование показало, что COVID-19 у детей может протекать с клиникой поражения в том числе и толстой кишки, обычно в форме гастроэнтероколита, который протекает с фебрильной лихорадкой, рвотой, нередко, наличием обезвоживания. Объективно колитический синдром при этом менее выражен, чем при бактериальных ОКИ. В общем анализе крови у таких пациентов чаще регистрируют лимфопению.

С учетом полученных результатов, был разработан on-line калькулятор для проведения дифференциальной диагностики поражений дистальных отделов ЖКТ

при классических бактериальных диареях и COVID-19 с чувствительностью и специфичностью 87,5% и 85,4%, соответственно. Работоспособность предложенной модели была оценена на экзаменационной выборке, включавшей 50 пациентов. Этот вариант калькулятора оказался несколько менее чувствительным, чем для гастроэнтеритов, но в 86% (43/50) позволил верно оценить вероятность COVID-19, что позволяет рекомендовать его к использованию в практическом здравоохранении.

Известно, что различия в механизмах формирования диарейного синдрома лежат в основе особенностей клинических проявлений ОКИ и, соответственно, дифференциального диагноза [24]. На сегодняшний день при острых кишечных инфекциях выделяют 3 основных механизма поражения ЖКТ: осмотический, секреторный и экссудативный (инвазивный). В дополнение к ним, нередко, присутствует гипермоторный компонент (ускоренная перистальтика), который не связан напрямую с этиологией заболевания. Ведущий механизм диареи будет определять и тактику лечения больного [32, 41, 45]. За рубежом, за исключением некоторых ситуаций, не принято проводить этиологическую расшифровку диагноза, терапевтические подходы определяются ведущим механизмом развития диареи и степенью выраженности обезвоживания [49, 58, 113, 126]. В связи с этим выявление ключевого механизма формирования диарейного синдрома при COVID-19 представляет собой важную задачу, решение которой позволит повысить эффективность лечения пациентов с этой патологией.

Используя специальные методы лабораторной диагностики, в рамках исследования была предпринята попытка дифференцировать данные механизмы. Известно, что осмотическая диарея, должна характеризоваться изменениями в копроцитограмме (мальабсорбция), низким рН, высоким показателем остаточной осмолярности стула, наличием в нем нерасщепленных углеводов. В свою очередь при секреторной диарее, напротив, стул должен иметь низкую остаточную осмолярность, нормальный рН и не содержать большого количества дисахаридов. При инвазивной диарее, связанной с развитием классического бактериального воспали-

ния, в стуле должны обнаруживаться большое количество лейкоцитов и эритроцитов, а также повышенный уровень фекального кальпротектина. В рамках данного исследования была проведена оценка этих показателей у 80 пациентов: у 40 детей с моноинфекцией SARS-CoV-2 и симптомами поражения ЖКТ и у 40 - с лабораторно подтвержденной рота- (37 человек) и норовирусной (3 ребенка) диареей.

Анализ полученных результатов показал, что ведущим в патогенезе диареи, вызванной SARS-CoV-2, следует считать осмотический механизм, поскольку у 85%, 34/40 детей зарегистрирован высокий уровень остаточной осмолярности стула. Тест Бенедикта также был положительным у более чем у половины обследованных (55%, 22/40), однако он, по-видимому, обладает меньшей чувствительностью. Очевидно, что полученные данные, указывают на необходимость обязательного включения в план лечения детей с COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями низкоуглеводной диеты.

Лабораторные признаки синдрома мальабсорбции присутствовали у 2/3 обследованных, что также следует учитывать при назначении плана обследования и лечения.

Вариант секреторной диареи также описан при COVID-19, патогенез ее формирования связывают с S-белком SARS-CoV-2, механизм действия которого схож с NSP4 белком ротавирусов. Эти белки демонстрируют характеристики энтеротоксина, аналогичного сальмонеллезному, вызывая, в конечном итоге, нарушение транспорта ионов кальция и хлора и активное выведение жидкости в просвет кишечника с формированием тяжелых вариантов обезвоживания [104, 236]. Несмотря на то, что подобное развитие событий при инфицировании SARS-CoV-2 возможно, в данном исследовании мы таких случаев не наблюдали. Пациенты с тяжелыми формами заболевания, обусловленными эксикозом отсутствовали, а проведенное лабораторное обследование не показало значений остаточной осмолярности стула менее 50 мОсм/кг. В то же время, в группе с вирусными диареями наблюдались пациенты с тяжелым эксикозом, но их количество было незначительным (7,5%, 3/40).

Частота развития клинически выраженных колитов при COVID-19 в целом соответствовала количеству положительных результатов при обследовании пациентов на фекальный кальпротектин. Повышение уровня этого маркера инвазивной диареи выявили у 37,5%, 15/40 инфицированных SARS-CoV-2, что статистически значимо было больше ($p=0,046$), чем у пациентов с вирусными диареями.

В настоящее время механизмы повреждения колоноцитов при COVID-19 продолжают обсуждаться. В частности, нарушение кишечного микробиоценоза может быть одной из причин развития признаков колита у пациентов с COVID-19 [62, 130, 151, 183]. В рамках данного исследования была проведена оценка состояния кишечной микрофлоры у наблюдаемых пациентов. Оказалось, что ни у одного пациента с COVID-19 «нормобиоценоза» нет. 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. Избыточный рост условно-патогенной флоры демонстрировали 87,5%, 35/40 обследованных. В группе с вирусными диареями ситуация была не столь критичной. Таким образом, выявленные изменения требуют дополнительного назначения препаратов, нормализующих состояние кишечной микробиоты у пациентов с COVID-19.

В рамках настоящего исследования проводилась оценка клинической эффективности включения пробиотических препаратов в сочетании с низкоуглеводной диетой в схему лечения детей с COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями. 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*), снижает кратность эпизодов стула к моменту выписки ($p=0,043$), уменьшает долю детей с избыточным газообразованием ($p=0,030$) и сокращает сроки пребывания больных в стационаре в среднем на 12 часов.

Возможность фекально-орального механизма передачи SARS-CoV-2 до сих пор обсуждается. Описаны случаи распространения заболевания при авариях на очистных сооружениях, РНК вируса обнаруживали в фекалиях больных и в сточных водах [52, 115, 125, 239]. Вопрос о продолжительности выделения вируса со

стулом также остается открытым. В рамках исследования проведен анализ выделения РНК SARS-CoV-2 из фекалий у 40 пациентов с симптомами поражения ЖКТ. Стул для исследования забирался трехкратно: в день госпитализации, при выписке (в среднем через 5 дней) и через 2 недели после выписки из стационара. При первом заборе образцов стула положительный результат был выявлен у 60%, 24/40 обследованных. Эти результаты в целом совпадают с опубликованными ранее данными, согласно которым процент обнаружения РНК SARS-CoV-2 у пациентов с COVID-19 в среднем колебался в интервале от 24-90% [218, 219, 228]. Примечательно, что 20,8%, 5/24 детей с положительным результатом МАНК имели «изолированный гастроинтестинальный вариант» COVID-19, без катарально-респираторных симптомов. На момент выписки из стационара 12,5%, 5/40 обследованных продолжали выделять РНК вируса с фекалиями. А через 2 недели после выписки, положительных результатов обследования фекалий на РНК SARS-CoV-2 выявлено не было. Клинически среди симптомов в пост-острый период COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями можно выделить интоксикационный (лихорадка, вялость), диарейный синдромы, когнитивные нарушения (повышенную возбудимость), реже – синдром экзантемы. Важно отметить, что все наблюдаемые симптомы персистировали не более 1 месяца, таким образом, подобную картину нельзя отнести к синдрому пост-COVID, определение которому было сформулировано ВОЗ в феврале 2023 г. [50]. В ходе катамнестического наблюдения ни у одного пациента не были зафиксированы клинические проявления мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19. В целом это согласуется с имеющимися литературными данными, сообщающими, что распространенность пост-COVID-19 и MIS-C снижается в период распространения различных геновариантов Омикрон с начала 2022 г. [168, 179, 249, 253, 259]. В ряде случаев наблюдаемую симптоматику можно расценить как продолжающиеся проявления острого COVID-19 или дебют иных заболеваний.

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

Проведенная диссертационная работа представляет собой законченное исследование. На текущий момент имеются перспективы дальнейшего изучения патогенеза формирования кишечного синдрома при COVID-19, его возможных причин. По-прежнему остается актуальным анализ клинико-лабораторных особенностей микст-инфекции COVID-19 с другими возбудителями ОКИ. Немаловажным и перспективным нам видится дальнейшее детальное 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 СОКРАЩЕНИЙ

- АГ - антиген
- АЛТ - аланинаминотрансфераза
- АСТ - аспаратаминотрансфераза
- АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время
- БД – бактериальная диарея
- БЭН – белково-энергетическая недостаточность
- ВД – вирусная диарея
- ДЖВП - дискинезия желчевыводящих путей
- ДН – дыхательная недостаточность
- ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ИЛ - интерлейкин
- ИХА - иммунохроматографический анализ
- КОС - кислотно-основное состояние
- КТ - компьютерная томография
- МАНК – методы амплификации нуклеиновых кислот
- МНО - международное нормализованное отношение
- ОАК – общий анализ крови
- ОАМ – общий анализ мочи
- ОКИ – острая кишечная инфекция
- ОРВИ - острая респираторная вирусная инфекция
- ПКТ - прокальцитонин
- ПП ЦНС - перинатальные поражения центральной нервной системы
- ПТИ – протромбиновый индекс
- ПЦР - полимеразная цепная реакция
- РНК – рибонуклеиновая кислота
- СОЭ – скорость оседания эритроцитов
- УЗИ – ультразвуковая диагностика

ЦП – цветовой показатель

CDS – Clinical Dehydration Scale (клиническая шкала дегидратации)

ISARIC - International Severe Acute Respiratory and emerging Infection Consortium

pH - показатель уровня кислотности (отрицательный десятичный логарифм концентрации ионов

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Активность фекальных маркеров воспаления при COVID-19 / Е. Н. Лазарева, Ж. Б. Понежева, Д. В. Усенко [и др.] // 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 : Медицинское маркетинговое агентство, 2023. – С. 125.
2. Анохин, В. А. Ацетонемический синдром при острых кишечных инфекциях у детей / В. А. Анохин, С. В. Халиуллина, И. А. Гутор // Детские инфекции. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 6-12.
3. Антибиотик-ассоциированная диарея и псевдомембранозный колит у пациентов с COVID-19 / В. И. Малов, Л. В. Федорова, Н. Ю. Николаева, В. Н. Суркова // IX съезд терапевтов Забайкальского края : сборник научных трудов, Чита, 13–14 апреля 2021 года / под общей редакцией Н. В. Ларёвой. – Чита : Читинская государственная медицинская академия, 2021. – С. 35-39.
4. Антибиотик-ассоциированный колит у пациентов с COVID-19 – от визуализации к диагнозу / А. С. Винокуров, М. В. Никифорова, А. А. Оганесян, А. Л. Юдин // Журнал инфектологии. – 2021. – Т. 13, № 4. – С. 25-34.
5. Белоусова, Е. А. Диарея: правильный алгоритм действий врача / Е. А. Белоусова, Н. В. Никитина // Медицинский совет. – 2017. – № 15. – С. 130-139.
6. Бондаренко, В. М. Микробиологическая диагностика дисбактериоза кишечника : методические рекомендации / В. М. Бондаренко, В. Г. Лихоед. – Москва : ГУ НИИЭМ им. Н. Ф. Гамалеи РАМН, 2007. – 70 с.
7. Бражников, А. Ю. Общая эпидемиология с основами доказательной медицины : руководство к практическим занятиям : учебное пособие / А. Ю. Бражников ; под редакцией В. И. Покровского, Н. И. Брико. – 2-е изд., испр. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 496 с.

8. Гаус, О. В. Синдром диареи: новые акценты курации пациентов в условиях пандемии COVID-19 / О. В. Гаус, М. А. Ливзан // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2021. – Т. 5, № 6. – С. 446-452.
9. Горелов, А. В. Эволюция клинико-патогенетических особенностей коронавирусной инфекции COVID-19 / А. В. Горелов, А. А. Плоскирева, А. Д. Музыка // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2022. – Т. 6, № 11. – С. 626-634.
10. Детская гастроэнтерология : национальное руководство / под редакцией С. В. Бельмера, А. Ю. Разумовского, А. И. Хавкина. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 864 с.
11. 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.
12. Ивашкин, В. Т. Гастроэнтерология : национальное руководство / В. Т. Ивашкин ; под редакцией В. Т. Ивашкина, Т. Л. Лапиной. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 464 с.
13. Изменение показателей общего анализа крови после COVID-19 / А. Е. Бортник, Н. А. Подлесный, М. Д. Шамилов [и др.] // Оригинальные исследования. – 2022. – Т. 12, № 5. – С. 307-313.
14. Изменения показателей общего анализа крови и коагулограммы при легком течении коронавирусной инфекции / Н. Ю. Тимофеева, О. Ю. Кострова, И. С. Стоменская, Н. В. Бубнова // Acta Medica Eurasica. – 2021. – № 2. – С. 44-49.
15. Иммуногистохимическая и ультраструктурная визуализация коронавируса SARS-CoV-2 в тканях легких, лимфатических узлов и почек умерших пациентов / А. А. Одилов, А. В. Волков, А. О. Абдуллаев [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2023. – Т. 101, № 4. – С. 57-65.
16. Инфекционные болезни : национальное руководство / под редакцией Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова. – 3-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 1104 с.
17. Кильдиярова, Р. Р. Лабораторные и функциональные исследования в практике педиатра / Р. Р. Кильдиярова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 192 с.

18. Кишкун, А. А. Руководство по лабораторным методам диагностики / А. А. Кишкун. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 760 с.
19. Клинико-эпидемиологическое значение диареи при COVID-19 у детей / Л. Н. Мазанкова, С. Г. Горбунов, Э. Р. Самитова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2021. – Т. 19, № 3. – С. 30-36.
20. Клинический протокол лечения детей с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы / Е. И. Алексеева, М. Б. Анциферов, Л. С. Аронов [и др.] ; под редакцией А. И. Хрипуна. – Москва : ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2022. – 92 с.
21. Ковид-19 – многоликий Янус. К вопросу о классификации новой коронавирусной инфекции / А. В. Горелов, А. А. Плоскирева, Ж. Б. Понежева [и др.] // Инфекционные болезни. – 2021. – Т. 19, № 4. – С. 103-111.
22. Ковид-19: эволюция пандемии в России. Сообщение II: динамика циркуляции геновариантов вируса SARS-CoV-2 / В. Г. Акимкин, А. Ю. Попова, К. Ф. Хафизов [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2022. – Т. 99, № 4. – С. 381-396.
23. Круп у детей в период пандемии COVID-19 / М. А. Строганова, Г. П. Мартынова, Я. А. Богвилене [и др.] // Детские инфекции. – 2023. – Т. 22, № 4 (85). – С. 10-14.
24. Лобзин, Ю. В. Практические рекомендации по ведению пациентов с инфекционной диареей (по материалам рекомендаций Американского общества инфекционных болезней) / Ю. В. Лобзин, С. Б. Якушин, С. М. Захаренко // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2001. – Т. 3, № 2. – С. 163-182.
25. Новокшенов, А. А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению ОКИ у детей в зависимости от типа диареи / А. А. Новокшенов, Л. Н. Мазанкова, В. Ф. Учайкин // Лечение и профилактика. – 2013. – № 4 (8). – С. 62-73.
26. Новокшенов, А. А. Этиопатогенетическая терапия острых кишечных инфекций у детей на современном этапе / А. А. Новокшенов, В. Ф. Учайкин, Н. В. Соколова // Лечащий врач. – 2010. – № 1. – С. 7.

27. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году : государственный доклад. – Москва : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. – 340 с.
28. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году : государственный доклад. – Москва : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. – 368 с.
29. Осложненное течение антибиотик-ассоциированной диареи у пациента, перенесшего COVID-19 / Е. А. Медведева, Г. Г. Марьин, С. Н. Пузин [и др.] // Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. – 2022. – № 3. – С. 74-86.
30. Особенности новой коронавирусной инфекции у детей разного возраста / М. А. Шакмаева, Т. М. Чернова, В. Н. Тимченко [и др.] // Детские инфекции. – 2021. – Т. 20, № 2 (75). – С. 5-9.
31. Особенности острых кишечных инфекций, протекающих с синдромом обезвоживания / С. В. Халиуллина, В. А. Анохин, И. В. Николаева, Л. Х. Валиахметова // Практическая медицина. – 2013. – № 6 (75). – С. 133-139.
32. Острые кишечные инфекции в таблицах и схемах : учебно-методическое пособие / А. В. Горелов, А. А. Плоскирева, Т. А. Руженцова [и др.]. – Москва : Консалтинговая компания Юком, 2020. – 60 с. – ISBN 978-5-4480-0273-1.
33. Ось «легкие-кишечник» и COVID-инфекция / В. П. Новикова, А. И. Хавкин, А. В. Горелов, А. В. Полунина // Инфекционные болезни. – 2021. – Т. 19, № 1. – С. 91-96.
34. Патогенетические аспекты развития эксикоза при острых кишечных инфекциях у детей раннего возраста (обзор литературы) / В. А. Зарубина, О. В. Самодова, Н. В. Соловьева [и др.] // Патогенез. – 2019. – Т. 17, № 2. – С. 38-44.
35. Плоскирева, А. А. Тактика регидратационной терапии при острых кишечных инфекциях у детей / А. А. Плоскирева, А. В. Горелов // Лечащий врач. – 2017. – № 6. – С. 7.

36. Плотникова, Е. Ю. Диагностические нормы при исследовании органов пищеварения / Е. Ю. Плотникова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 256 с.
37. Поражения органов пищеварения при COVID-19 у детей / Л. А. Харитонов, И. М. Османов, А. А. Плоскирева [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – № 1 (185). – С. 53-66.
38. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации : методические рекомендации / ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. – Москва : [б. и.], 2019. – 112 с.
39. Самитова, Э. Р. Клинико-эпидемиологические особенности течения COVID-19 у детей в периоды подъема заболеваемости в Москве в 2020-2022 годы / Э. Р. Самитова // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2022. – Т. 21, № 5. – С. 38-48.
40. Синопальников, А. И. Пандемия COVID-19 – «пандемия» антибактериальной терапии / А. И. Синопальников // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2021. – Т. 23, № 1. – С. 5-15.
41. Усенко, Д. В. Острые кишечные инфекции у детей в практике педиатра: возможности диагностики и терапии / Д. В. Усенко, А. А. Плоскирева, А. В. Горелов // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 12-20.
42. Учайкин, В. Ф. Этиопатогенетическая терапия острых кишечных инфекций у детей на современном этапе / В. Ф. Учайкин, А. А. Новокшенов, Н. В. Соколова // Лечащий врач. – 2010. – № 1. – С. 7-13.
43. Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта у детей / В. П. Новикова, М. М. Гурова, Н. М. Богданова, С. В. Гречаный. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 360 с.
44. Халиуллина, С. В. Современные принципы диагностики и лечения острых кишечных инфекций у детей : специальность 14.01.08 «Педиатрия» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Халиуллина Светлана Викторовна. – Казань, 2016. – 328 с.

45. Халиуллина, С. В. Терапия острых кишечных инфекций у детей. Доказанная эффективность (обзор литературы) / С. В. Халиуллина, В. А. Анохин // Журнал инфектологии. – 2013. – Т. 5, № 4. – С. 5-13.
46. Этиологическая структура острых инфекционных диарей у детей и взрослых / С. В. Халиуллина, В. А. Анохин, И. А. Гутор, Г. Р. Хасанова // Практическая медицина. – 2012. – № 1 (56). – С. 13-15.
47. Этиологическая структура острых кишечных инфекций у пациентов, госпитализированных в инфекционных стационар / С. В. Халиуллина, В. А. Анохин, З. Т. Мухамердиева, Г. М. Курбанова // Практическая медицина. – 2019. – Т. 17, № 8. – С. 109-113.
48. Ющук, Н. Д. Инфекционные болезни : национальное руководство (краткое издание) / Н. Д. Ющук ; под редакцией Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 848 с.
49. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea / A. L. Shane, R. K. Mody, J. A. Crump [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2017. – Vol. 65, No 12. – Pp. e45-e80.
50. A clinical case definition for post COVID-19 condition in children and adolescents by expert consensus, 16 February 2023 // World Health Organization : website. – URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/366126/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-CA-Clinical-case-definition-2023.1-eng.pdf> (accessed: 28.02.2024).
51. A Retrospective Analysis of Clinical Features and Treatment of the Inflammatory Bowel Disease in China / S. Shao, M. Huang, H. Zhang [et al.] // Journal of Inflammation Research. – 2022. – Vol. 15. – Pp. 3587-3597.
52. A State-of-the-Art Scoping Review on SARS-CoV-2 in Sewage Focusing on the Potential of Wastewater Surveillance for the Monitoring of the COVID-19 Pandemic / G. Bonanno Ferraro, C. Veneri, P. Mancini [et al.] // Food and Environmental Virology. – 2022. – Vol. 14, No 4. – Pp. 315-354.
53. Abdominal Pain and Diffuse Colitis Following COVID-19 Infection: Report of a Case / R. S. Asil, S. Mahmoodi, A. Zamani [et al.] // International Journal of Surgery Case Reports. – 2021. – Vol. 88. – Pp. 106473.

54. ACE2 and angiotensin 1-7 are increased in a human model of cardiovascular hyporeactivity: pathophysiological implications / L. A. Calò, S. Schiavo, P. A. Davis [et al.] // *Journal of Nephrology*. – 2010. – Vol. 23, No 4. – Pp. 472-477.
55. ACE2 and Microbiota: Emerging Targets for Cardiopulmonary Disease Therapy / C. T. Cole-Jeffrey, M. Liu, M. J. Katovich [et al.] // *Journal of cardiovascular pharmacology*. – 2015. – Vol. 66, No 6. – Pp. 540-550.
56. ACE2 and vasoactive peptides: novel players in cardiovascular/renal remodeling and hypertension / E. Mendoza-Torres, A. Oyarzún, D. Mondaca-Ruff [et al.] // *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. – 2015. – Vol. 9, No 4. – Pp. 217-237.
57. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation / T. Hashimoto, T. Perlot, A. Rehman [et al.] // *Nature*. – 2012. – Vol. 487, No 7408. – Pp. 477-481.
58. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective / M. Farthing, M. A. Salam, G. Lindberg [et al.] // *Journal of Clinical Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 47, No 1. – Pp. 12-20.
59. Ahmed, F. U. Children at risk of developing dehydration from diarrhoea: a case-control study / F. U. Ahmed, E. Karim // *Journal of Tropical Pediatrics*. – 2002. – Vol. 48, No 5. – Pp. 259-263.
60. Al Sughaiyer, H. Diabetic Ketoacidosis in COVID-19 Patients: Clinical Characteristics and Outcomes – A Retrospective Study in a Single Tertiary Care Hospital, Dubai, United Arab Emirates / H. Al Sughaiyer, A. Al Haj, S. M. I. Abdulrahman // *Dubai Diabetes and Endocrinology Journal*. – 2023. – Vol. 29, No 2. – Pp. 107-115.
61. Alterations in Fecal Fungal Microbiome of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization until Discharge / T. Zuo, H. Zhan, F. Zhang [et al.] // *Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 159, No 4. – Pp. 1302-1310.e5.
62. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization / T. Zuo, F. Zhang, G. C. Y. Lui [et al.] // *Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 159, No 3. – Pp. 944-955.e8.

63. Are gastrointestinal symptoms associated with higher risk of Mortality in COVID-19 patients? A systematic review and meta-analysis / Y. Wang, Y. Li, Y. Zhang [et al.] // *BMC gastroenterology*. – 2022. – Vol. 22, No 1. – Pp. 106.
64. Atorvastatin attenuates TLR4-mediated NF-kappaB activation in a MyD88-dependent pathway / P. Chansrichavala, U. Chantharaksri, P. Sritara, S. C. Chaiyaroj // *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*. – 2009. – Vol. 27, No 1. – Pp. 49-57.
65. Bolia, R. Recognising the Gastrointestinal Manifestation of Pediatric Coronavirus Disease 2019 / R. Bolia, R. Ranjan, N. K. Bhat // *Indian Journal of Pediatrics*. – 2021. – Vol. 88, No 1. – Pp. 101-102.
66. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2 / J. Shang, Y. Wan, C. Luo [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2020. – Vol. 117, No 21. – Pp. 11727-11734.
67. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV / X. Ou, Y. Liu, X. Lei [et al.] // *Nature Communications*. – 2020. – Vol. 11. – Pp. 1620.
68. Children and COVID-19: State Data Report 16.04.20-11.05.23 // *American Academy of Pediatrics* : website. – URL: <https://downloads.aap.org/AAP/PDF/AAP%20COVID-19%20State%20Data%20Report%205.11.23%20FINAL.pdf> (accessed: 28.02.2024).
69. Clinical and Epidemiological Features of 46 Children <1 Year Old With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China: A Descriptive Study / X. Liu, J. Tang, R. Xie [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases*. – 2020. – Vol. 222, No 8. – Pp. 1293-1297.
70. Clinical and Evolutionary Features of SARS-CoV-2 Infection (COVID-19) in Children, a Romanian Perspective / G. Jugulete, D. Pacurar, M. L. Pavelescu [et al.] // *Children*. – 2022. – Vol. 9, No 9. – Pp. 1282.
71. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series / F.-X. Lescure, L. Bouadma, D. Nguyen [et al.] // *The Lancet. Infectious Diseases*. – 2020. – Vol. 20, No 6. – Pp. 697-706.

72. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China / D. Wang, B. Hu, C. Hu [et al.] // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323, No 11. – Pp. 1061-1069.
73. Clinical characteristics of 182 pediatric COVID-19 patients with different severities and allergic status / H. Du, X. Dong, J.-J. Zhang [et al.] // *Allergy*. – 2021. – Vol. 76, No 2. – Pp. 510-532.
74. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with COVID-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study / O. V. Swann, K. A. Holden, L. Turtle [et al.] // *The BMJ*. – 2020. – Vol. 370. – Pp. m3249.
75. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study / L. Pan, M. Mu, P. Yang [et al.] // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 115, No 5. – Pp. 766-773.
76. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study / X. Yang, Y. Yu, J. Xu [et al.] // *The Lancet. Respiratory Medicine*. – 2020. – Vol. 8, No 5. – Pp. 475-481.
77. Clinical manifestations of children and adolescents with COVID-19: report of the first 115 cases from Sabará Hospital Infantil / A. C. Rabha, F. I. de Oliveira, T. A. de Oliveira [et al.] // *Revista Paulista de Pediatria*. – 2020. – Vol. 39. – Pp. e2020305.
78. Colitis as the Main Presentation of COVID-19: A Case Report / V. O. Frič, V. Borzan, A. Borzan [et al.] // *Medicina*. – 2023. – Vol. 59, No 3. – Pp. 576.
79. Commentary: SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor / A. L. Z. Djomkam, C. O. Olwal, T. B. Sala, L. Paemka // *Frontiers in Oncology*. – 2020. – Vol. 10. – Pp. 1448.
80. Comparative study of the clinical characteristics and epidemiological trend of 244 COVID-19 infected children with or without GI symptoms / X.-L. Xiong, K. K.-Y. Wong, S.-Q. Chi [et al.] // *Gut*. – 2021. – Vol. 70, No 2. – Pp. 436-438.

81. Comparison of three tests for faecal calprotectin in children and young adults: a retrospective monocentric study / C. Prell, D. Nagel, F. Freudenberg [et al.] // *BMJ Open*. – 2014. – Vol. 4, No 5. – Pp. e004558.
82. Controlling the cytokine storm in severe bacterial diarrhoea with an oral Toll-like receptor 4 antagonist / D. Islam, E. Lombardini, N. Ruamsap [et al.] // *Immunology*. – 2016. – Vol. 147, No 2. – Pp. 178-189.
83. Coronavirus disease (COVID-19). Situation Report – 183 // World Health Organization : website. – URL: https://www.who.int/docs/default-source/wha-70-and-phe/20200721-covid-19-sitrep-183.pdf?sfvrsn=b3869b3_2 (accessed: 28.02.2024).
84. Coronavirus Disease 2019 in Children – United States, February 12–April 2, 2020 / CDC COVID-19 Response Team // *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. – 2020. – Vol. 69, No 14. – Pp. 422-426.
85. COVID-19 and diarrhea: putative mechanisms and management / R. T. Juthi, S. A. Sazed, M. Sarmin [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2023. – Vol. 126. – Pp. 125-131.
86. COVID-19 and Digestive System in Children: A Retrospective Study / M. Esmaeili Dooki, S. Mehrabani, H. Sorkhi [et al.] // *Archives of Iranian Medicine*. – 2020. – Vol. 23, No 11. – Pp. 782-786.
87. COVID-19 and Gastrointestinal Tract: From Pathophysiology to Clinical Manifestations / F. Vernia, H. Ashktorab, N. Cesaro [et al.] // *Medicina*. – 2023. – Vol. 59, No 10. – Pp. 1709.
88. COVID-19 and the digestive system: A comprehensive review / M.-K. Wang, H.-Y. Yue, J. Cai [et al.] // *World Journal of Clinical Cases*. – 2021. – Vol. 9, No 16. – Pp. 3796-3813.
89. COVID-19 and the liver / D. Jothimani, R. Venugopal, M. F. Abedin [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2020. – Vol. 73, No 5. – Pp. 1231-1240.
90. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis / P. Koehler, O. A. Cornely, B. W. Böttiger [et al.] // *Mycoses*. – 2020. – Vol. 63, No 6. – Pp. 528-534.
91. COVID-19 diagnosis by routine blood tests using machine learning / M. Kukar, G. Gunčar, T. Vovko [et al.] // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11. – Pp. 10738.

92. COVID-19 pandemic: Pathophysiology and manifestations from the gastrointestinal tract / M. Galanopoulos, F. Gkeros, A. Doukatas [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 26, No 31. – Pp. 4579-4588.
93. COVID-19 Pediatric Patients: Gastrointestinal Symptoms, Presentations, and Disparities by Race/Ethnicity in a Large, Multicenter US Study / Y. Ashktorab, A. Brim, A. Pizuorno [et al.] // *Gastroenterology*. – 2021. – Vol. 160, No 5. – Pp. 1842-1844.
94. COVID-19-associated diarrhea / K. Megyeri, Á. Dernovics, Z. I. I. Al-Luhaibi, A. Rosztóczy // *World Journal of Gastroenterology*. – 2021. – Vol. 27, No 23. – Pp. 3208-3222.
95. COVID-19-associated Pulmonary Aspergillosis / A. L. E. van Arkel, T. A. Rijpstra, H. N. A. Belderbos [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2020. – Vol. 202, No 1. – Pp. 132-135.
96. COVID-19-induced gastrointestinal autonomic dysfunction: A systematic review / R. Elbeltagi, M. Al-Beltagi, N. K. Saeed, A. S. Bediwy // *World Journal of Clinical Cases*. – 2023. – Vol. 11, No 22. – Pp. 5252-5272.
97. Dehydration is associated with production of organic osmolytes and predicts physical long-term symptoms after COVID-19: a multicenter cohort study / M. Hultström, M. Lipcsey, D. R. Morrison [et al.] // *Critical Care*. – 2022. – Vol. 26. – Pp. 322.
98. Detection of SARS-CoV-2 in the gastrointestinal tract among patients with negative nasopharyngeal COVID-19 testing prior to endoscopy / D. Yang, Y. B. Perbtani, J. Loeb [et al.] // *Endoscopy International Open*. – 2021. – Vol. 9, No 8. – Pp. E1276-E1282.
99. Diabetic ketoacidosis and COVID-19: what have we learned so far? / C. O. de Sá-Ferreira, C. H. M. da Costa, J. C. W. Guimarães [et al.] // *American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism*. – 2022. – Vol. 322, No 1. – Pp. E44-E53.
100. Diarrhea Is a Hallmark of Inflammation in Pediatric COVID-19 / M. Poeta, F. Nunziata, M. Del Bene [et al.] // *Viruses*. – 2022. – Vol. 14, No 12. – Pp. 2723.
101. Dickson, I. Organoids demonstrate gut infection by SARS-CoV-2 / I. Dickson // *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*. – 2020. – Vol. 17, No 7. – Pp. 383.
102. Digestive Symptoms in COVID-19 Patients With Mild Disease Severity: Clinical Presentation, Stool Viral RNA Testing, and Outcomes / C. Han, C. Duan, S. Zhang [et

- al.] // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 115, No 6. – Pp. 916-923.
103. Ding, Y. Clinical Characteristics of Children With COVID-19: A Meta-Analysis / Y. Ding, H. Yan, W. Guo // *Frontiers in Pediatrics*. – 2020. – Vol. 8. – Pp. 431.
104. Diosmectite inhibits the interaction between SARS-CoV-2 and human enterocytes by trapping viral particles, thereby preventing NF-kappaB activation and CXCL10 secretion / M. Poeta, V. Cioffi, V. Buccigrossi [et al.] // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11. – Pp. 21725.
105. Direct Evidence of Active SARS-CoV-2 Replication in the Intestine / Q. Qian, L. Fan, W. Liu [et al.] // *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. – 2021. – Vol. 73, No 3. – Pp. 361-366.
106. Duman, Y. The Effects of COVID-19 Infection Control Measures on the Frequency of Rotavirus and Enteric Adenovirus in Children / Y. Duman, Y. Yakupoğulları, A. Gündüz // *Journal of Pediatric Infection*. – 2022. – Vol. 16, No 3. – Pp. 153-157.
107. Duration of Respiratory and Gastrointestinal Viral Shedding in Children With SARS-CoV-2: A Systematic Review and Synthesis of Data / C. L. H. Xu, M. Raval, J. A. Schnall [et al.] // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. – 2020. – Vol. 39, No 9. – Pp. e249-e256.
108. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China / C. Qin, L. Zhou, Z. Hu [et al.] // *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. – 2020. – Vol. 71, No 15. – Pp. 762-768.
109. Early Experience of COVID-19 in a US Children's Hospital / M. K. Kainth, P. K. Goenka, K. A. Williamson [et al.] // *Pediatrics*. – 2020. – Vol. 146, No 4. – Pp. e2020003186.
110. Enteric fever and COVID-19 co-infection in a teenager returning from Pakistan / S. I. Ayoubzadeh, S. Isabel, E. A. Coomes, S. K. Morris // *Journal of Travel Medicine*. – 2021. – Vol. 28, No 3. – Pp. taab019.

111. Epidemiological and Clinical Characteristics of COVID-19 in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis / B. Li, S. Zhang, R. Zhang [et al.] // *Frontiers in Pediatrics*. – 2020. – Vol. 8. – Pp. 591-132.
112. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms / X. Jin, J.-S. Lian, J.-H. Hu [et al.] // *Gut*. – 2020. – Vol. 69, No 6. – Pp. 1002-1009.
113. ESPGHAN/ESPID Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: update 2014 / A. Guarino, S. Ashkenazi, D. Gendrel [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. – 2014. – Vol. 59, No 1. – Pp. 132-152.
114. Essential role of TMPRSS2 in SARS-CoV-2 infection in murine airways / N. Iwata-Yoshikawa, M. Kakizaki, N. Shiwa-Sudo [et al.] // *Nature Communications*. – 2022. – Vol. 13. – Pp. 6100.
115. Evaluation of lockdown effect on SARS-CoV-2 dynamics through viral genome quantification in waste water, Greater Paris, France, 5 March to 23 April 2020 / S. Wurtzer, V. Marechal, J. Mouchel [et al.] // *Eurosurveillance*. – 2020. – Vol. 25, No 50. – Pp. 2000776.
116. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2 / F. Xiao, M. Tang, X. Zheng [et al.] // *Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 158, No 6. – Pp. 1831-1833.e3.
117. Excretion of SARS-CoV-2 through faecal specimens / Y. Zhang, C. Chen, Y. Song [et al.] // *Emerging Microbes & Infections*. – Vol. 9, No 1. – Pp. 2501-2508.
118. Extrapulmonary manifestations of COVID-19 in children: a comprehensive review and pathophysiological considerations / P. A. Pousa, T. S. C. Mendonça, E. A. Oliveira, A. C. Simões-E-Silva // *Jornal De Pediatria*. – 2021. – Vol. 97, No 2. – Pp. 116-139.
119. Faecal calprotectin as a potential biomarker of disease severity in SARS-CoV-2 infection / N. O'Moráin, R. Stack, J. Doherty [et al.] // *The Journal of Infection*. – 2022. – Vol. 85, No 4. – Pp. 436-480.
120. Faecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19 / M. Effenberger, F. Grabherr, L. Mayr [et al.] // *Gut*. – 2020. – Vol. 69, No 8. – Pp. 1543-1544.

121. Fändriks, L. The angiotensin II type 2 receptor and the gastrointestinal tract / L. Fändriks // *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system*. – 2010. – Vol. 11, No 1. – Pp. 43-48.
122. Fändriks, L. The renin-angiotensin system and the gastrointestinal mucosa / L. Fändriks // *Acta Physiologica*. – 2011. – Vol. 201, No 1. – Pp. 157-167.
123. Features of COVID-19 in Children During the Omicron Wave Compared With Previous Waves in Madrid, Spain / A. Tagarro, O.-N. Coya, A. Pérez-Villena [et al.] // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. – 2022. – Vol. 41, No 5. – Pp. e249-e251.
124. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States / M. L. Holshue, C. DeBolt, S. Lindquist [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 382, No 10. – Pp. 929-936.
125. First detection of SARS-CoV-2 in untreated wastewaters in Italy / G. La Rosa, M. Iaconelli, P. Mancini [et al.] // *The Science of the Total Environment*. – 2020. – Vol. 736. – Pp. 139652.
126. Gastroenteritis in Children / S. Hartman, E. Brown, E. Loomis, H. A. Russell // *American Family Physician*. – 2019. – Vol. 99, No 3. – Pp. 159-165.
127. Gastroenterological and hepatic manifestations of patients with COVID-19, prevalence, mortality by country, and intensive care admission rate: systematic review and meta-analysis / M. Shehab, F. Alrashed, S. Shuaibi [et al.] // *BMJ Open Gastroenterology*. – 2021. – Vol. 8, No 1. – Pp. e000571.
128. Gastrointestinal coronavirus disease 2019: epidemiology, clinical features, pathogenesis, prevention, and management / S. Deidda, L. Tora, D. Firinu [et al.] // *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. – 2021. – Vol. 15, No 1. – Pp. 41-50.
129. Gastrointestinal involvement in children with SARS-COV-2 infection: An overview for the pediatrician / E. Chiappini, A. Licari, M. A. Motisi [et al.] // *Pediatric Allergy and Immunology*. – 2020. – Vol. 31, Suppl 26. – Pp. 92-95.
130. Gastrointestinal involvement in paediatric COVID-19 – from pathogenesis to clinical management: A comprehensive review / C. Calitri, I. Fumi, M. G. Ignaccolo [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2021. – Vol. 27, No 23. – Pp. 3303-3316.

131. Gastrointestinal manifestations and nutritional therapy during COVID-19 pandemic: a practical guide for pediatricians / J. Oba, W. B. de Carvalho, C. A. Silva, A. F. Delgado // *Einstein*. – 2020. – Vol. 18. – Pp. eRW5774.
132. Gastrointestinal manifestations in COVID-19 / J. C. Kariyawasam, U. Jayarajah, R. Riza [et al.] // *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. – 2021. – Vol. 115, No 12. – Pp. 1362-1388.
133. Gastrointestinal Manifestations of Pediatric Coronavirus Disease and Their Relationship with a Severe Clinical Course: A Systematic Review and Meta-analysis / R. Bolia, A. Dhanesh Goel, M. Badkur, V. Jain // *Journal of Tropical Pediatrics*. – 2021. – Vol. 67, No 2. – Pp. fmab051.
134. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis / K. S. Cheung, I. F. N. Hung, P. P. Y. Chan [et al.] // *Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 159, No 1. – Pp. 81-95.
135. Gastrointestinal Manifestations, Clinical Characteristics and Outcomes of COVID-19 in Adult and Pediatric Patients / T. Russo, A. Pizuorno, G. Oskrochi [et al.] // *SOJ microbiology & infectious diseases*. – 2021. – Vol. 8, No 1. – Pp. 109.
136. Gastrointestinal Pathology in Samples From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)–Positive Patients / M. Westerhoff, D. Jones, S. M. Hrycaj [et al.] // *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. – 2021. – Vol. 145, No 9. – Pp. 1062-1068.
137. Gastrointestinal Perspective of Coronavirus Disease 2019 in Children – An Updated Review / A. Assa, M. A. Benninga, O. Borrelli [et al.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 2021. – Vol. 73, No 3. – Pp. 299-305.
138. Gastrointestinal sequelae 90 days after discharge for COVID-19 / J. Weng, Y. Li, J. Li [et al.] // *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology*. – 2021. – Vol. 6, No 5. – Pp. 344-346.
139. Gastrointestinal symptoms and fecal nucleic acid testing of children with 2019 coronavirus disease: a systematic review and meta-analysis / J.-G. Wang, H.-R. Cui, H.-B. Tang, X.-L. Deng // *Scientific Reports*. – 2020. – Vol. 10, No 1. – Pp. 17846.

140. Gastrointestinal Symptoms as a Major Presentation Component of a Novel Multi-system Inflammatory Syndrome in Children That Is Related to Coronavirus Disease 2019: A Single Center Experience of 44 Cases / J. Miller, A. Cantor, P. Zachariah [et al.] // *Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 159, No 4. – Pp. 1571-1574.e2.
141. Gastrointestinal Symptoms in Severe COVID-19 Children / V. Giacomet, L. Barcellini, M. Stracuzzi [et al.] // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. – 2020. – Vol. 39, No 10. – Pp. e317-e320.
142. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection / L. Lin, X. Jiang, Z. Zhang [et al.] // *Gut*. – 2020. – Vol. 69, No 6. – Pp. 997-1001.
143. Gastrointestinal, hepatobiliary, and pancreatic manifestations of COVID-19 / K. P. Patel, P. A. Patel, R. R. Vunnam [et al.] // *Journal of Clinical Virology: The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. – 2020. – Vol. 128. – Pp. 104386.
144. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea / C. L. F. Walker, I. Rudan, L. Liu [et al.] // *Lancet*. – 2013. – Vol. 381, No 9875. – Pp. 1405-1416.
145. Global emerging Omicron variant of SARS-CoV-2: Impacts, challenges and strategies / K. Dhama, F. Nainu, A. Frediansyah [et al.] // *Journal of Infection and Public Health*. – 2023. – Vol. 16, No 1. – Pp. 4-14.
146. Gnotobiotic Rats Reveal that Gut Microbiota Regulates Colonic mRNA of Ace2, the Receptor for SARS-CoV-2 Infectivity / T. Yang, S. Chakraborty, P. Saha [et al.] // *Hypertension*. – 2020. – Vol. 76, No 1. – Pp. e1-e3.
147. Gu, J. COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission / J. Gu, B. Han, J. Wang // *Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 158, No 6. – Pp. 1518-1519.
148. Guidance for Restarting Inflammatory Bowel Disease Therapy in Patients Who Withheld Immunosuppressant Medications During COVID-19 / C. A. Siegel, B. Christensen, A. Kornbluth [et al.] // *Journal of Crohn's & Colitis*. – 2020. – Vol. 14, Suppl 3. – Pp. S769-S773.

149. Gut and airway microbiota dysbiosis and their role in COVID-19 and long-COVID / G. Ancona, L. Alagna, C. Alteri [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2023. – Vol. 14. – Pp. 1080043.
150. Gut fungal dysbiosis correlates with reduced efficacy of fecal microbiota transplantation in *Clostridium difficile* infection / T. Zuo, S. H. Wong, C. P. Cheung [et al.] // *Nature Communications*. – 2018. – Vol. 9, No 1. – Pp. 3663.
151. Gut microbiome alterations and gut barrier dysfunction are associated with host immune homeostasis in COVID-19 patients / Z. Sun, Z.-G. Song, C. Liu [et al.] // *BMC Medicine*. – 2022. – Vol. 20. – Pp. 24.
152. Henry, B. M. Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019 / B. M. Henry, G. Lippi, M. Plebani // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2020. – Vol. 58, No 7. – Pp. 1135-1138.
153. High Prevalence of Concurrent Gastrointestinal Manifestations in Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: Early Experience From California / G. Cholankeril, A. Podboy, V. I. Aivaliotis [et al.] // *Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 159, No 2. – Pp. 775-777.
154. Higher levels of bacterial DNA in serum associate with severe and fatal COVID-19 / N. Lunjani, W. C. Albrich, N. Suh [et al.] // *Allergy*. – 2022. – Vol. 77, No 4. – Pp. 1312-1314.
155. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series / B. T. Bradley, H. Maioli, R. Johnston [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 396, No 10247. – Pp. 320-332.
156. Hoffmann, M. A Multibasic Cleavage Site in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Is Essential for Infection of Human Lung Cells / M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Pöhlmann // *Molecular Cell*. – 2020. – Vol. 78, No 4. – Pp. 779.
157. Ileitis as the exclusive manifestation of COVID-19. The first reported case / E. Brunet, A. Casabella, S. Calzado, A. Villoria // *Gastroenterologia & Hepatologia*. – 2021. – Vol. 44, No 8. – Pp. 561-563.
158. Impact of the SARS-CoV-2 Pandemic on the Prevalence and Incidence of Gastrointestinal Viruses in Children up to Five Years Old: a Retrospective Cohort Study / A.

Maldonado-Barrueco, J. García-Rodríguez, J. Yániz-Ramírez [et al.] // *Microbiology Spectrum*. – 2022. – Vol. 10, No 3. – Pp. e0266921.

159. Increased human intestinal barrier permeability plasma biomarkers zonulin and FABP2 correlated with plasma LPS and altered gut microbiome in anxiety or depression / B. R. Stevens, R. Goel, K. Seungbum [et al.] // *Gut*. – 2018. – Vol. 67, No 8. – Pp. 1555-1557.

160. Inflammatory Bowel Disease Presenting With Concurrent COVID-19 Multisystem Inflammatory Syndrome / K. F. Sweeny, Y. J. Zhang, B. Crume [et al.] // *Pediatrics*. – 2021. – Vol. 147, No 4. – Pp. e2020027763.

161. Integrins $\alpha 1\beta 1$ and $\alpha 2\beta 1$ are receptors for the rotavirus enterotoxin / N.-S. Seo, C. Q.-Y. Zeng, J. M. Hyser [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2008. – Vol. 105, No 26. – Pp. 8811-8818.

162. Intestinal barrier dysfunction as a key driver of severe COVID-19 / E. P. Tsounis, C. Triantos, C. Konstantakis [et al.] // *World Journal of Virology*. – 2023. – Vol. 12, No 2. – Pp. 68-90.

163. Intestinal Host Response to SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Outcomes in Patients With Gastrointestinal Symptoms / A. E. Livanos, D. Jha, F. Cossarini [et al.] // *Gastroenterology*. – 2021. – Vol. 160, No 7. – Pp. 2435-2450.e34.

164. ISARIC COVID-19 Long term protocol & survey. Tier 1 Initial follow up survey // ISARIC Global COVID-19 Paediatric Follow-Up Working Group : website. – URL: <https://isaric.org/research/covid-19-clinical-research-resources/covid-19-long-term-follow-up-study-old/> (accessed: 28.02.2024).

165. ISARIC Global COVID-19 paediatric follow-up // ISARIC Global COVID-19 Paediatric Follow-Up Working Group : website. – URL: <https://isaric.org/research/covid-19-clinical-research-resources/paediatric-follow-up> (accessed: 28.02.2024).

166. Isolated Hyponatremic Dehydration in the Setting of COVID-19–Associated Gastroenteritis in a Toddler / M. Mahon, P. Tarshish, J. Gershel, N. D. Romo // *JPGN Reports*. – 2020. – Vol. 1, No 2. – Pp. e002.

167. Ito, K. Relative instantaneous reproduction number of Omicron SARS-CoV-2 variant with respect to the Delta variant in Denmark / K. Ito, C. Piantham, H. Nishiura // *Journal of Medical Virology*. – 2022. – Vol. 94, No 5. – Pp. 2265-2268.
168. Jaggi, P. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C): Changing Definitions and Epidemiology / P. Jaggi // *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. – 2023. – Vol. 12, No 3. – Pp. 163-164.
169. Jaijakul, S. Colitis as a Sole Presentation of SARS-CoV-2 Infection: Case Report / S. Jaijakul // *SN comprehensive clinical medicine*. – 2020. – Vol. 2, No 7. – Pp. 879-881.
170. Kosmidis, C. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis / C. Kosmidis, D. W. Denning // *Thorax*. – 2015. – Vol. 70, No 3. – Pp. 270-277.
171. Kuba, K. Angiotensin-converting enzyme 2 in lung diseases / K. Kuba, Y. Imai, J. M. Penninger // *Current Opinion in Pharmacology*. – 2006. – Vol. 6, No 3. – Pp. 271-276.
172. Lack of evidence for infectious SARS-CoV-2 in feces and sewage / S. Albert, A. Ruíz, J. Pemán [et al.] // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. – 2021. – Vol. 40, No 12. – Pp. 2665-2667.
173. Letko, M. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses / M. Letko, A. Marzi, V. Munster // *Nature Microbiology*. – 2020. – Vol. 5, No 4. – Pp. 562-569.
174. Limited Additive Diagnostic Impact of Isolated Gastrointestinal Involvement for the Triage of Children with Suspected COVID-19 / D. Caselli, C. Cafagno, D. Loconsole [et al.] // *Children*. – 2022. – Vol. 9, No 1. – Pp. 41.
175. Limited intestinal inflammation despite diarrhea, fecal viral RNA and SARS-CoV-2-specific IgA in patients with acute COVID-19 / G. J. Britton, A. Chen-Liaw, F. Cossarini [et al.] // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11, No 1. – Pp. 13308.
176. Lippi, G. COVID-19 and its long-term sequelae: what do we know in 2023? / G. Lippi, F. Sanchis-Gomar, B. M. Henry // *Polish Archives of Internal Medicine*. – 2023. – Vol. 133, No 4. – Pp. 16402.
177. Liu, L. Emerging study on the transmission of the Novel Coronavirus (COVID-19) from urban perspective: Evidence from China / L. Liu // *Cities*. – 2020. – Vol. 103. – Pp. 102759.

178. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations / H. E. Davis, L. McCorkell, J. M. Vogel, E. J. Topol // *Nature Reviews. Microbiology*. – 2023. – Vol. 21, No 3. – Pp. 133-146.
179. Lower Risk of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children With the Delta and Omicron Variants of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 / J. M. Cohen, M. J. Carter, C. R. Cheung [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2023. – Vol. 76, No 3. – Pp. e518-e521.
180. Main Clinical Features of COVID-19 and Potential Prognostic and Therapeutic Value of the Microbiota in SARS-CoV-2 Infections / Y. He, J. Wang, F. Li, Y. Shi // *Frontiers in Microbiology*. – 2020. – Vol. 11. – Pp. 1302.
181. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis / R. Mao, Y. Qiu, J.-S. He [et al.] // *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology*. – 2020. – Vol. 5, No 7. – Pp. 667-678.
182. Martins, M. M. Update on SARS-CoV-2 infection in children / M. M. Martins, A. Prata-Barbosa, A. J. L. A. da Cunha // *Paediatrics and International Child Health*. – 2021. – Vol. 41, No 1. – Pp. 56-64.
183. Matthai, J. Coronavirus Disease (COVID-19) and the Gastrointestinal System in Children / J. Matthai, N. Shanmugam, P. Sobhan // *Indian Pediatrics*. – 2020. – Vol. 57, No 6. – Pp. 533-535.
184. Mechanism and potential treatments for gastrointestinal dysfunction in patients with COVID-19 / Y. Yao, Z.-J. Liu, Y.-K. Zhang, H.-J. Sun // *World Journal of Gastroenterology*. – 2022. – Vol. 28, No 48. – Pp. 6811-6826.
185. Mechanism of Human Influenza Virus RNA Persistence and Virion Survival in Feces: Mucus Protects Virions From Acid and Digestive Juices / R. Hirose, T. Nakaya, Y. Naito [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases*. – 2017. – Vol. 216, No 1. – Pp. 105-109.
186. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells / C. B. Jackson, M. Farzan, B. Chen, H. Choe // *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*. – 2022. – Vol. 23, No 1. – Pp. 3-20.

187. Meta-analysis of 16S rRNA microbial data identified alterations of the gut microbiota in COVID-19 patients during the acute and recovery phases / X. Cheng, Y. Zhang, Y. Li [et al.] // *BMC Microbiology*. – 2022. – Vol. 22, No 1. – Pp. 274.
188. Mirabito Colafella, K. M. The renin-angiotensin-aldosterone system and its therapeutic targets / K. M. Mirabito Colafella, D. M. Bovée, A. H. J. Danser // *Experimental Eye Research*. – 2019. – Vol. 186. – Pp. 107680.
189. Modulation of Post-Antibiotic Bacterial Community Reassembly and Host Response by *Candida albicans* / J. R. Erb Downward, N. R. Falkowski, K. L. Mason [et al.] // *Scientific Reports*. – 2013. – Vol. 3. – Pp. 2191.
190. Multisystem inflammatory syndrome (MIS-C): a systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, treatment, and outcomes / M. O. Santos, L. C. Gonçalves, P. A. N. Silva [et al.] // *Jornal de Pediatria*. – 2021. – Vol. 98, No 4. – Pp. 338-349.
191. Multisystem inflammatory syndrome in children is driven by zonulin-dependent loss of gut mucosal barrier / L. M. Yonker, T. Gilboa, A. F. Ogata [et al.] // *The Journal of Clinical Investigation*. – 2021. – Vol. 131, No 14. – Pp. e149633.
192. Mutations derived from horseshoe bat ACE2 orthologs enhance ACE2-Fc neutralization of SARS-CoV-2 / H. Mou, B. D. Quinlan, H. Peng [et al.] // *PLoS Pathogens*. – 2021. – Vol. 17, No 4. – Pp. e1009501.
193. National Consensus for the Management of Acute Gastroenteritis in Jordanian Children: Consensus Recommendations Endorsed by the Jordanian Paediatric Society / M. Rawashdeh, B. Al-Zoubi, M. B. Aliwat [et al.] // *International Journal of Pediatrics*. – 2022. – Vol. 2022. – Pp. 1-11.
194. Necrotizing Enterocolitis-like Pneumatosis Intestinalis in an Infant With COVID-19 / S. C. Mehl, R. S. Whitlock, D. C. Marcano [et al.] // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. – 2021. – Vol. 40, No 2. – Pp. e85-e86.
195. Neil, J. A. The Intestinal Virome and Immunity / J. A. Neil, K. Cadwell // *Journal of immunology*. – 2018. – Vol. 201, No 6. – Pp. 1615-1624.
196. Neutrophil Extracellular Traps in Severe SARS-CoV-2 Infection: A Possible Impact of LPS and (1→3)-β-D-glucan in Blood from Gut Translocation / S. Saithong, N. Worasilchai, W. Saisorn [et al.] // *Cells*. – 2022. – Vol. 11, No 7. – Pp. 1103.

197. New-Onset Diabetes with Ketoacidosis Precipitated by COVID-19 in Children: A Report of Two Cases / N. Chekhlabi, A. Haoudar, N. Echcharii [et al.] // *Case Reports in Pediatrics*. – 2021. – Vol. 2021. – Pp. 5545258.
198. No sign of Rotavirus co-infection in COVID-19 patients with gastrointestinal symptoms / M. Zandi, S. Soltani, R. Sadooni [et al.] // *Malawi Medical Journal*. – 2023. – Vol. 35, No 1. – Pp. 27-30.
199. O’Ryan, M. G. Clinical Manifestations and Diagnosis of Rotavirus Infection / M. G. O’Ryan // *UpToDate* : website. – URL: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-rotavirus-infection#H3096970958> (accessed: 28.02.2024).
200. Obesity-Linked Gut Microbiome Dysbiosis Associated with Derangements in Gut Permeability and Intestinal Cellular Homeostasis Independent of Diet / R. Nagpal, T. M. Newman, S. Wang [et al.] // *Journal of Diabetes Research*. – 2018. – Vol. 2018. – Pp. 3462092.
201. Omatola, C. A. Rotaviruses: From Pathogenesis to Disease Control—A Critical Review / C. A. Omatola, A. O. Olaniran // *Viruses*. – 2022. – Vol. 14, No 5. – Pp. 875.
202. Oran, D. P. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic / D. P. Oran, E. J. Topol // *Annals of Internal Medicine*. – 2021. – Vol. 174, No 5. – Pp. 655-662.
203. Paediatric hospitalisations due to COVID-19 during the first SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) variant wave in South Africa: a multicentre observational study / J. Cloete, A. Kruger, M. Masha [et al.] // *The Lancet. Child & Adolescent Health*. – 2022. – Vol. 6, No 5. – Pp. 294-302.
204. Palladino, M. Complete blood count alterations in COVID-19 patients: A narrative review / M. Palladino // *Biochemia Medica*. – 2021. – Vol. 31, No 3. – Pp. 030501.
205. Parri, N. Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy / N. Parri, M. Lenge, D. Buonsenso // *The New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 383, No 2. – Pp. 187-190.

206. Pegoraro, F. Gastrointestinal, hepatic and pancreatic manifestations of COVID-19 in children / F. Pegoraro, S. Trapani, G. Indolfi // *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. – 2022. – Vol. 46, No 4. – Pp. 101818.
207. Plasma Markers of Disrupted Gut Permeability in Severe COVID-19 Patients / L. B. Giron, H. Dweep, X. Yin [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2021. – Vol. 12. – Pp. 686240.
208. Plasma Microbiome in COVID-19 Subjects: An Indicator of Gut Barrier Defects and Dysbiosis / R. Prasad, M. J. Patton, J. L. Floyd [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23, No 16. – Pp. 9141.
209. Potential intestinal infection and faecal–oral transmission of SARS-CoV-2 / M. Guo, W. Tao, R. A. Flavell, S. Zhu // *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*. – 2021. – Vol. 18, No 4. – Pp. 269-283.
210. Predicting norovirus and rotavirus resurgence in the United States following the COVID-19 pandemic: a mathematical modelling study / B. L. Lappe, M. E. Wikswa, A. K. Kambhampati [et al.] // *BMC Infectious Diseases*. – 2023. – Vol. 23. – Pp. 254.
211. Presence of diarrhea associated with better outcomes in patients with COVID-19 - A prospective evaluation / S. Singh, J. Samanta, V. Suri [et al.] // *Indian Journal of Medical Microbiology*. – 2022. – Vol. 40, No 3. – Pp. 404-408.
212. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19 / Y. Bai, L. Yao, T. Wei [et al.] // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323, No 14. – Pp. 1406-1407.
213. Prevalence and Impact of Gastrointestinal Manifestations in COVID-19 Patients: A Systematic Review / B. Hossain, F. Malik, A. Khan [et al.] // *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*. – 2023. – Vol. 13, No 3. – Pp. 39-54.
214. Prevalence and Mortality of COVID-19 Patients With Gastrointestinal Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis / R. Tariq, S. Saha, F. Furqan [et al.] // *Mayo Clinic Proceedings*. – 2020. – Vol. 95, No 8. – Pp. 1632-1648.
215. Prevalence of Diarrhea and its Relation with Severity of the Disease among Covid-19 Positive Patient in a Selected Covid Dedicated Hospital / M. Akhter, S. Rahim, R. Bhuiyan [et al.] // *Mymensingh medical journal*. – 2023. – Vol. 32, No 4. – Pp. 1178-1183.

216. Prevalence of putative invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with COVID-19 / A. Alanio, S. Dellièrè, S. Fodil [et al.] // *The Lancet. Respiratory Medicine*. – 2020. – Vol. 8, No 6. – Pp. e48-e49.
217. Prolonged Impairment of Short-Chain Fatty Acid and L-Isoleucine Biosynthesis in Gut Microbiome in Patients With COVID-19 / F. Zhang, Y. Wan, T. Zuo [et al.] // *Gastroenterology*. – 2022. – Vol. 162, No 2. – Pp. 548-561.e4.
218. Prolonged Persistence of SARS-CoV-2 RNA in Body Fluids / J. Sun, J. Xiao, R. Sun et al.] // *Emerging Infectious Diseases*. – 2020. – Vol. 26, No 8. – Pp. 1834-1838.
219. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples / Y. Wu, C. Guo, L. Tang [et al.] // *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology*. – 2020. – Vol. 5, No 5. – Pp. 434-435.
220. Ramasamy, S. Critical Determinants of Cytokine Storm and Type I Interferon Response in COVID-19 Pathogenesis / S. Ramasamy, S. Subbian // *Clinical Microbiology Reviews*. – 2021. – Vol. 34, No 3. – Pp. e00299-20.
221. Ramli, F. F. The Potential Use of Ebselen in Treatment-Resistant Depression / F. F. Ramli, P. J. Cowen, B. R. Godlewska // *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*. – 2022. – Vol. 15, No 4. – Pp. 485.
222. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus / Y. Wan, J. Shang, R. Graham [et al.] // *Journal of Virology*. – 2020. – Vol. 94, No 7. – Pp. e00127-20.
223. Relative Abundance of SARS-CoV-2 Entry Genes in the Enterocytes of the Lower Gastrointestinal Tract / J. J. Lee, S. Kopetz, E. Vilar [et al.] // *Genes*. – 2020. – Vol. 11, No 6. – Pp. 645.
224. Relative Reproduction Number of SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) Compared with Delta Variant in South Africa / H. Nishiura, K. Ito, A. Anzai [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – Vol. 11, No 1. – Pp. 30.
225. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission / Y. Tian, L. Rong, W. Nian, Y. He // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2020. – Vol. 51, No 9. – Pp. 843-851.

226. Review article: short chain fatty acids as potential therapeutic agents in human gastrointestinal and inflammatory disorders / P. A. Gill, M. C. van Zelm, J. G. Muir, P. R. Gibson // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2018. – Vol. 48, No 1. – Pp. 15-34.
227. Review article: the pathophysiological roles of the renin-angiotensin system in the gastrointestinal tract / M. Garg, P. W. Angus, L. M. Burrell [et al.] // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2012. – Vol. 35, No 4. – Pp. 414-428.
228. Ridgway, J. P. Prolonged shedding of severe acute respiratory coronavirus virus 2 (SARS-CoV-2) RNA among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) / J. P. Ridgway, N. S. Shah, A. A. Robicsek // *Infection Control and Hospital Epidemiology*. – 2020. – Vol. 41, No 10. – Pp. 1235-1236.
229. Risks of Adverse Outcomes for Hospitalized COVID-19 Patients during the Four Waves in Brazil According to SARS-CoV-2 Variants, Age Group, and Vaccine Status / N. S. Hojo-Souza, W. Jassat, D. L. Guidoni, F. S. H. de Souza // *Viruses*. – 2023. – Vol. 15, No 10. – Pp. 1997.
230. Röckert Tjernberg, A. Coronavirus disease 2019 and gastrointestinal disorders in children / A. Röckert Tjernberg, P. Malmberg, K. Mårild // *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. – 2023. – Vol. 16. – Pp. 17562848231177612.
231. Rotavirus A during the COVID-19 Pandemic in Brazil, 2020–2022: Emergence of G6P[8] Genotype / M. B. Gutierrez, R. M. S. de Assis, J. da S. R. de Andrade [et al.] // *Viruses*. – 2023. – Vol. 15, No 8. – Pp. 1619.
232. Rotavirus Disrupts Calcium Homeostasis by NSP4 Viroporin Activity / J. M. Hyser, M. R. Collinson-Pautz, B. Utama, M. K. Estes // *mBio*. – 2010. – Vol. 1, No 5. – Pp. e00265-10.
233. *Saccharomyces boulardii*, a yeast probiotic, inhibits gut motility through upregulating intestinal serotonin transporter and modulating gut microbiota / Y. Gu, C. Wang, X. Qin [et al.] // *Pharmacological Research*. – 2022. – Vol. 181. – Pp. 106291.
234. Saif, L. J. Comparative Pathogenesis of Bovine and Porcine Respiratory Coronaviruses in the Animal Host Species and SARS-CoV-2 in Humans / L. J. Saif, K. Jung // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2020. – Vol. 58, No 8. – Pp. e01355-20.

235. SARS-CoV-2 and the Gastrointestinal Tract in Children / M. G. Puoti, A. Rybak, F. Kiparissi [et al.] // *Frontiers in Pediatrics*. – 2021. – Vol. 9. – Pp. 617980.
236. SARS-CoV-2 causes secretory diarrhea with an enterotoxin-like mechanism, which is reduced by diosmectite / M. Poeta, V. Cioffi, V. Buccigrossi [et al.] // *Heliyon*. – 2022. – Vol. 8, No 8. – Pp. e10246.
237. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor / M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Schroeder [et al.] // *Cell*. – 2020. – Vol. 181, No 2. – Pp. 271-280.e8.
238. SARS-CoV-2 Gastrointestinal Infection Causing Hemorrhagic Colitis: Implications for Detection and Transmission of COVID-19 Disease / A. Carvalho, R. Alqusairi, A. Adams [et al.] // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 115, No 6. – Pp. 942-946.
239. SARS-CoV-2 in sewer systems and connected facilities / M. C. Collivignarelli, C. Collivignarelli, M. Carnevale Miino [et al.] // *Process Safety and Environmental Protection*. – 2020. – Vol. 143. – Pp. 196-203.
240. SARS-CoV-2 Induces a More Robust Innate Immune Response and Replicates Less Efficiently Than SARS-CoV in the Human Intestines: An Ex Vivo Study With Implications on Pathogenesis of COVID-19 / H. Chu, J. F.-W. Chan, Y. Wang [et al.] // *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*. – 2020. – Vol. 11, No 3. – Pp. 771-781.
241. SARS-CoV-2 infection and persistence in the human body and brain at autopsy / S. R. Stein, S. C. Ramelli, A. Grazioli [et al.] // *Nature*. – 2022. – Vol. 612, No 7941. – Pp. 758-763.
242. SARS-CoV-2 Infection in Children / X. Lu, L. Zhang, H. Du [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 382, No 17. – Pp. 1663-1665.
243. SARS-CoV-2 infection in children and implications for vaccination / J. Nathanielsz, Z. Q. Toh, L. A. H. Do [et al.] // *Pediatric Research*. – 2023. – Vol. 93, No 5. – Pp. 1177-1187.

244. SARS-CoV-2 Infection in Venezuelan Pediatric Patients – A Single Center Prospective Observational Study / F. I. Crespo, S. J. Mayora, J. B. De Sanctis [et al.] // *Bio-medicines*. – 2023. – Vol. 11, No 5. – Pp. 1409.
245. SARS-CoV-2 Omicron variant shows less efficient replication and fusion activity when compared with Delta variant in TMPRSS2-expressed cells / H. Zhao, L. Lu, Z. Peng [et al.] // *Emerging Microbes & Infections*. – 2022. – Vol. 11, No 1. – Pp. 277-283.
246. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes / M. M. Lamers, J. Beumer, J. van der Vaart [et al.] // *Science*. – 2020. – Vol. 369, No 6499. – Pp. 50-54.
247. SARS-CoV-2 receptor ACE2 gene expression in small intestine correlates with age / R. N. Vuille-Dit-Bille, K. W. Liechty, F. Verrey, L. C. Guglielmetti // *Amino Acids*. – 2020. – Vol. 52, No 6-7. – Pp. 1063-1065.
248. SARS-CoV-2 RNA screening in routine pathology specimens / S. von Stillfried, S. Villwock, R. D. Bülow [et al.] // *Microbial Biotechnology*. – 2021. – Vol. 14, No 4. – Pp. 1627-1641.
249. SARS-CoV-2 variants are associated with different clinical courses in children with MIS-C / A. F. Moreno Rojas, E. Bainto, H. Harvey [et al.] // *World journal of pediatrics*. – 2024. – Vol. 20, No 2. – Pp. 143-152.
250. Scholkmann, F. COVID-19, post-acute COVID-19 syndrome (PACS, “long COVID”) and post-COVID-19 vaccination syndrome (PCVS, “post-COVIDvac-syndrome”): Similarities and differences / F. Scholkmann, C.-A. May // *Pathology, Research and Practice*. – 2023. – Vol. 246. – Pp. 154497.
251. Seasonal trends in COVID-19 cases, hospitalizations, and mortality in the United States and Europe / T. L. Wiemken, F. Khan, L. Puzniak [et al.] // *Scientific Reports*. – 2023. – Vol. 13, No 1. – Pp. 3886.
252. Severe respiratory SARS-CoV2 infection: Does ACE2 receptor matter? / F. Perrotta, M. G. Matera, M. Cazzola, A. Bianco // *Respiratory Medicine*. – 2020. – Vol. 168. – Pp. 105996.
253. Severity and Incidence of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During 3 SARS-CoV-2 Pandemic Waves in Israel / N. Levy, J. H. Koppel, O. Kaplan [et al.] // *JAMA*. – 2022. – Vol. 327, No 24. – Pp. 2452-2454.

254. Small intestinal bacterial overgrowth and intestinal permeability / E. C. Lauritano, V. Valenza, L. Sparano [et al.] // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 45, No 9. – Pp. 1131-1132.
255. Somers, M. J. Clinical assessment and diagnosis of hypovolemia (dehydration) in children / M. J. Somers // *UpToDate* : website. – URL: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-assessment-and-diagnosis-of-hypovolemia-dehydration-in-children> (accessed: 28.02.2024).
256. Structural insights into SARS-CoV-2 proteins / R. Arya, S. Kumari, B. Pandey [et al.] // *Journal of Molecular Biology*. – 2021. – Vol. 433, No 2. – Pp. 166725.
257. Temporal landscape of human gut RNA and DNA virome in SARS-CoV-2 infection and severity / T. Zuo, Q. Liu, F. Zhang [et al.] // *Microbiome*. – 2021. – Vol. 9. – Pp. 91.
258. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2 / L. Chen, X. Li, M. Chen [et al.] // *Cardiovascular Research*. – 2020. – Vol. 116, No 6. – Pp. 1097-1100.
259. The changing epidemiology of PIMS-TS across COVID-19 waves: prospective national surveillance, January 2021 to July 2022, England / J. Shingleton, H. Williams, G. Oligbu [et al.] // *The Journal of Infection*. – 2022. – Vol. 85, No 6. – Pp. 702-769.
260. The changing pattern of enteric pathogen infections in China during the COVID-19 pandemic: a nation-wide observational study / L.-P. Wang, J.-Y. Han, S.-X. Zhou [et al.] // *The Lancet Regional Health – Western Pacific*. – 2021. – Vol. 16. – Pp. 100268.
261. The epidemic of 2019-novel-coronavirus (2019-nCoV) pneumonia and insights for emerging infectious diseases in the future / J.-Y. Li, Z. You, Q. Wang [et al.] // *Microbes and Infection*. – 2020. – Vol. 22, No 2. – Pp. 80-85.
262. The Interplay of Renin-Angiotensin System and Toll-Like Receptor 4 in the Inflammation of Diabetic Nephropathy / Q. Feng, D. Liu, Y. Lu, Z. Liu // *Journal of Immunology Research*. – 2020. – Vol. 2020. – Pp. 6193407.
263. The mechanism and treatment of gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19 / Q. Ye, B. Wang, T. Zhang [et al.] // *American Journal of Physiology – Gastrointestinal and Liver Physiology*. – 2020. – Vol. 319, No 2. – Pp. G245-G252.

264. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status / Y.-R. Guo, Q.-D. Cao, Z.-S. Hong [et al.] // *Military Medical Research*. – 2020. – Vol. 7. – Pp. 11.
265. The protein expression profile of ACE2 in human tissues / F. Hikmet, L. Méar, Å. Edvinsson [et al.] // *Molecular Systems Biology*. – 2020. – Vol. 16, No 7. – Pp. e9610.
266. The Serotonin Neurotransmitter Modulates Virulence of Enteric Pathogens / A. Kumar, R. M. Russell, R. Pifer [et al.] // *Cell Host & Microbe*. – 2020. – Vol. 28, No 1. – Pp. 41-53.e8.
267. TMPRSS2 and TMPRSS4 promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes / R. Zang, M. F. Gomez Castro, B. T. McCune [et al.] // *Science Immunology*. – 2020. – Vol. 5, No 47. – Pp. eabc3582.
268. TMPRSS2 Is Essential for SARS-CoV-2 Beta and Omicron Infection / K. Metzdorf, H. Jacobsen, M. C. Greweling-Pils [et al.] // *Viruses*. – 2023. – Vol. 15, No 2. – Pp. 271.
269. Tracking of hCoV-19 Variants // The GISAID Data Science : website. – URL: <https://gisaid.org/hcov19-variants/> (accessed: 28.02.2024).
270. Ulcerative colitis after SARS-CoV-2 infection / S. Kartsoli, S. Vrakas, D. Kalamoiris [et al.] // *Autopsy & Case Reports*. – 2022. – Vol. 12. – Pp. e2021378.
271. Updated Approaches against SARS-CoV-2 / H. Li, Y. Zhou, M. Zhang [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2020. – Vol. 64, No 6. – Pp. e00483-20.
272. Updated working definitions and primary actions for SARS-CoV-2 variants // World Health Organization : website. – URL: <https://www.who.int/publications/m/item/updated-working-definitions-and-primary-actions-for--sars-cov-2-variants> (accessed: 28.02.2024).
273. Ürkmez, F. Y. Salmonella Bacteremia Accompanying COVID-19: The First Salmonella Co-Infection in the World Unrelated to Pakistan / F. Y. Ürkmez, T. Atalay // *Mikrobiyoloji Bulteni*. – 2022. – Vol. 56, No 2. – Pp. 357-364.
274. Viable SARS-CoV-2 in various specimens from COVID-19 patients / H. W. Jeong, S.-M. Kim, H.-S. Kim [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2020. – Vol. 26, No 11. – Pp. 1520-1524.

275. Villapol, S. Gastrointestinal symptoms associated with COVID-19: impact on the gut microbiome / S. Villapol // *Translational Research*. – 2020. – Vol. 226. – Pp. 57-69.
276. Villapol, S. Neuroprotective effects of angiotensin receptor blockers / S. Villapol, J. M. Saavedra // *American Journal of Hypertension*. – 2015. – Vol. 28, No 3. – Pp. 289-299.
277. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019 / R. Wölfel, V. M. Corman, W. Guggemos [et al.] // *Nature*. – 2020. – Vol. 581, No 7809. – Pp. 465-469.
278. Zhang, C. Liver injury in COVID-19: management and challenges / C. Zhang, L. Shi, F.-S. Wang // *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology*. – 2020. – Vol. 5, No 5. – Pp. 428-430.
279. Zimmermann, P. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children / P. Zimmermann, N. Curtis // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. – 2020. – Vol. 39, No 5. – Pp. 355-368.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Таблица 1 - Патогенетические механизмы формирования диарейного синдрома при COVID-19.....	25
Таблица 2 - Клинические особенности COVID-19, протекающего с поражением ЖКТ	33
Таблица 3 - Пояснения к расчету выборки пациентов, необходимой для выявления клинических особенностей поражения ЖКТ, ассоциированных с SARS-CoV-2 у детей, госпитализированных в инфекционный стационар	48
Таблица 4 - Характеристика выбранных групп и дизайна проведенных исследований	51
Рисунок 1 - Этиология диарейного синдрома у детей, госпитализированных с диагнозом «COVID-19», N=224 (данные приведены в абсолютных значениях) ...	62
Таблица 5 - Возрастной состав пациентов, госпитализированных в стационар с клиникой ОКИ, обусловленной инфицированием SARS-CoV-2, N=123.....	64
Таблица 6 - Основные характеристики эпидемиологического анамнеза и анамнеза жизни обследованных в зависимости от возраста, N=123.....	64
Таблица 7 - Клинические проявления моно- и сочетанных вариантов инфекции (симптомы поражения ЖКТ рассматриваются отдельно), N=123.....	65
Таблица 8 - Выраженность лихорадки у больных, госпитализированных с COVID-19, сопровождавшимся диарейным синдромом, N=123	69
Рисунок 2 - Средние значения подъема температуры тела (представлена медиана) у пациентов с различными клиническими вариантами COVID-19 за первые 5 дней госпитализации.....	70
Таблица 9 - Симптомы поражения ЖКТ у больных COVID-19 в разных возрастных группах, N=123	71
Рисунок 3 - Клиническая характеристика COVID-19 у детей в динамике. Представлены данные (в %) за средний срок госпитализации, N=123	73

Таблица 10 - Лабораторные показатели пациентов, госпитализированных в стационар с диагнозом COVID-19, проявляющимся в т.ч. симптомами поражения ЖКТ (представлены только результаты с отклонениями от нормы), N=123	75
Таблица 11 - Клинические характеристики пациентов с COVID-19 и рота-/норовирусными инфекциями	79
Рисунок 4 - Средняя частота эпизодов жидкого стула (Ме) у пациентов в сравниваемых группах в зависимости от дня болезни (* отмечены статистически значимые различия).	82
Рисунок 5 - Доля (в %) детей со рвотой в сравниваемых группах в зависимости от дня болезни (* отмечены статистически значимые различия).....	83
Рисунок 6 - Доля (в %) детей с различным уровнем поражения ЖКТ (топика) в сравниваемых группах. Статистически значимые различия выявили по всем признакам, за исключением «гастроэнтероколита»	84
Таблица 12 - Результаты рутинных лабораторных исследований пациентов с COVID-19 и рота-/норовирусными инфекциями.....	85
Таблица 13 - Взаимосвязь между изучаемыми показателями и причиной, вызвавшей заболевание (представлена только статистически значимая корреляция).....	86
Таблица 14 - Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления показателя "Диагноз (COVID-19 и не-COVID-19 гастроэнтерит)"	87
Рисунок 7 - Оценки отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых предикторов показателя "Диагноз (COVID-19 (справа от единицы) и не-COVID-19 гастроэнтерит (слева от единицы))"	88
Рисунок 8 - ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности показателя "Диагноз (COVID-19 и не-COVID-19 гастроэнтерит)" от значения логистической функции P.....	89
Таблица 15 - Сравнительная клиническая характеристика пациентов с колитами, обусловленными SARS-CoV-2 и бактериальными возбудителями.....	92

Таблица 16 - Сравнительная характеристика результатов лабораторного обследования пациентов.....	95
Таблица 17 - Взаимосвязь между изучаемыми показателями и причиной, вызвавшей заболевание (представлена только статистически значимая корреляция).....	96
Таблица 18 - Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления показателя "Диагноз (COVID-19 и не-COVID-19 энтероколит)"	97
Рисунок 9 - Оценки отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых предикторов показателя "Диагноз (COVID-19 (справа от единицы) и не-COVID-19 энтероколит (слева от единицы))"	97
Рисунок 10 - ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности показателя "Диагноз (COVID-19 и не-COVID-19 энтероколит)" от значения логистической функции P.....	98
Таблица 19 - Результаты дополнительных лабораторных исследований фекалий и копроцитограммы у пациентов с COVID-19 и рота-/норовирусными инфекциями для определения механизма развития диареи	100
Рисунок 11 - Характеристика микробиоценоза кишечника у пациентов в зависимости от этиологии заболевания (в абсолютных значениях, в каждой группе N=40).....	103
Таблица 20 – Клиническая характеристика COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями у детей на момент включения в исследование (n=40)	105
Таблица 21 – Частота регистрации и продолжительность основных симптомов поражения ЖКТ у детей с COVID-19, получавших разные схемы терапии (n=40)	105
Рисунок 12 - Доля детей (в %) с положительным результатом обследования на выделение РНК SARS-CoV-2 со стулом (N=60).....	107
Рисунок 13 - Возрастная структура детей (в %), выделяющих РНК SARS-CoV-2 со стулом	108

Таблица 22 - Субъективная оценка состояния пациента по адаптированной анкете ISARIC (в баллах).....	109
Рисунок 14 - Частота регистрации отдельных симптомов в период наблюдения после выписки из стационара (N=36). Данные представлены в абсолютных значениях.....	110
Рисунок 15 - Симптомы после перенесенного COVID-19 в период наблюдения (до 28 дней) после выписки из стационара (N=36). Данные представлены в абсолютных значениях.	111

ПРИЛОЖЕНИЕ 1. Калькулятор вероятности обнаружения COVID-19 у детей с клиническими проявлениями гастроэнтерита

Ссылка на интернет-ресурс с доступом к калькулятору: <https://fluctio.ru/calc/calc-covid-gastro.html>

Калькулятор вероятности обнаружения COVID-19 у детей с клиническими проявлениями гастроэнтерита

Кашель у пациента (0-нет, 1-есть):	<input type="text" value="0"/>
Частота рвоты (раз/за сутки):	<input type="text" value="0"/>
Метеоризм (вздутие живота. 0-нет, 1-есть):	<input type="text" value="0"/>
Максимальная частота эпизодов жидкого стула (раз/сут):	<input type="text" value="0"/>
СОЭ (мм/час):	<input type="text" value="0.0"/>
Наличие дегидратации 1 степени (0-нет, 1-есть)	<input type="text" value="0"/>
Наличие дегидратации 2-3 степени (0-нет, 1-есть)	<input type="text" value="0"/>
Лимфопения в ОАК (0-нет, 1-есть)	<input type="text" value="0"/>
Лимфоциты в ОАК в пределах нормальных значений (0-нет, 1-есть)	<input type="text" value="0"/>
Форма тяжести заболевания (0-легкая, 1-среднетяжелая/тяжелая)	<input type="text" value="0"/>

Результат (%):

ПРИЛОЖЕНИЕ 2. Калькулятор вероятности обнаружения COVID-19 у детей с клиническими проявлениями энтероколита

Ссылка на интернет-ресурс с доступом к калькулятору: <https://fluctio.ru/calc/calc-covid-kolit.html>

Калькулятор вероятности обнаружения COVID-19 у детей с клиническими проявлениями энтероколита

Клинически значимая сопутствующая патология (0-нет, 1-есть):	<input type="text" value="0"/>
Дегидратация (0-нет, 1-есть):	<input type="text" value="0"/>
Обнаружение крови в стуле (гемоколит) (0-нет, 1-есть):	<input type="text" value="0"/>
Частота жидкого стула (раз/сут):	<input type="text" value="0"/>
	<input type="button" value="Вычислить"/>
Результат (%):	<input type="text"/>

ПРИЛОЖЕНИЕ 3. Анкета на базе опросника ISARIC

№ _____ Возраст _____ Дата опроса _____

Дата заболевания _____ Дата госпитализации _____
Дата выписки _____

1. Были ли вы повторно госпитализированы после перенесенного острого COVID-19?

1) Да
2) Нет
Если да, то сколько раз: [_____] Если да, укажите причину:

2. Вы чувствуете себя полностью излечившимся от COVID-19?

1) Совершенно не согласен
2) Не согласен
3) Не уверен
4) Согласен
5) Полностью согласен

3. Наблюдалась ли лихорадка в последнее время?

1) да 2) нет 3) не уверен

4. Если да, то когда у пациента в последний раз наблюдалась лихорадка?

1) в течение последних 7 дней
2) от 1 до 2 недель назад
3) от 2 до 4 недель назад

5. В чем причина последних эпизодов лихорадки?

- 1) COVID-19
- 2) Другие респираторные инфекции
- 3) Острая кишечная инфекция
- 4) Инфекция мочевыводящих путей
- 5) Другое: указать: _____
- 6) Неизвестно
- 7) Отказывается сообщить

6. Наблюдались ли у ребенка какие-либо новые симптомы в течение последних семи дней? (которые не наблюдались до начала болезни COVID-19)
_____**7. Оцените самостоятельно свое здоровье от 0 до 5 - _____**

- 5 означает лучшее здоровье, которое вы можете себе представить.

- 0 означает худшее здоровье, которое вы можете себе представить.

8. Наблюдается ли ПОСЛЕ COVID-19:

Снижение слуха / зрения / нарушения координации / речи / походки / трудности с концентрацией / запоминанием / пониманием обращенной речи / повышенная возбудимость, капризность / вялость

9. Наблюдалось ли ДО COVID-19

Снижение слуха / зрения / нарушения координации / речи / походки / трудности с концентрацией / запоминанием / пониманием обращенной речи / повышенная возбудимость, капризность / вялость

10. Отметьте субъективное ощущение вялости/слабости спустя 1 мес. после перенесенной инфекции, где 0 – полное отсутствие вялости, 10 – слабость настолько сильная, насколько можно представить _____**11. Наблюдались ли у ребенка какие-либо симптомы (кашель, жидкий стул, сыпь на теле) спустя 28 дней после выздоровления?**
